

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «30» октября 2015 года
Протокол №14

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ ЛЕЧЕНИЯ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

I ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

1. Название протокола: Рак мочевого пузыря.

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10:

C67 Злокачественное новообразование пузыря

4. Сокращения, используемые в протоколе:

БЦЖ	(Бацилла Кальметта — Герена или Bacillus Calmette—Guérin, BCG)
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ЛОР	оториноларинголог
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ПТП	противотуберкулезные препараты
НПВС	нестероидные противовоспалительные препараты
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
ТРУЗИ	трансректальное ультразвуковое исследование
ТУР	трансуретральная резекция;
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭКГ	электрокардиография
TNM	Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований
PUNLMP	папиллярная опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)
LG	Папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности (low grade)

HG папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности (high grade)

CIS карцинома ин ситу (carcinoma *in situ*)

5. Дата разработки протокола: 2015г.

6. Категории пациентов: взрослые.

7. Пользователи протокола: онкологи, хирурги, радиологи онкологических диспансеров, гинекологи, врачи общей практики.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++)или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

8. **Определение.** Рак мочевого пузыря – злокачественное новообразование слизистой или стенки мочевого пузыря.

9. **Клиническая классификация:**

Морфологическая классификация [5], (УД – В);

- Рак *in situ*;

- Переходно-клеточный рак;
- Плоскоклеточный рак;
- Аденокарцинома;
- Недифференцированный рак.

Классификация TNM [6], (УД – А);

T – первичная опухоль

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

- TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- T0 – признаки первичной опухоли отсутствуют;
- Ta – неинвазивная папиллярная карцинома;
- Tis – преинвазивная 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 глубокую мышцу (наружная половина);
- T3 – опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку;
- T3a – микроскопически;
- T3b – макроскопически (экстравезикальная опухолевая ткань);
- T4 – опухоль распространяется на одну из следующих структур:
- T4a – опухоль распространяется на простату, матку или влагалище;
- T4b – опухоль распространяется на стенки таза или брюшную стенку;

Примечание. Если при гистологическом исследовании не подтверждается инвазия мышцы, то считается, что опухоль поражает субэпителиальную соединительную ткань.

N – регионарные лимфоузлы

Регионарными для мочевого пузыря являются лимфоузлы малого таза ниже бифуркации общих подвздошных сосудов.

- NX – определить состояние лимфатических узлов не представляется возможным;
- N0 – метастазы в регионарных узлах не определяются;
- N1 – метастазы в единичном (подвздошном, запирательном, наружном подвздошном, пресакральном) лимфатическом узле в малом тазе;
- N2 – метастазы в нескольких (подвздошных, запирательных, наружных подвздошных, пресакральных) лимфатических узлах в малом тазе;
- N3 – метастазы в одном общем подвздошном лимфатическом узле или более.

M – отдаленные метастазы

- MX – определить наличие отдаленных метастазов не представляется возможным;

- M0 – признаки отдаленных метастазов отсутствуют;
- M1 – есть отдаленные метастазы;
- G – гистопатологическая градация;
- GX – степень дифференцировки не может быть установлена;
- G1 – высокая степень дифференцировки;
- G2 – средняя степень дифференцировки;
- G3-4 – низкодифференцированные /недифференцированные опухоли.

Классификация ВОЗ 2004г. [2], (УД – В);

- Папиллярная опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом (PUNLMP)
- Папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности (LG - low grade)
- Папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности (HG – high grade)

Согласно классификации ВОЗ 2004г – опухоли мочевого пузыря подразделяют на папиллому, папиллярную уротелиальную опухоль с низким злокачественным потенциалом, уротелиальный рак низкой и высокой степенью злокачественности.

Таблица 1. Группировка по стадиям [1], (УД – А);

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

10. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

10.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Анамнез;
- физикальное обследование;
- бимануальный осмотр, пальцевое исследование прямой кишки, вагинальный осмотр;
- Общий анализ крови;
- Общий анализ мочи – макро- или микро-гематурия или без патологических изменений;

- Биохимический анализ крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза);
- УЗИ почек и забрюшинного пространства;
- УЗИ органов органов малого таза;
- Рентгенография органов грудной клетки в двух проекция.

