**ГЛАВА 34**

**РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (C67)**

**34.1. Основные статистические показатели (таблица 34.1).**

Таблица 34.1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | Число | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 1146 | 1242 |
| Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель) | 12,1 | 13,1 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 57,0 | 59,6 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 28,9 | 23,5 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 8,9 | 8,8 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 5,2 | 8,1 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %) | 16,5 | 12,6 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 306 | 322 |
| Смертность на 100 000 населения грубый интенсивный показатель | 3,2 | 3,4 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 26,4 | 26,0 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 7370 | 7902 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 51,8 | 52,0 |

**34.2.Классификация TNM (Международный противораковый союз, 2016.).**

34.2.1. Правила для классификации. Классификация применима для карцином. Папиллома исключается. Должно быть гистологическое или цитологическое подтверждение заболевания

Ниже указаны процедуры для оценки категорий T, N и M:

категория T – физикальное исследование, визуализация и эндоскопия;

категория N – физикальное исследование и визуализация;

категория M – физикальное исследование, визуализация.

34.2.2. Регионарные лимфоузлы. Регионарными лимфатическими узлами являются узлы малого таза, которые в основном располагаются ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Сторона поражения не влияет на классификацию N.

34.2.3. Клиническая классификация TNM.

Т – первичная опухоль.

Для определения множественных опухолей к категории Т добавляется индекс m. Для определения сочетания рака *in situ* с любой категорией Т добавляется аббревиатура is.

ТX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

Т0 – признаки первичной опухоли отсутствуют.

Та – неинвазивная папиллярная карцинома.

Tis – карцинома *in situ* ("плоская опухоль").

Т1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань.

Т2 – опухоль распространяется на мышцы.

Т2а – опухоль распространяется на поверхностную мышцу (внутренняя половина).

Т2b – опухоль распространяется на глубокую мышцу (наружная половина).

Т3 – опухоль распространяется на околопузырные ткани:

Т3а – микроскопически;

Т3b – макроскопически (экстравезикальная масса).

Т4 – опухоль распространяется на следующие структуры: строму предстательной железы, семенные пузырьки, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку.

T4a – опухоль распространяется на строму предстательной железы, семенные пузырьки, матку или влагалище.

T4b – опухоль распространяется на стенки таза или брюшную стенку.

N – регионарные лимфоузлы.

NX – состояние лимфатических узлов не может быть оценено.

N0 – метастазы в регионарных узлах не определяются.

N1 – метастаз в одном лимфоузле малого таза (гипогастральном, обтураторном, наружном подвздошном или пресакральном)

N2 – метастазы во множественных лимфоузлах малого таза (гипогастральных, обтураторных, наружных подвздошных или пресакральных)

N3 – метастаз(ы) в общем подвздошном лимфоузле(ах)

М – отдаленные метастазы.

М0 – признаки отдаленных метастазов отсутствуют.

М1 – есть отдаленные метастазы.

М1a – нерегионарные лимфоузлы

М1b – другие отдаленные метастазы

34.2.4. Патологическая классификация рTNM.

Категории рТ и рN соответствуют категориям Т и N. Категория pM1 означает наличие микроскопически подтвержденных отдаленных метастазов. Категорий pM0 и pMX не существует.

34.2.5. Резюме (таблица 34.2).

Таблица 34.2

|  |  |
| --- | --- |
| Мочевой пузырь | |
| Та | Неинвазивная папиллярная |
| Tis | Карцинома *insitu*: «плоская опухоль» |
| Т1 | Субэпителиальная соединительная ткань |
| Т2 | Мышечный слой |
| Т2а | Внутренняя половина |
| Т2b | Наружная половина |
| T3 | Околопузырные ткани |
| Т3а | Микроскопически |
| Т3b | Макроскопически |
| T4а | Простата, уретра, влагалище |
| Т4b | Стенки таза, брюшная стенка |
| N1 | Единичный |
| N2 | Множественные |
| N3 | Общие подвздошные |
| M1a | Нерегионарные лимфоузлы |
| M1b | Другие отдаленные метастазы |

34.2.6. Группировка по стадиям (таблица 34.3).

Таблица 34.3

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Стадия 0а | Ta | N0 | M0 |
| Стадия 0is | Tis | N0 | M0 |
| Стадия I | T1 | N0 | M0 |
| Стадия II | T2а, T2b | N0 | M0 |
| Стадия IIIA | Т3a, T3b, Т4а | N0 | M0 |
| Т1, T2, T3, Т4а | N1 | M0 |
| Стадия IIIB | Т1, T2, T3, Т4а | N2, N3 | M0 |
| Стадия IVA | T4b | N0 | M0 |
| любая T | любая N | M1a |
| Стадия IVB | любая T | любая N | M1b |

34.2.7. Прогностические факторы прогрессирования в инвазивное заболевание рака мочевого пузыря без мышечной инвазии (Ta, T1, Tis) (таблица 34.4).

