

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	8
Список сокращений и условных обозначений	12

ЧАСТЬ 1. НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ТА, T1 И КАРЦИНОМА *IN SITU*)

17

Глава 1. Эпидемиология и этиология развития злокачественных новообразований уротелия

19

1.1. Эпидемиология	19
1.2. Этиология	20
1.3. Заключение	25

Глава 2. Стадирование и классификация

26

2.1. Определение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря	26
2.2. Классификация TNM	26
2.3. Подразделения стадии T1	30
2.4. Лимфососудистая инвазия	31
2.5. Системы оценки степени злокачественности немышечно-инвазивного переходно-клеточного рака мочевого пузыря	32
2.6. Карцинома <i>in situ</i> и ее классификация	35
2.7. Вариабельность определения стадии и степени злокачественности между разными исследователями	35
2.8. Подтипы уротелиального рака	36
2.9. Молекулярная классификация	37

Глава 3. Диагностика

38

3.1. Введение	38
3.2. Анамнез пациента. Симптомы и признаки	38
3.3. Скрининг опухолей	40
3.4. Методы визуализации при диагностике рака мочевого пузыря	42
3.5. Цитологическое исследование осадка мочи	47
3.6. Практическое применение исследования маркеров мочи и крови	48
3.7. Жидкостная биопсия с изучением циркулирующей опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоты	52
3.8. Массовое обследование популяции, имеющей риск развития рака мочевого пузыря	54
3.9. Наблюдение за пациентами с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Цистоскопия	54
3.10. Трансуретральная резекция опухолей мочевого пузыря стадий Ta, T1	55

3.11. Эндоскопическая биопсия	102
3.12. Новые методы визуализации опухоли	106
3.13. Повторная резекция.	132
3.14. Морфологическое заключение	136
Глава 4. Прогнозирование рецидива и прогрессирования рака мочевого пузыря	138
4.1. Опухоли стадии Ta, T1.	138
4.2. Первичная карцинома <i>in situ</i>	146
4.3. Стратификация пациентов по группам риска.	146
Глава 5. Лечение.	149
5.1. Рекомендации по отказу от курения	149
5.2. Активное наблюдение	150
5.3. Адьювантная внутрипузырная терапия	153
5.4. Особенности карциномы <i>in situ</i> и тактика лечения	166
5.5. Внутрипузырная неoadьювантная терапия и хемоабляция. ...	168
5.6. Радикальная цистэктомия при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря	169
5.7. Индивидуализированная стратегия лечения пациентов с первичными и рецидивными опухолями после трансуретральной резекции, которым ранее не проводилась внутрипузырная терапия бациллой Кальметта–Герена.	170
5.8. Онкологический консилиум	172
5.9. Лечение при неэффективности внутрипузырной терапии	172
Глава 6. Наблюдение за пациентами с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря	176
6.1. Введение	176
6.2. Контрольная цистоскопия во время наблюдения.	177
Глава 7. Исходы, описанные пациентами, и показатели качества жизни пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря	185
7.1. Показатели результатов лечения и опыта взаимодействия с системой здравоохранения, сообщаемые пациентами, при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря	185
7.2. Показатели качества при раке мочевого пузыря	186
ЧАСТЬ 2. МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	187
Глава 8. Эпидемиология, этиология и патогенез	189
8.1. Эпидемиология	189
8.2. Этиология.	189
8.3. Морфологическое исследование.	191

Глава 9. Стадирование и классификация	199
9.1. Морфологическое стадирование	199
9.2. Классификация TNM.....	200
Глава 10. Диагностика и стадирование	205
10.1. Первичная диагностика	205
10.2. Методы визуализации для стадирования мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря	218
10.3. Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря и состояние здоровья	234
Глава 11. Маркеры.....	240
11.1. Прогностические маркеры.....	240
11.2. Предиктивные маркеры	244
Глава 12. Лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря	247
12.1. Неоадъювантная терапия.....	247
12.2. Пред- и послеоперационная лучевая терапия при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря	255
12.3. Локальная дистанционная лучевая терапия при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря. Лучевая терапия при олигометастатическом варианте. Паллиативная лучевая терапия	259
12.4. Мультимодальный подход к органосохраняющему лечению рака мочевого пузыря	266
12.5. Радикальные операции и методы деривации мочи.....	271
12.6. Паллиативная и спасительная (сальважная) цистэктомия ...	322
12.7. Стратегии сохранения мочевого пузыря при локализованной опухоли.....	324
12.8. Адъювантная терапия.....	328
12.9. Метастатическая болезнь.....	330
12.10. Качество жизни больных мышечно-инвазивным и метастатическим раком мочевого пузыря	363
Глава 13. Наблюдение при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря	366
13.1. Локализация рецидива	366
13.2. Схема наблюдения.....	370
13.3. Оценка функциональных результатов и осложнений	371
13.4. Консенсус Европейской ассоциации урологов/Европейского общества медицинской онкологии по ведению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря	372
Предметный указатель.....	373

| ЧАСТЬ 1

НЕМЫШЕЧНО-
ИНВАЗИВНЫЙ РАК
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
(T_a, T₁ И КАРЦИНОМА
IN SITU)

ГЛАВА 1

Эпидемиология и этиология развития злокачественных новообразований уротелия

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 г. рак мочевого пузыря (РМП), или уротелиальная карцинома (УТК), занимал 2-е место в структуре заболеваемости после рака предстательной железы среди других онкоурологических заболеваний, 9-е место (614 298) в структуре общей онкологической заболеваемости и 13-е место (220 596) в структуре общей онкологической смертности, несмотря на развитие технологий диагностики и лечения пациентов [1]. В Европе стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости РМП на 100 000 жителей составляет 20 для мужчин и 4,6 для женщин, показатели заболеваемости и смертности этой патологии различаются в разных странах по факторам риска, методам выявления и диагностики, а также доступности методов лечения [2].

Подобная тенденция наблюдается и в России: в 2023 г. зарегистрировано 17 326 новых случаев УТК и 6005 пациентов умерли от этого заболевания. Стандартизированные показатели заболеваемости и смертности среди пациентов с РМП составил 5,96 и 1,85 случая на 100 000 населения соответственно. Средний возраст россиян, у которых впервые выявили эту патологию, составил 67,9 года, а в работоспособном возрасте 40–59 лет данное заболевание отмечено у 17,4% [3].

