

**Министерство здравоохранения Украины
Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия»**



«Утверждено»
на заседании №1 кафедры онкологии
Заведующий кафедрой
д.м.н., профессор Баштан В.П.

«___» _____ 2018 г.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ
ВО ВРЕМЯ ПОДГОТОВКИ К ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗАНЯТИЮ**

Учебная дисциплина	Онкология
Модуль №	I
Содержательный модуль №	3
Тема занятия	ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ
Курс	V
Факультет	<i>Медицинский №1, №2</i>

Полтава - 2018

Тема: ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

1. Актуальность темы.

В последние годы заболеваемость раком мочевых органов значительно возросла. Рост заболеваемости продолжается. В Украине заболеваемость раком мочевых органов составляет от 2 до 6% среди всех злокачественных опухолей. Количество заболеваний среди мужчин вдвое-втрое выше, чем у женщин. Чаще болеют люди в возрасте 40-60 лет, хотя, как уже отмечалось, болезнь имеет тенденцию к омоложению.

2. Конкретные учебные цели занятия.

Знать:

- Этиологию и патогенез рака мочевых органов;
- Обязательные методы обследования больных раком мочевых органов;
- Клиническую классификацию рака мочевых органов;
- Основные методы лечения больных раком мочевых органов (хирургический, комбинированный, комплексный);
- Группы риска по раку мочевых органов.

Уметь:

- Определить стадию распространения опухолевого процесса;
- Провести общее объективное обследование больных;
- Назначить дополнительные методы обследования у больных раком мочевых органов;
- Выполнять катетеризацию мочевого пузыря;
- Выполнять биопсию периферических метастатических лимфатических узлов;
- Назначить индивидуальное лечение больных раком мочевых органов в зависимости от стадии, общего состояния и возраста больного;
- Назначить профилактические средства по борьбе с раком мочевых органов

Профессиональный алгоритм относительно овладения навыками и умениями

Задача:

1. Провести пальпацию периферических лимфатических узлов и оценить их состояние.

Примечание: обратить внимание на внешний вид больного, цвет кожи, толщину подкожной жировой клетчатки.

2. Провести сравнительную пальпацию почек у больных в разных позициях.

Примечание: обратить внимание на размеры почек, их подвижность, плотность, наличие или отсутствие бугристости.

3. Провести бимануальную пальпацию мочевого пузыря.

Примечание: обратить внимание на наличие или отсутствие инфильтрации пара ректальной и паравезикальной клетчатки.

4. Провести курацию больных раком почки и мочевого пузыря.

Примечание: обратить внимание на психоэмоциональное состояние больного, наличие или отсутствие дизурии, гематурии; соблюдать правила медицинской

этики и деонтологии; составить план клинико-лабораторного и инструментального исследования больного; составить план комплексного лечения.

3. Базовые знания, умения необходимые для изучения темы.

3.1. Междисциплинарная интеграция (Базовые знания, умения необходимые для изучения темы).

Дисциплина	Знать	Уметь
Анатомия	Строение мочевой системы, кровоснабжения и лимфооттока	Объяснить возможность возникновения метастазов
Пат. анатомия	Морфологические изменения, которые возникают при зло- и доброкачественных новообразованиях мочевой системы	Оценивать результаты цитологического и гистологического исследований биоптатов
Физиология	Принципы функционирования мочевой системы. Нормальные значения функциональных проб, радионуклидного исследования, показателей биохимических и общеклинических анализов крови и мочи	Оценивать результаты функциональных проб, радионуклидного исследования, показателей биохимического и общеклинического анализов крови и мочи
Общая хирургия и урология	Методы физикального, лабораторного и инструментального исследований мочевой системы. Принципы хирургического лечения заболеваний мочевой системы	Проводить физикальное и клиническое исследование органов мочевой системы у больных. Выполнять катетеризацию мочевого пузыря; биопсию периферических метастатических лимфатических узлов

4. Задания для самостоятельной работы во время подготовки к занятию

4.1. Перечень главных терминов, параметров, характеристик, которые должен знать студент

Терминология

Українська мова	Русский язык	Латинский язык
Рак нирки	Рак почки	Carcinoma renis
Рак сечового міхура	Рак мочевого пузыря	Carcinoma vesicae

Цистоскопія	Цистоскопия	urinariae Cystoscopy
-------------	-------------	-------------------------

4.2. Теоретические вопросы к занятию

1. Классификация РП по стадиям.
2. Клиника и диагностика РП.
3. Лечение РП.
4. Этиология и патологическая анатомия рака мочеточника
5. Клиника и диагностика рака мочеточника.
6. Лечение рака мочеточника
7. Доброкачественные опухоли мочевого пузыря. Этиология, эпидемиология и патанатомия рака мочевого пузыря.
8. Классификация рака мочевого пузыря по стадиям.
9. Клиника, диагностика и лечение рака мочевого пузыря.

4.3. Перечень учебных практических задач, которые необходимо усвоить на практическом занятии.

1. Овладеть методикой осмотра и пальпации периферических лимфоузлов.
2. Овладеть методикой пальпации почки.
3. Овладеть методикой бимануальной пальпации мочевого пузыря.
4. Овладеть методикой пункционной биопсии периферических лимфоузлов.
5. Ознакомиться с методикой ультразвукового исследования почки и мочевого пузыря.
6. Ознакомиться с методикой перкутанной пункционной биопсии опухоли почки под контролем сонографа (УЗ) или КТ.
7. Ознакомиться с методикой биопсии опухоли мочевого пузыря с помощью операционного цистоскопа.
8. Ознакомиться с методикой рентгенологического и инструментального исследования органов мочевой системы.
9. Ознакомиться с методикой радионуклидной диагностики опухолей органов мочевой системы и их метастазов.
10. Составить план обследования и лечения больных раком различных органов мочевой системы.

СОДЕРЖАНИЕ ТЕМЫ

РАК ПОЧКИ

Эпидемиология

Опухоли почки составляют около 3% всех новообразований человека. Опухоли почки представляют собой многочисленную группу как доброкачественных, так и злокачественных опухолей различной морфологической структуры. Наиболее часто (85-90% всех случаев опухолей почки) встречается почечно-клеточный рак (РП), развивающаяся из эпителия проксимальных извитых канальцев. Среди доброкачественных новообразований почки (6-8%) преобладают ангиомиолипома, аденома и онкоцитома.

Как уже отмечалось, число больных с опухолью почки увеличивается, и в 40-70% из них заболевание протекает бессимптомно. В среднем заболеваемость раком

почки составляет 4 на 100 тыс. населения. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст старше 50 лет, в то время как у женщин - на 3-е и 4-и десятилетия жизни.

Этиология

Несмотря на огромное количество исследований, посвященных РП, этиология этой формы опухолей до сих пор не ясна. Однако выделено несколько групп факторов риска, способствующих развитию данного новообразования.

На сегодняшний день доказано, что курение табака является одним из наиболее значимых факторов риска развития различных злокачественных новообразований. Риск появления опухоли почки у курильщиков обеих половых групп растет на 30% по сравнению с некурящим населением.

В большинстве исследований подтверждено неблагоприятное влияние избыточной массы тела на вероятность развития рака почки. Ожирение приводит к увеличению частоты заболеваемости почечно-клеточным раком на 20%.

В нескольких эпидемиологических исследованиях было отмечено увеличение риска развития рака почки у больных артериальной гипертензией на 20%.

Многие авторы связывают появление почечно-клеточного рака с использованием диуретических препаратов. Риск развития данной патологии у больных, получавших мочегонные средства по различным показателям, составляет более 30%. Было установлено, что препараты, содержащие амфетамин, фенацетин увеличивают вероятность заболевания опухолью почки.

Отмечено повышенный риск развития почечно-клеточного рака при терминальной стадии ХПН.

В ряде работ отмечено увеличение заболеваемости почечно-клеточным раком у больных, страдающих сахарным диабетом. Тесная взаимосвязь между сахарным диабетом, ожирением и гипертензией затрудняет оценку влияния каждого из этих заболеваний на частоту развития опухолей почки.

Достоверного влияния конкретных продуктов питания на заболеваемость почечно-клеточным раком не выявлено. Употребление овощей и фруктов, по данным большинства авторов, способствует снижению риска развития рака почки.

Почечно-клеточный рак не является профессиональным заболеванием. Однако опубликованы данные о повышенном риске развития данной патологии у лиц, занятых на ткацком, резиново-каучуковом, бумажном производстве, имеющих контакт с промышленными красителями, нефтью и ее производными, промышленными ядохимикатами и солями тяжелых металлов.

