

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

На правах рукописи:

УДК 616-006.6.62:615.28

АСАТУЛАЕВ АКМАЛЬ ФАРХАТОВИЧ

**«ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ И
СОЧЕТАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО
ПУЗЫРЯ.»**

Специальность - 5А510110 онкология

*Магистерская диссертация на соискание академической степени
магистра.*

Научный руководитель:
проф.Хасанов Ш.Р.

Самарканд-2014 год.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
1.1. Эпидемиология, патоморфология, классификация, клиника и диагностика рака мочевого пузыря.....	7
1.1.2.ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.....	7
1.1.3.ПАТОМОРФОЛОГИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.....	9
1.1.4.ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА.....	10
1.1.5.КЛАССИФИКАЦИЯ.....	13
1.1.6.КЛИНИКА.....	17
1.1.7.ДИАГНОСТИКА.....	21
1.2.ЛЕЧЕНИЕ.....	27
1.2.1.Системная химиотерапия.....	29
1.2.2.Внутрипузырная химиотерапия.....	31
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	37
2.2. Методы исследования.....	41
2.3.Критерии оценки состояния больных при раке мочевого пузыря.....	42
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	46
3.1.РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРВОЙ ГРУППЫ.....	46
3.2.РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВТОРОЙ ГРУППЫ.....	51
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	56
ВЫВОДЫ.....	59
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	60
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	61

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

КТ – компьютерная томография

РМП – рак мочевого пузыря

СПО – состояние после операции

САР – схема химиотерапии (циклофосфан, адриамицин, цисплатин)

ОВ – общая выживаемость

ПЭ – полный эффект

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография

РФП – радиофарм препарат

С – специфичность

УЗИ – ультразвуковое исследование

КТ – компьютерная томография

ЭУ – экскреторная урография

n – число больных

p – достоверность различий

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Заболеваемость раком мочевого пузыря постоянно увеличивается. Опухоли мочевого пузыря в общей структуре онкологической заболеваемости составляют примерно 4%. Преобладающими формами являются эпителиальные опухоли (97%): переходно-клеточный рак — 90%, плоскоклеточный рак — 6 — 7% и аденокарцинома — 12% [38]. У детей, наоборот, чаще встречаются неэпителиальные опухоли (рабдомиосаркомы), а эпителиальные бывают доброкачественными, хотя описаны единичные наблюдения рака. Наиболее часто встречающейся формой опухолей мочевого пузыря является переходноклеточный рак - до 90%. Из всех вновь выявляемых опухолей 75 - 85% относятся к поверхностным, или неинвазирующим мышечный слой (степень местного распространения T_a, T₁ и T_{is} согласно классификации по системе TNM) [51].

В структуре онкологической заболеваемости рак мочевого пузыря занимает 8-е (мужчины) и 18-е (женщины) места. За последние 9 лет абсолютный прирост заболеваемости раком мочевого пузыря составил 34,8% в мужской и 14,4% в женской популяции [5].

В Узбекистане рак мочевого пузыря регистрируется с частотой 1,0-1,1 на 100 тыс. населения. Больше всего он выявляется в г. Ташкенте (2,4), меньше в Каракалпакстане (0,3) [33].

В лечении поверхностного рака мочевого пузыря преобладает органосохранный подход. В течение 5 лет в 70% случаях развиваются рецидивы, причем в 85% из них в течение первого года, хотя рецидивы могут появляться и через много лет после проведенного лечения [61].

У 20-25% больных последующий рецидив имеет более низкую степень дифференцировки. У 19- 30% больных развивается инвазивная опухоль [55,56].

Для предотвращения рецидива, в настоящее время, широко используется внутривезикулярная терапия в 2-х основных видах - химио - и иммунная. Они отличаются по механизмам действия, эффективности, частоте побочных явлений и их тяжести [61].

Совершенствование методов лечения больных раком мочевого пузыря остается одной из наиболее актуальных проблем онкологии и урологии.

Цель исследования: Изучить эффективность системной и сочетанной (внутрипузырная+системная) химиотерапии при раке мочевого пузыря.

Задачи исследования:

1. Определить частоту появления рецидива после операции у больных раком мочевого пузыря при системной химиотерапии.
2. Выявить эффективность сочетанной химиотерапии у больных с диагнозом рак мочевого пузыря после операции.
3. Оценить наиболее эффективный метод лечения при раке мочевого пузыря.

Практическая значимость результатов исследования: Широкое применение сочетанной химиотерапии (внутрипузырной+системной химиотерапии) у больных с диагнозом рак мочевого пузыря в практике онкологических учреждений позволят сократить появления ранних рецидивов.

Применение сочетанной химиотерапии при раке мочевого пузыря позволяет отдалить время появления рецидивов и положительно влияет на качество жизни больных.

Опубликованность результатов:

По теме магистерской диссертации опубликовано 3 научные работы, из них 1 журнальная статья и 2 тезиса.

Структура и объем диссертации:

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 1 главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 80 источников, из них 40 работы авторов стран СНГ и 40 авторов дальнего зарубежья. Работа изложена на 66 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц и 6 рисунков.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология, патоморфология, классификация, клиника и диагностика рака мочевого пузыря.

Опухоли мочевого пузыря в общей структуре онкологической заболеваемости составляют примерно 4%.

Преобладающими формами являются эпителиальные опухоли (97%): переходно-клеточный рак — 90%, плоскоклеточный рак — 6 — 7% и аденокарцинома — 12% [38]. У детей, наоборот, чаще встречаются неэпителиальные опухоли (рабдомиосаркомы), а эпителиальные бывают доброкачественными, хотя описаны единичные наблюдения рака.

Выявлены географические особенности распространения рака мочевого пузыря. Чаще всего он встречается в Арабской Республике Египет (АРЕ), Восточной Африке и Мозамбике, реже — в Норвегии, Швеции [49] и совсем редко — в Японии, где зарегистрирована самая низкая заболеваемость: у мужчин — 0,8 — 1,3%, у женщин — 0,5 — 0,9%.