1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Статистические показатели заболеваемости и распространенности злокачественных новообразований (ЗНО) мочевого пузыря (МП) среди населения всех стран характеризуются тенденцией стабильного роста. К 2018 г. РМП занял 10-е место по распространенности среди ЗНО во всем мире [4], с преимущественным заболеванием мужчин из развитых стран. По данным сотрудников Национального института рака, РМП занимает 9-е место среди наиболее распространенных видов ЗНО в мире, а в Европе и Северной Америке — 5-е по распространенности [5]. По прогнозам, РМП будет характеризоваться наибольшим приростом показателя заболеваемости к 2030 г. [6].

Большинство новых случаев РМП приходится на мужчин. Стандартизированные по возрасту «грубые» показатели заболеваемости (на 100 000 человек в год) для людей обоих полов самые высокие в Европе (11), Северной Америке (11), Северной Африке (8,9) и Западной Азии (8,6), а наиболее низкие — у жителей Западной (2,0) и Средней (1,6) Африки, Центральной Америки (2,2) и Юго-Центральной Азии (1,9). Соотношение мужчин и женщин варьирует в зависимости от региона — от 6:1 до 2:1. В Западной Азии соотношение составляет 15:2,6, а в странах Восточной Африки — 4,2:2,4. Во всем мире 5-летняя распространенность РМП в 2020 г. составила 1 721 000 случаев. Стандартизированные показатели смертности по возрасту для обоих полов были самыми высокими у населения Северной Африки, Южной Европы и Западной Азии: 5,2; 3,3 и 3,2 на 100 000 человек в год соответственно [1].

В США средний возраст пациентов с диагнозом РМП составляет 73 года, или наиболее высокий возраст при диагностике всех локализаций рака [7]. При ретроспективном анализе распространенности РМП у жителей Дании (2016) установлено, что заболеваемость РМП в 7–10 раз выше у пациентов старше 70 лет в сравнении с более молодыми людьми. Показатели смертности с течением времени снижались у пациентов всех возрастных групп, кроме 90-летних [8]. Внимание к сопутствующим заболеваниям и ментальному статусу больных РМП пожилого и старческого возраста имеет большое значение для выбора метода лечения.

В России максимальное число мужчин (35,4%) с верифицированным РМП относится к возрастной группе 60–69 лет, женщин (28,4%) — к контингенту 70–79 лет [9]. Эти причины выделяют в особо уязвимую группу контингент пациентов старческого возраста с РМП, однако опухоль встречается и в более молодом, трудоспособном возрасте. Вопросы управления темпами развития РМП до сих пор не решены, что определяет высокую актуальность изучаемого вопроса.

1.2. ЭТИОЛОГИЯ

Большинство случаев РМП представляют собой подтип УТК, остальные включают плоскоклеточный рак, саркому, лимфому и аденокарциному; у 75% впервые выявленных раков отсутствует инвазия мышечного слоя — эти опухоли относят к категории «немышечно-инвазивных» [немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП)] [10]. НМИРМП характеризуется высокими темпами распространенности из-за особенностей естественного течения и высокой частоты рецидивов в течение 12–24 мес — до 50–90% [11]. Большинство случаев РМП впервые проявляются макрогематурией либо отрицательной динамикой симптомов нижних мочевыводящих путей, остальные протекают субклинически или обнаруживаются случайно [12].

Около четверти случаев РМП и большинство гистологических подтипов (не УТК) проявляются мышечной инвазией в стенку МП [мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП)], что требует проведения системной терапии (химио- и/или иммунотерапия), радикального [радикальная цистэктомия (РЦЭ) или лучевая терапия (ЛТ)] или паллиативного лечения [13]. Относительная доля пациентов с впервые выявленным МИРМП в стадии

T2–T4 составляет около 44,6%, 5-летняя выживаемость пациентов прогрессивно уменьшается с 97% (стадия I) до 22% (стадия IV), а средний показатель 1-годовой летальности пациентов с МИРМП, в том числе у жителей России, превышает 14% [9, 14]. Половина пациентов с МИРМП умирают от осложнений метастатического процесса [15, 16]. Мышечная инвазия стенки МП влечет снижение качества жизни (КЖ) и ее продолжительности у людей любого возраста.

1.2.1. Основные факторы риска

Анализ заболеваемости ЗНО среди жителей регионов РФ и объем медицинской помощи при этой группе заболеваний основываются на ряде факторов: учитываются социальные, бытовые, медико-организационные особенности и условия профессиональной деятельности населения. В отечественной литературе мы встретили единичные работы, посвященные анализу причин распространенности УТК в разных субъектах РФ. Однако выявлен ряд факторов, способствующих развитию РМП среди населения всего мира.

Из метаанализов ведущих исследователей следует, что, соблюдая правильный образ жизни и учитывая вредные экологические и профессиональные воздействия, можно предотвратить большую часть случаев УТК. Фактор курения оказывается чрезвычайно высоким, и рекомендации по прекращению курения или его предотвращению должны оставаться в центре внимания санитарного врача. Следует стимулировать диету, богатую фруктами и овощами, особенно цитрусовыми и крестоцветными, с низким содержанием обработанного мяса. Особое внимание следует уделить условиям труда, связанным с воздействием ароматических аминов, полициклических ароматических углеводородов, продуктов сгорания и тяжелых металлов для снижения воздействия этих соединений. Теоретически включенные факторы риска, хотя бы частично, поддаются изменению, что нелегко достигается на уровне популяции. Важно, чтобы профилактические и защитные стратегии уделяли внимание изменению поведения людей для снижения риска РМП.

Когда изменение будет достигнуто, воздействие не ограничится снижением заболеваемости УТК: большинство включенных факторов риска играют роль в развитии и других ЗНО или сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Рецидив УТК признан распространенным явлением, будущие исследования помогут выяснить, играют ли те же факторы риска роль в предотвращении рецидива данного вида опухоли и в первичной заболеваемости.

1.2.1.1. Курение табака

Международное агентство по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) сообщило о достаточном количестве доказательств следующих факторов риска РМП: курение табака, профессиональные воздействия (производство алюминия, каучука), живопись, пожаротушение, профессиональное воздействие красителей (пурпурный и аурамин; 4-аминобифенил), воздействие окружающей среды (X-радиация или γ -излучение и мышьяк), лекарства (циклофосфамид и хлорнафазин[®]), употребление опиума и заражение шистосомой [18].