Патоморфология

В основе традиционных классификаций рака почки лежат особенности морфологии клетки и клеточного ядра. Современные классификации учитывают данные морфологических, цитогенетических и молекулярных исследований и выделяют 5 видов РП:

- светлоклеточный - 60-85%
- Хромофильный (Папиллярный) - 7-14%
- хромофобных - 4-10%
- онкоцитарная - 2-5%

- Рак сборных протоков - 1-2%

Для опухолей почки разной морфологической структуры характерны определенные признаки, которые имеют большое практическое значение. Так, одна из главных биологических особенностей РП заключается в его венотропности, т.е. в распространении в виде опухолевого тромба по интратрениальным венам в основной ствол, а затем в нижнюю полую вену (иногда вплоть до правого предсердия).

Клиника

Симптомы РП чрезвычайно разнообразны и делятся на ренальные и экстра-ренальные. Ренальные симптомы образуют классическую триаду (гематурия, боли, пальпируемое новообразования подреберье). Однако такая клиническая картина характерна для опухолевого процесса, что далеко зашел, и наблюдается только в 8% больных. Сочетание боли и гематурии возможно также при нефролитиазе. Дифференциально-диагностическим признаком при этом является последовательность развития симптомов. Так, для нефролитиаза характерно возникновение почечной колики с последующим появлением крови в моче. При опухоли почки колика возникает на фоне тотальной безболезненной макрогематурии вследствие обтурации мочеточника сгустком крови. Однако необходимо отметить, что боль при РП обычно имеет тупой, ноющий характер.

Тотальная безболезненная макрогематурия может возникать внезапно и также неожиданно прекращаться. При этом в моче появляются сгустки крови червеобразной формы, которые представляют собой слепки мочеточника. С появлением крови в моче показана цистоскопия с целью определения источника кровотечения. Выделение крови из устья мочеточника может сориентировать врача относительно того поражения.

Образование, пальпируется в подреберье, как правило, свидетельствует об запущенности опухолевого процесса. Однако оно может стать и первым симптомом заболевания. При этом признаки, характерные для опухоли почки (плотность, бугристость), оказываются далеко не всегда. При локализации новообразования в верхнем сегменте почки и смещении ее вниз может пальпироваться неизменный нижний сегмент.

При РП у мужчин возможно развитие варикоцеле, что обусловлено сжатия яичковой вены опухолью или ее перегибом вследствие смещения почки вниз. При опухолевой инвазии или тромбозе яичковой вены варикоцеле наблюдается как в орто-, так и в клиностазе. При перегибе яичковой вены варикоцеле, как правило, исчезает в горизонтальном положении. Появление варикоцеле в зрелом возрасте, а также развитие варикоцеле справа позволяют заподозрить опухоль почки.

Экстраренальные симптомы опухоли почки: анорексия и кахексия (которые могут быть не связаны с интоксикацией) лихорадка гематологические (включая диспротеинемия) и неврологические (нейромиопатия) нарушения; эндокринопатии; дерматозы и поражения суставов. Улучшение диагностики сделало экстра-ренальные симптомы типичным проявлением РП.

Появилась мысль, что РП небольших размеров метастазирует редко. Вместе с тем у 5% больных первые проявления заболевания бывают обусловлены метастазами в отдаленные органы (кашель, кровохарканье при метастазах в легкие, тяжелая

головная боль при метастазах в мозг, часто рецидивирующие или постоянные радикулиты, межреберные невралгии при метастазах в кости и т.д.). Установить первоисточник опухоли в таких ситуациях бывает очень трудно, тем более что многочисленные клинические наблюдения показывают, что новообразование в почке может быть очень небольших размеров. Еще раз подчеркиваем: если раньше экстраренальные симптомы рассматривали как атипичные, то сейчас их считают характерными проявлениями опухоли почки.

TNM классификация РП (2002, 6-е издание)

Т - первичная опухоль.

Тх - недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

Т0 - первичная опухоль не определяется.

Т1 - опухоль до 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой.

Т1а - опухоль 4 см или меньше.

Т1б - опухоль более 4 см, но менее 7 см.

Т2 - опухоль более 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой.

Т3 - опухоль распространяется в крупные вены или надпочечник или околопочечной ткани, но в пределах фасции Герота.

Т3а - опухоль распространяется на надпочечник или околопочечной ткани, но в пределах фасции Герота.

Т3б - массивное распространение опухоли в почечную (и) или пустую вены, ниже диафрагмы.

Т3з - массивное распространение опухоли в полую вену, выше диафрагмы.

Т4 - опухоль распространяется за пределы фасции Герота.

Н - регионарные лимфатические узлы.

НХ - недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

Н0 - нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Н1 - метастаз в одном лимфатическом узле.

Н2 - метастазы в нескольких лимфатических узлах.

М - отдаленные метастазы.

МХ - отдаленные метастазы не могут быть оценены.

М0 - нет отдаленных метастазов.

М1 - отдаленные метастазы.

Диагностика опухоли почки

УЗИ, КТ и МРТ позволяют диагностировать объемные образования почки более чем в 95% случаев, определять природу заболевания почти у 90% больных и стадию рака - в 80-85%.

При опухоли почки наиболее целесообразным представляется следующий диагностический алгоритм: УЗИ - в качестве скринингового теста. Если при УЗИ-сканировании подозрение плотное объемное образование почки, то дальше целесо-

образным проведение КТ для подтверждения диагноза, оценки местной распространенности процесса и состояния региональных лимфатических узлов. Наиболее оптимальное проведение мультиспиральной КТ, что позволяет получить трехмерное изображение не только опухоли, но и сосудов почки и чашечно-лоханочной системы. При жидком компоненте новообразования более целесообразно МРТ. Достаточно информативна она также для выявления венозной опухолевой инвазии. Если результаты УЗИ и КТ не позволяют полностью исключить сомнения в характере новообразования (плотное или жидкостное), следует провести его пункционную биопсию под ультразвуковым контролем. Одновременно выясняют состояние противоположной почки, исключают отдаленные метастазы.

Метод исследования, дает основную информацию, зависит от особенностей опухолевого процесса, однако достоверные сведения можно получить только при использовании всего арсенала диагностических вмешательств. Так, наиболее достоверно определить стадии Т и N позволяют КТ и МРТ, выявить опухолевую инвазию нижней полой вены - МРТ, каваграфия и УЗИ, с наибольшей вероятностью судить о тромбоз почечной вены позволяет селективная почечная венография, о тромбоз интерлобарной вены - селективная почечная фармакофлебография и эходопплерография сосудов почек. Главную роль в выявлении отдаленных метастазов играют рентгенологические и радиоизотопные методы. Нередко приходится также прибегать к дополнительным исследованиям - колоноскопии, дуоденографии, целиакография и др..

Дифференциальная диагностика

В круг дифференциальной диагностики при опухоли почки входят солитарная киста, поликистоз, гидронефроз, нефроптоз, карбункул почки, пионефроз, опухоль забрюшинного пространства и другие заболевания, при которых почка увеличивается и меняет свою конфигурацию. Дифференциальная диагностика РП в некоторых ситуациях крайне затруднена.

Дифференциальная диагностика опухоли и кисты почки достаточно проста и осуществляется в подавляющем большинстве случаев с помощью УЗИ. При УЗИ различают 3 вида объемных образований почки: плотные, жидкостные и смешанные. Для плотной опухоли характерна неомогенная структура, что обуславливает появление внутреннего эхосигнала, для кисты почки - ровные контуры, отсутствие внутренних эхоструктуры, усиления отраженных ультразвуковых волн на дистальной границы образования (феномен дорсального усиления). Однако аналогичная картина может наблюдаться при абсцессе, гематоме, аденоме, липоме и даже саркоме, поэтому нельзя судить о морфологической структуре опухоли на основании неморфологических методов. При сомнениях в плотном или жидкостном характере образования проводят его пункцию под ультразвуковым контролем с цитологическим исследованием полученной жидкости и кистографию. При УЗИ у части больных внутри жидкостного образования обнаруживают плотные эхоструктуры. Такая картина заставляет проводить дифференциальную диагностику между мультилакунарной кистозной нефромой, кистозным вариантом РП, эхинококкозом почки, а также раком почки с резко выраженными явлениями некроза и распада. При ангиографии чаще проявляют бессосудистых образования. При КТ устанавливают так

называемую неопределенную плотность. У ряда больных окончательный диагноз можно установить только при морфологическом исследовании удаленной почки.