10.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- цистоскопия с биопсией опухоли и из подозрительных участков слизистой мочевого пузыря;
- цитологическое или гистологическое подтверждение диагноза злокачественного новообразования;
- УЗИ органов малого таза (у мужчин – мочевой пузырь, предстательная железа, семенные пузырьки, тазовые лимфоузлы; у женщин – мочевой пузырь, матка с придатками, тазовые лимфоузлы);
- УЗИ органов брюшной полости и органов забрюшинного пространства.

10.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

10.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования непереведенные на амбулаторном уровне):

- анамнез;
- физикальное обследование;
- бимануальный осмотр, пальцевое исследование прямой кишки, вагинальный осмотр;
- общий анализ мочи
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза);
- определение группы крови по системе АВО стандартными сыворотками;
- определение резус – фактора крови.
- Коагулограмма (ПТИ, протромбиновое время, МНО, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время, этаноловый тест, тромботест) (ПТИ, протромбиновое время, МНО, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время, этаноловый тест, тромботест);
- ЭКГ исследование;
- Рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях;

10.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования непереведенные на амбулаторном уровне):

- трансуретральное, трансректальное и/или трансвагинальное УЗИ;
- КТ/МРТ органов малого таза для определения распространенности процесса;
- КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- Анализ электролитов плазмы крови (К, Na, Ca, Cl; и др);
- экскреторная урография с нисходящей цистографией;
- фиброгастроскопия и колоноскопия перед выполнением радикальной цистэктомии по показаниям;
- диагностическая лапароскопия;
- радиоизотопная ренография;
- остеосцинтиграфия;

Лечебно-диагностическая ТУР мочевого пузыря (за исключением если имеются явные признаки инвазивного процесса в случае верифицированного диагноза). Стадия заболевания устанавливается после гистологического исследования на основании данных о глубине инвазии стенки мочевого пузыря;

10.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: нет.

11. Диагностические критерии постановки диагноза:

11.1 Жалобы и анамнез:

- гематурия, макро или микрогематурия;
- дизурические явления;
- болезненное мочеиспускание;
- императивные позывы;
- боли в надлобковой области;
- слабость;
- субфебрильная температура;
- похудание.

11.2 Физикальное обследование:

- может отмечаться локальная болезненность над лоном;
- при бимануальном осмотре возможно прорастание в прямую кишку, предстательную железу у мужчин, инфильтрация данных структур;
- у женщин при вагинальном осмотре инфильтрация передней стенки влагалища, шейки матки.

11.3 Лабораторные анализы:

- Общий анализ крови – наиболее характерно наличие анемии, разной степени выраженности; повышение СОЭ, лейкоцитоз;
- Биохимический анализ крови – гипопроteinемия, гипергликемия;
- Коагулограмма – склонность к гиперкоагуляции.

11.4 Инструментальные методы исследования:

- Цистоскопия – определяется опухолевое образование на любой стенке мочевого пузыря, чаще в виде «цветной капусты» на ножке или на широком основании, одиночное или множественное; образование может быть «стелющегося» характера, в виде гиперемии и/или гипертрофии слизистой. Во всех случаях показана биопсия
- Цитологическое и/или гистологическое исследование биоптата из опухоли мочевого пузыря – определяют морфологические признаки рака, подтверждение диагноза злокачественного новообразования.
- УЗИ органов малого таза – определяется экзофитная тень тканевой плотности в полости мочевого пузыря, наличие или отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы;
- ТРУЗИ мочевого пузыря – определяется степень инвазии опухолью стенки мочевого пузыря;
- Обзорно – экскреторная урография – выявляется дефект накопления по стенке мочевого пузыря, а так же уретерегидронефроз на стороне поражения;
- Цистография – отмечается дефект наполнения по стенке мочевого пузыря в области поражения;
- КТ или МРТ органов малого таза – определяется опухоль мочевого пузыря, а так же увеличенные лимфатические узлы малого таза при распространенности процесса.