Таблица 34.4

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Прогностические факторы | Связанные с опухолью | Связанные  с пациентом | Связанные  с окружающей средой |
| Важнейшие | Гистологическая степень злокачественности, категория T, карцинома *insitu,* количество опухолей, предыдущие рецидивы | Возраст, общее состояние, другие сопутствующие заболевания | Объем трансуретральной резекции (внутрипузырная химиотерапия снижает рецидивы, но данные о влиянии на прогрессирование ограничены) |
| Дополнительные | Размер опухоли, рецидив при контроле через 3 мес. | Пол, продолжающееся курение табака |  |
| Новые и перспективные | p53, NMP22, мутационный статус FGFR3, COX-2 (особенно для верхних мочевых путей), клаудины, статус метилирования ДНК, лимфоваскулярная инвазия, распространенность инвазии (T1*microinvasive* или T1*extensiveinvasive*) |  |  |

34.2.8. Прогностические факторы риска метастазов и выживаемости при инвазивном, местно-распространенном раке мочевого пузыря и/или с регионарными метастазами (T2-4N0-1) (таблица 34.5).

Таблица 34.5

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Прогностичес-кие факторы | Связанные с опухолью | Связанные  с пациентом | Связанные  с окружающей средой |
| Важнейшие | Категория T, категория N | Возраст, общее состояние, уровень ЩФ, другие сопутствующие заболевания | Статус хирургических краев резекции |
| Дополнительные | Степень дифференцировки, гистологический тип, лимфоваскулярная инвазия, сопутствующая CIS, размер опухоли, гидронефроз | Гемоглобин, ответ на первичную химиотерапию | Объем лимфодиссекции, пропорция (плотность) пораженных лимфатических узлов |
| Новые и перспективные | p53, p63 p21 (для сохранения мочевого пузыря) белок Rb, Ki67, рецептор EGF, экспрессия E-кадгерина, микрососудистая плотность, механизмы резистентности к лечению (мутации ERCC1, BRCA1 или MMR) | Некоторые генеративные однонуклеотидные полиморфизмы |  |

При подтвержденных метастазах висцеральные метастазы связаны с плохим прогнозом

Источник: UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition (2015). Edited by Brian O’Sullivan, James D. Brierley, Anil K. D’Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang.

**34.3. Гистологическая классификация опухолей мочевого пузыря (ВОЗ, 2016).**

**Уротелиальные опухоли**

*Инфильтрирующая уротелиальная карцинома* [8120/3]

инфильтрирующая уротелиальная карцинома с разнонаправленной (дивергентной) дифференцировкой; гнездный тип, включая крупно-гнездный; микрокистозный; микропапиллярный [8131/3]; лимфоэпителиома-подобный [8082/3]; плазмоцитоидный/перстневидно-клеточный/диффузный; саркоматоидный [8122/3]; гигантоклеточный [8031/3]; плохо дифференцированный [8020/3]; светлоклеточный; богатый липидами.

*Неивазивные уротелиальные опухоли*

уротелиальная карцинома *in situ* [8120/2]; неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома, low grade [8130/2]; неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома, high grade [8130/2]; папиллярная уротелиальная опухоль с низким злокачественным потенциалом [8130/1]; уротелиальная папиллома [8120/0]; инвертированная уротелиальная папиллома [8121/0]; уротелиальная пролиферация с неопределенным злокачественным потенциалом; уротелиальная дисплазия.

**Плоскоклеточные опухоли**

чистая плоскоклеточная карцинома [8070/3]; веррукозная карцинома [8051/3]; плоскоклеточная папиллома [8052/0].

**Железистые опухоли**

аденокарцинома, обычная [8140/3]; (кишечная [8144/3], муцинозная [8480/3], смешанная [8140/3]); ворсинчатая аденома [8261/0].

**Урахальная карцинома** [8010/3]

**Нейроэндокринные опухоли**

**Другие опухоли**

**34.4.Диагностические мероприятия (рисунок 34.1).**

34.4.1 Обязательный начальный объем обследования:

физикальное обследование, пальцевое ректальное исследование;

общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочевина);

амбулаторная цистоскопия или УЗИ мочевого пузыря. Если опухоль визуализируется при неинвазивных исследованиях (УЗИ, КТ) цистоскопию целесообразно выполнять под анестезией на заключительном этапе и совмещать с удалением опухоли (ТУР) при резектабельности последней;

экскреторная урография с нисходящей цистографией или УЗИ почек;

посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам;

уретроцистоскопия под анестезией с биопсией опухоли и подозрительных участков слизистой и/или трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря, бимануальная пальпация. При мышечно-инвазивных опухолях резецируется основная масса или часть опухоли с участком мышечной ткани. В случае планирования радикальной цистэктомии выполняется биопсия простатического отдела уретры. Стадия заболевания устанавливается после гистологического исследования на основании данных о глубине инвазии стенки мочевого пузыря (инвазия базальной мембраны и мышечного слоя) с учетом данных бимануального исследования и рентгенологических данных;

флуоресцентная цистоскопия при наличии соответствующего оборудования;

перед проведением хирургического лечения дополнительно выполняются посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, билирубин, глюкоза, электролиты (К, Na, Cl), серореакция на сифилис, группа крови, резус–фактор, ЭКГ.

34.4.2. По показаниям выполняются:

цитологическое исследование мочи (при подозрении на карциному *in situ*);

рентгенография органов грудной клетки (при подозрении на мышечно-инвазивную опухоль);

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространств (при подозрении на мышечно-инвазивную опухоль);

КТ либо МРТ брюшной полости и таза с экскреторной КТ-урографией (при установленном диагнозе мышечно-инвазивной опухоли или сопутствующей опухоли верхних мочевых путей);

уретеропиелоскопия с биопсией (при подозрении на сопутствующую опухоль верхних мочевых путей);

фиброгастродуоденоскопия перед выполнением радикальной цистэктомии;

остеосцинтиграфия и рентгенография конкретных областей скелета при подозрении на метастатическое поражение.