Двустороннее увеличение почек в сочетании с их бугристостью при пальпации должно наводить на мысль о поликистоз. Опухоль поликистозных почки встречается редко.

Дифференцировать опухоль почки и нефроптоз на основании лишь пальпаторных данных трудно. Поэтому в случае выявления при пальпации объемного образования живота или поясничной области необходимо применить УЗИ и рентгенографию.

Диагноз гидронефроза устанавливается с помощью УЗИ, при котором видны истончения почечной паренхимы, если нет терминальной стадии гидронефроза, что можно подтвердить экскреторной урографией. Трудности дифференциальной диагностики опухоли почки и пионефроз связаны с тем, что толщина стенки пионефротического мешка и включения внутри него делают УЗИ-изображение напоминающим картину опухоли с внутренним кровоизлиянием. Это заставляет прибегать к КТ и комплексной ангиографии.

В 1-2% больных трудно определить органную принадлежность образований забрюшинного пространства и брюшной полости (при опухолях надпочечника, нервных ганглиев, хвоста поджелудочной железы, новообразованиях 1-го сегмента печени, а также при увеличенной селезенке). В таких случаях наиболее информативные мультиспиральная КТ и селективная почечная ангиография.

На долю доброкачественных новообразований приходится около 6-8% всех опухолей почки. Заподозрить доброкачественную опухоль можно в 11% больных с выявленными при УЗИ объемными образованиями почки. Доброкачественность новообразования должна быть подтверждена с помощью пункционной биопсии.

Очень трудно дифференцировать РП и узловую форму ксантогранулематозного пиелонефрита. Сходство клинической картины, плотное образование в почке у большинства больных заставляет предполагать РП и принимать нефрэктомия. Заподозрить ксантогранулематозный пиелонефрит подтверждения экспресс-биопсией можно в тех случаях, когда плотный новообразование в почке при вазографии не имеет сосудов, а во время операции оказывается перифокальный инфильтративный процесс, характерный для ксантогранулемы.

Лечение

Ведущая роль в лечении локализованного РП принадлежит хирургическому методу, обычно при этом имеется в виду нефрэктомия. Наиболее удобными доступами для выполнения нефрэктомии является трансабдоминальный и торакоабдоминальный. При трансабдоминальном доступе чаще делают срединный, парамедианный и подреберный разрезы. Эти доступы позволяют осуществить полноценную ревизию не только почки, пораженной опухолью, но и органов брюшной полости, контралатеральной почки и надпочечника, забрюшинных л / у. При данном доступе обеспечивается хороший подход к почечным сосудам, позволяющий отдельно обрабатывать сначала почечную артерию, а затем и вену. Разрешение мобилизации и перевязка почечных сосудов является необходимым компонентом операции, потому что только в этом случае возможна полноценная лимфодиссекция. Торакоабдоми-

нальный доступ применяется реже, как правило, при больших опухолях верхнего полюса почки, а также при операциях, связанных с мобилизацией нижней полой вены для выполнения тромбэктомии при наддиафрагмальных опухолевых тромбах.

Стандартной операцией при НРС и удовлетворительной функции контралатеральной почки является **радикальная нефрэктомия**. Выполняется удаление единым блоком почки с окружающей жировой клетчаткой, фасциями и регионарными л / у. Операция подобного объема является радикальной **при I - II стадии заболевания** (опухоль ограничена почкой, без метастазов в регионарные л/у). Удаление регионарных л/у является обязательным этапом операции, потому что у 15-30% больных в макроскопически интактных л/у при гистологическом исследовании находят метастазы. 5-летняя выживаемость больных РП I-II стадии после радикального оперативного лечения составляет 60 - 80%.

При опухоли единственной или единственной функциональной почке, при двустороннем поражении, а также у больных, у которых функция почки, остается, недостаточна для обеспечения нормальной жизнедеятельности после операции, делают **органосохраняющие операции**. Как правило, выполняется резекция почки. При этом также делают удаление паранефральной клетчатки и регионарную лимфодиссекцию. Для решения вопроса о возможности выполнения подобных операций необходимо точно знать локализацию опухолевого узла, его отношение к сосудам и собирательной системы почки, следует исключить мультицентричные поражения почки, что имеет место в 10-12% наблюдений. Поэтому к операции необходимо использовать весь арсенал имеющихся у хирурга диагностических методов для получения максимальной информации. Большое значение имеет интраоперационное УЗИ пораженной почки. Послеоперационные осложнения возникают в 8-15% больных. Отдаленные результаты резекции почки вполне удовлетворительны: 5-летняя выживаемость составляет 60-70%, рецидивы рака в резецированной почке отмечаются у 4% больных. В некоторых случаях приходится прибегать к экстракорпоральному удалению опухоли с последующей аутотрансплантацией почки.

Неоднозначно решается вопрос в отношении **адреналэктомии при опухоли почки**. Существует несколько точек зрения: надпочечник необходимо удалять в едином блоке с пораженной почкой вне зависимости от локализации опухоли, надпочечник следует удалять при опухоли верхнего полюса почки если надпочечник можно оставить, адреналэктомию выполнять не следует. Необходимо отметить, что поражение надпочечника опухолью встречается довольно редко. Адреналэктомию можно не выполнять, если это не влияет на радикальность операции, тем более что существует вероятность метастатического поражения надпочечника на противоположной стороне.

У больных РП с регионарными метастазами (III стадия) основным методом лечения также является радикальная нефрэктомия, но прогноз относительно благоприятного исхода лечения ухудшается. Результаты операции зависят от количества и размеров метастазов. 5-летняя выживаемость больных с удаленными регионарными метастазами составляет 20 - 50%, а при наличии нерезектабельных конгломератов л / у лишь единичные пациенты живут дольше 5 лет. Нужно стремиться к удалению даже массивных метастазов, если подобное вмешательство не будет представлять угрозы для жизни больного. У больных с массивными забрюшинными

метастазами вопрос о нефрэктомии должен решаться индивидуально. Если есть гематурия, угрожающее жизни больного, или выраженная интоксикация, обусловленная распадом почки, или выраженный болевой синдром, оправдано выполнение паллиативной нефрэктомии. В других случаях от нее следует воздержаться.

Примерно у 5-10% больных РП наблюдается **опухолевая инвазия почечной и нижней полой вены**. Опухоль может прорасти стенку сосудов, но чаще бывает фиксированная только в почечной вене или в месте ее впадения в нижнюю полую вену и распространяется с током крови по просвету сосудов в виде опухолевого тромба. Различают поддиафрагмальный и наддиафрагмальный тромбоз. Иногда опухолевые тромбы достигают правых отделов сердца. При опухолевом тромбозе почечной и нижней полой вен необходимо выполнять тромбэктомию наряду с радикальной нефрэктомией. Операция, как правило, не вызывает трудностей при распространении опухолевого тромба ниже устья печеночных вен. Удаление опухолевых тромбов, достигающих правого предсердия, технически сложная и выполняется в условиях искусственного кровообращения. Следует отметить, что опухолевый тромбоз почечной или нижней полой вены в меньшей степени влияет на отдаленные результаты лечения, чем наличие метастазов.

Лечение больных РП IV стадии зависит от размеров первичной опухоли и от локализации и количества метастазов. При местно-распространенном процессе, когда опухоль прорастает в печень, толстую кишку, хвост поджелудочной железы и не выявляются отдаленные метастазы, то есть когда возможна радикальная комбинированная операция, ее следует выполнить. В дальнейшем целесообразно проведение нескольких курсов профилактической иммунотерапии.

Больным, у которых наряду с опухолью почки определяются солитарные метастазы (в костях, печени, легких, головном мозгу), показано оперативное лечение: радикальная нефрэктомия и удаление метастаза. В зависимости от состояния пациента операция может быть выполнена в один или два этапа. После операции целесообразно проведение профилактического лечения, хотя ряд авторов подвергают сомнению его необходимость. Активный хирургический подход дает благоприятные результаты. Активный хирургический подход может быть применен и у больных с несколькими метастазами в пределах одного органа, например легкие. Описаны благоприятные результаты у ряда пациентов после удаления до 5 метастазов из легких с последующей иммунотерапией. Активная хирургическая тактика должна применяться в отношении больных, у которых одиночные метастазы диагностируются спустя некоторое время после нефрэктомии. Известны наблюдения, когда метастазы в различные органы и л / у развивались с интервалами в 1-2 года и более. Оперативное удаление их позволяло поддерживать жизнь пациентов в течение длительного времени.