1.1.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Статистические данные

Рак мочевого пузыря (РМП) является достаточно частой патологией: его встречаемость составляет примерно 2–5% от всех новообразований. В структуре онкологической заболеваемости РМП занимает 11_е место; его частота достигает ориентировочно 10–15 случаев на 100 000 человек в год [70]. Значение подобных усреднённых показателей несколько ограничено, так как риск развития РМП может варьировать, как минимум, в 10 раз от региона к региону. Жители развитых стран, особенно представители белой расы, страдают от РМП в наибольшей степени: в США и Европе встречаемость РМП в 2–3 раза превышает среднемировые показатели. Мужчины болеют РМП в 2,5–6 раз чаще женщин [76]. Для РМП в исключительной мере характерно нарастание заболеваемости с возрастом. Опухоли мочевого пузыря почти не выявляются у людей моложе 35 лет, однако, после 65 лет вероятность возникновения

РМП резко увеличивается. В связи с этим, негативная социальная значимость РМП наиболее выражена среди относительно пожилой прослойки населения [57]. Среди заболевших РМП летальный исход, связанный с основным диагнозом, отмечается у 20–25% пациентов [48]. Подавляющее число РМП (> 90%) проявляется морфологически в виде так называемых переходноклеточных карцином (transitional cell carcinoma, TCC). Плоскоклеточные раки (squamous cell carcinoma, SCC) составляют примерно 5% от общего числа опухолей мочевого пузыря, хотя в некоторых эндемических районах, характеризующихся высокой частотой заражения мочеполовым паразитом *Schistosoma haematobium*, их частота достигает 55–80%. Ещё реже наблюдаются железистые и низкодифференцированные карциномы [48]. Помимо опухолей эпителиального происхождения, новообразования мочевого пузыря могут изредка проявляться в виде сарком, меланом, лимфом и т.д. Достоверные клиникобиологические характеристики подробно описаны лишь для переходноклеточных карцином мочевого пузыря, тогда как другие морфологические подгруппы РМП остаются недостаточно изученными в связи с редкой встречаемостью последних. В большинстве случаев (в 70–80%) переходноклеточные РМП диагностируются на неинвазивных стадиях. 30–85% «поверхностных» раков рецидивируют после проведённого лечения, причём 10–30% подобных суперфициальных малигнизаций впоследствии прогрессируют в инвазивные и метастатические карциномы. Остальные 20–30% РМП характеризуются инфильтративным ростом уже на стадии выявления заболевания. Предполагается, что данная категория переходноклеточных РМП, для которой прогноз носит особенно неблагоприятный характер, принципиально отличается от прогрессирующих поверхностных карцином по своим молекулярно-патогенетическим механизмам

1.1.3. ПАТОМОРФОЛОГИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Рак может располагаться на любом участке органа, однако наиболее частая локализация — треугольник Льюто и прилегающие к нему участки слизистой оболочки. Рак мочевого пузыря может расти в его полость, в стенку, а также распространяться на соседние ткани и органы. Разрастание опухоли внутри пузыря ведет к заполнению его просвета. При локализации опухоли в дне она довольно часто распространяется на устье мочеточников, при этом рак не врастает в них, а сдавливает просвет, нарушая отток мочи. Рак, прорастающий стенку мочевого пузыря, поражает паравезикальную клетчатку и, распространяясь по ней, вовлекает в процесс кровеносные сосуды, главным образом тазовые вены, образуя с ними сплошной плотный раковый инфильтрат. Кроме того, рак может врастать в расположенные по соседству органы — прямую кишку, влагалище, матку и предстательную железу, что приводит к образованию сращений, перфораций, свищей. Следует подчеркнуть, что возможно прорастание в мочевой пузырь рака нижнего отрезка кишечника, матки и особенно предстательной железы. В этих случаях не всегда возможно решить вопрос о первичной локализации опухоли.

Существенное значение в определении прогноза имеет вид распространения опухоли. Следует различать три вида распространения:

- диффузная инвазия, когда опухоль проникает между нормальными структурными в виде тяжей, гнезд, отдельных клеток;
- инвазия блоком, при которой опухоль проникает широким фронтом;
- инвазия по лимфатическим и кровеносным сосудам.

Менее благоприятна диффузная инвазия и по сосудам. Раковые опухоли мочевого пузыря часто проникают под интактную слизистую оболочку и распространяются по ней. Такие опухоли могут быть пропущены при цистоскопии и даже при биопсиях. В морфологической характеристике опухолей мочевого пузыря важнейшую роль играет тип строения новообразования.

Выделяют четыре основных типа строения опухолей мочевого пузыря:

- папиллярный (сосочковый), при котором опухоль растет в полость мочевого пузыря;
- инфильтративный, когда опухоль врастает в стенку пузыря;
- папиллярно-инфильтративный, при котором опухоль растет в обоих направлениях;
- рак *in situ*, который характеризуется выраженным полиморфизмом клеток поверхностного слоя эпителия. Этот вид рака лучше распознается при цитологическом исследовании.

Более благоприятный прогноз при папиллярных раках, худший — при инфильтрирующих, смешанные занимают промежуточное положение.

Плоскоклеточный рак — результат метаплазии переходно-клеточного эпителия. По некоторым сведениям, до 80% плоскоклеточных раков мочевого пузыря возникали как папиллярные опухоли. Соответственно в плоскоклеточных раках мочевого пузыря могут в какой-то степени сохраняться папиллярные структуры или опухолевые клетки типа переходного эпителия. Плоскоклеточные раки мочевого пузыря могут быть очень полиморфными, иметь большое количество гигантских клеток или участки с веретенообразными клетками, схожими с клетками, встречающимися при саркоме. В развитии плоскоклеточного рака определенную роль играют лейкоплакия мочевого пузыря и плоскоклеточная метаплазия эпителия, которые наблюдаются, как правило, при литиазе и инфекции, особенно при бильгарциозе.

1.1.4. ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Экзогенные факторы риска

Производственные вредности. Рак мочевого пузыря является одним из первых онкологических заболеваний, для которых была надёжно продемонстрирована взаимосвязь с работой на вредном производстве. Ещё на рубеже XIX и XX веков была установлена повышенная частота данной патологии среди рабочих, задействованных на производстве красителей.

Увеличенный риск РМП также обнаруживается у работников резиновой и текстильной промышленности [57]. Считается, что наиболее значимым звеном в патогенезе «профессионального» РМП является контакт с канцерогенами из группы ариламинов. В настоящее время уровень заболеваемости РМП, сопряжённой с вредным производством, заметно снижается. Эта благоприятная тенденция связана с жёстким и повсеместным внедрением правил техники безопасности, направленных на уменьшение контакта с ариламинами индустриального происхождения.

Курение. На фоне уменьшения производственной ариламиновой нагрузки, фактический контакт с этими канцерогенами остаётся высоким, так как ариламины входят в состав табачного дыма. Ещё несколько десятков лет назад их вклад в негативные последствия курения расценивался как умеренный по сравнению с влиянием другого продукта горения табака – полициклических углеводородов (ПАУ). Однако, начиная примерно с 80-х годов XX столетия, в развитых странах наблюдается вытеснение «крепких» сортов сигарет так называемыми «лёгкими» разновидностями табачных изделий («light», «superlight» и т.д.). Последние характеризуются низкой концентрацией смол, что приводит к уменьшенному содержанию ПАУ в табачном дыме. Однако содержание предшественников ариламинов в подобных модифицированных сигаретах не изменено; более того, курильщики склонны компенсировать «недостаточную» крепость таких сигарет более глубокой и продолжительной ингаляцией табачного дыма. Изменения в стиле курения привели к заметному увеличению роли ариламинов в канцерогенезе у человека. В частности, риск развития рака мочевого пузыря у курильщиков примерно в 2–3 раза выше по сравнению с некурящими индивидуумами [12].