11.5 Показания для консультации специалистов:

- консультация кардиолога – при патологии сердечно-сосудистой системы;
- консультация эндокринолога – при наличии сопутствующей эндокринной патологии;
- консультация невропатолога – при выявлении патологии со стороны нервной системы;
- консультация психолога – при нестабильных психоэмоциональных состояниях;
- консультация психиатра – при выявлении специфических жалоб;
- консультация хирурга (общего, сосудистого, кардиохирурга) – при хирургических патологиях;
- консультация стоматолога – при выявлении патологии зубов и ротовой полости;
- консультация акушер-гинеколога – при наличии беременности/при выявлении патологии репродуктивных органов;
- консультация гастроэнтеролога – при выявлении патологии ЖКТ на фоне приема ПТП;
- консультация инфекциониста – при выявлении инфекционных заболеваний;
- консультация дерматолога – при неспецифических изменениях кожных покровов;
- консультация оториноларинголога – при выявлении патологии ЛОР органов;

- консультация фтизиатра – при подозрении на специфический процесс, а так же при осложнениях во время применения БЦЖ-терапии;
- консультация уролога – при неопухолевых заболеваниях (хронический цистит, геморрагический цистит, язвы и лейкоплакии мочевого пузыря)
- консультация рентгенолога – проведение рентгенологических исследований, описание рентгенологических исследований.

11.6 Дифференциальная диагностика рака мочевого пузыря:

Таблица 2. Дифференциальный ряд

Признак	Цистит	Цистолитиаз	Туберкулез мочевого пузыря	ДГПЖ	Опухоли соседних органов прорастающие в мочевой пузырь.	Рак мочевого пузыря
Начало заболевания	Чаще Острое	Чаще длительное	Длительное	Длительное	Длительное	Длительное
Характерные данные анамнеза	Переохлаждение	Мочекаменная болезнь	В анамнезе туберкулез почек	Возраст	Онкозаболевания соседних органов	Среди полного здоровья
Наличие макрогематурии	Редко	Иногда, связано с болями	Редко	Редко	Часто	Часто первый симптом, безболезненная
Дизурия	Часто	Часто	Часто	Не всегда	редко	Редко
Цистоскопическая картина	Гиперемия, отечность	Виден конкремент	Туберкулезные бугорки, язвы расположенные у устья мочеоточника	Деформация слизистой за счет процесса из вне.	Инфильтрация или изъязвление слизистой в проекции пораженного соседнего органа	Характерные ворсинчатые разрастания

Цитологи я	лейко циты	Картина воспален ия	Картина специфи ческого воспале ния	Без особенн остей	Цитологиче ская картина соответству ет опухоли соседнего органа	95% уротелиальная карцинома	-
Рентгено логи- ческая картина	Без особе нность ей	Определя ется тень конкреме нта высокой плотност и	Стенка утолщен а, объем уменьше н	Округла я тень вдающа яся в просвет мочевог о пузыря в области треуголь ника Льето	Дефект наполнения в области локализации и опухоли соседнего органа	Дефект наполнения на любой стенке мочевого пузыря	
КТ, МРТ- признаки	Без особе нность ей	Определя ется тень конкреме нта высокой плотност и	Стенка утолщен а, объем уменьше н	Определ яется увеличе нная простата вдающа яся в просвет мочевог о пузыря	Определяет ся опухолевый конгломера т в составе стенки мочевого пузыря и соседнего, пораженног о органа	Картина опухолевого поражения стенки мочевого пузыря	

12. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания для экстренной госпитализации:

- Выраженная, угрожающая макрогематурия;
- Острая задержка мочи;

Показания для плановой госпитализации:

- Наличие опухолевого процесса в мочевом пузыре, верифицированного гистологически или/и цитологически;
- Операбельный рак мочевого пузыря (I-IV стадии);

- Наличие опухолевого процесса в мочевом пузыре, требующее дополнительных инвазивных методов диагностики (лечебно-диагностическая ТУР).

13. Цели лечения: ликвидация или уменьшение клинических признаков рака мочевого пузыря.

14. Тактика лечения:

Тактика лечения рака мочевого пузыря в зависимости от стадии заболевания, [1, 2, 3, 5], (УД – В);