Активная хирургическая тактика в отношении больных РП обусловлена низкой эффективностью консервативных методов лечения. Эффективность химиотерапии РП ряд, и частота регрессии опухоли, как правило, не превышает 10-15%. Причем полная регрессия опухоли наблюдается чрезвычайно редко. Столь же малоэффективно и гормональное лечение.

Определенные успехи в **консервативном лечении метастазов РП** связаны с применением иммунотерапии. Речь идет в первую очередь об использовании интерлейкина-2 (ИЛ-2) и α -интерферона. 3-летняя выживаемость больных метастатическим РП, получавших лечение, основанное на использовании ИЛ-2, составляет около 30%. Лучшие результаты получены при применении сочетаний ИЛ-2 и интерферона, а также их комбинации с химиопрепаратами, в частности с 5-фторурацилом. Как правило, лучше поддаются иммунотерапии легочные метастазы размером до 2 см. Эффективность терапии при метастазах других локализаций снижается.

Лучевая терапия

Несмотря на то, что РП резистентный к лучевому воздействию, при костных метастазах лучевая терапия используется с паллиативной целью - для уменьшения болей и предотвращения дальнейшей прогрессии, таким образом улучшая качество жизни. Лучевая терапия при РП применяется не только для уменьшения болевого синдрома, но и для стабилизации и предотвращения патологических переломов, основой чего является реминерализация костной ткани. Для достижения рекальцификации показано использование более длительных курсов мелким фракционированием и высокими дозами. Spiro & Springfield (2000) при солитарных метастазах и невозможности оперативного лечения предлагают проводить лучевую терапию в дозе 60-66 Гр разовой дозой 2 декабрия 5 дней в неделю. Выбор схемы зависит от ожидаемой продолжительности жизни пациента и локализации поражения.

Метастатическое поражение скелета

При метастатическом поражении костей скелета возможно назначение бисфосфонатов. Одним из наиболее эффективных препаратов в комплексной терапии больных с метастатическим поражением костей является **Зомета** (Золедроновая кислота). Назначается в / в капельно 4 мг 1 раз в 3-4 недели, до 10 инъекций (под контролем кальция и креатинина). Применение **Зометы** в комплексе с противоопухолевой терапией позволяет стабилизировать состояние костной системы, в короткий срок добиться уменьшения болевого синдрома, улучшение общего состояния, снизить гиперкальциемию и, как результат, обеспечить более высокий уровень качества жизни онкологических больных.

Прогноз

При опухоли почки прогноз зависит прежде всего от стадии процесса. Худшие отдаленные результаты лечения зарегистрированы у больных с прорастанием почечной вены и метастазами. Особенно неблагоприятный прогноз у неоперированных больных. По мере роста первичной опухоли или распространению метастазов состояние их неуклонно ухудшается: нарастает общая слабость, истощение, во многих случаях отмечаются лихорадка, гематурия, сильные боли. Больные погибают от тяжелой интоксикации, кахексии, анемии. Важным прогностическим фактором является возраст больных, среди больных моложе 40 лет отмечена меньшая выживаемость, чем среди более пожилых. Некоторые клинические симптомы опухоли почки

(лихорадка, варикоцеле) также являются плохими прогностическими признаками. Выживаемость:

I стадия. 5-летняя - 67%, 10-летняя - 49%.

II стадия. 5-летняя - 59%, 10-летняя - 34%.

III стадия. 5-летняя - 30%, 10-летняя - 19%.

IV стадия. 5-летняя - 7%, 10-летняя - 2%.

Профилактика

Профилактике рака почки может способствовать борьба с курением. Ранняя диагностика зависит от регулярности диспансеризаций и своевременного обращения к врачу по поводу гематурии и других перечисленных симптомов.

ОПУХОЛИ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Опухоли верхних мочевых путей (ВМП) начали изучать с середины XIX в. Первое описание первичного рака мочеточника принадлежит французскому патологоанатому Р. Рауе (1841). Однако только в 1902 г. J. Albarran впервые диагностировал опухоль мочеточника до операции. Улучшение диагностики опухолей ВМП сопровождалось разработкой тактики лечения. С начала XX ст. при злокачественных опухолях ВМП стали делать нефроуретеректомию. Однако результаты операции не были успешными, и только в 1914 г. описан первый случай выживания после нефроуретеректомии по поводу рака мочеточника.

Эпидемиология

Первичные опухоли ВМП относительно редки и составляют около 3% всех онкоурологических заболеваний. Большинство (до 80%) новообразований ВМП обнаруживают у больных в возрасте от 40 до 70 лет.

Опухоли почечной лоханки составляют 7-10% всех опухолей почки. Частота возникновения первичной опухоли почечной лоханки составляет 1,4 на 100 тыс. мужчин и 0,6 на 100 тыс. женщин в год. Первичные опухоли мочеточника встречаются реже и составляют примерно 1% всех опухолей почек и ОСШ.

Опухоли мочеточника основном развиваются в его дистальном отделе. Такая локализация наблюдается в 68% случаев, в 20,3% - в среднем, в 9,4% - верхний, а в 2,3% поражается весь мочеточник. Опухоли ВМП с одинаковой частотой выявляют справа и слева.

Наличие опухоли ВМП значительно увеличивает риск развития новообразования мочевого пузыря. Установлено, что переходно-клеточный рак мочевого пузыря развивается в 30-50% больных раком мочеточника. Значительно выше (до 75%) частота последующего обнаружения рака мочевого пузыря при мультифокального поражении ВМП, в 70% случаев опухоли мочевого пузыря развиваются в первые два года после возникновения новообразования ОСШ.

Этиология

Уротелий весьма чувствителен к различным химическим канцерогенам, что пребывают в моче. Для возникновения опухоли, кроме канцерогенов, также необходимы так называемые про-канцерогены или инциаторы онкогенеза. Последние вызывают гиперплазию уротелия, что увеличивает чувствительность к химическим канцерогенам. Важную роль в развитии переходно-клеточного рака отводят продолжительности контакта канцерогенов и клеток уротелия. Роль застоя мочи в возникновении ВМП подтверждается очень высокой (до 30%) частотой развития опухолей дивертикулах мочеточников.

Значительное число химических веществ - канцерогены для уротелия: бензидин, β -нафтиламин, аминобифенил, нитробифенил, диаминобифенил и др.. Установлена связь между количеством потребляемого с водой мышьяка и заболеваемостью переходно-клеточным раком ВМП. Наличие химических канцерогенов объясняет также большую частоту переходно-клеточного рака ВМП у городских жителей по сравнению с сельскими.

Многие исследователи считают важным фактором развития опухолей ВМП курения. Около 77% больных, наблюдавшихся ими с новообразованиями ВМП курили. Риск возникновения опухолей ВМП находится в прямой зависимости от числа выкуриваемых за день сигарет и продолжительности курения. Полагают, что у курильщиков в моче повышается концентрация промежуточных продуктов метаболизма триптофана, которые являются сильными канцерогенами.

Установлено, что длительное нахождение конкрементов в почечной лоханке, которые выступают как про-канцерогены и вызывают гиперплазию уротелия, приводят к увеличению риска развития плоскоклеточного рака почечной лоханки. С этим связано до 60% случаев плоскоклеточного рака ВМП. Риск развития опухоли более чем в два раза возрастает при инфекциях ВМП.

Частота опухолей ВМП повышается при некоторых заболеваниях. В частности, балканская эндемическая нефропатия повышает риск развития новообразований мочеточника и почечной лоханки в 100 раз.

У больных с артериальной гипертензией частота развития опухолей ВМП увеличена. При этом риск возникновения новообразований повышается в два раза при лечении таких больных диуретиками. Указывают также на незначительный рост риска развития переходно-клеточного рака ВМП при отягощенной наследственности по этому заболеванию.

Классификация

При злокачественных опухолях ВМП часто обнаруживают несколько очагов малигнизации уротелия, поэтому клинически и прогностически важно выделить единичные и множественные (мультифокальные) новообразования. Последние составляют примерно 20% случаев первичного рака ВМП.

Опухоли ВМП могут происходить из эпителиальной и мезенхимальной тканей. Частота последних крайне низка и составляет менее 1% всех случаев первичных опухолей почечной лоханки и мочеточника. Первичные опухоли ВМП, таким образом, в подавляющем большинстве случаев происходят из уротелия.