УЗИ брюшной полости, малого таза

Физикальное и лабораторные исследования

Экскреторная урография

+ цистография

Цистоскопия под наркозом

+ ТУР/биопсия

+ бимануальная пальпация

### Неинвазивный рак

Амбулаторная цистоскопия\*

КТ (МРТ) грудной клетки, брюшной полости и малого таза

### Мышечно-инвазивный рак

Примечание: \*цистоскопия выполняется, если данные УЗИ неинформативны.

### Лечение по стандартам неинвазивного рака (см. раздел 34.5)

### Лечение по стандартам инвазивного рака (см. раздел 34.6)

Подозрение на рак мочевого пузыря (гематурия, длительная дизурия)

**Рисунок 34.1. Алгоритм диагностики опухолей мочевого пузыря.**

**34.5.Лечение рака мочевого пузыря без мышечной инвазии (стадии Тis, Ta и T1).**

34.5.1 Общие принципы лечения.

Используется органосохраняющая тактика (преимущественно применяется ТУР мочевого пузыря с или без внутрипузырной терапией).

Адъювантные методы воздействия, из которых наиболее эффективным является внутрипузырное использование вакцины БЦЖ, должны применяться при наличии неблагоприятных факторов: высокой степени злокачественности (high-grade), рецидивных, множественных опухолях, размере опухоли >5 см, нерадикальной операции (в краях отсечения очаги опухолевого роста), наличии карциномы *in situ*. Разработан ряд прогностических классификаций рака мочевого пузыря без мышечной инвазии. В клинической практике могут использоваться классификация EORTC [Eur. Urol. – 2006, Vol. 49. – P. 466–477] или РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова [Онкоурология. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 119–130]. Тактика лечения рака мочевого пузыря без мышечной инвазии в зависимости от прогностической группы отражена в таблице 34.6.

Таблица 34.6

|  |  |
| --- | --- |
| **Благоприятный прогноз**  первичная одиночная высокодифференцированная (lowgrade) опухоль <5 см в наибольшем изменении | ТУР + однократная инстилляция химиопрепарата1 |
| **Промежуточный прогноз**  Все остальные опухоли | ТУР2 ± ФДД3 ± однократная инстилляция химиопрепарата1,4 + внутрипузырная химиотерапия или БЦЖ |
| **Неблагоприятный прогноз**  Часто рецидивирующие (1/год и чаще) или множественные (11 и более) или ≥5 см или high grade; рецидивы реже 1/год и множественные (2-10 опухолей); рак *in situ* | ТУР2 ± ФДД3 ± реТУР5 + БЦЖ6  Цистэктомия7 |
| 1) В течение 2-6 часов после ТУР при отсутствии подозрения на перфорацию мочевого пузыря или выраженного кровотечения  2) Качество (радикальность) выполнения ТУР играет большую роль в обеспечении благоприятных отдаленных результатов.  3) При наличии необходимого оборудования и фотосенсибилизатора.  4) У пациентов с одиночными небольшими (<3см) рецидивами реже 1/год, первичными мультифокальными (2-7 опухолей) или крупными (≥3 см) опухолями.  5) реТУР выполняется при опухолях high grade, а также после нерадикальных первичных операций.  6) Рекомендуется проводить с поддерживающими инстилляциями.  7) При диффузном нерезектабельном раке мочевого пузыря без мышечной инвазии, у пациентов с крайне высоким риском прогрессирования (T1 high grade + CIS, мультифокальные или крупные опухоли T1 high grade), особенно при неэффективности БЦЖ. | |

34.5.2. Хирургическое лечение рака мочевого пузыря без мышечной инвазии.

Проведение органосохраняющих операций возможно с использованием ТУР или открытой резекции мочевого пузыря.

34.5.2.1. Трансуретральная резекция – основной метод хирургического лечения неинвазивных опухолей мочевого пузыря. При этом ТУР одновременно является и диагностической процедурой, так как позволяет установить гистологическую форму, стадию заболевания, а также прогностические факторы (количество опухолей, их размеры, наличие сопутствующих плоских изменений уротелия).

Проведение ТУР предусматривает удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Для облегчения патоморфологического стадирования рекомендуется фракционное удаление опухолей мочевого пузыря: сначала удаляется экзофитная часть опухоли, затем основание с участками подлежащего мышечного слоя мочевого пузыря, при возможности отдельно срезаются периферические края резекции, и выполняется биопсия дна резекционной раны. Все фракции удаленного материала сдаются раздельно для морфологического исследования.

При наличии участков измененной слизистой, подозрительных на наличие предопухолевой патологии, выполняется их биопсия.

34.5.2.2.Открытая резекция мочевого пузыря может выполняться при больших четко ограниченных неинвазивных опухолях и невозможности выполнить ТУР.

34.5.3.Морфологическое заключение по препарату после ТУР.

Заключение морфолога должно включать информацию о гистологической степени злокачественности опухоли, глубине инвазии (инвазия базальной мембраны уротелия, ограниченная или распространенная степень этой инвазии, инвазия мышечной ткани детрузора), присутствии карциномы *in situ* и наличии мышечной ткани детрузора в удаленном препарате. Также необходимо указать присутствие лимфососудистой инвазии или атипичной морфологии опухоли.