Курение — один из наиболее значимых факторов риска в странах, относимых к «исторически курящим» (США, Англия, Польша); развитие УТК в 50% случаев у мужчин и в 25% случаев у женщин индуцировано именно этой вредной привычкой: курением сигарет [ОР (отношение рисков) 3,14], сигар (ОР 2,3) и трубок (ОР 1,9) [19]. Риск медленно снижается при более длительном отказе от курения сигарет, относительный риск возрастает на 50% через 20 лет отказа от курения. У людей, куривших черный табак, выявлен более высокий риск РМП по сравнению с курильщиками светлого табака из-за высоких концентраций канцерогенов в черном табаке [20].

Абсолютное число курильщиков увеличивается соответственно росту численности населения мира [21], но мужчины в целом курят больше, чем женщины, потому и число случаев РМП, связанных с курением, выше у мужчин, чем у женщин: соответственно 42,8 и 25,7% в Европе и 34,3 и 30,1% в США [19]. Снижение рисков в отношении курения в группах наблюдения привело к снижению развития УТК лишь на 10–15%. Но комплексное снижение распространенности менее значимых факторов риска может способствовать значительному снижению риска УТК у населения в целом.

1.2.1.2. Производственные индикаторы деятельности, потенциально влияющие на развитие уротелиальной карциномы

Курение является основным фактором риска, в то время как профессиональное воздействие химических веществ в красителях, резине, текстиле, красках и коже — это второй фактор риска с латентным периодом более 30 лет [22]. Воздействие некоторых ключевых факторов риска УТК среди населения удалось снизить, например, путем уменьшения воздействия ароматических аминов [23]. Мужчины, как правило, более подвержены профессиональным факторам риска УТК: до 7,1% случаев РМП связаны с профессиональными факторами [24, 25].

Многие канцерогены идентифицированы IARC как определенно (группа 1) или вероятно (группа 2a) канцерогенные. Профессиональное воздействие этих канцерогенов контролируется руководителями производств во многих странах. Результаты исследования M.G. Cumberbatch и соавт. [26] продемонстрировали несколько видов профессионального воздействия, которые в значительной степени связаны с риском РМП. Повышенному риску РМП подвержены работники, связанные с разработкой ароматических аминов, полициклических ароматических углеводородов, с продуктами горения и тяжелых металлов, работники нефтеперерабатывающих, химических, металлургических, машиностроительных производств. В 1962 г. И.С. Темкиным опубликованы результаты скрининга УТК с использованием метода цитологического исследования осадка мочи (ЦИОМ) у работников вредных производств. В 2007 г. эти положения подтверждены в исследованиях К.Н. Мовчана и соавт. [27], проводивших анализ воздействия вредного производства среди жителей Ленинградской области.

1.2.2. Генетические факторы

Большинство случаев РМП ассоциированы с внешними факторами риска. Только 4,3–7% пациентов с РМП имеют родственников первой степени

родства с этим заболеванием [28], другие авторы сообщают о 50% вероятности передачи предрасположенности к УТК и семейной истории этой карциномы [29].

1.2.3. Пищевые привычки

В научной медицинской литературе описан ряд продуктов и факторов, использование которых способно приостановить или, наоборот, запустить процесс канцерогенеза в МП. Установленным фактором риска плоскоклеточного РМП служит заражение *Schistosoma hematobium* [30]. В то время как курение служит наиболее важным фактором риска УТК в развитых странах, на инфекцию *S. hematobium* приходится наибольшее бремя у жителей африканских стран [31]. Дополнительными факторами риска среди прочего служат чрезмерное потребление крепкого алкоголя, черного кофе, низкое потребление фруктов и овощей, а также селена и витамина Е, загрязнение питьевой воды и некоторые медицинские процедуры [32, 33].

В. Yao и соавт. (2014) сообщали о значительном защитном влиянии ряда фруктов и крестоцветных овощей на развитие УТК [34], а S. Liang и соавт. — о пользе потребления цитрусовых (например, апельсинов, лимонов, лаймов и грейпфрутов) [35]. Несмотря на защитные свойства антиоксидантов, совместный анализ нескольких типов антиоксидантных добавок показал увеличение риска УТК на 52% [36]. Объяснение этого несоответствия может заключаться в том, что многие антиоксиданты обладают противораковыми свойствами, но, скорее, взаимодействие между несколькими антиоксидантами и другими фитохимическими веществами происходит при потреблении диеты, богатой фруктами и овощами. Разбор данного феномена не входит в задачи настоящего издания.

J.-W. Sun и соавт. (2015) [37] и Q. Qin и соавт. (2013) [38] свидетельствуют о связи избыточной массы тела с развитием УТК: обнаружен повышенный риск этой опухоли у людей с ожирением [индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 ; относительный риск (ОР) 1,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,18; $I^2=8,8\%$; $n=12$] в отличие от людей с нормальной массой тела (ИМТ 25,00–29,99; ОР 1,07; 95% ДИ 0,99–1,16; $I^2=46,1\%$; $n=13$).

1.2.4. Факторы окружающей среды

Фермеры, садовники, учителя и работники лесного хозяйства подвержены как повышенному, так и незначительному риску УТК из-за воздействия химических веществ: пестицидов, вирусов и других воздействий. Повышенный риск для РМП обнаружен при воздействии некоторых пестицидов, но доказательства не были окончательными [39]. Как Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) [40], так и IARC [41] не нашли достаточных доказательств в поддержку канцерогенности пестицидов, но авторы признали, что фермеры, садовники и работники лесного хозяйства часто обладают более высоким уровнем физической активности и потребления фруктов и овощей, а также меньше подвержены курению [39]. В дополнение к воздействию канцерогенов на профессиональной основе повышенный риск УТК

в определенных профессиональных группах может служить результатом урежения мочеиспускания в рабочее время, что также относится к продавцам, профессиональным водителям или другим профессиям, в которых посещение туалета ограничено перерывами.

Повышенное потребление жидкости разбавляет мочу и увеличивает объем мочеиспускания, что косвенно приводит к уменьшению воздействия канцерогенов на МП, но воздействие может возрасти, когда сама жидкость содержит канцерогены [33]. Повышенный риск УТК обнаружен при высоком хлорировании воды [42] или при загрязнении мышьяком [43]. Не обнаружено значимой связи ни для общего потребления жидкости, ни для воды в частности [44], что согласуется с предполагаемым двойным эффектом повышенного потребления жидкости на риск развития УТК.