Большинство новообразований почечной лоханки и мочеточника представлено переходно-клеточным раком. Его частоту оценивают в 92-99% всех опухолей ВМП. Частота плоскоклеточного рака составляет 1-8%. Опухоли такого гистологического строения чаще обнаруживают в почечной лоханке. Аденокарциномы ВМП встречаются исключительно редко.

Классификация TNM (2002 г., 6-е издание)

Т - первичная опухоль.

Tx - недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

Но - папиллярная неинвазивная карцинома.

Tis - преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)

T1 - опухоль распространяется на субэпителиально соединительную ткань;

T2 - опухоль распространяется на мышечный слой;

T3 - почечную лоханку: опухоль распространяется на окололоханочную жировую клетчатку или паренхиму почки мочеточник: опухоль распространяется на около-мочеточниковый жировую клетчатку;

T4 - опухоль распространяется на прилегающие органы или, поражает почку или жировую капсулу почки.

N - регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для лоханки правой почки и правого мочеточника являются лимфоузлы ворот почки, а также лимфатические узлы, расположенные вокруг нижней полой вены от диафрагмы до слияния общих подвздошной вен, подвздошные (общие, внешние, внутренние) и внутритазовые лимфоузлы на стороне поражения. Для лоханки левой почки и левого мочеточника регионарными лимфоузлами считаются лимфоузлы ворот почки, а также лимфатические узлы, расположенные вокруг аорты от диафрагмы до бифуркации, подвздошные (общие, внешние, внутренние) и внутритазовые на стороне поражения.

Nx - недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 - нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 - метастаз до 2 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле.

N2 - метастаз от 2 до 5 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле или множественные метастазы до 5 см в диаметре.

N3 - метастаз в лимфатическом узле более 5 см в наибольшем измерении.

M - отдаленные метастазы.

Mx - недостаточно данных для оценки отдаленного метастазирования.

M0 - нет признаков отдаленных метастазов.

M1 - одиночные или множественные отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям

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

Клиника

Наиболее частым симптомом опухолей почечной лоханки и мочеточника является гематурия. Она присутствует в 70-95% больных. Макрогематурия в 65-70% больных является первым симптомом опухоли в ВМП, и в большинстве случаев служит причиной обращения к врачу. Промежуток времени с момента появления гематурии до установления диагноза опухоли ВМП составляет в среднем 1 год.

Другим частым симптомом опухолей ВМП являются боли в пояснице области. Они отмечены у 20-50% больных и связанные с обтурацией мочеточника или лоханочно-мочеточникового сегмента опухолью.

Значительно реже опухоли ВМП проявляются дизурией (5-10%) и общими симптомами (5-15%), такими как похудение, снижение аппетита и субфебрилитет.

На поздних стадиях заболевания в 10-20% случаев можно прощупать в животе объемное образование, представляющее собой либо значительных размеров опухоль, или гидронефротически измененную почку, в 13% больных с новообразованиями ВМП отсутствуют какие-либо клинические симптомы болезни.

Диагностика

В комплекс диагностических исследований для выявления опухолей ВМП входят физикальное обследование больного, цитологическое исследование мочи, экскреторная урография, ретроградная уретеропиелография, цистоскопия, уретеропиелоскопия, компьютерная томография и, при необходимости, почечная ангиография.

При физикальном исследовании больных с опухолями ВМП иногда удается пропальпировать объемное образование в животе.

Цитологическое исследование мочи (ЦДС) позволяет выявить атипичные опухолевые клетки. При ЦДС частота ложно-отрицательных результатов достигает 65% и особенно велика (96%) при стадии T1. Диагностическая ценность ЦДС повышается при сборе мочи путем катетеризации мочеточника.

Экскреторная урография является важным и начальным методом обследования больных с подозрением на опухоль ВМП. Особенно высока ценность экскреторной урографии при опухолях почечной лоханки, поскольку почти у всех таких больных урограмма оказываются те или иные нарушения. Наиболее частой рентгенологическим признаком при этом является дефект наполнения, обнаружен в 50-

75% случаев. Реже наблюдается гидронефроз через обструкцию мочеточниково-лоханочного сегмента и «немая» почка. При новообразованиях мочеточника экскреторная урография менее информативна.

Другим важным рентгенологическим методом исследования является ретроградная уретеропиелогграфия. Характерными признаками опухоли мочеточника является дефект наполнения мочеточника с характерным контуром его нижнего края в виде бокала и локальное расширение мочеточника дистальнее дефекта наполнения. Во время подготовки к ретроградной уретеропиелогграфии при катетеризации мочеточника можно обнаружить два весьма специфических для опухоли мочеточника симптома. Первый из них заключается в выделении мочи с примесью крови до и во время прохождения препятствия в мочеточнике и прекращения гематурии после его преодоления (симптом Шевасю). Другим признаком опухоли мочеточника является изгиб мочеточникового катетера в расширенном пространстве дистальнее опухоли мочеточника (симптом Бергмана).

Цистоскопия позволяет выявить пролабирующую из устья мочеточника опухоль, состояние слизистой оболочки вокруг его устья, а также выявить выделение крови из устья мочеточника.

Уретеропиелоскопию используют для диагностики новообразований почечной лоханки и мочеточника последние 15-20 лет. Кроме визуальной оценки стенки мочеточника и почечной лоханки при уретеропиелоскопии можно сделать биопсию подозрительных участков для проведения морфологического исследования, а в некоторых случаях - выполнить операцию. Диагностическая уретеропиелоскопия не повышает риск диссеминации опухолевых клеток и не оказывает отрицательного влияния на выживаемость пациентов с переходно-клеточным раком ВМП.

Компьютерная томография широко применяется в диагностике опухолей ВМП и позволяет выявить прорастание переходно-клеточного рака в почечную паренхиму, распространение опухоли за пределы почки в соседние ткани, поражения лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов.

Ультразвуковое исследование позволяет выявить инфильтрацию переходно-клеточного рака в почечную паренхиму, что проявляется образованиями со сниженной эхогенностью. УЗИ играет важную роль в дифференциальной диагностике новообразований почечной лоханки и рентгеноотрицательных камней почки.

Почечная ангиография может оказаться полезной при проведении дифференциальной диагностики почечно-клеточного и переходно-клеточного рака, прорастает в почечную паренхиму. Инфильтрирующие опухоли, исходящие из почечной лоханки, на ангиограммах гиповаскулярны.

Для обнаружения отдаленных метастазов используют рентгенографию грудной клетки, сцинтиграфию костей, УЗИ печени.

Лечение

Основным методом лечения опухолей ВМП является оперативный. Кроме хирургического лечения применяют химио- и радиотерапию, однако чувствительность опухолевых клеток к ним мала.

Выбор тактики лечения новообразований ВМП зависит от стадии заболевания, степени дифференцировки опухолевых клеток, локализации новообразований,

множественности поражения, состояния противоположной почки, а также от наличия у больного противопоказаний к оперативному лечению.

Стандартными и общепризнанными методами лечения больных с локализованным переходно-клеточным раком почечной лоханки и мочеточника является нефроуретеректомия с резекцией мочевого пузыря и, в некоторых случаях, сегментарная резекция мочеточника.

Нефроуретеректомия с резекцией мочевого пузыря показана при локализованных злокачественных опухолях почечной лоханки и мочеточника (кроме дистального отдела) при сохраненной функции противоположной почки. Выбор этой операции основан на высоком риску распространения опухоли по мочеточнику дистальнее первичного очага и редком развитии опухолей ВМП с противоположной стороны. Долгое время нефроуретеректомию с резекцией мочевого пузыря выполняли через два разреза: первый - в подвздошной области для резекции мочевого пузыря вокруг устья соответствующего мочеточника, второй - в поясничной области (люмботомиию) для выполнения нефроуретеректомии. Считали, что при этом снижается риск имплантационного метастазирования. Однако в настоящее время в большинстве случаев нефроуретеректомию и резекцию мочевого пузыря выполняют из одного разреза, поскольку такой доступ действительно не повышает риск развития рецидивов и не ухудшает выживаемость больных.