Хроническое воспаление. Хроническое воспаление также является фактором риска возникновения РМП. Предполагается, что данный эффект отчасти связан с вторичными бактериальными инфекциями мочевого пузыря. Многие из условно-патогенных бактерий, активирующихся вследствие

хронического цистита, способны образовывать нитрозосоединения, которые являются мощнейшими канцерогенами. Наиболее классическим примером вялотекущего воспалительного процесса является мочеполовой шистосоматоз, чрезвычайно распространённый в странах Ближнего Востока, особенно в Египте. Как упоминалось выше, данный гельминтоз избирательно увеличивает риск относительно редкой, плоскоклеточной формы РМП. В странах Европы и Северной Америки паразитарные поражения мочевого пузыря наблюдаются редко, в отличие от неспецифических циститов и мочекаменной болезни [57].

Ятрогенные воздействия. К сожалению, многие случаи РМП сопряжены с предшествующими лечебными мероприятиями. В частности, установка постоянных катетеров, приводящая к хроническому раздражению и воспалению уротелия, способствует образованию плоскоклеточных карцином мочевого пузыря. Другим известным ятрогенным фактором риска является терапия цитостатическими препаратами из группы циклофосфамидов. Циклофосфамиды заметно увеличивают вероятность возникновения переходноклеточных РМП, что, повидимому, связано с их прямым мутагенным воздействием на стенку мочевого пузыря. Терапевтическое облучение органов малого таза также увеличивает риск развития РМП в 1,5–4 раза [57].

Генетические факторы риска

Наследственные раковые синдромы. РМП не входит в состав основных раковых синдромов, поэтому семейная агрегация опухолей мочевого пузыря наблюдается редко. Тем не менее, существует одно исключение из правила: риск развития РМП существенно повышен у носителей мутаций, инактивирующих гены так называемой mismatch репарации ДНК. Подобные генетические дефекты ассоциированы с синдромом наследственного неполипозного рака толстой кишки (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC), который проявляется преимущественно опухолями

желудочно_кишечного тракта и эндометрия. Таким образом, РМП можно расценивать как заболевание, ассоциированное с синдромом HNPCC [57].

1.1.5.КЛАССИФИКАЦИЯ

Представление о многообразии опухолей и опухолеподобных поражений мочевого пузыря дает гистологическая классификация, разработанная коллективом во главе с F.K.Mostofi и принятая Всемирной Организацией Здравоохранения в 1973 г. В статье, адресованной клиницистам, считаю целесообразным поместить именно этот, «базовый» вариант классификации, так как все последующие изменения (консенсус между WHO и ISUP–International Society of Urological Pathology 1998 г., классификация ВОЗ 1999 г.) являются отражением непрекращающейся в среде патоморфологов дискуссии относительно градации поверхностных уротелиальных опухолей по степени злокачественности и не противоречат основам классификации 1973 г. По мнению большинства исследователей, классификация ВОЗ 1973 г. до настоящего времени является наиболее удачной с позиций морфологов и клиницистов [66].

Гистологическая классификация опухолей мочевого пузыря (ВОЗ, №10, 1973 г.)

I. Эпителиальные опухоли

А. Переходноклеточная папиллома

Б. Переходноклеточная папиллома, инвертированный тип

В. Плоскоклеточная папиллома

Г. Переходноклеточный рак

Д. Варианты переходноклеточного рака

- С плоскоклеточной метаплазией

- С железистой метаплазией

- С плоскоклеточной и железистой метаплазией

Е. Плоскоклеточный рак

Ж. Аденокарцинома

3. Недифференцированный рак

II. Неэпителиальные опухоли

А. Доброкачественные

Б. Злокачественные

- Рабдомиосаркома

- Прочие

III. Смешанная группа опухолей

А. Феохромоцитомы

Б. Лимфомы

В. Карциносаркома

Г. Злокачественная меланома

Д. Другие новообразования

IV. Метастатические опухоли и вторичное распространение других опухолей

V. Неклассифицируемые опухоли

VI. Неопухолевые изменения эпителия (эпителиальные аномалии)

А. Сосочковый (полипоидный) «цистит»

Б. Гнезда фон Брунна

В. Кистозный «цистит»

Г. Железистая метаплазия

Д. «Нефрогенная» аденома

Е. Плоскоклеточная метаплазия

VII. Опухолоподобные поражения

А. Фолликулярный цистит

Б. Малакоплакия

В. Амилоидоз

Г. Фиброзный (фиброэпителиальный) полип

Д. Эндометриоз

Е. Гамартома

Ж. Кисты

TNM Клиническая классификация(2002год)

T–Первичная опухоль

TX Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 Первичная опухоль не определяется

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 околопузырные ткани

T3a Микроскопическая

T3b Макроскопическая (экстрапузырная масса)

T4 Опухоль распространяется на любую из следующих структур: предстательную железу, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку

T4a Опухоль распространяется

на предстательную железу или матку,

или влагалище

T4b Опухоль распространяется на стенку таза

или брюшную стенку

N–Регионарные лимфатические узлы

NX Недостаточно данных для оценки состояния регио_

нарных лимфатических узлов

N0 Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

N1 Имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах до 2 см в наибольшем измерении

N2 Имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах до 5 см в наибольшем измерении

N3 Имеются метастазы в лимфатических узлах более 5 см в наибольшем измерении

M–Отдаленные метастазы

MX Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 Нет признаков отдаленных метастазов

M1 Имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

Стадия	0a	Ta	N0	M0
Стадия	0is	Tis	N0	M0
Стадия	I	T1	N0	M0
Стадия	II	T2a	N0	M0
		T2b	N0	M0
Стадия	III	T3a	N0	M0
		T3b	N0	M0
		T4a	N0	M0
Стадия	IV	T4b	N0	M
	Любая T N1,2,3 M0			
	Любая T,N M1			

1.1.6.КЛИНИКА

Гематурия

Основным симптомом опухолей мочевого пузыря является микроскопическая или макроскопическая гематурия. Она наблюдается примерно у 80 — 90% больных. Микрогематурию, как правило, обнаруживают случайно, при профилактических осмотрах и обследовании по поводу других заболеваний. Однако о ней как о симптоме опухолей мочевого пузыря следует помнить, поэтому в любом случае необходимо установить причину микрогематурии.

Различают терминальную и тотальную (вся моча равномерно окрашена кровью) макрогематурию. Первая наблюдается при локализации опухоли в шейке и ее ущемлении во время акта мочеиспускания (в конце мочеиспускания появляются капли крови, как при остром цистите). В отличие от цистита терминальная гематурия при опухолях чаще всего безболезненна. Тотальная макрогематурия встречается при любой локализации опухоли, сопровождается отхождением сгустков крови неопределенной формы (так называемые бесформенные). Образование бесформенных сгустков — свидетельство нарушения целостности сосуда относительно большого калибра, скорее всего в мочевом пузыре. В зависимости от интенсивности кровотечения моча имеет различную окраску: от слабо-розовой («клюквенный морс») до насыщенно-красной («вишневое варенье»). При распадающемся раке моча напоминает мясные помои. Условно эти сравнения до известной степени способствуют определению интенсивности гематурии. Однако следует помнить, что интенсивность гематурии не зависит от величины опухоли: маленькая опухоль может вызвать опасное для жизни кровотечение, в то время как большая протекает вообще без гематурии. Нередко гематурия, возникнув один раз, в течение длительного времени (месяцы и годы) не отмечается. Такое течение дезориентирует больных, притупляет их бдительность и затрудняет своевременную и раннюю диагностику.