Физическая активность оказывает небольшой, но значимый защитный эффект на организм против РМП. Обнаруженный эффект не был изменен при снижении ИМТ или отказе от курения [45]. Точный механизм защиты от ЗНО с помощью физической активности пока неизвестен, однако предложено несколько механизмов, влияющих на возникновение и прогрессирование опухоли, включающих модификацию канцерогенной активности и усиление процессов антиоксидантной защиты и восстановления дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [46]. Приведенные факторы имеют определенное значение для оценки вероятности РМП у жителей России в связи с особенностями их производственной деятельности и пищевых предпочтений.

Несмотря на снижение воздействия факторов риска, уровень заболеваемости УТК сохраняется высоким, как и нагрузка на систему здравоохранения: не менее 50% случаев карцином рецидивируют [47], что требует долгосрочного наблюдения за пациентами и приводит к высоким затратам [48]. В США ежегодные расходы на лечение УТК оцениваются в 4 млрд американских долларов. Первичная профилактика РМП имеет первостепенное значение, поскольку многие факторы риска поддаются изменению и, следовательно, предотвратимы.

В мировой научной литературе имеются сведения о зависимости региона проживания пациента, его привычек, особенностей трудовой деятельности и имеющихся натуральных пищевых веществ для химиопрофилактики УТК. Однако использование натуральных и фармацевтических продуктов для профилактики и лечения пациентов с УТК остается в значительной степени спорным [49].

1.2.5. Лучевая терапия области малого таза и другие факторы

Связь между РМП и фактом облучения малого таза существует, хотя современные методы могут снизить показатели вторичной злокачественности, при этом ожидаются долгосрочные данные [50]. Факторы питания и метаболические состояния (артериальная гипертензия и уровень триглицеридов) связаны с развитием РМП у мужчин, в то время как высокий ИМТ, по-видимому, является защитным. Связь диабета и РМП остается неясной, но метаанализ показал, что тиазолидиндионы увеличивают риск, что

побудило Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) рекомендовать не назначать пиоглитазон при активном РМП [51].

Гендерные различия также могут быть объяснены различиями в уровнях эстрогена и андрогена у мужчин и женщин [52]. Недавнее исследование населения показывает, что более молодой возраст менопаузы (45 лет) связан с повышенным риском развития РМП [53].

1.3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совместный эффект провоспалительной диеты, курения и потребления алкоголя может привести к синергетическому воздействию, делая эпителиальные клетки МП более восприимчивыми к повреждению. Воспалительная реакция может увеличить вероятность повреждения ДНК, вызванного курением и потреблением алкоголя, и ускорить накопление таких повреждений [54, 55]. Содействие воспалению в несоблюдении диеты, продолжении курения и потребления алкоголя может вызвать обострение окислительного стресса, что приведет к высвобождению большого количества свободных радикалов, таких как реактивные формы кислорода и азота. Эти свободные радикалы реагируют с биологическими макромолекулами (ДНК, белки и липиды), вызывая клеточные повреждения и мутации [56]. Окислительный стресс также может активировать сигнальные пути воспаления, еще больше усиливая воспалительные реакции [57]. Содействие воспалению в диете, курении и потреблении алкоголя может нарушить нормальное функционирование механизмов восстановления ДНК в организме, что приведет к снижению способности восстанавливать повреждения ДНК. Это увеличивает риск мутаций и возникновения РМП [58, 59]. Поэтому здоровым субъектам рекомендуется сократить или исключить провоспалительную диету, бросить курить и ограничить количество потребляемого алкоголя, чтобы снизить риск развития РМП, а принятие здоровых привычек питания и поддержание здорового образа жизни имеют решающее значение в профилактике этого заболевания.

Список литературы



ГЛАВА 2

Стадирование и классификация

2.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

НМИРМП — термин, применяемый к ЗНО уротелия, характеризующимся отсутствием инвазии в мышечную стенку МП (детрузор) [1]. Данная нозологическая группа охватывает широкий круг патологических изменений: от относительно благоприятно протекающих папиллярных новообразований низкой степени злокачественности (low grade, LG) до агрессивных вариантов течения, включающих карциному *in situ* (*carcinoma in situ*, CIS) и низкодифференцированные опухоли стадий Ta и T1.

Клинические рекомендации требуют детального описания каждой опухоли с указанием точной стадии T, степени дифференцировки и других характеристик новообразования. Это особенно важно, учитывая, что НМИРМП представляет собой гетерогенную группу опухолей, каждая подгруппа которой требует индивидуального подхода к лечению.

Статистические данные показывают значительные различия в прогнозе для разных стадий: 5-летняя выживаемость пациентов с T1 составляет 85%, частота рецидивов у пациентов с Ta достигает 55% в течение первых 2 лет, 5-летняя выживаемость 78% для пациентов с Tis [2].

2.2. КЛАССИФИКАЦИЯ TNM

Стадирование НМИРМП осуществляется в соответствии с критериями Американского объединенного комитета по злокачественным образованиям (American Joint Committee on Cancer, AJCC), представляющими собой международно признанную систему классификации онкологических заболеваний. В соответствии с данной системой выделяется клиническая и патоморфологическая стадии заболевания, которые могут существенно отличаться друг от друга.

Клиническая стадия устанавливается на основании данных, полученных в результате комплексного обследования пациента, тогда как патоморфологическая стадия определяется по результатам патоморфологического исследования после проведенного оперативного лечения.

Стенка МП состоит из трех основных гистологических слоев: 1) уротелия; 2) субэпителиальной соединительной ткани, называемой собственной пластинкой; 3) детрузора, или мышечного слоя. К НМИРМП относятся неинвазивные папиллярные опухоли, ограниченные уротелием (стадия Ta), опухоли, распространяющиеся в субэпителиальную ткань (*lamina propria*) (T1) и CIS/Tis. Система классификации опухолей TNM [от tumor — опухоль, node — узел (лимфатический), metastasis — метастазы] продемонстрирована в табл. 2.1 и рис. 2.1.