Другим направлением является выполнение лапароскопической нефроуретеректомии предварительной резекцией мочевого пузыря с трансуретральной доступа. Некоторые авторы считают лапароскопическую нефроуретеректомию методом выбора при минимально инвазивном переходно-клеточном раке ВМП. Также рекомендуют лапароскопическую нефроуретеректомию больным с сопутствующими соматическими заболеваниями, потому что она, по мнению авторов, лучше переносится больными.

Сегментарная резекция мочеточника производится при высоко (G1) и умеренно дифференцированных (G2) поверхностных (неинвазивных) опухолях дистальной трети мочеточника при отсутствии проксимального поражения. Такая операция возможна через исключительную редкость распространение опухолевых клеток проксимальнее первичного очага. Трех- и десятилетняя выживаемость после сегментарной резекции дистального мочеточника по поводу поверхностного высоко или умеренно дифференцированного переходно-клеточного рака не отличались от таковой после нефроуретеректомии. После проведения сегментарной резекции мочеточника необходимо обеспечить пассаж мочи путем выполнения уретеронеоцистоанастомоза.

При низкодифференцированных и инвазивных опухолях дистальной трети мочеточника методом выбора является нефроуретеректомия с резекцией мочевого пузыря.

Сейчас изучают возможности эндоскопических методов лечения опухолей ВМП. В настоящее время мало данных по отдаленным результатам и выживаемости после этих операций, поэтому эндоскопические методы преждевременно рассматривать в качестве стандартных для лечения новообразований ВМП. Эндоскопические оперативные методы лечения включают уретеропиелоскопическую и чрезкожную электрорезекцию, электрокоагуляцию и лазерную коагуляцию опухоли. Эти

оперативные вмешательства должны применяться только в случаях поверхностного высокодифференцированного локального переходного-клеточного рака ВМП.

В послеоперационном периоде возможно проведение адъювантной терапии, основными направлениями которой является системная химиотерапия, радиотерапия и топическая химио- и иммунотерапия. При распространении переходного-клеточного рака ВМП на лимфатические узлы эффективность лечения остается низкой. Злокачественные новообразования ВМП отличаются высоким уровнем метастазирования. Достаточно высокая частота рецидивов рака ВМП. Она оценивается в 12-18%. Прогноз для больных с метастатическим или рецидивирующим переходным-клеточным раком почечной лоханки и мочеточника, как правило, плохой.

Режимы химиотерапии, относительно эффективные при лечении метастатического рака мочевого пузыря, могут применяться и при переходном-клеточном раке ВМП. Необходимо назначать одновременно несколько химиопрепаратов. Наиболее распространенным в настоящее время можно считать режим химиотерапии M-VAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин). Другими химиотерапевтическими препаратами, используемыми при метастатическом переходном-клеточном раке, является ифосфамид, галиум-нитрат, гемцитабин.

Проведение агрессивной химиотерапии при метастатическом и рецидивирующем переходном-клеточном раке ВМП может сопровождаться выраженными побочными эффектами. Чаще отмечаются тошнота или рвота, лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Новым направлением в лечении является применение топической (внутрилоханочной и внутримочеточниковой) цитотоксической терапии и иммунотерапии. Описан опыт применения цитотоксических средств (митомицин, доксорубицин) и иммуностимуляторов (вакцина БЦЖ, интерферон), при переходном-клеточном раке мочевого пузыря, для местного лечения поверхностных опухолей ВМП в качестве адъювантной терапии после эндоскопических органосохраняющих операций. В просвет лоханки и мочеточника препараты доставляются соответственно через нефростому и мочеточниковый катетер. Отдаленные результаты изучены недостаточно. Лечение применялось, главным образом, у больных с противопоказаниями к радикальной операции (единственная почка, билатеральные поражения, хроническая почечная недостаточность).

Прогноз

Переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника хорошо лечится у 90% пациентов, если он поверхностный и ограниченный почечной лоханки и мочеточника. Инвазивные опухоли, но также ограничены почечной лоханки и мочеточника, имеют положительный результат в 10-15% случаев. Опухоли, прорастающие в соседние ткани, а также метастазирующие в отдаленные органы, остаются практически неизлечимыми. В настоящее время продолжается поиск новых возможностей для точного прогнозирования и лечения больных.

Профилактика

Профилактике рака ВМП может способствовать борьба с курением. Ранняя диагностика зависит от регулярности диспансеризаций и своевременного обращения к врачу по поводу гематурии и других перечисленных симптомов.

РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Эпидемиология

В структуре онкологических заболеваний рак мочевого пузыря занимает 8-е место среди мужчин и 18-е среди женщин. Отмечается сохранение тенденции к постоянному увеличению числа заболевших. С 1993 по 2007 г. абсолютный прирост заболеваемости раком мочевого пузыря составил 25%.

Этиология

Этиология рака мочевого пузыря неизвестна. Однако выявлен ряд факторов, способствующих развитию данного заболевания. Достоверно чаще рак мочевого пузыря поражает мужчин. Наиболее характерно развитие опухоли в возрасте старше 60 лет. Доказано значительное увеличение риска возникновения рака мочевого пузыря у лиц, длительное время контактирующих со вторичными ароматическими аминами, полициклические ароматические углеводороды. Установлено, что курильщики болеют раком мочевого пузыря в 2-3 раза чаще, чем некурящие. Шистосоматоз приводит к значительному увеличению заболеваемости раком мочевого пузыря. Кроме того, ряд авторов отмечает корреляцию между вероятностью заболеть раком мочевого пузыря и наличием инфекционных заболеваний мочевыводящих путей, а также уростаза. Установлено, что применение фенацетин-содержащих анальгетиков и циклофосфида приводят к возрастанию риска возникновения опухоли. Отмечено увеличение заболеваемости раком мочевого пузыря в популяции, подвергнутой воздействию ионизирующего облучения. Риск развития данного новообразования снижен у лиц, использующих при приготовлении пищи растительные масла и маргарин, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты, а также потребляющие большое количество бета-каротина, калия, витамина С.

Рак мочевого пузыря является генетически детерминированным процессом, связанным с цепью хромосомных изменений. Однако в настоящее время не выявлено высокоспецифичных мутаций, вызывающих развитие именно данного вида опухоли. В канцерогенезе рака мочевого пузыря важную роль играет делеция участка короткого плеча 17-й хромосомы (P11-13), включающий ген опухолевой супрессии p53. Описана также амплификация c-erbB-2 онкогена.

Классификация

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

Классификация TNM (2002 г., 6-е издание).

Т - первичная опухоль.

ТХ - недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

Т0 - признаки первичной опухоли отсутствуют.

Но - неинвазивная папиллярная карцинома.

Tis - преинвазивным карцинома: carcinoma in situ ("плоская опухоль").

T1 - опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань.

T2 - опухоль распространяется на мышцы.

T2a - опухоль распространяется на поверхностную мышцу (внутренняя половина).

T2b - опухоль распространяется на глубокий мышцу (наружная половина).

T3 - опухоль распространяется на околопузырные ткани:

T3a - микроскопически;

T3b - макроскопически.

T4 - опухоль распространяется на другие окружающие органы: предстательную железу, влагалище, матку, стенку таза, брюшную стенку.

T4a - опухоль распространяется на простату, матку или влагалище.

T4b - опухоль распространяется на стенки таза или брюшную стенку.

N - регионарные лимфоузлы.

Регионарного для мочевого пузыря является лимфоузлы малого таза ниже бифуркации общих подвздошных сосудов.

NX - определить состояние лимфатическим узлам не представляется возможным.

N0 - метастазы в регионарных узлах не определяются.

N1 - метастаз в единичном лимфатическом узле, максимальный размер которого не более 2 см.

N2 - метастазы в отдельных лимфатических узлах размерами более 2 см, но менее 5 см или множественные метастазы в лимфоузлах размером не более 5 см.

N3 - метастаз в лимфоузел размером более 5 см в наибольшем измерении.

M - отдаленные метастазы.

Mx - определить наличие отдаленных метастазов не представляется возможным.

M0 - признаки отдаленных метастазов нет.

M1 - имеются отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям

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

Клиника

Одним из первых признаков рака мочевого пузыря является гематурия, чаще тотальная. Однако при локализации опухоли в области шейки возможно наличие примеси крови только в терминальной порции мочи. Свертывание крови в полости мочевого пузыря может привести к развитию тампонады и острой задержки мочи.

Другим распространенным симптомом заболевания является дизурия, которая обусловлена инфицированием и нарушением оттока мочи. Дизурические явления очень характерны для *carcinoma in situ*. Частое болезненное мочеиспускание при отсутствии признаков бактериального роста в моче должно настораживать в отношении *carcinoma in situ*.