34.5.4. Флуоресцентная цистоскопия.

Флуоресцентная цистоскопия в синем свете с использованием в качестве фотосенсибилизатора 5-аминолевулиновой кислоты (“Аламин”) приводит к увеличению частоты выявления предопухолевых изменений и рака мочевого пузыря, не видимых в обычном белом свете, и увеличению пятилетней безрецидивной выживаемости при выполнении ТУР под контролем флуоресцентной цистоскопии. Таким образом, пациентам с раком мочевого пузыря без мышечной инвазии, особенно в подгруппе с промежуточным и неблагоприятным прогнозом, показана флуоресцентная цистоскопия при наличии соответствующего оборудования и фотосенсибилизатора.

34.5.5. Однократная ранняя инстилляция химиопрепарата после ТУР.

Однократная ранняя (в течение 2-6 часов после ТУР) инстилляция химиопрепарата препятствует имплантации опухолевых клеток после операции и снижает частоту рецидивов у пациентов с благоприятным и, частично, промежуточным риском рецидива. Однократная инстилляция химиопрепарата показана пациентам с частотой рецидивирования реже 1 раза в год или с одиночными папиллярными (предположительно Ta low grade) опухолями <3 см с частотой рецидивирования чаще 1 раза в год.

Для однократной инстилляции используется раствор 50 мг доксорубицина в 50 мл дистиллированной воды, который вводится внутрипузырно на 1 ч в течение первых 2-6 часов после ТУР. Противопоказаниями к внутрипузырной инстилляции является подозрение на перфорацию мочевого пузыря во время ТУР или выраженное кровотечение, требующее перфузии мочевого пузыря.

34.5.6. Ранняя повторная ТУР (реТУР).

В связи с высокой частотой обнаружения остаточной опухоли после выполнения “радикальной” ТУР и вероятностью ошибочного стадирования в результате нераспознания мышечной инвазии предложено выполнять реТУР через 1-8 недель после первичной для выявления остаточной опухоли, коррекции ошибок в определении стадии и отбора пациентов для ранней цистэктомии. Показаниями к реТУР у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии, служат нерадикальные первичные операции, низкая степень дифференцировки (*high grade*) или опухоли с неблагоприятным прогнозом. При наличии высокого риска остаточной опухоли у пациентов с опухолями *low grade* показано выполнение цистоскопии. РеТУР в таких случаях целесообразно выполнять при наличии визуализируемой опухоли в мочевом пузыре. При отсутствии цистоскопических данных за опухоль реТУР можно избежать.

34.5.7. Внутрипузырная химиотерапия.

Внутрипузырная химио- и иммунотерапия может применяться в сочетании с хирургическим лечением для профилактики рецидивов после операции. В настоящее время для внутрипузырного введения используются доксорубицин, эпирубицин.

Схемы внутрипузырной химиотерапии:

Доксорубицин 50 мг в 50 мл дистиллированной воды внутрипузырно на 1-2 ч еженедельно в течение 6-8 недель.

Эпирубицин 50 мг в 50 мл дистиллированной воды внутрипузырно на 1-2 ч еженедельно в течение 6-8 недель.

Далее препараты могут вводиться вводятся в тех же дозах 1 раз в месяц в течение 6-12 мес.

34.5.8. Внутрипузырная иммунотерапия.

34.5.8.1. Показания к внутрипузырному введению БЦЖ:

В отличие от химиотерапии, иммунотерапия БЦЖ кроме снижения частоты рецидивов может приводить к снижению частоты прогрессирования опухоли. Иммунотерапия БЦЖ показана пациентам с промежуточным или высоким риском рецидива и прогрессирования рака (см таблицу 34.6), а также в случае неэффективности внутрипузырной химиотерапии. Длительная поддерживающая терапия в течение 1-3 лет улучшает результаты лечения пациентов с неблагоприятным прогнозом и показана при низкой степени дифференцировки опухоли и карциноме *in situ*.

34.5.8.2. Методика внутрипузырной терапии БЦЖ

Внутрипузырное введение вакцины БЦЖ проводят по следующей методике: БЦЖ для внутрипузырного введения (100–120 мг вакцины “Имурон”) разводят в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия и после атравматичной катетеризации мягким катетером вводят в мочевой пузырь на 1-2 часа. Системное использование антибиотиков или чрезмерное использование любрикантов для смазки катетера при проведении инстилляции не рекомендуется. Лечение БЦЖ начинается не ранее, чем через 2-3 недели после ТУР. Индукционный курс состоит из 6 еженедельных инстилляций. После окончания индукционного курса назначаются поддерживающие инстилляции БЦЖ. При необходимости курс лечения можно повторить.

34.5.8.3. Противопоказания к внутрипузырному введению БЦЖ: ранний период (2-3 недели) после операций на мочевом пузыре (ТУР, резекция мочевого пузыря); иммунодефицитное состояние (первичный иммунодефицит, ВИЧ-инфицирование; противоопухолевая или иммуносупрессивная терапия); активный туберкулез (необходимо исключить при резко положительной кожной реакции на пробу Манту); клинически выраженная инфекция мочевых путей, макроскопическая гематурия или фебрильная инфекция (лечение должно быть отложено до купирования данной патологии); травматичная катетеризация или появление крови после катетеризации мочевого пузыря являются противопоказаниями для инстилляции БЦЖ в данный день; аллергия или тяжелые побочные реакции на предыдущее использование БЦЖ.