Таблица 2.1. Классификация рака мочевого пузыря по системе TNM Американского объединенного комитета по злокачественным образованиям (2017, 8-е издание)

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория T)	Первичная опухоль (категория T)	
cTx	—	Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	pT0	Нет признаков наличия первичной опухоли
cTa	pTa	Неинвазивная папиллярная карцинома
cTis	pTis	CIS: «плоская опухоль»
cT1	pT1	Опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань
cT2	pT2	Опухоль распространяется в мышечный слой
cT2a	pT2a	Опухолевая инвазия в поверхностную мышечную ткань (внутренняя половина)
cT2b	pT2b	Опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя (наружная половина)
cT3	pT3	Опухоль распространяется в околопузырную жировую клетчатку
cT3a	pT3a	Микроскопическая инвазия
cT3b	pT3b	Макроскопическая инвазия (образование за пределами МП)
cT4	pT4	Опухоль распространяется на структуры малого таза (предстательная железа, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка)

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория Т)	Первичная опухоль (категория Т)	
cT4a	pT4a	Опухолевая инвазия в предстательную железу, матку или влагалище
cT4b	pT4b	Опухолевая инвазия в стенку таза или брюшную стенку
Лимфатические узлы (ЛУ) (категория N)	ЛУ (категория N)	Характеристика
cNx	pNx	Оценить пораженность регионарных ЛУ невозможно
cN0	pN0	Метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют
cN1	pN1	Метастазы в единичном ЛУ в малом тазу (гипогастральном, запирательном, пресакральном, наружном или внутреннем подвздошном)
cN2	pN2	Метастазы в нескольких ЛУ в малом тазу (гипогастральных, запирательных, пресакральных, наружных или внутренних подвздошных)
cN3	pN3	Метастазы в общем подвздошном ЛУ
—	pN1mic	Микрометастаз в одном ЛУ
Отдаленные метастазы (категория M)	Отдаленные метастазы (категория M)	Характеристика
M0	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	M1	Определяются отдаленные метастазы
M1a	M1a	Нерегионарные метастазы
M1b	M1b	Другие отдаленные метастазы

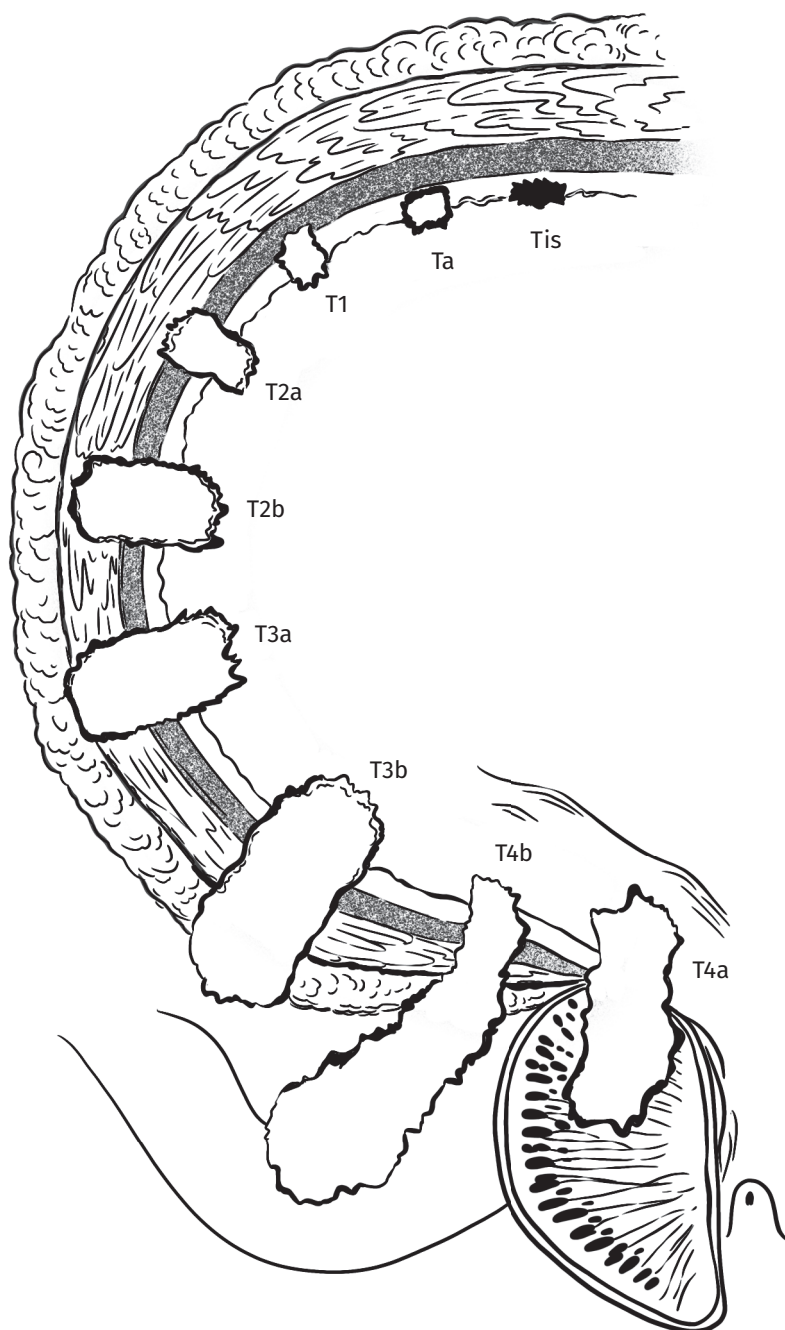


Рис. 2.1. Степень инвазии опухоли в стенку мочевого пузыря (категория Т) [3]

2.3. ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ СТАДИИ T1

Инвазия в собственную пластинку при РМП может проявляться в двух основных формах:

- очаговой;
- обширной.

Глубина инвазии опухолевых клеток в собственную пластинку является важным прогностическим фактором при РМП. Последнее руководство AJCC по стадированию подчеркивает особую значимость определения степени злокачественности опухоли при оценке прогноза заболевания и планировании лечения. Данное разделение позволяет более точно стратифицировать пациентов по риску прогрессирования и **подбирать оптимальную тактику ведения**.

Современные исследования подтверждают прямую корреляцию между глубиной проникновения опухолевых клеток в собственную пластинку и риском развития мышечно-инвазивного заболевания [4, 5].