Стадия заболевания	Методы лечения
Стадия I (T1N0M0, TisN0M0, TaN0M0)	1.Радикальная операция (ТУР* (категория А); + Внутрипузырная БЦЖ-иммуноterapia (категория А) или внутрипузырная химиотерапия 2.Радикальная цистэктомия**- при мультифокальном росте и неэффективности ранее проводимого лечения (категория А);
Стадия II (T2aN0M0, T2bN0M0)	1.Радикальная цистэктомия (ТУР* при T2a; резекция мочевого пузыря с лимфодиссекцией***). 2.Химио-лучевая терапия – только в качестве компонента мультимодального лечения или при противопоказаниях к проведению радикальной цистэктомии
Стадия III (T3aN0M0, T3bN0M0, T4aN0M0)	1.Радикальная цистэктомия. 2.Химио-лучевая терапия – только в качестве компонента мультимодального лечения или при противопоказаниях к проведению радикальной цистэктомии 3.Паллиативные оперативные вмешательства.
Стадия IV (T любое N любое M1)	1.Химиолучевая терапия с паллиативной целью. 2.Цистпростатэктомия (с циторедуктивной или паллиативной целью). 3.Паллиативные оперативные вмешательства.

* В случае отсутствия ТУР аппарата может производиться резекция мочевого пузыря. Если данная операция проведена в урологическом отделении общей лечебной сети необходимо получение гистологических материалов, подтверждающих глубину инвазии опухоли мочевого пузыря.

** Радикальная цистэктомия должна выполняться в специализированном (онкоурологическом) отделении. Данная операция может выполняться в диспансерах при наличии специализированного отделения или коек, а также при наличии подготовленных специалистов.

*** Резекция мочевого пузыря не является радикальной операцией и должна выполняться только при наличии противопоказаний к радикальной цистэктомии или отказе пациента от радикальной цистэктомии при его полном информировании.

Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям классификации RECIST:

Полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель;

Частичный эффект – уменьшение очагов на 30% и более;

Прогрессирование - увеличение очага на 20%, или появление новых очагов;

Стабилизация - нет уменьшения опухоли менее чем 30%, и увеличение более чем на 20%;

Лечение поверхностного рака мочевого пузыря (стадии Tis, Ta и T1)

ТУР - трансуретральная резекция [2, 3], (УД – В):

Трансуретральная резекция мочевого пузыря; на основании данной операции дается заключение о наличии или отсутствия инвазии опухолью мышечной оболочки.

Морфологическое исследование материала, полученного при ТУР или биопсии, является неотъемлемым шагом на пути к диагнозу рака мочевого пузыря. В гистологическом заключении следует указать дифференцировку опухоли и глубину инвазии в стенку мочевого пузыря, также следует дать информацию о том, присутствуют ли в материале собственная пластинка слизистой оболочки и мышечная ткань.

В случае множественных образований, при сомнениях в радикально выполненной предыдущей ТУР операции, отсутствии мышечной оболочки мочевого пузыря (исключая одиночные опухоли TaG1), при опухоли G3 настоятельно рекомендуется через 2-6 недель провести повторную ТУР (“second look” - терапия).

При T1G3 ассоциированная с CIS, неэффективности проводимого лечения при наличии рака in situ, повторных рецидивах опухолей T1G3, отсутствии эффекта от БЦЖ-терапии или рецидив опухолей высокого риска после БЦЖ показана радикальная цистэктомия .

Лечебные рекомендации при Ta, T1 опухолях и CIS в соответствии с стратификацией риска

Категория риска	Определение	Лечебные рекомендации
Опухоли низкого риска	Первичные, солитарные, Ta, LG/G1, <3см, отсутствует CIS	Однократная немедленная инстилляция химиопрепарата (в течении первых 6 часов после ТУР)
Опухоли с промежуточным риском	Все случаи между категориями опухоли низкого и высокого риска	Однократная немедленная инстилляция химиопрепарата с последующими дополнительными

		инстилляциями, или химиотерапия максимум до 1 года или 1-годичный полный курс БЦЖ
Опухоли с высоким риском	Любые из следующих критерий: <ul style="list-style-type: none"> • Опухоли T1 • Опухоли HG/G3 • CIS • Множественные и рецидивные и большие (>3см) опухоли TaG1G2 (обязательно наличие всех этих условий) 	Внутрипузырная инстиляция полной дозы БЦЖ на протяжении 1-3 лет или радикальная цистэктомия (при опухолях наивысшего риска)
Подгруппа опухоли наивысшего риска	T1G3 ассоциированная с CIS, множественные и/или большая T1G3 и/или рецидив T1G3, лимфоваскулярная инвазия выявленная при ТУР	Радикальная цистэктомия, для тех кто отказывается рекомендована внутрипузырная инстиляция полной дозы БЦЖ на протяжении 1-3 лет
	Неудачи БЦЖ-терапии	Рекомендована радикальная цистэктомия

Внутрипузырная БЦЖ-иммунотерапия [1, 2, 3], (УД – С):

Внутрипузырное введение БЦЖ проводят по следующей методике: Содержимое флакона (2x10⁸-3x10⁹ жизнеспособных единиц БЦЖ в одном флаконе) разводят в 50мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят в мочевого пузырь на 2 часа. Для облегчения контакта препарата со всей поверхностью мочевого пузыря пациенту рекомендуется изменять положение тела через определенные промежутки времени.