Иногда кровотечение настолько интенсивное, что приводит к образованию большого количества сгустков крови в полости мочевого пузыря и его тампонаде. В этих случаях часто требуется экстренное оперативное вмешательство. По мере прорастания опухоли в толщу стенки мочевого пузыря и присоединения инфекции при распаде опухоли гематурия принимает затяжной характер, становится постоянной, ведет к анемизации, сопровождается дизурией. («Рак мочевого пузыря», В.И.Шипилов)

Дизурия

Дизурия — второй по частоте после гематурии симптом, наблюдающийся при опухолях мочевого пузыря. Она встречается у 25 — 34,1% больных [35] и сопутствует опухолям, локализующимся в шейке, или инфильтративным, инвазивным формам. Выраженность дизурии значительно возрастает при присоединении инфекции, которая при инфильтративных и распадающихся опухолях находит благоприятную почву для развития. Моча содержит гной и кусочки распадающейся ткани, приобретает зловонный запах. Внешний вид больного весьма характерен: лицо принимает страдальческое выражение, кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, со специфическим оттенком, отмечается неприятный запах от одежды и тела. При описанной клинической картине диагноз рака мочевого пузыря не вызывает сомнения, но она свидетельствует, как правило, о далеко зашедшем процессе. Столь трагический исход возникает нередко из-за недостаточного внимания больного и врача к наблюдавшейся однократной гематурии.

Боли

Прогрессирование раковой инфильтрации приводит к постоянным болям в надлобковой области, которые уже не связаны с актом мочеиспускания, они только усиливаются в конце мочеиспускания вследствие сокращения детрузора. Переход процесса на паравезикальную клетчатку и соседние органы сопровождается усилением иррадиирующих болей в промежности, бедрах, ягодицах, крестце, половых органах, иногда образованием пузырно-

влагалищных или пузырьно-прямокишечных свищей. Боли становятся невыносимыми, их не снимают даже большие дозы наркотических средств.

Инфекция

Как уже упоминалось, опухолям мочевого пузыря, особенно инфильтративным, часто сопутствует вторичный цистит. Он проявляется соответствующей клинической картиной и лейкоцитурией различной степени, вплоть до выделения гнойной мочи. Воспаление мочевого пузыря и нарушение уродинамики вследствие сдавления устьев мочеточников опухолевым инфильтратом способствуют проникновению инфекции в верхние мочевые пути.

Развивается острый или хронический пиелонефрит, сопровождающийся тупыми или острыми болями в поясничной области, повышением температуры тела, ознобом и т.д. Пиелонефрит развивается при раке мочевого пузыря, по данным различных авторов, — у 23 — 57,5% больных [35]. Нарушение оттока мочи может привести также к образованию гидронефроза и пионефроза.

Почечная недостаточность

В результате вторичных изменений со стороны верхних мочевых путей постепенно развивается хроническая почечная недостаточность, которая проявляется сухостью во рту, жаждой, тошнотой, рвотой, гипоизостенурией, повышением уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, уменьшением количества мочи вплоть до анурии. Прогрессирующее нарастание названных симптомов и уросепсис приводят к смертельному исходу.

Метастазирование

В момент установления диагноза рака мочевого пузыря жалобы на поражение метастазами других органов редки. Только приблизительно у 7% больных в этот период отмечаются клинические проявления отдаленных метастазов. В то же время паранеопластические процессы встречаются

значительно чаще в виде гиперпирексии (18,6%), анемии (20,3%), повышения СОЭ (56,3%), нарушения функции печени (46,2%) [35].

Характерной особенностью рака мочевого пузыря является относительно редкое обнаружение метастазов при жизни больного. Это связано с тем, что многие больные умирают раньше, чем наступит генерализация процесса не от рака, а от его осложнений, в частности почечной недостаточности. Кроме того, определенное значение имеют и биологические свойства самой опухоли.

Известно, что часть больных с поверхностными опухолями живут длительное время, подвергаясь периодически различным видам лечения (резекция мочевого пузыря, ТУР, электрокоагуляция), а процесс в мочевом пузыре продолжает оставаться местным.

По этим же причинам столь низка частота обнаружения метастазов на вскрытии: от 18% до 63,1% [35]. В. А. Самсонов обнаружил метастазы у 186 из 513 умерших от рака мочевого пузыря, что составило 36,3%. Видимо, эта цифра более всего соответствует действительности, поскольку такие же данные приводят и многие другие авторы.

Рак мочевого пузыря метастазирует лимфогенным, гематогенным и смешанным лимфогенно-гематогенным путем. В первую очередь поражаются регионарные лимфатические узлы, печень, легкие, кости [35].

Гематогенные метастазы встречаются в основном в далеко зашедших стадиях, чаще при плоскоклеточном и недифференцированном раках. Переходноклеточный рак редко метастазирует гематогенным путем, даже при полной инвазии пузырной стенки [28].

Чаще всего на вскрытии метастазы находят в парааортальных лимфатических узлах, хотя, казалось бы, в первую очередь должны поражаться узлы первого порядка, к которым относятся околопузырные, подчревные, подвздошные. Метастазы в печени и легких чаще всего множественные, в виде мелких узелков, но бывают и крупные, иногда солитарные.

Кости поражаются в следующем порядке: позвоночник, таз, ребра. Метастазы в основном одиночные, носят остеолитический характер.

Метастазирование рака мочевого пузыря зависит не только от гистологического строения (чаще при анапластических, чем при дифференцированных), но и от локализации опухоли (чаще при расположении на верхушке и боковых стенках, реже — на шейке и треугольнике Льюиса) и степени прорастания стенки органа.

По мере вовлечения слоев стенки мочевого пузыря вероятность возникновения метастазов в регионарных лимфатических узлах катастрофически возрастает. Такая закономерность обусловлена особенностями строения лимфатического аппарата мочевого пузыря.

1.1.7. ДИАГНОСТИКА

В связи со значительным прогрессом медицины и усовершенствованием диагностической аппаратуры улучшилось и распознавание рака мочевого пузыря. Однако, как показывает практика, диагностика все еще остается запоздалой.

Только у 38% больных правильный диагноз установлен в течение месяца с момента первого обращения к врачу (Ровба М. П. и др., 1979). Данное обстоятельство обусловлено многими причинами, в частности, отсутствием выраженных внешних проявлений заболевания.

В связи с этим обычный осмотр больного, страдающего раком мочевого пузыря, за исключением крайне запущенных случаев, мало помогает врачу в установлении диагноза. Более полезной может быть пальпация.