Боль над лоном может быть обусловлена инфекционными осложнениями, хронической задержкой мочи, а на поздних стадиях заболевания - инфильтрацией стенки мочевого пузыря опухолью. При дальнейшем росте новообразования появляются боли в области промежности, крестца.

Сжатия устьев мочеточников опухолью приводит к нарушению оттока мочи из верхних мочевыводящих путей, следствием чего является их дилатация, уростаз, развитие пиелонефрита, хронической почечной недостаточности. Полная обструкция устьев мочеточников приводит к анурии.

Метастатическое поражение лимфатических узлов таза, как правило, вызывает появление клинических симптомов при больших размерах опухолевого конгломерата. Отмечается появление отеков нижних конечностей.

Диагностика

Для выявления и адекватного стадирования рака мочевого пузыря необходимо применение комплексного обследования, включающего физикальные, инструментальные и лабораторные методы. Ведущую роль в диагностике опухолей мочевого пузыря занимает цистоскопия, позволяющая оценить количество, локализацию, размеры, характер роста новообразований.

Для подтверждения диагноза используется цитологическое исследование мочи, позволяющее выявить клетки рака у больных с низкодифференцированными опухолями или *carcinoma in situ* мочевого пузыря. Однако при высокодифференцированном раке результаты цитологического исследования бывают негативными в 25-70% случаев. Чувствительность метода составляет в среднем 40%.

Кроме цитологического исследования мочи, в настоящее время применяется ряд лабораторных тестов, позволяющих заподозрить рак мочевого пузыря на основании выявления в моче ряда веществ: тест на наличие специфического антигена ВТА (bladder tumor antigen) - чувствительность метода 67%, ВТА ТРАК тест (чувствительность метода 72%), тест на ядерный матриксный протеин (NMP-22) (чувствительность метода 53%), определения теломеразы, хемилюминисценции гемоглобина (чувствительность метода 67%). Большинство указанных тестов разработаны недавно и еще не нашли широкого применения в клинической практике.

Необходимость выполнения внутривенной урографии с нисходящей цистографией последнее время дискутируется в связи с низкой диагностической ценностью при оценке новообразований мочевого пузыря.

Компьютерная томография должна входить в алгоритм обследования больных инфильтративным раком с целью оценки глубины инвазии опухоли и выявления метастазов в тазовые и забрюшинные лимфоузлы. Чувствительность метода составляет 83%, специфичность - 82%. Магнитно-резонансная томография позволяет получать изображение мочевого пузыря, а также простаты, семенных пузырьков, тазовых лимфоузлов в нескольких проекциях, что облегчает интерпретацию результатов исследования. Чувствительность метода составляет 73%, специфичность - 84%.

Кроме этого, всем больным раком мочевого пузыря необходимо выполнение УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также рентгенографию органов грудной клетки с целью определения степени распространенности опухолевого процесса.

Лечение

Для выбора метода лечения и составления прогноза опухолей мочевого пузыря подразделяют на поверхностные (Tis-Ta1) и инвазивные (T2-T3-T4). Кроме того, существенное влияние на лечебную тактику несет выделение в группе поверхностных опухолей Tis. Carcinoma in situ (CIS) является интраэпителиальной опухолью, для клеток которой характерно отсутствие способности к адгезии. Потеря межклеточных связей является причиной агрессивного клинического течения данной опухоли, характеризуется крайне высоким риском прогрессии с развитием инвазии стенки мочевого пузыря и диссеминации опухолевого процесса.

Лечение рака мочевого пузыря Ta и T1 стадий

Оптимальным методом лечения поверхностного рака Ta и T1 стадий является ТУР (трансуретральная резекция) мочевого пузыря. При этом выполняется последовательная резекция экзофитного компонента, а затем ножки и основания опухоли с помощью петли резектоскопа. ТУР необходимо выполнять таким образом, чтобы максимально сохранить архитектуру стенки органа и соотношение опухоли со всеми ее слоями. Все изъятые ткани направляются на гистологическое исследование. С целью правильного установления стадии T необходимо раздельное изучение экзофитного компонента и основания опухоли.

Открытая резекция мочевого пузыря при поверхностном раке в настоящее время применяется редко, при наличии опухоли, удаление которой с помощью ТУР сопряжено с высоким риском кровотечения или перфорации. К данной группе новообразований принадлежат крупные опухоли верхушки мочевого пузыря.

Наиболее важным прогностическим значением для появления инфильтративного роста является степень анаплазии и стадия T опухоли. Основываясь на данных прогностических факторах, все поверхностные опухоли мочевого пузыря могут быть разделены на следующие группы риска:

- группа низкого риска: единичные опухоли Ta1 менее 3 см в диаметре;
- группа высокого риска: T1G3, множественные или часто рецидивирующие опухоли, Tis;
- группа умеренного риска: остальные поверхностные опухоли Ta-1, G 1-2, множественные опухоли более 3 см в диаметре.

Во всех случаях непосредственно после ТУР мочевого пузыря показано внутривезикулярное введение химиопрепарата. Это позволяет снизить риск рецидива на 50%.

Пациентам группы низкого риска дополнительное лечение не показано.

Больным, которые относятся к группам умеренного и высокого риска развития рецидива, требуется проведение 4-8-недельного курса внутривезикулярной БЦЖ-или химиотерапии. Адъювантная внутривезикулярная БЦЖ-терапия, впервые предложенная Morales в 1976 г., имеет высокую эффективность при поверхностных опухолях мочевого пузыря с высоким риском рецидива и является методом выбора при проведении адъювантного лечения данной категории больных.

Препаратом выбора для проведения интравезикулярной химиотерапии является митомицин С. В большинстве случаев внутривезикулярно вводится от 20 мг до 40 мг митомицина С, разведенного 20-40 мл дистиллированной воды. Ранняя профилактическая интравезикулярная терапия митомицином С позволяет снизить риск рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря на 15%.

Кроме того, с целью профилактики рецидивов рака мочевого пузыря возможно применение тиюТЭФ и доксорубина, значительно уступают митомицину С и вакцине БЦЖ по эффективности.

Лечение *carcinoma in situ* мочевого пузыря

Стандартным лечением рака мочевого пузыря *in situ* является проведение 6 еженедельных внутривезикулярных инстилляций вакцины БЦЖ. Полная ремиссия определяется в 70% случаев. При сохранении положительных результатов цитологического исследования мочи и гистологического исследования биоптата слизистой показано проведение дополнительного курса внутривезикулярной БЦЖ-терапии. Применение 2-го курса иммунотерапии позволяет добиться полного эффекта еще у 15% больных.

Лечение рака мочевого пузыря T1G3

Рак мочевого пузыря T1G3 имеет высокую склонность к прогрессированию. В связи с этим многие исследователи предлагают выполнять пациентам данной группы цистэктомию. Однако проведение внутривезикулярной БЦЖ-или химиотерапии позволяет сохранить мочевой пузырь 50% больных раком мочевого пузыря T1G3.

Лечение инвазивного рака мочевого пузыря

Радикальная цистэктомия является золотым стандартом лечения инвазивных опухолей. Показанием к цистэктомии является рак мочевого пузыря T2-4a. Другими показаниями служат часто рецидивирующие поверхностные опухоли, не вылеченный БЦЖ-терапией рак *in situ*, опухоли T1G3, распространенные поверхностные новообразования, при которых невозможно добиться излечения с помощью консервативных методов.

Радикальная цистэктомия подразумевает удаление мочевого пузыря единым блоком с простатой и семенными пузырьками у мужчин или маткой с придатками у женщин. Также удаляется проксимальный отдел уретры. При наличии *carcinoma in situ* необходимо срочное гистологическое исследование края резекции уретры. По-

казания к уретеректомии окончательно не определены. В настоящее время удаление мочеиспускательного канала считается необходимым при поражении шейки мочевого пузыря у женщин и простатического отдела уретры у мужчин. Радикальная цистэктомия также включает тазовую лимфаденэктомию с обеих сторон.

В настоящее время существуют 3 альтернативных метода отведения мочи после цистэктомии:

- 1) илеальный конduit с формированием «влажной стомы»;
- 2) содержащий мочу резервуар;
- 3) отведение мочи в ортотопично искусственный мочевой пузырь или в непрерывный кишечник, обеспечивающие возможность контролируемого мочеиспускания.