34.5.8.4. Осложнения внутрипузырной терапии БЦЖ

При проведении внутрипузырной иммунотерапии БЦЖ могут отмечаться как местные, так и общие реакции:

Легкие (встречаются в 90% случаев): лихорадка <38,5° и <48 ч, слабый или умеренный цистит <48 ч.

Умеренные (встречаются в 3% случаев): более длительная или высокая лихорадка, выраженный или более длительный цистит.

Тяжелые (встречаются в 1-2% случаев): аллергические реакции, инфекции мочеполовых органов (простатит, эпидидимит, орхит, пиелонефрит).

Очень тяжелые (встречаются в до 0,5% случаев): гепатит, сепсис.

34.5.8.5. Принципы лечения осложнений внутрипузырной терапии БЦЖ

Легкие: специфического лечения не требуется. Для облегчения симптомов могут использоваться нестероидные противовоспалительные препараты. Курс иммунотерапии продолжается.

Умеренные и тяжелые: терапия БЦЖ прерывается до купирования симптомов. Выполняется посев мочи, назначается эмпирическая терапия (ципрофлоксацин 500 мг × 2 р/сутки). При неэффективности эмпирической терапии назначается изониазид 300 мг/сутки до купирования симптомов, но не менее 15 дней. Вопрос о продолжении БЦЖ решается в индивидуальном порядке с учетом прогноза по основанному заболеванию.

Очень тяжелые: требуется интенсивная терапия в условиях стационара: изониазид 300 мг/сутки, рифампицин 600 мг/сутки, преднизолон 40 мг/сутки до купирования сепсиса с последующим снижением дозы. Лечение изониазидом и рифампицином продолжают в тех же дозах в течение 3-6 мес. Дальнейшее проведение терапии БЦЖ противопоказано.

34.5.8.6. Схемы внутрипузырной иммунотерапии с использованием БЦЖ:

Индукционный курс:

БЦЖ для внутрипузырного использования (100–120 мг вакцины “Имурон” в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия), внутрипузырно на 1-2 часа, шесть еженедельных инстилляций через 2-3 недели после ТУР;

смесь БЦЖ для внутрипузырного использования (100–120 мг вакцины «Имурон») и 6 млн ЕД интерферона-альфа2b в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия, внутрипузырно на 2 часа, шесть еженедельных инстилляций через 2-3 недели после ТУР.

Поддерживающая терапия (после завершения индукционного курса):

БЦЖ внутрипузырно на 1-2 часа, 1 раз в 4 недели до 1 года от начала иммунотерапии;

по три еженедельных инстилляции БЦЖ внутрипузырно на 2 часа через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес. от начала иммунотерапии (схема SWOG, рисунок 34.2).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **6 инстилляций** | | | | | | **6 недель перерыв** | | | | | | **3 инстилл.** | | | **5 недель перерыв** | | | | | **3 инстилл.** | | |  |
| **×** | **×** | **×** | **×** | **×** | **×** |  |  |  |  |  |  | **×** | **×** | **×** |  |  |  |  |  | **×** | **×** | **×** |  |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |
| нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед | нед |
| 1 месяц | | | | 2 месяц | | | | 3 месяц | | | | 4 месяц | | | | 5 месяц | | | | 6 месяц | | | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  | **3 еженедельные инстилляции** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |  |  |
|  |  | **×** | **×** | **×** |  | **×** | **×** | **×** |  | **×** | **×** | **×** |  | **×** | **×** | **×** |  | **×** | **×** | **×** |  |  |  |
|  |  | 45 | 46 | 47 |  | 70 | 71 | 72 |  | 93 | 94 | 95 |  | 117 | 118 | 119 |  | 141 | 142 | 143 |  |  |  |
|  |  | нед | нед | нед |  | нед | нед | нед |  | нед | нед | нед |  | нед | нед | нед |  | нед | нед | нед |  |  |  |
|  |  | 12 месяц | | | | 18 месяц | | | | 24 месяц | | | | 30 месяц | | | | 36 месяц | | |  |  |  |

Рисунок 34.2 — Схема БЦЖ-терапии

34.5.8.7. Правила хранения и транспортировки вакцины БЦЖ.

Препарат необходимо хранить при температуре +2-8 градусов. Транспортировка возможна всеми видами транспорта при температуре +2-8 градусов в термоконтейнере.

**34.6.Лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.**

34.6.1. Общие принципы лечения

При первичном обращении мышечно-инвазивная опухоль выявляется у 50% пациентов с раком мочевого пузыря, причем у 20–70% (в зависимости от стадии и степени злокачественности) из них уже имеются регионарные, а у 10–15% – отдаленные метастазы.

Стандартным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря является неоадъювантная химиотерапия с последующей радикальной цистэктомией. У отдельных пациентов может использоваться органосохраняющая тактика, включающая комбинацию из ТУР/резекции мочевого пузыря, системной химиотерапии и/или лучевой терапии (мультимодальное лечение). Изолированное применение вышеуказанных методов не рекомендуется, однако может использоваться у пожилых ослабленных пациентов с противопоказаниями к комбинированной терапии.

34.6.2. Радикальная цистэктомия.