Пальпация

Более ценной является **бимануальная пальпация**, которую производят при опорожненном мочевом пузыре через прямую кишку у мужчин и влагалище у женщин. Больных укладывают на урогинекологическое кресло, исследующий вводит указательный палец правой или левой руки (в

зависимости от локализации опухоли) во влагалище или прямую кишку, а другую руку располагает над лоном.

На результаты пальпации оказывает влияние напряжение мышц передней брюшной стенки и заднего прохода, поэтому ее лучше производить под наркозом с релаксацией (Cooper E. H., Williams R. E., 1975). Кроме того, имеют значение локализация опухоли, ее размеры и степень прорастания стенки мочевого пузыря.

Проводить ее следует не каждому больному, а лишь тем, у кого подозревается инвазия в глубокие слои стенки мочевого пузыря и по локализации опухоль доступна для исследования.

Экскреторная урография

В диагностике рака мочевого пузыря и выработке тактики лечения большое значение имеет ekskреторная урография и получаемые при ней нисходящие цистограммы. Этот метод впервые был предложен А. Lichtenberg и M. Swick в 1929 г.

Принципиальное отличие ekskреторной урографии от инфузионной заключается в величине вводимой дозы контрастного вещества: если при первой достаточно ввести 20 мл 60 — 75% растворов урографина, верографина, уротраста и т. д., то при второй необходимо в среднем 1 мл контрастного вещества на 1 кг массы тела больного. С помощью инфузионной урографии можно определить не только функциональное, но и морфологическое состояние почек, лоханок, мочеточников и мочевого пузыря.

Экскреторная урограмма

Чаще всего столь грубые изменения возникают вследствие прорастания опухолью стенки мочевого пузыря и сдавления интрамурального отдела одного или обоих мочеточников. В таких случаях с известной долей вероятности можно судить о стадии процесса (приблизительно у 70% больных при такой рентгенологической картине отмечается глубокая степень инвазии).

Данные, получаемые при экскреторной урографии, оказывают существенное влияние на выбор метода лечения рака мочевого пузыря. Например, выраженная уретеропиелозктазия с одной или обеих сторон исключает пересадку мочеточников в сигмовидную кишку, так как в таких случаях атаки пиелонефрита неизбежны и больные обречены на смерть от почечной недостаточности.

Цистография

Нисходящая цистограмма

Наиболее простым, легко выполнимым и абсолютно безвредным методом является нисходящая цистография, которую выполняют во время экскреторной урографии. С ее помощью можно обнаружить дефект наполнения при экзофитно растущих опухолях, деформацию, приподнятость дна и асимметрию при инфильтрующих.

Наилучшее изображение получается при новообразованиях более 3 см в диаметре. С появлением двух- и трехатомных йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ и внедрением в практику инфузионной урографии информативность нисходящей цистографии повысилась до 88% (Пытель А. Я.). Рекомендуется делать снимки через 5, 10, 15 мин после внутривенного введения контрастного вещества в левой и правой боковых проекциях, затем через 1 — 2 ч в переднезадней проекции до и после опорожнения мочевого пузыря.

Осадочная цистограмма

Лучше всего экзофитные опухоли выявляются при ретроградной цистографии с использованием 10% бариевой взвеси — осадочной цистографии. Метод заключается во введении в мочевой пузырь 100 мл 10% взвеси сульфата бария и придании больному соответствующего положения (на спине, животе, боку, стоя и т. д.), при котором барий оседает на ворсинках опухоли.

Осадочная цистография особенно ценна при папиллярных опухолях с длинными ворсинами. При эндофитных опухолях она малоинформативна и

не позволяет судить о степени вовлечения в процесс стенки мочевого пузыря. Для получения сведений о толщине стенок мочевого пузыря и их подвижности служит полицистография в комбинации с перицистографией.

Париетограмма

В связи с разнообразной локализацией опухолей и поражением двух и более стенок (40,7% случаев) необходима полипозиционная съемка, «...широкое применение дополнительных проекций, связанных с вращением мочевого пузыря вокруг вертикальной и фронтальной оси больного» (Куликов В. А.).

Большое количество методик цистографии — свидетельство их ограниченной информативности, поэтому применять их следует целенаправленно, в соответствии с уже имеющимися клинко-цистоскопическими данными. Например, при папилломе или раке мочевого пузыря стадии T1 достаточно получить хорошее изображение опухоли на нисходящей цистограмме или осадочной пневмоцистограмме.

При подозрении на инвазивный рак следует применить полицистографию с 10% сульфата бария, а затем — осадочную пневмоцистографию при необходимости (стадии T3 и T4) в комбинации с перицистографией.

В заключение следует сказать, что цистография не является абсолютно надежным, методом диагностики, особенно при выявлении местно распространенного процесса. На ее конечный результат влияют размеры и локализация опухоли, сопутствующий воспалительный процесс, предшествующие оперативные вмешательства, постлучевой склероз, сгустки крови в полости мочевого пузыря и т. д.

В связи с этим ее значение не следует переоценивать. Она является в первую очередь методом, позволяющим установить наличие опухоли, а при установлении стадии заболевания — звеном в цепи различных методов исследования.

Цистоскопия Несмотря на бытующее мнение, что диагностика рака мочевого пузыря нетрудна, процент запущенных случаев все еще остается

высоким. Это связано как с бессимптомным течением процесса у части больных, так и недостаточной онкологической настороженностью врачей и незнанием семиотики урологических заболеваний.

Цитологическое исследование

Несмотря на сравнительную легкость визуального осмотра полости мочевого пузыря с помощью цистоскопа, своевременная и правильная диагностика рака мочевого пузыря не всегда возможна из-за стриктуры уретры, больших размеров аденомы предстательной железы, малой емкости мочевого пузыря, внутрипузырных изменений слизистой оболочки, которые встречаются у 6 — 20% больных (Петрова А. С. и соавт., 1981).

В таких случаях цитологическое исследование является одним из методов, с помощью которых можно обнаружить злокачественный процесс в органах мочевой системы.

Биопсия

В большинстве случаев цистоскопическая картина при папилломе или экзофитно растущем раке мочевого пузыря настолько характерна, что диагноз не вызывает сомнения. Трудности возникают при определении эндофитного рака, туберкулеза, опухолеподобных изменений уротелия.

В таких случаях применяют биопсию, которая может быть осуществлена как трансуретральным, так и трансвезикальным путем специальными щипцами или резектоскопом.

Использование биопсии преследует различные цели: установление природы изменений в мочевом пузыре, выявление степени злокачественности опухолевого процесса, определение стадии заболевания.