Одним из основных методов оценки является определение глубины инвазии относительно собственной мышечной пластинки слизистой оболочки — слоя, состоящего из прерывистых тонких волокон гладкой мускулатуры, расположенного в собственной пластинке. Клинические данные демонстрируют, что опухоли, проникающие глубоко в собственную мышечную пластинку слизистой оболочки, имеют значительно худший прогноз относительно рецидива и прогрессирования [6].

Однако существуют определенные сложности при использовании данного метода:

- неоднородность структуры собственной мышечной пластинки слизистой оболочки;
- технические трудности при оценке образцов после выполнения трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУРМП);
- проблема с точной ориентацией в тканевых структурах.

В связи с этим было предложено внедрить более детальную классификацию опухолей T1, разделив их на подгруппы [8, 9]. Данное разделение получило официальное признание и было включено в последнюю версию классификации ВОЗ, опубликованную в 2022 г.

Согласно современным представлениям, субстадирование T1 базируется на двух основных методологических подходах: **микрометрическом принципе**, основанном на измерении глубины инвазии в миллиметрах, и **гистологическом принципе**, учитывающем морфологические характеристики опухолевого роста.

Согласно предложенным критериям, **стадию T1 подразделяют (рис. 2.2):**

- на T1minimal (T1m) — с максимальной глубиной инвазии до 0,5 мм;
- T1extensive (T1e) — с глубиной инвазии более 0,5 мм;
- T1a — опухоль прорастает в собственную пластинку, но не достигает мышечной пластинки;
- T1b — опухоль проникает в мышечную пластинку;
- T1c — опухоль прорастает глубже собственной мышечной пластинки.

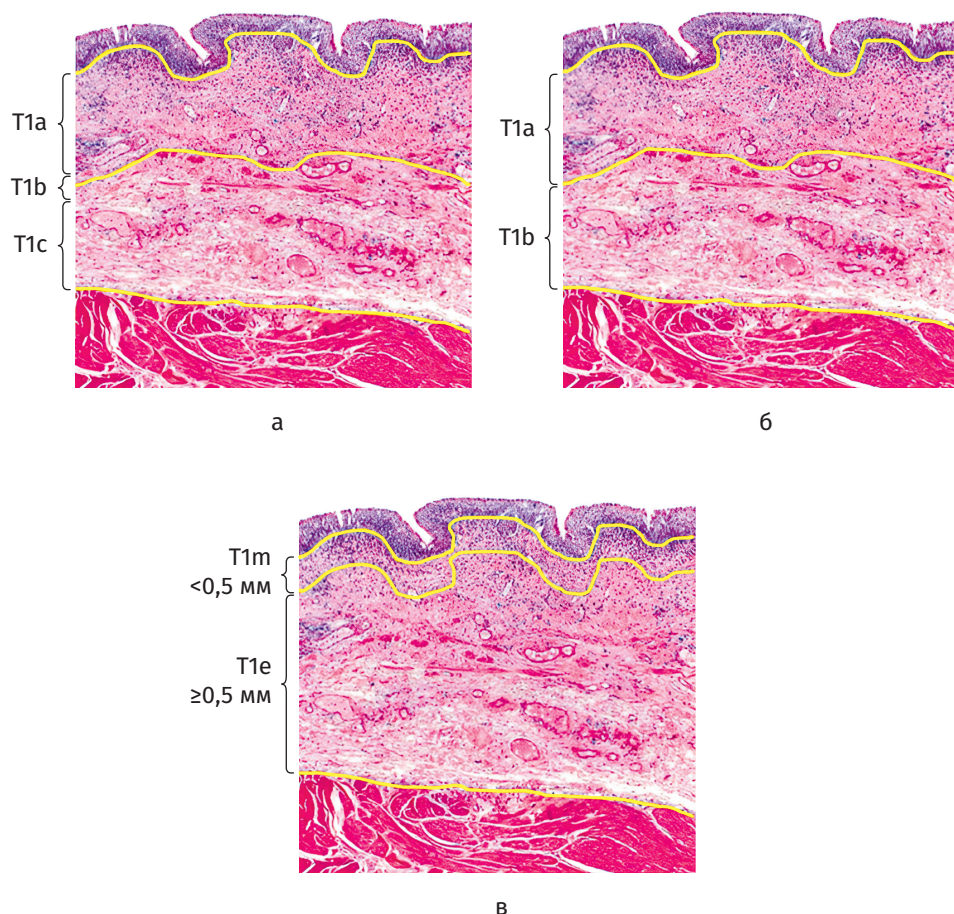


Рис. 2.2. Варианты субклассификации стадии T1 рака мочевого пузыря: а — T1a, T1b, T1c; б — T1a, T1b; в — T1m, T1e [9]

На текущий момент, несмотря на активное изучение данного вопроса, консенсус относительно оптимальной системы субстадирования T1 не достигнут. Продолжаются научные дискуссии и проводятся дополнительные исследования для определения наиболее эффективной классификации, которая позволила бы максимально точно прогнозировать течение заболевания и определять оптимальную тактику лечения.

2.4. ЛИМФОСОСУДИСТАЯ ИНВАЗИЯ

Лимфоваскулярная (лимфососудистая) инвазия (ЛВИ) представляет собой инвазивный рост опухолевых клеток в просвет лимфатических или кровеносных сосудов. При обнаружении ЛВИ в биоптате, полученном после ТУРМП, отмечается статистически значимое ухудшение прогноза течения заболевания [10].

Согласно современным данным, наличие ЛВИ в послеоперационном материале является независимым прогностическим фактором, ассоциированным:

- с повышенным риском лимфогенного метастазирования;
- увеличением вероятности местного рецидива;
- увеличением вероятности прогрессирования заболевания до МИРМП;
- снижением общей выживаемости (overall survival, OS).

В рутинной клинической практике для выявления ЛВИ не требуется иммуногистохимического исследования, достаточно выполнения стандартного гистологического исследования с использованием рутинных окрасок (гематоксилин-эозин) [7].

ЛВИ, несмотря на недостаточную изученность патогенетических механизмов, достоверно идентифицируется как ранний этап системного диссеминирования опухолевых клеток [10]. При этом, даже с учетом низкого уровня доказательности, наличие ЛВИ однозначно рассматривается как важный прогностический фактор, требующий особого внимания при определении тактики лечения и оценке прогноза заболевания [12].

2.5. СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО ПЕРЕХОДНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

2.5.1. Различные системы оценки степени злокачественности

Степень злокачественности (grade) является одним из важнейших прогностических факторов при НМИРМП. Существует несколько систем оценки, каждая из которых имеет свои особенности и клиническое значение.