Стандартной операцией при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря является радикальная цистэктомия. Операция включает удаление единым блоком вместе с мочевым пузырем и перивезикальной клетчаткой у мужчин – предстательной железы и семенных пузырьков с прилегающей жировой клетчаткой, проксимальных частей семявыносящих протоков и 1-2 см проксимальной уретры; у женщин – матки с придатками, передней стенки влагалища и уретры.

Во всех случаях выполняется тазовая лимфодиссекция. Лимфодиссекция при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря включает удаление наружных подвздошных, внутренних подвздошных, запирательных, пресакральных, а также общих подвздошных лимфоузлов. Расширение объема лимфодиссекции краниально до бифуркации аорты может способствовать радикальности операции и увеличивать выживаемость пациентов. При лимфодиссекции рекомендуется удаление как минимум 15 лимфатических узлов.

34.6.3. Отведение мочи.

Методы отведения мочи после цистэктомии можно условно свести в три группы: 1) отведение мочи на кожу без создания механизмов, удерживающих мочу (неконтинентные) – уретерокутанеостомия, операция Брикера; 2) отведение мочи на кожу с созданием механизмов, удерживающих мочу (континентный, “сухая стома”) – операция Кока, резервуар Индиана (Indiana-pouch), резервуар РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова; ортотопическая реконструкция мочевого пузыря – илеоцистопластика по Hautmann, илеоцистопластика по Studer.

34.6.3.1. Накожные неконтинентные методы отведения мочи.

Наиболее простой метод отведения мочи после удаления мочевого пузыря – на кожу (уретерокутанеостомия, нефростомия и т. п.). Эти методы используются у ослабленных пациентов с высоким риском операционного вмешательства, при расширении верхних мочевых путей как первый этап при удалении мочевого пузыря для временного отведения мочи перед последующим созданием искусственного мочевого пузыря, а также у неоперабельных пациентов как паллиативная операция. Наиболее удобным в этом отношении является метод отведения мочи в изолированный сегмент тонкой кишки, один конец которой в виде стомы выведен на кожу (операция Брикера). При этом мочеточники анастомозируются с сегментом кишки, а сама кишка является своего рода проводником для мочи (Ileum Conduit). Моча при этом методе отведения выделяется на кожу постоянно. Для сбора мочи при ее отведении по методу Брикера необходимо использование специальных клеящихся мочеприемников.

34.6.3.2. Ортотопическая реконструкция мочевого пузыря.

Оптимальным вариантом отведения мочи является создание искусственного “мочевого пузыря” из тонкой кишки с восстановлением нормального акта мочеиспускания. Показаниями к операции являются: возможность выполнения радикальной цистэктомии; удовлетворительная функция почек (креатинин <150 мкмоль/л); отсутствие метастазов (N0M0); отрицательный результат биопсии простатического отдела уретры. Из методик операции наибольшее распространение получили методики Studer и Hautmann.

34.6.3.3. Гетеротопический катетеризируемый резервуар («сухая стома»).

Выполнение ортотопической реконструкции мочевого пузыря невозможно у пациентов с поражением мочеиспускательного канала. Для данной категории пациентов предложена операция формирования гетеротопического континентного резервуара. Наиболее известной операцией подобного плана является методика формирования резервуара Кокка, предложенная в 1972 году. Может применяться также методика операции, разработанная в 2002 году в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова [Онкоурология. – №1, 2005. – С. 35-41].

34.6.4.Морфологическое заключение по препарату после радикальной цистэктомии.

Заключение морфолога должно включать детальную информацию о гистологическом подтипе опухоли, ее глубине инвазии и категории pT, состоянии хирургических краев резекции (включая радиальные, парапростатические, края мочеточника, уретры, влагалища), наличии лимфатической или сосудистой инвазии, присутствии карциномы *in situ*. Также необходимо указать количество удаленных лимфатических узлов и количество позитивных узлов

34.6.5. Неоадъювантная и адъювантная полихимиотерапия.

Неоадъювантная полихимиотерапия на основе цисплатина увеличивает общую 5-летнюю выживаемость на 5-8%, поэтому она показана всем пациентам с мышечно-инвазивным переходно-клеточным (либо его вариантами) раком мочевого пузыря с удовлетворительной почечной функцией, отсутствием противопоказаний к цисплатину и отсутствием срочных показаний к цистэктомии. Проводится 3-4 курса химиотерапии по схеме M-VAC или GC. Неоадъювантная химиотерапия на основе карбоплатина не используется.

Пациентам после радикальной цистэктомии с pT3-4 и/или pN+, не получавшим неоадъювантной химиотерапии, показано проведение адъювантной полихимиотерапии на основе цисплатина (3-4 курса M-VAC или GC).

34.6.6. Органосохраняющее мультимодальное лечение.

У отдельных пациентов может использоваться мультимодальная органосохраняющая терапия, включающая комбинацию из максимальной ТУР или резекции мочевого пузыря, системной химиотерапии и/или лучевой терапии. Показаниями к данному лечению могут быть небольшие одиночные неосложненные мышечно-инвазивные (cT2-T4a) опухоли без метастазов в лимфоузлах, гидронефроза и сопутствующей карциномы *insitu* у пациентов с адекватной функцией мочевого пузыря, особенно при выполнении макроскопически полной ТУР мочевого пузыря.