Трансабдоминальная ультразвуковая томография является одним из главных компонентов обследования по поводу рака мочевого пузыря. Это связано с безопасностью метода, способностью отчетливо визуализировать большинство опухолей, расположенных в области боковых стенок мочевого пузыря, а также оценивать состояние почек, верхних мочевых путей и зон метастазирования. Значительно хуже при трансабдоминальном исследовании

выявляются опухоли, расположенные в области передней стенки, шейки мочевого пузыря и треугольника Льео. Существенную помощь в таких случаях оказывает дополнительное использование **трансректальной** или **трансвагинальной ультрасонографии**. Роль ультразвуковой томографии особенно возрастает, когда из-за связанной с гематурией непрозрачности оптической среды становится невозможным применение

цистоскопии. Важная информация, в том числе и о глубине опухолевой инфильтрации стенки мочевого пузыря, может быть получена с помощью **трансуретрального ультразвукового исследования**. Однако, являясь инвазивным методом, трансуретральная ультрасонография на практике применяется редко.

Рентгеновская компьютерная томография способна визуализировать как первичную опухоль мочевого пузыря, так и метастазы. К сожалению, возможности метода в оценке степени интрамуральной инвазии представляются ограниченными. Значительно большую информацию о глубине инфильтрации опухолью стенки мочевого пузыря может предоставить **магнитнорезонансная томография**. Существенное достоинство магнитнорезонансной томографии заключается также в способности выявлять на самых ранних стадиях очаги метастатического поражения костей. Возможности **экскреторной урографии** в диагностике рака мочевого пузыря невелики. Тем не менее, метод продолжает широко применяться для оценки выделительной функции почек и состояния верхних мочевых путей, в частности, с целью исключения синхронно развившихся опухолей лоханки и мочеточника.

В заключение следует подчеркнуть, что констатация наличия опухоли в мочевом пузыре – это необходимое, но совершенно недостаточное условие для планирования адекватного лечения. Комплекс диагностических мер должен обеспечивать максимально полную информацию о гистологической структуре, уровне дифференцировки,

анатомической форме роста опухоли, о глубине инвазии стенки мочевого пузыря, наличии регионарных и/или отдалённых метастазов. Кроме того, важно знать, является опухоль одиночной или имеется несколько новообразований в мочевом пузыре. Необходимо отчетливо представлять внутрипузырную локализацию опухолей, особенно

их отношение к шейке мочевого пузыря, устьям мочеточников и треугольнику Льюиса. Обязательно следует исключить наличие синхронных новообразований из уротелия в других отделах мочевыводящих путей – лоханках, мочеточниках, уретре. Для уточнения диагноза показано использование всего многообразия диагностических средств, в том числе «холодной» и ТУР-биопсии стенки мочевого

пузыря, аспирационной биопсии «подозрительных» лимфатических узлов и даже пункционной биопсии околопузырной клетчатки под контролем трансректального ультразвукового исследования с целью исключения экстравезикальной опухолевой инфильтрации.

1.2.ЛЕЧЕНИЕ

Лечение рака мочевого пузыря до сих пор является трудной и далеко не решенной задачей. Это связано как с проблемой лечения рака вообще, так и многими факторами, присущими раку этой локализации. К ним относятся: анатомические и физиологические особенности мочевого пузыря, биологические свойства опухолей, стадия и степень злокачественности, склонность к рецидивированию, множественность поражения, возраст больных и сопутствующие заболевания.

Известно, что мочевой пузырь — непарный полый мышечный орган, он выполняет роль резервуара для мочи, поступающей из почек. Путем сокращения детрузора моча периодически выводится через мочеиспускательный канал наружу. Таким образом, мочевой пузырь является звеном в цепи почечной регуляции гомеостаза внутренней среды и выведения азотистых метаболитов и чужеродных веществ из организма.

В нем различают верхушку, тело, дно и шейку. Кроме того, отдельно выделяют треугольник Льюто, основанием которого служит межмочеточниковая складка, а боковыми сторонами линии, проведенные от устьев мочеточников к внутреннему отверстию мочеиспускательного канала.

Рак может локализоваться в любой части мочевого пузыря, однако чаще всего он поражает область треугольника Льюто и шейки. Такое расположение при условии операбельности, как правило, требует полного удаления органа.

Существующие способы деривации мочи не удовлетворяют ни больных, ни клиницистов. Они чреваты различными осложнениями как в ближайшем, так и отдаленном послеоперационном периоде. Кроме того, сама цистэктомия является тяжелой операцией, которую не все больные могут перенести из-за преклонного возраста и сопутствующих заболеваний.

Многочисленные способы оперативного лечения рака мочевого пузыря можно разделить на четыре основные группы: эндовезикальные (трансуретральная электрокоагуляция, трансуретральная резекция, криодеструкция);

чреспузырные (электрокоагуляция и электроэксцизия, демукозация, криодеструкция, резекция с пересадкой мочеточника и без нее);

цистэктомия с различными видами деривации мочи (простая, радикальная, экзентерация органов малого таза); везикопластические операции.

Химиотерапию чаще всего используют как один из составных элементов комплексного лечения. Она расширяет возможности каждого метода, способствует излечению или продлению жизни. Возможности химиотерапии еще более увеличиваются в связи с созданием новых активных химиопрепаратов. Уже известно более 40 противоопухолевых препаратов, прочно вошедших в клиническую практику.

Необходимость применения химиотерапии при раке мочевого пузыря обуславливается спецификой течения этого заболевания. Только 25 — 40%

больных выживают в течение 5 лет при инвазивном раке, а остальные умирают от рецидивов и метастазов. Ряд больных уже при первом обращении имеют отдаленные метастазы.

Столь пессимистические результаты связаны прежде всего с тем, что большинство больных поступают в стационар в такой стадии заболевания, когда при отсутствии макроскопических метастазов имеются «скрытые», так называемые субклинические формы. Только этим можно объяснить высокую летальность (40%) в течение первого года после установления диагноза независимо от метода лечения.

Большинство проведенных исследований значительно отличаются друг от друга числом больных, подбором их для химиотерапии, дозами и путями введения препаратов, общим состоянием больных, предшествующим лечением, морфологическим строением опухолей, степенью их злокачественности и т. д. Это затрудняет или делает невозможным адекватную оценку каждого препарата и химиотерапии рака мочевого пузыря в целом.

В настоящее время известно более 10 химиопрепаратов, обладающих определенной активностью при раке мочевого пузыря.

Различают четыре пути введения химиопрепаратов при данной локализации опухоли: системный, внутривезикулярный, внутриаартериальный, эндомилимфатический. Наибольшее распространение получили первые два.

1.2.1. Системная химиотерапия

Первым препаратом, который применили при лечении рака мочевого пузыря, был 5-фторурацил. Этот пиримидиновый антиметаболит широко используют при лечении солидных опухолей другой локализации. По сводной статистике S. K. Carter и T. H. Wasserman, его эффективность при раке мочевого пузыря колеблется от 0 до 75%, составляя в среднем 35%. G. E. Moore и соавт. наблюдали объективный ответ у 6 из 9 больных метастатическим раком, у одного даже с полной регрессией.

Истинная эффективность 5-фторурацила при раке мочевого пузыря до конца не выяснена. Судя по отсутствию сообщений о его применении за последние годы, препарат вряд ли будут использовать в качестве монотерапии.