Режим БЦЖ - иммунотерапии:

Индукционный курс: 6 еженедельных введений (1 раз в неделю в течении 6 недель).

Поддерживающий курс: 3 еженедельных внутрипузырных вливаний на 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 месяцы.

Противопоказания к внутрипузырному введению БЦЖ:

- ранее перенесенный туберкулез;
- резко положительная кожная реакция на пробу Манту;
- заболевания аллергической природы;

- первичный иммунодефицит, ВИЧ-инфицирование;
- емкость мочевого пузыря менее 150мл;
- пузырно-мочеточниковый рефлюкс;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;
- иммуносупрессивная терапия (назначение БЦЖ допускается не ранее чем через 6мес. после завершения курса лечения);
- выраженный цистит или макрогематурия (до исчезновения симптомов);
- травматичная катетеризация или появление крови после катетеризации мочевого пузыря являются противопоказаниями для инстилляции БЦЖ в данный день.

Внутрипузырная химиотерапия [2,3,4], (УД – С):

Внутрипузырная химиотерапия может применяться в сочетании с хирургическим лечением для профилактики рецидивов и прогрессирования после операции.

В настоящее время для внутрипузырного введения используются следующие химиопрепараты: доксорубицин, митомицин, цисплатин и другие химиопрепараты.

Схемы внутрипузырной химиотерапии:

- Доксорубицин 50мг в 50мл 0,9% раствора Натрия хлорида внутрипузырно на 1ч ежедневно в течение 10дней, в дальнейшем по 50мг 1 раз в месяц.
- Доксорубицин 50мг в 50мл 0,9% раствора Натрия хлорида внутрипузырно на 1ч еженедельно в течение 8 недель.
- Митомицин 20мг в 50мл 0,9% раствора Натрия хлорида внутрипузырно 2 раза в неделю в течение 3 недель.
- Цисплатин 60мг в 50–100мл 0,9% раствора Натрия хлорида внутрипузырно 1 раз в месяц.

Трансуретральная резекция (ТУР) – это основной метод хирургического лечения поверхностных опухолей мочевого пузыря и опухолей, инвазирующих в поверхностную мышцу. При этом ТУР одновременно является и диагностической процедурой, так как позволяет установить гистологическую форму и стадию заболевания.

В случае множественных образований, при сомнениях в радикально выполненной предыдущей ТУР операции, отсутствии мышечной оболочки мочевого пузыря (исключая одиночные опухоли ТаG1), при опухоли G3 настоятельно рекомендуется через 2-6 недель провести повторную ТУР (“second look” – терапия).

Системная химиотерапия:

Первой линией полихимиотерапии является схема «гемцитабин+цисплатин» либо М-VAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин). (УД – А) [7]

Могут использоваться другие схемы полихимиотерапии:

CMV (цисплатин, метотрексат, винбластин).

САР (циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин).

РС (паклитаксел, карбоплатин).

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим 1 (постельный) первые сутки после операции;

Режим 2 (полупостельный) 2-3 сутки после операции;

Режим 3 (общий) свободный режим;

диета – стол №7;

14.2 Медикаментозное лечение:

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

- Внутрипузырная химиотерапия;
- Внутрипузырная БЦЖ-иммуноterapia;
- Гемостатическая терапия;
- Симптоматическая терапия.

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне [2,3,4]:

Внутрипузырная БЦЖ-иммуноterapia:

Внутрипузырное введение БЦЖ проводят по следующей методике: Содержимое флакона (2x10⁸-3x10⁹ жизнеспособных единиц БЦЖ в одном флаконе) разводят в 50мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят в мочевой пузырь на 2 часа. Для облегчения контакта препарата со всей поверхностью мочевого пузыря пациенту рекомендуется изменять положение тела через определенные промежутки времени.