При одиночных опухолях в клинической стадии T2 локализующихся в зонах доступных для открытой резекции с обеспечением достаточных (2 см) краев резекции от видимой опухоли может выполняться открытая резекция мочевого пузыря с предварительным проведением неоадъювантной полихимиотерапии на основе цисплатина. Резекция мочевого пузыря должна быть произведена на всю глубину, включая удаление прилежащей части перивезикального жира, с гистологическим исследованием краев резекционной раны. Операция сочетается с тазовой лимфодиссекцией. Если при гистологическом исследовании в краях резекционной раны выявляются опухолевые клетки (R1), выполняется радикальная цистэктомия. При вовлечении в процесс устья мочеточника после резекции мочевого пузыря и удаления опухоли производится уретеронеоцистоанастомоз.

После ТУР проводится 3-4 курса полихимиотерапии на основе цисплатина (M-VAC, GC) или химиолучевое лечение. Последнее включает дистанционную лучевую терапию в традиционном режиме: РОД 1,8-2 Гр до СОД 40-50 Гр на фоне химиотерапии цисплатином. Цисплатин вводится в дозе 25 мг/м2 внутривенно в течение 60 мин. в 1, 2, 3, 4, 5-й и 36, 37, 38, 39, 40-й дни одновременно с лучевой терапией. Эффект лечения оценивается через 3 недели. При достижении полной или значительной резорбции опухоли химиолучевая терапия продолжается до СОД 60-64 Гр. При неполной резорбции или продолжении роста опухоли выполняется цистэктомия.

34.6.7. Органосохраняющие операции.

У отдельных пациентов при отказе или противопоказаниях к радикальной цистэктомии или мультимодальному лечению может использоваться ТУР или открытая резекция мочевого пузыря как единственный метод лечения.

34.6.8.Дистанционная лучевая терапия.

При лечении рака мочевого пузыря лучевая терапия может использоваться как самостоятельный метод и как составная часть комбинированного и комплексного лечения (см. мультимодальное лечение). У пациентов при противопоказаниях к радикальной операции, отказе от хирургического лечения, отказе или непереносимости мультимодального лечения проводится дистанционная лучевая терапия по радикальной программе. Для проведения лучевой терапии обязательно гистологическое подтверждение диагноза. Прогностическими факторами успеха лучевой терапии являются размер опухоли, наличие уретерогидронефроза и полнота предыдущей ТУР.

Лучевая терапия по радикальной программе осуществляется с помощью тормозного излучения линейного ускорителя (6-23 МэВ) или гамма-терапии (1,25 МэВ) в традиционном режиме фракционирования дозы (РОД 2 Гр, СОД 60-64 Гр) в течение 6-6,5 недель (ритм облучения – 5 раз в неделю). При возможности облучение сочетают с системным введением химиопрепаратов (цисплатин, 5-фторурацил, гемцитабин).

Лечение состоит из двух фаз. Первая фаза включает облучение всего мочевого пузыря и визуализируемой опухоли с или без регионарных тазовых лимфоузлов до СОД 40-45 Гр с использованием обычного фракционирования. Решение об облучении клинически непораженных регионарных лимфоузлов проводится с учетом состояния пациента. По завершении первой фазы облучение продолжается без перерыва на весь мочевой пузырь или визуализируемую опухоль до СОД 60-64 Гр. При наличии метастатически пораженных лимфоузлов подводится СОД 54-60 Гр на зоны поражения.

Использование лучевой терапии после операций без создания ортотопических резервуаров показано при нерадикальных операциях (R1–R2). В объем облучения включают зоны локализации остаточной опухоли, а также могут включать ложе мочевого пузыря и зону регионарных лимфоузлов с подведением СОД 45-50 Гр, Буст на зоны опухолевого поражения составляет СОД 54-60 Гр.

Показанием для паллиативной лучевой терапии является стадия Т4b, выраженные симптомы со стороны первичного очага (макрогематурия, боли) или метастазов. Обычно используются меньшие СОД (30–40 Гр) с разовой дозой в 2–3 Гр. Плохое общее состояние (индекс Карновского ниже 50%) и значительное уменьшение емкости мочевого пузыря – противопоказания к паллиативной лучевой терапии.

Противопоказания к лучевой терапии (кроме паллиативной): сморщенный мочевой пузырь (объем менее 100 мл), предшествующее облучение таза, наличие остаточной мочи более 70 мл, камни мочевого пузыря, цистостомический дренаж, обострение цистита и пиелонефрита.

Предлучевая подготовка осуществляется на КТ/МРТ и рентгенсимуляторах в условиях 3D планирования. Предлучевая подготовка предусматривает положение пациента на спине (при необходимости использование фиксирующих устройств); пустой мочевой пузырь; катетеризацию мочевого пузыря катетером Фолея с введением 25–30 мл контрастного вещества в мочевой пузырь и 15 мл в баллон; обязательное контрастирование прямой кишки (при планировании облучения с боковых полей).

Объемы:

Макроскопический объем опухоли: макроскопическая опухоль, визуализируемая при КТ/МРТ/цистоскопии.

Клинический объем мишени таза: макроскопический объем опухоли + весь мочевой пузырь + лимфатические узлы (запирательные, наружные и внутренние подвздошные), проксимальная часть уретры, простата и простатическая часть уретры у мужчин.

Планируемый объем опухоли: клинический объем мишени + на 1,5-2,0 и 2-3 см выше (вероятно, можно уменьшить до 1 и 1,5-2,0 см в случае предварительного использования маркеров и лучевой терапии под визуальным контролем).