Гистологическая классификация РМП, предложенная ВОЗ в 1973 г., является одной из наиболее успешных среди систем классификации опухолей различных локализаций и за прошедшие десятилетия неоднократно подтвердила свою клиническую эффективность. В 1998 г. Международное общество урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP) совместно с ВОЗ предложили систему классификации неинвазивных плоских и папиллярных уротелиальных новообразований МП. Она стала известна как система классификации ВОЗ/ISUP (1998) [12].

Классификация ВОЗ/ISUP (1998):

- Grade 1: высокодифференцированная;
- Grade 2: умеренно дифференцированная;
- Grade 3: низкодифференцированная.

В 2004 г. ВОЗ и ISUP опубликовали новую классификацию неинвазивных переходно-клеточных опухолей, которая дает другую стратификацию пациентов по отдельным группам по сравнению с более старой классификацией ВОЗ 1973 г. [13].

Классификация ВОЗ 2004/2022:

- папиллярная уротелиальная неоплазма (переходно-клеточная опухоль) с низким злокачественным потенциалом (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP);

- НМИРМП низкой степени злокачественности (low grade, LG);
- НМИРМП высокой степени злокачественности (high grade, HG).

Эта классификация была обновлена в 2016 г. и осталась практически неизменной в последней версии 2022 г.

Основное отличие новой классификации от версии 1973 г. заключается в изменении подхода к стратификации пациентов. Ранее опухоли разделялись по степени злокачественности на три категории: G1 (высокодифференцированные), G2 (умеренно дифференцированные) и G3 (низкодифференцированные). В результате перехода на новую систему произошел значительный сдвиг пациентов между прогностическими группами (**рис. 2.3**).

2.5.2. Прогностическая значимость степени злокачественности

В результате перехода на новую систему произошел значительный сдвиг пациентов между прогностическими категориями. Особенно важен тот факт, что в новой классификации произошло увеличение числа пациентов с РМП HG. Это связано с тем, что часть пациентов, ранее относившихся к категории G2, теперь попадает в группу HG, несмотря на более благоприятный прогноз по сравнению с категорией G3 в старой классификации.

Многоцентровые исследования последних 10 лет показали значительное уменьшение доли опухолей, классифицируемых как PUNLMP. Это изменение может быть связано как с улучшением методов диагностики, так и с реальной тенденцией к увеличению частоты выявления опухолей с более HG [14].

Сравнительный анализ прогностической значимости классификаций ВОЗ был осуществлен на основании детального исследования индивидуальных данных 5145 пациентов с первичным НМИРМП стадии Ta/T1, наблюдавшихся в 17 специализированных центрах Европы и Канады. Всем пациентам была выполнена трансуретральная резекция (ТУР) опухоли МП.

Анализ прогностических факторов продемонстрировал, что как классификация ВОЗ 1973 г., так и обновленные версии 2004/2016 гг. обладают способностью к прогнозированию прогрессирования заболевания, однако не позволяют адекватно предсказывать риск рецидива РМП. Примечательно, что традиционная классификация 1973 г. демонстрирует более высокую точность в прогнозировании прогрессирования НМИРМП стадии Ta/T1 по сравнению с современной версией классификации ВОЗ 2004/2022 гг. [14].

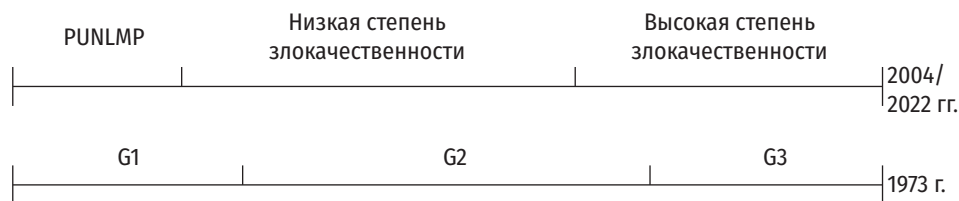


Рис. 2.3. Стратификация опухолей в соответствии со степенью злокачественности по классификациям Всемирной организации здравоохранения 1973 и 2004/2022 гг. PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential) — папиллярная уротелиальная неоплазма с низким злокачественным потенциалом

2.5.3. Клиническое применение систем оценки степени злокачественности

В современной медицинской практике существует два основных подхода к классификации уротелиальных опухолей. Несмотря на то что официально рекомендованной для клинического применения является классификация ВОЗ 2004/2022 гг., значительное число морфологов продолжает использовать более раннюю систему классификации, разработанную ВОЗ в 1973 г.

При выборе и применении любой из классификационных систем необходимо учитывать два критически важных параметра.

- Согласно данным Российского общества урологов за 2024 г., при первичном обследовании пациента рекомендуется использовать современную классификацию ВОЗ 2004/2022. При анализе архивных данных следует учитывать особенности классификации 1973 г. [14].
- Статистический анализ выявил, что четырехуровневая комбинация (включающая категории G1/LG, G2/LG и HG и G3/HG) обеих классификационных систем демонстрирует превосходную прогностическую точность по сравнению с каждой из систем в отдельности. Данное преимущество обусловлено возможностью дифференциации опухолей группы G2 на две клинически значимые подгруппы (LG и HG), демонстрирующие различные прогностические характеристики [14].

Такой комплексный подход позволяет обеспечить преемственность в диагностике и лечении пациентов, сохраняя при этом возможность использования накопленного клинического опыта при работе с обеими классификациями. Несмотря на рекомендацию использовать современную классификацию, практическое применение обеих систем обусловлено необходимостью анализа большого количества архивных данных и необходимостью обеспечения преемственности в лечении пациентов.

Рабочая группа Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) разработала комплексные клинические рекомендации, интегрирующие ключевые положения обеих классификационных систем для оптимизации их практического применения в рутинной практике врачей (рис. 2.4).