Большинство исследователей считают метотрексат активным и при раке мочевого пузыря. В частности, R. R. Hall и соавт. при лечении 17 больных с отдаленными метастазами добились у 2 полной и у 4 частичной регрессии.

Еще более впечатляющие результаты получили A. G. Turner и соавт., которые 61 больному распространенным раком мочевого пузыря вводили метотрексат в трех различных режимах: по 50 или 100 мг внутривенно либо 200 мг внутримышечно 1 раз в неделю под прикрытием лейковорина, инъецируемого внутримышечно по 21 мг через 6, 12 и 24 ч.

Некоторой цитотоксической активностью обладает и антибиотик митомицин С (Япония). По обобщенным данным, эффект от его применения наблюдается примерно у 20% больных. K. Early и соавт. у 4 из 19 больных выявили объективный ответ, но на фоне выраженного подавления функции костного мозга.

Помимо угнетения кроветворения, препарат вызывает тошноту, рвоту, общую слабость. Его вводят из расчета 0,25 — 0,5 мг на 1 кг массы тела 1 раз в 2 нед до суммарной дозы 2 мг/кг. Многие считают целесообразным использовать митомицин С в составе комбинированной химиотерапии.

Мнение об эффективности противоопухолевого антибиотика блеомицина (Япония) при раке мочевого пузыря неоднозначно. При сравнительном изучении адриамина, VM-26 и блеомицина, который вводили по 30 мг внутривенно ежедневно в течение 10 дней или по 10 — 20 мг/м² 3 раза в неделю, суммарный объективный ответ зарегистрирован у 33% больных (Pavone-Macaluso M.). В то же время A. Jagoda и соавт. не отметили его противоопухолевой активности, правда, под их наблюдением находились небольшое число больных.

Из алкилирующих препаратов эффективными при раке мочевого пузыря считают циклофосфан и дийодбензотэф. По данным литературы, циклофосфан эффективен примерно у 26% больных. По мнению E. M. Jacobs (1970), лучше вводить большие дозы препарата, но периодически.

C. Merrin и соавт. применяли циклофосфан из расчета 1 г/м² внутривенно 1 раз в 3 нед и наблюдали эффект у 52% больных. Более чем наполовину уменьшились метастазы у 4 из 10 больных, находившихся под наблюдением J. V. de Kernion и соавт. Больные хорошо переносят препарат, и его можно применять в амбулаторных условиях. Несмотря на обнадеживающие результаты, циклофосфан редко используют в качестве монотерапии.

Согласно современным данным, наибольший интерес для эндовезикальной химиотерапии рака мочевого пузыря представляет алкилирующий агент эподил (Smith J. M.), препарат растительного происхождения VM-26 (Schulman C. C.), противоопухолевые антибиотики митомицин С (Soloway M. S.) и адриамицин (Pavone-Macaluso M.).

Из противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда особую популярность за последние годы приобрел адриамицин, который применяют для эндовезикальной терапии. При локальном воздействии в кровь попадает незначительное количество препарата, он хорошо фиксируется опухолью и измененной слизистой оболочкой, что делает его идеальным средством для лечения и профилактики поверхностных опухолей мочевого пузыря. Его суммарный противоопухолевый эффект равен 67%.

1.2.2. Внутрипузырная химиотерапия

Как уже говорилось выше, если опухоль относится к группе с неблагоприятным прогнозом, то для предотвращения рецидива и прогрессирования опухоли в мышечно-инвазивную после ТУР целесообразно использовать внутрипузырную терапию. При применении внутрипузырной химиотерапии первая цель вполне достижима, в то время как вторая сомнительна.

Почему поверхностные опухоли мочевого пузыря рецидивируют? Н. Akaza et al. предполагают, что имеются четыре причины рецидива, которые взаимно не исключают друг друга: 1) имплантация («рассеивание») опухолевых клеток в эпителий мочевого пузыря во время трансуретральной резекции; 2) рост сопутствующих микроскопических опухолей; 3) нерадикальность ТУР; 4) появление новых («вторых первичных») опухолей мочевого пузыря.

Анализ результатов лечения 3614 пациентов, участвовавших в контролируемых исследованиях внутривезикулярной химиотерапии, показал, что в течение 3 лет число рецидивов снижается в среднем на 14% по сравнению с хирургическим лечением. ТиоТЭФ, доксорубицина гидрохлорид, митомицин С, эпирубицина гидрохлорид и этоглюцид – наиболее часто применяемые препараты – уменьшают кратковременную частоту рецидивов на 17%, 16%, 12%, 12% и 26% соответственно. Контролируемые сравнительные исследования различных химиопрепаратов в целом не сумели продемонстрировать каких-либо существенных различий в их эффективности.

Адриамицин (доксорубицин) - Adriamycinum и фармарубицин (эпирубицин) - противоопухолевые антибиотики антрациклинового ряда. Для них характерно быстрое исчезновение из крови, они выделяются сравнительно медленно, в течение 2 суток с мочой (20%) и калом (10%). Применяется внутривезикулярно по 30-50 мг препарата в 50 мл физиологического раствора с экспозицией в 1 час. Инстилляций проводятся ежедневно в течение 10 дней. Некоторые авторы рекомендуют более щадящий режим введения препарата - по 20-50 мг 2-3 раза в неделю. При появлении выраженной дизурии необходимо сделать перерыв в лечении до стихания симптомов воспаления.

Адриамицин (доксорубицин) и фармарубицин (эпирубицин) в настоящее время при поверхностном раке мочевого пузыря применяются значительно чаще, нежели ТиоТЭФ. В основном их назначают с целью профилактики

рецидива заболевания после операции ТУР. Наиболее часто встречающееся осложнение при их применении - цистит. Кроме того, из возможных крайне редких осложнений следует отметить угнетение кроветворения, тошноту, рвоту, алопецию, кумулятивный кардиотоксический эффект. Непосредственные кардиотоксические побочные реакции обратимы и не представляют угрозы для жизни больного, хотя при больших дозировках препарата (свыше 500 мг) возникшая кардиомиопатия может привести к смертельному исходу.

В РОНЦим. Н.Н.Блохина РАМН адриамицин применялся с лечебной целью у больных поверхностным раком мочевого пузыря. Из 40 больных у 27,5% после внутрипузырных инстилляций получена полная регрессия опухоли и у 40% - частичная. При использовании фармарубицина полная регрессия опухоли получена у 21,4% больных и частичная у 42,9%.

Частота рецидивов только после операции составила в среднем 56% (45-71%), а после операции и профилактической ХТ - 38% (30-56%).

Таким образом, разработка методов лечения рака мочевого пузыря – должна осуществляться со строгим учетом распространенности опухолевого процесса, устьям мочеточников, выраженности воспалительного процесса и общесоматического статуса пациента.