Режим БЦЖ- иммунотерапии:

Индукционный курс БЦЖ-терапии начинают через 3 недели после проведенной ТУР. Индукционный курс: 6 еженедельных введений (1 раз в неделю в течении 6 недель).

Поддерживающий курс: 3 еженедельных внутрипузырных вливаний на 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 месяцы.

Противопоказания к внутрипузырному введению БЦЖ:

- ранее перенесенный туберкулез;
- резко положительная кожная реакция на пробу Манту;
- заболевания аллергической природы;

Первичный иммунодефицит, ВИЧ-инфицирование;

- емкость мочевого пузыря менее 150мл;
- пузырно-мочеточниковый рефлюкс;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;
- иммуносупрессивная терапия (назначение БЦЖ допускается не ранее чем через 6мес. после завершения курса лечения);
- выраженный цистит или макрогематурия (до исчезновения симптомов);
- травматичная катетеризация или появление крови после катетеризации мочевого пузыря являются противопоказаниями для инстилляции БЦЖ в данный день.

Внутрипузырная химиотерапия:

Внутрипузырная химиотерапия может применяться в сочетании с хирургическим лечением для профилактики рецидивов и прогрессирования после операции.

В настоящее время для внутрипузырного введения используются следующие химиопрепараты: доксорубицин, митомицин С, цисплатин и другие химиопрепараты.

Схемы внутрипузырной химиотерапии:

- Доксорубицин 50мг в 50мл 0,9% раствора Натрия хлорида внутрипузырно на 1ч ежедневно в течение 10дней, в дальнейшем по 50мг 1 раз в месяц.
- Доксорубицин 50мг в 50мл 0,9% раствора Натрия хлорида внутрипузырно на 1ч еженедельно в течение 8 недель.
- Митомицин С 20мг в 50мл 0,9% раствора Натрия хлорида внутрипузырно, 2 раза в неделю в течение 3 недель.
- Цисплатин 60мг в 50–100мл изотонического раствора хлорида натрия внутрипузырно 1 раз в месяц.
- Метотрексат 50мг один раз в неделю, №3-5

14.3 Хирургическое вмешательство [1,2,3,4,5]:

14.3.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: не проводятся.

14.3.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях[2,4]:

Лечение инвазивного рака мочевого пузыря:

Золотым стандартом лечения инвазивного рака мочевого пузыря считается радикальная цистэктомия (категория А). Далее приведены различные варианты хирургических вмешательств.

Схема лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря (УД – В), (стадии T2–T4):

1. Стадирование.
2. Операция (стандарт).
3. Дистанционная лучевая терапия – проводится при отказе больного от органосохраняющей операции, в самостоятельном варианте или в сочетании с химиотерапией.
4. Полихимиотерапия – проводится в неoadъювантном и/или адъювантном режимах.

Трехкомпонентная (мультимодалая) терапия включающая операцию (ТУР либо резекция мочевого пузыря), 2-3 курса ПХТ по схеме «гемцитабин+цисплатин» и лучевую терапию.

5. Наблюдение.

Объем наблюдения:

- клиническое обследование;
- лабораторные исследования, в том числе цитологическое исследование осадка мочи, определение кислотно-щелочного равновесия после цистэктомии;

- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;
- цистоскопия с биопсией (после органосохраняющих операций), пальцевое исследование прямой кишки;
- рентгенография органов грудной клетки.

По показаниям выполняются:

- рентгеновская компьютерная или магнитная резонансная томография;
- остеосцинтиграфия и рентгенография конкретных областей скелета при подозрении на метастатическое поражение.

Сроки наблюдения:

- первый год – 1 раз в 3мес;
- второй год – 1 раз в 6мес;
- в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

Схема лечения больных раком мочевого пузыря с отдаленными метастазами:

1. Стадирование;

2. Операция (индивидуализированно):

- могут выполняться различные виды паллиативных операций с целью отведения мочи;
- эндоскопические операции с целью остановки кровотечения;
- при угрожающем жизни кровотечении может выполняться цистэктомия.

Хирургическое лечение:

При инвазивном раке мочевого пузыря применяются органосохраняющие (ТУР при T2a и резекция мочевого пузыря) и оргауносящие (радикальная цистэктомия) операции. ТУР может также использоваться в качестве паллиативного метода остановки кровотечения при поздних стадиях РМП.