Операция по созданию илеального кондуита (операция Брикера, уретероилеокутанеостомия) была предложена в 1950 г. и до сих пор широко применяется в клинической практике, будучи стандартом, с которым сравниваются результаты других операций деривации мочи.

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

Для создания удерживающих резервуаров используются детубуляризованные отделы желудочно-кишечного тракта: желудок, сегмент подвздошной кишки, илеоцекального отдела, сигмовидная и прямая кишки. Сформированный резервуар открывается на кожу «сухой» стомой. Предложены многочисленные варианты создания удерживающих мочу механизмов: инвагинационный клапан не отводя из резервуара сегменте кишки, сужение отводя сегмента подвздошной кишки и баугиниевой заслонки специальными швами (Indiana pouch), инвагинация отводя сегмента кишки и проведение инвагината через баугиниевой заслонку (Mainz pouch), использование аппендикса, проведенного через подслизистый тоннель. С целью профилактики развития пиелонефрита дистальные отделы мочеточников имплантируются в резервуар с использованием антирефлюксных методик.

Ортотопичный искусственный мочевой пузырь является оптимальным для больного методом деривации мочи, так как при этом отсутствует стома и сохраняется возможность самостоятельного мочеиспускания. Удержание мочи при создании ортотопической мочевого пузыря осуществляется за счет наружного сфинктера мочевого пузыря. Поэтому обязательным условием является пересечение уретры сразу ниже верхушки предстательной железы и минимальная травматизация поперечно-полосатого сфинктера. Для формирования искусственного мочевого пузыря используются тонкая кишка (операции Studer, Camey II, Hemi-Kock), илеоцекальный угол (операция Mainzpouch I), толстая кишка.

Создание искусственного ортотопичного мочевого пузыря из сегмента подвздошной кишки (операция Studer). Этапы операции:

а - производится резекция сегмента илеум длиной 54-60 см; восстанавливается непрерывность кишечника. Сегмент рассекается по противобрижеечному краю в течение дистальных 40 см;

б - U-образно сложенная рассеченная часть рассеченной части сегмента сшивается между собой; формируются уретерально-резервуарные анастомозы;

в - площадка, вышедшей сгибается и зашивается с формированием сферического резервуара с отверстием в верхней половине. Через данное отверстие формируется отверстие, которое анастомозируется с мембранозной части уретры.

5-летняя выживаемость после цистэктомии составляет 40-60%. Независимыми факторами, которые влияют на прогноз, есть только стадия Т и наличие регионарных метастазов. Так, 5-летняя выживаемость больных при стадии pTis составляет 78-100%, pT1 - 69-95%, pT2 - 63-70%, pT3a - 47-53%, pT3b - 31-33%, pT4 - 19-28%. Наличие метастазов в регионарные лимфоузлы резко ухудшает прогноз: 5 лет переживают только 7% пациентов со стадией N +.

ТУР мочевого пузыря, является методом выбора в лечении поверхностных опухолей, может быть использована у пациентов с опухолевой инфильтрацией поверхностного мышечного слоя (T2) и высоким или умеренной степенью гистопатологического дифференцировки опухоли (G1-2). Кроме того, возможно выполнение паллиативных эндоскопических вмешательств у неоперабельных больных с целью остановки кровотечения, уменьшения объема опухоли. Операцию можно считать радикальной при отсутствии опухолевых клеток в ткани ложа опухоли. Однако частота рецидивов после применения данного вида лечения достигает 54%. 5-летняя выживаемость пациентов с инфильтративными опухолями, подвергнутых только ТУР мочевого пузыря, составляет 36%. Адьювантная химиотерапия после ТУР мочевого пузыря при инвазивном раке обеспечивает 3-летнюю безрецидивную выживаемость, достигающей 56%.

Резекция мочевого пузыря может быть выполнена незначительному числу тщательно отобранных пациентов при наличии солитарной первичной инвазивной опухоли не более 5-6 см в диаметре, локализуется на подвижных стенках на расстоянии не менее 3 см от шейки и при отсутствии carcinoma in situ в окружающей слизистой. Выполнение операций большого объема с удалением половины пораженного органа и более, пластическим замещением дефекта стенки мочевого пузыря не оправдано из-за высокой частоты рецидивов и ухудшения выживаемости. Качество жизни остается удовлетворительным при условии сохранения более 50% объема органа. После операций большого объема накопительная и сократительная функции мочевого пузыря, как правило, нарушаются.

Рецидивы рака после резекции мочевого пузыря отмечаются в 56-65,5% случаев. При этом возможно появление рецидивных опухолей на значительном расстоянии от зоны операции. Данный факт является одним из аргументов в пользу цистэктомии. 5-летняя выживаемость больных инвазивным раком мочевого пузыря после резекций различного объема составляет 32,5-79,4%. Отдаленные результаты органосохраняющего лечения инвазивного рака мочевого пузыря улучшаются при использовании комбинированного подхода с проведением неоадьювантной лучевой, химио-или химиолучевой терапии.

Лучевая терапия. Альтернативным методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря является радикальная лучевая терапия. Результаты облучения уступают таковым при использовании хирургического вмешательства. Поэтому лучевая терапия проводится пациентам, имеющим противопоказания к цистэктомии или отказались от операции. Однако в ряде стран облучения остается методом выбора при инфильтративных опухолях. Лучевая терапия обеспечивает удовлетворительную 5-летнюю выживаемость, достигающую 24-46%. Прогноз заболевания зависит от стадии Т: отдаленная выживаемость при стадии Т2 составляет 26-59%, Т3а - 35-52%, Т3в - 23-29%.

Лечение диссеминированного рака мочевого пузыря

При раке мочевого пузыря с отдаленными метастазами долгое время наиболее эффективным методом лечения было проведение полихимиотерапии по схеме М-VАС (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин). При этом удаленная выживаемость достигает 15-20%, в группе пациентов с висцеральными метастазами - 15%, у больных с поражением лимфоузлов - 30%. Средняя продолжительность жизни составляет 13 мес. К сожалению, данный режим имеет выраженную токсичность.

Недавно введена в клиническую практику схема, включающая гемцитабин и таксаны, позволяет добиться аналогичных результатов. При этом токсичность данного режима намного ниже, чем М-VАС. Кроме того, показано, что применение сочетания гемцитабина и таксанов позволяет добиться хорошего эффекта у пациентов, которым безрезультатно проводилось лечение М-VАС.

Прогноз

Прогноз зависит от стадии процесса и характера проведенного лечения. После радикальной операции 5-летняя выживаемость доходит до 50%. Наилучшие результаты наблюдают при комбинированном лечении (резекция мочевого пузыря с лучевой терапией). Пятилетняя выживаемость при стадиях Т1-2 составляет 50-80%, стадиях Т3-4 - 20-30%.

Профилактика

Профилактика рака мочевого пузыря состоит из мероприятий по устранению профессиональных факторов химического производства: в первую очередь исключают непосредственный контакт рабочих с химикатами, а также строго проводят диспансеризацию. Радикальному лечению методом электрокоагуляции или хирургическому удалению подлежат все доброкачественные папилломы мочевого пузыря. Проведенные в последнее время исследования выявили непосредственную связь рака мочевого пузыря с курением, поэтому отказ от курения является необходимой профилактической мерой для предупреждения разных онкологических заболеваний, в том числе и рака мочевого пузыря.

3.3. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

а) Основная

1. Онкология / Под ред. Б.Т. Белинского, Ю.М. СтеРПюка, Я.В. Шпарика. - М.: Медицина мира, 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. Шалимов С.А., Гриневич Ю.Я., Возианов А.Ф. и др.. Справочник по онкологии / Под ред. С.А. Шалимова, Ю.Я. Гриневича, Д.В. Мясоедова. - М.:, 2000. - 560 с.
5. Справочник онколога. Издание второе, дополненное и переработанное. Составители - Я.В. Шпарик, И.В. Ковальчук, Т.Б. Качмар, Б.Т. Зилинский. - М.: «Галицька издательський союз», 2001. - 128 с.
6. Онкология. Под ред. В.П. Бахчи, А.Л. Одабашьяна, П.В. Шелешка. - М.: Укрмедкнига, 2003. - 313 с.
7. Онкология. Под ред. Б.Т. Белинского, Ю.М. СтеРПюка, Я. В. Шпарика. - Киев: Здоровье, 2004. - 527 с.

б) Дополнительная

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. Мясоедов Д.В. - Киев, Здоровье - 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.