Объемы для буста: весь мочевой пузырь или его часть. Клинический объем мишени: макроскопический объем опухоли + 0,5 см. Планируемый объем мишени: клинический объем мишени + 1,5 см. Использование лучевой терапии с модулированной интенсивностью спорно. При ее назначении следует рассмотреть возможность лучевой терапии под визуальным контролем. Стандарт планируемого объема облучения: 90%–я изодоза включает мочевой пузырь и 1,5–2 см за его пределами.

Ограничение по дозам облучения: 50 Гр на весь мочевой пузырь – 5-10% отсроченных эффектов 3-4-й степени; 60 Гр на весь мочевой пузырь – 10-40% отсроченных эффектов 3-4 степени; 60 Гр на более 1/3 пузыря – 5-10% отсроченных эффектов, при 70 Гр – 20%; уретра – максимальная доза <70 Гр ассоциирована с риском стриктуры <5%; толерантная доза на тонкую кишку (5% отсроченных эффектов 3-4-й степени за 5 лет) – не более 40 Гр.

34.6.9. Паллиативная терапия.

При обструкции верхних мочевых путей выполняется нефростомия (предпочтительно пункционная). У отдельных пациентов выполняется отведение мочи в форме уретерокутанеостомии или операции Брикера. При выраженном кровотечении и боли может проводиться паллиативная дистанционная лучевая терапия или цистэктомия.

**34.7.Лечение метастатического рака мочевого пузыря.**

При метастатическом раке мочевого пузыря используется системная химиотерапия. Проведение цисплатин-содержащей полихимиотерапии сопровождается регрессией опухоли у 40-70% пациентов. Схемы на основе карбоплатина малоэффективны. Стандартными схемами первой линии химиотерапии при распространенном раке мочевого пузыря являются M-VAC и GC. Медиана выживаемости при проведении химиотерапии составляет 12-14 мес.

До 50% пациентов не могут получать химиотерапию на основе цисплатина из-за противопоказаний (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин, нарушение слуха 2 степени и более, сердечная недостаточность III степени и более по классификации NYHA или общее состояние по шкале ECOG ≥2). Таким пациентам показаны схемы на основе карбоплатина (GemCarbo). Пациентам с костными метастазами показано введение золедроновой кислоты.

Схемы полихимиотерапии:

GC:

Цисплатин 75 мг/м2 в 1 день

Гемцитабин 1000 мг/м2 в 1, 8, 15 дни

Повторные курсы каждые 28 дней.

M-VAC:

Метотрексат 30 мг/м2 внутривенно струйно в 1-й, 15-й и 22-й дни;

Винбластин 3 мг/м2 внутривенно струйно 2-й, 15-й и 22-й дни;

Доксорубицин 30 мг/м2 внутривенно в течение 20-30 мин во 2-й день;

Цисплатин 70 мг/м2 внутривенная инфузия в течение 60 мин во 2-й день с пре- и постгидратацией.

Химиопрепараты вводятся в 15 и 22 дни только при уровне лейкоцитов >2,5×109 и тромбоцитов >100×1012. Повторные курсы каждые 28 дней.

CMV:

Цисплатин 100 мг/м2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин во 2-й день с пред- и постгидратацией.

Метотрексат 30 мг/м2 внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни.

Винбластин 4 мг/м2 внутривенно струйно в 1-й и 8-й дни.

Повторные курсы через 3 недели.

GemCarbo:

Гемцитабин 1000 мг/м2 внутривенно в течение 30 мин. в 1-й и 8-й дни

Карбоплатин АUС 4,5 (4,5 × [СКФ + 25]) после окончания введения гемцитабина внутривенно в течение 1 ч. в 1-й день

Повторные курсы через 4 недели.

**34.8.Наблюдение за пациентами, страдающих раком мочевого пузыря.**

34.8.1. Наблюдение после органо-сохраняющего лечения рака мочевого пузыря без мышечной инвазии (стадии Та, Т1, Тis).

34.8.1.1. Объем наблюдения.

физикальное обследование, пальцевое ректальное исследование;

лабораторные исследования, в том числе цитологическое исследование осадка мочи;

уретроцистоскопия чередуется с УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза

34.8.1.2. Сроки наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 мес.;

второй год – 1 раз в 6 мес.;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

34.8.2. Наблюдение при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (стадии Т2-Т4).

34.8.2.1. Объем наблюдения.

физикальное обследование, пальцевое ректальное исследование;

лабораторные исследования, в том числе цитологическое исследование осадка мочи;

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;

цистоскопия с биопсией (после органосохраняющих операций);

рентгенография органов грудной клетки.

По показаниям выполняются:

рентгеновская компьютерная или магнитная резонансная томография;

остеосцинтиграфия и рентгенография конкретных областей скелета при подозрении на метастатическое поражение.

34.8.2.2. Сроки наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 мес.;

второй год – 1 раз в 6 мес.;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

34.8.3. Наблюдение после отведения мочи с созданием резервуаров (ортотопическая реконструкция, гетеротопический континентный резервуар).

Кроме методов, указанных в пункте 34.8.2.1, пациенты после отведения мочи с созданием резервуаров нуждаются в мониторинге с целью исключения специфических осложнений отведения мочи:

биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, электролиты);

общий анализ крови (гемоглобин, лейкоциты);

кислотно–щелочное состояние крови;

общий анализ мочи, посев мочи (по показаниям)