Резекция мочевого пузыря. Резекция мочевого пузыря не является радикальной операцией и должна выполняться только при наличии противопоказаний к радикальной цистэктомии или при отказе больного от нее.

Показания к резекции мочевого пузыря:

одиночная инвазивная опухоль в пределах мышечной стенки мочевого пузыря, низкая степень злокачественности опухоли, первичная (не рецидивная) опухоль, расстояние от опухоли до шейки мочевого пузыря не менее 3 см, отсутствие дисплазии и рака *in situ* при биопсии свободной от опухоли слизистой мочевого пузыря. Операция сочетается с обязательной 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.

Оптимальной операцией при инвазивном раке мочевого пузыря является радикальная цистэктомия. Все огромное количество методик по отведению мочи после цистэктомии можно условно свести в три группы.

1. Отведение мочи без создания искусственных резервуаров:

а) на кожу;

б) в кишечник.

2. Отведение мочи с созданием резервуара и выведением его на кожу.

3. Различные методы моделирования мочевого пузыря с восстановлением мочеиспускания (искусственный мочевой пузырь).

Наиболее простой метод отведения мочи после удаления мочевого пузыря – на кожу (уретерокутанеостомия, нефростомия и т. п.). Эти методы используются у ослабленных больных с высоким риском операционного вмешательства.

Наиболее удобным в этом отношении является метод отведения мочи в изолированный сегмент тонкой кишки, один конец которой в виде стомы выведен на кожу (операция Бриккера).

Оптимальным вариантом операции является создание искусственного мочевого пузыря из тонкой кишки с восстановлением нормального акта мочеиспускания.

Показаниями к цистэктомии являются [2,3,4,5], (УД – В):

- возможность выполнения радикальной цистэктомии;
- нормальная функция почек (креатинин < 150 ммоль/л);
- отсутствие метастазов (N0M0);
- отрицательный результат биопсии простатического отдела уретры.

Из методик операции наибольшее распространение получили методики Штудера (U. Studer), Хаутманна (E. Hautmann).

Паллиативные операции у больных раком мочевого пузыря

Показаниями к ним служат:

- угрожающие жизни кровотечения из опухоли мочевого пузыря;
- острая задержка мочи;
- нарушение оттока мочи из верхних мочевых путей и развитие почечной недостаточности, острый обструктивный пиелонефрит;
- сопутствующие заболевания (заболевания сердечно-сосудистой систем, эндокринные нарушения и др.).

С целью остановки кровотечения применяют:

- ТУР опухоли с остановкой кровотечения;
- перевязка или эмболизация внутренних подвздошных артерий;
- остановка кровотечения на открытом мочевом пузыре;
- паллиативная цистэктомия;

При нарушении оттока мочи из верхних мочевых путей применяется:

- чрескожная пункционная нефростомия;
- открытая нефростомия;
- уретерокутанеостомия;
- надпузырное отведение мочи в изолированный сегмент тонкой кишки (операция Бриккера и т.д.),
- эпицистостомия;

Виды операций:

- ТУР опухоли;
- Перевязка или эмболизация внутренних подвздошных артерий;

- Остановка кровотечения на открытом мочевом пузыре;
- Паллиативная цистэктомия;
- При нарушении оттока мочи из верхних мочевых путей применяется:
 - Чрескожная пункционная нефростомия;
 - Открытая нефростомия;
 - Уретерокутанеостомия;
- Надпузырное отведение мочи в изолированный сегмент тонкой кишки (операция Брикера и т.д.),
- эпицистостомия;
- Радикальная цистпростатэктомия с созданием илеум-кондуита (операция Брикера);
- Радикальная цистпростатэктомия с созданием колон-кондуита;
- Радикальная цистпростатэктомия с созданием ортотопического мочевого пузыря (операции Штудера (U. Studer), Хаутманна (E. Hautmann)).
- Резекция мочевого пузыря;
- Резекция мочевого пузыря с уретероцистонеоанастомозом;
- При несостоятельности уретероконduitного анастомоза – конduitэктомия;
- При несостоятельности межкишечного анастомоза – в зависимости от конкретной ситуации: илеостомия или сигмостомия, резекция кишечника, реанастомоз и т.д..