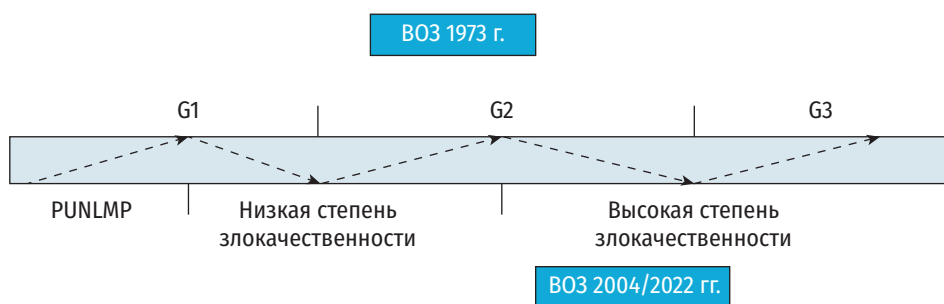


Рис. 2.4. Стратификация опухолей в соответствии со степенью злокачественности по классификациям Всемирной организации здравоохранения 1973 и 2004/2022 гг. [15]
PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential) — папиллярная уротелиальная неоплазма с низким злокачественным потенциалом

2.6. КАРЦИНОМА *IN SITU* И ЕЕ КЛАССИФИКАЦИЯ

CIS представляет собой особую форму НМИРМП, характеризующуюся наличием плоской переходно-клеточной карциномы. Данный вид отличается НГ и представляет определенные диагностические сложности. Диагностика CIS в большинстве случаев построена на комбинировании цистоскопии, ЦИОМ и множественных биопсий МП [16]. При этом макроскопически CIS при цистоскопии может быть неразличима и ошибочно принята за воспалительные изменения уротелия. При стандартной цистоскопии в белом свете CIS обычно представлена бархатистыми красными образованиями, однако более чем у половины пациентов может быть и невидима вообще [17]. Флюоресцентная цистоскопия с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-ALA) позволяет выявить незаметные при стандартном освещении образования, подозрительные на CIS в 95% случаев [18]. Перспективным методом диагностики является оптическая когерентная томография (ОКТ) [19].

К особенностям CIS относится ее мультифокальный характер распространения. Опухолевый процесс может локализоваться не только в пределах МП, но также поражать верхние мочевыводящие пути (ВМП), протоки предстательной железы и простатический отдел уретры.

В клинической практике **выделяют три основных типа CIS** [15].

- **Первичная CIS** характеризуется изолированным течением при отсутствии в анамнезе или на момент обследования других форм папиллярных опухолей или CIS.
- **Вторичная CIS** диагностируется при проведении контрольной цистоскопии у пациентов, ранее имевших другие формы опухолей МП, но не CIS.
- **Сопутствующая CIS** выявляется одновременно с любой другой формой переходно-клеточной опухоли в МП.

Такая классификация позволяет более точно определить клиническую картину заболевания и разработать оптимальную тактику лечения в зависимости от типа CIS. Важно отметить, что каждый из перечисленных вариантов требует индивидуального подхода к диагностике и терапии с учетом особенностей течения заболевания и потенциальных рисков прогрессирования опухолевого процесса.

2.7. ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ И СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ МЕЖДУ РАЗНЫМИ ИССЛЕДОВАТЕЛЯМИ

Межэкспертная вариабельность в диагностике CIS представляет собой серьезную проблему современной патоморфологии, где уровень конкордантности диагнозов составляет лишь 70–78% случаев (по данным метаанализа Witjes J.A. и соавт. 2023 г., включавшего 1500 биопсий) [20]. Данная ситуация указывает на наличие существенных сложностей в верификации данного патологического состояния, что подтверждается многочисленными исследованиями последних лет.

Статистический анализ показывает, что совпадение в определении стадии и степени злокачественности достигается только в 50–60% случаев, что свидетельствует о значительной субъективности в оценке данных параметров разными исследователями [21, 22].

По данным последних исследований, внедрение комплексной системы стандартизации может повысить уровень конкордантности диагнозов до 85–90%, что существенно улучшит качество оказания онкологической помощи [23].

2.8. ПОДТИПЫ УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА

Согласно современной классификации, выделяют следующие подтипы УТК [15]:

- переходно-клеточный рак — наиболее частая форма (более 90% случаев);
- дивергентно-дифференцированные карциномы:
 - с частичной плоскоклеточной дифференцировкой;
 - железистой дифференцировкой;
 - трофобластической дифференцировкой;
- микропапиллярный рак;
- гнездный вариант:
 - микрокистозный рак;
 - крупногнездный вариант;
- микротубулярный рак;
- плазмоцитомоидный и перстневидный рак;
- лимфоэпителиомоподобный рак;
- гигантоклеточный, диффузный, недифференцированный рак;
- саркоматоидный рак;
- редкие варианты дифференцировки;
- нейроэндокринные карциномы:
 - с частичной нейроэндокринной дифференцировкой (с указанием процента);
 - чистые нейроэндокринные карциномы (мелко- и крупноклеточные).

Ниже указаны важные особенности современной классификации.

- По данным ВОЗ 2022 г., все перечисленные подтипы относятся к категории HG.
- Критически важно указывать процентное соотношение различных подтипов в препарате, так как это имеет прогностическое значение.

Распределение по типам инвазии:

- НМИРМП составляет не более 15–30%;
- МИРМП — большинство случаев.

В современной онкоурологической практике крайне важно придерживаться комплексного диагностического подхода, основанного на тщательном морфологическом анализе опухолевого процесса. Первостепенное значение приобретает детальная верификация гистологического подтипа новообразования с обязательным количественным определением доли каждого компонента в общей структуре опухоли.

При формировании окончательного диагноза необходимо документировать не только основной морфологический вариант, но и все идентифицированные подтипы с указанием их процентного соотношения.

Такая детальная классификация позволяет более точно прогнозировать течение заболевания и выбирать оптимальную тактику лечения в зависимости от конкретного подтипа опухоли [24].

2.9. МОЛЕКУЛЯРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время изучается прогностическая роль молекулярных маркеров. Для более глубокого понимания биологии опухоли в последние десятилетия активно изучается молекулярный фенотип различных типов ЗНО. Для НМИРМП рассматривались такие вопросы, как ответ на терапию бациллой Кальметта–Герена (БЦЖ) в зависимости от генного профиля, новые принципы в стадировании с учетом молекулярного фенотипа, а также возможность более точного прогноза исхода заболевания.

Однако главная задача состоит в создании молекулярной классификации РМП подобно уже существующей классификации для других ЗНО. Данные направления исследований являются перспективными, в особенности сложные подходы, например стратификация пациентов на основании молекулярной классификации, однако не рекомендуются к применению ассоциацией патоморфологов и к использованию в рутинной клинической практике [25, 26].

Список литературы