Показания для экстренных операций:

- Острая задержка мочи;
- Угрожающее жизни кровотечение из опухоли мочевого пузыря;
- Показания для плановых операций:
- Все виды и локализации рака мочевого пузыря;

Противопоказания к оперативному лечению:

- Тяжелые соаутствующие заболевания;
- Терминальная стадия ХПН;
- Глубокая анемия.

Показания к оперативному лечению:

- Морфологически верифицированная злокачественная опухоль мочевого пузыря.
- Опухоль мочевого пузыря требующая морфологической верификации и стадирования

Противопоказания:

- Общие противопоказания к оперативному лечению.

14.4. Другие виды лечения:

14.4.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:
паллиативная помощь;

14.4.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне [2,3]:

- лучевая терапия инвазивного рака мочевого пузыря;
- Паллиативная и симптоматическая лучевая терапия;
- Облучение отдельных метастазов для уменьшения болевого синдрома.

Лучевая терапия инвазивного рака мочевого пузыря:

Для проведения лучевой терапии обязательно подтверждение диагноза. При лечении РМП лучевая терапия может использоваться как самостоятельный метод и как составная часть комбинированного и комплексного лечения до операции или после операции. Лучевая терапия как самостоятельный метод у больных РМП может использоваться в виде радикального курса, паллиативного и симптоматического.

Лучевая терапия по радикальной программе **показана** только при противопоказаниях к радикальной операции или если больному планируется органосохраняющее лечение и при отказе больного от хирургического лечения.

Симптоматическая лучевая терапия при РМП используется как разновидность паллиативной для снятия отдельных проявлений заболевания и облегчения состояния больного (как правило, это облучение метастазов опухоли для уменьшения выраженности болевого синдрома).

Использование лучевой терапии после операции **показано** при нерадикальных операциях (R1–R2).

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

14.4.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи: нет.

Паллиативная помощь:

- При выраженном болевом синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися хроническим болевым синдромом», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.
- При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися кровотечением», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.

14.5 Индикаторы эффективности лечения:

- «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;
- без рецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

14.6 Дальнейшее ведение [2]:

в зависимости от активности опухолевого процесса

Наблюдение:

- первый год – 1 раз в 3мес.;
- второй год – 1 раз в 6мес.;
- в последующие до 5 лет – 1 раз в год.

Адьювантная химиотерапия

Хирургическое лечение;

Диспансерное наблюдение:

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимический анализ крови (с определением шлаков, белка, сахара);

УЗИ органов малого таза;

КТ органов органов брюшной полости;

МРТ органов малого таза;

15. Профилактические мероприятия:

Применение лекарственных препаратов позволяющих восстановить иммунную систему после противоопухолевого лечения (антиоксиданты, поливитаминные комплексы), полноценные режим питания богатый витаминами, белками, отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя), профилактика вирусных инфекций и сопутствующих заболеваний, регулярные профилактические осмотры у онколога, регулярные диагностические процедуры (рентгенография легких, УЗИ печени, почек, лимфоузлов шеи) [14.6].

III. Организационные аспекты внедрения протокола

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Нургалиев Нуржан Серикович – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», руководитель центра онкоурологии.

2. Косанов Магжан Салимович – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», врач центра онкоурологии.

3. Ким Виктор Борисович – доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», руководитель центра нейроонкологии.

4. Абдрахманов Рамиль Зуфарович – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующий отделением химиотерапии, химиотерапевт.

5. Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, РГП на ПХВ "Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан", начальник отдела инновационного менеджмента.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет

18. Рецензенты: Есентаева Сурия Ертугуровна – доктор медицинских наук, заведующая курсом онкологии и маммологии НУО «Казахстанско – Российский Медицинский университет»;

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

1. Клинические рекомендации ESMO (утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO, август 2014 года);

2. «Клиническая онкоурология» под редакцией Б.П. Матвеева (Москва, 2011 год)

3. Руководство по раку мочевого пузыря ЕАУ (Европейской Ассоциации Урологов), 2014 год

4. Журнал Онкоурология 2005г-2014г, Ежеквартальный научно-практический журнал

5. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2013-2014 гг

6. Материалы Международного противоракового союза, 2009;

7. Клиническое руководство NICE, февраль 2015 года,
<http://www.nice.org.uk/guidance/ng2/chapter/1-Recommendations>