Отдаленные результаты внутрипузырной химиотерапии. В метаанализе с участием 2535 пациентов с ПКРМП в стадии T_a или T₁, включенных в 6 рандомизированных исследований внутрипузырной химиотерапии третьей фазы (наблюдение составило в среднем 7,7 года), было отмечено статистически значимое ($P < 0,01$) снижение частоты рецидивов у 1629 пациентов, получавших тиоТЭФ, доксорубицин, эпирубицин, митомицин внутрипузырно или пиридоксина гидрохлорид внутрь, по сравнению с 906 пациентами, пролеченными только ТУР мочевого пузыря. Эти результаты демонстрируют долговременное снижение риска рецидива опухоли в среднем на 7%. Адьювантное лечение не влияло

на частоту прогрессирования, сроки до появления отдаленных метастазов и выживаемость.

Действительно, в то время как большинство исследований демонстрирует преимущества химиотерапии в отношении снижения количества рецидивов в течение первых 2–3 лет, данных о долговременном уменьшении числа рецидивов мало, и совсем не доказано снижение частоты прогрессирования болезни и смертности. При анализе результатов лечения 3899 пациентов с поверхностным ПКРМП, включенных в 22 рандомизированных проспективных контролируемых исследования, D. Lamm et al. обнаружили, что болезнь прогрессировала у 7,5% больных, получавших внутрипузырную химиотерапию, и у 6,9% после ТУР.

H. Akaza et al. выдвинули гипотезу, объясняющую эти наблюдения. Авторы полагают, что внутрипузырная химиотерапия эффективна против рассеивания опухолевых клеток в ходе ТУР первичной опухоли, а также против остаточных микроскопических очагов рака или резидуальной опухоли после нерадикальной ТУР, но не предотвращает последующее появление новых «первичных» опухолей, которые, по-видимому, и приводят к прогрессированию. Эта теория кажется весьма правдоподобной и подчеркивает необходимость поиска путей предотвращения прогрессирования болезни, которое обуславливает смертность от поверхностного рака мочевого пузыря. Предположение H. Akaza et al., что внутрипузырная терапия неэффективна против «вторых первичных» опухолей, основано на данных, отражающих частоту рецидивов в различные сроки после ТУР. В то время как внутрипузырная химиотерапия уменьшает риск рецидива в течение первых 3–6 мес после ТУР, по мере увеличения времени после резекции различие в частоте рецидивов становится менее существенным. Авторы объясняют это тем, что внутрипузырная химиотерапия может влиять на рецидивы вследствие имплантации клеток или микроскопических опухолей, но не на риск «рецидива» из-за появления

новой опухоли. Такие опухоли диагностируются в более отдаленные сроки после резекции.

Несмотря на то что внутривезикулярная химиотерапия не влияет на прогрессирование болезни, инстилляции ТиоТЭФ, митомицина С, доксорубицина или эпирубицина рекомендуются больным с высоко- и умереннодифференцированными опухолями и низкой стадией (T_a, grade 1–2), у которых при первичном обращении выявляются множественные опухоли или имеется высокая частота рецидивирования в течение периода наблюдения. Проведение внутривезикулярной химиотерапии принесет очевидную пользу таким пациентам, поскольку это лечение может уменьшить число рецидивов или по крайней мере увеличить сроки до появления рецидива.

Вызывает интерес использование немедленной адьювантной послеоперационной внутривезикулярной химиотерапии. Этот метод лечения основан на первом механизме возникновения рецидива, а именно имплантации, или «рассеивании», опухолевых клеток во время резекции. Дело в том, что после ТУР в мочевом пузыре появляются участки без эпителиальной выстилки, в результате чего подлежащие ткани контактируют с содержимым в просвете мочевого пузыря. Наличие таких участков и десквамация большого числа опухолевых клеток в ходе ТУР могут привести к имплантации опухолевых клеток в резекционную рану.

Одним из наиболее значительных исследований немедленной послеоперационной химиотерапии было проспективное рандомизированное исследование Н. Zincke et al., которые сравнили немедленное адьювантное введение ТиоТЭФ (60 мг), доксорубицина (50 мг) и физиологического раствора. Рецидивы наблюдались только у 30% больных, леченных ТиоТЭФ, у 32%, получавших доксорубицин, и у 71% пациентов в контрольной группе.

Из этого следует, что снижение частоты рецидивов на 40% вызвано предотвращением имплантации опухолевых клеток. Однако это кажется весьма маловероятным. И совсем невероятно, что после одиночной дозы ТиоТЭФ можно излечить микроскопическую или остаточную опухоль. Однако сходные результаты получены и в других клинических исследованиях. Например, Европейская организация исследования и лечения рака (EORTC) провела исследование с участием 431 больного, в котором сравнивалось однократное введение эпирубина (80 мг) с введением воды больным контрольной группы. Исследование продемонстрировало значительное преимущество немедленного введения эпирубина в отношении снижения частоты рецидивов опухоли. В обзоре P. Schellhammer поднимается вопрос об объединении немедленной внутривезикулярной химиотерапии с индукционным курсом иммунотерапии БЦЖ через 1–2 недели после ТУР и последующим поддерживающим введением БЦЖ. Предполагается, что такая объединенная химиоиммунотерапия может значительно уменьшить частоту как рецидивов, так и прогрессирования опухоли.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных.

В основу настоящей работы положены клинические наблюдения за пациентами находившихся на лечении в отделениях абдоминальной хирургии и химиотерапии, Самаркандского онкологического диспансера. Материалом исследования явились 40 (n) больных, у которых установлен диагноз «рак мочевого пузыря» в период с 2010 по 2013 года. Всем пациентам были произведены следующие виды лечения: оперативное, системная химиотерапия, внутривезикулярная химиотерапия в сочетании с системной химиотерапией.

Обследованные больные были разделены на две группы в зависимости от метода лечения.

Таблица 1.

Группа	Вид лечения	Количество больных
I	Операция+ системная химиотерапия	n=20 (50%)
II	Операция+ внутрипузырная Химиотерапи я+ системная химиотерапия	n=20 (50%)

Распределение больных по группам.

Первую группу составили 20 (50%) больных которым была произведена операция. Затем получивших 6 курсов адьювантой химиотерапии по схеме CAP. Из 20 больных мужчин было 14 (70%), женщин 6 (30%).

Во II группу включены 20 (50%) больных, которым была произведена операция и внутривузырная химиотерапия препаратом доксорубицин в дозировке 50 мг с 20 мл 0.5% раствора новокаина в сочетании с системной химиотерапией по схеме CAP. Данная группа состояла из мужчин.

Нами были использованы следующие виды химиопрепаратов: при использовании системной химиотерапии по схеме CAP (Циклофосфан 500мг/м²; Адриамицин 50мг/м²; Цисплатин 70мг/м²).

При применении сочетанной химиотерапии внутривенно была использована так же схема CAP. Внутривузырно был введен препарат Доксорубицин в дозировке 50 мг с 20 мл 0,5% раствора новокаина.

У всех больных клинический диагноз был подтвержден данными гистологического метода исследования взятого макропрепарата во время операции.

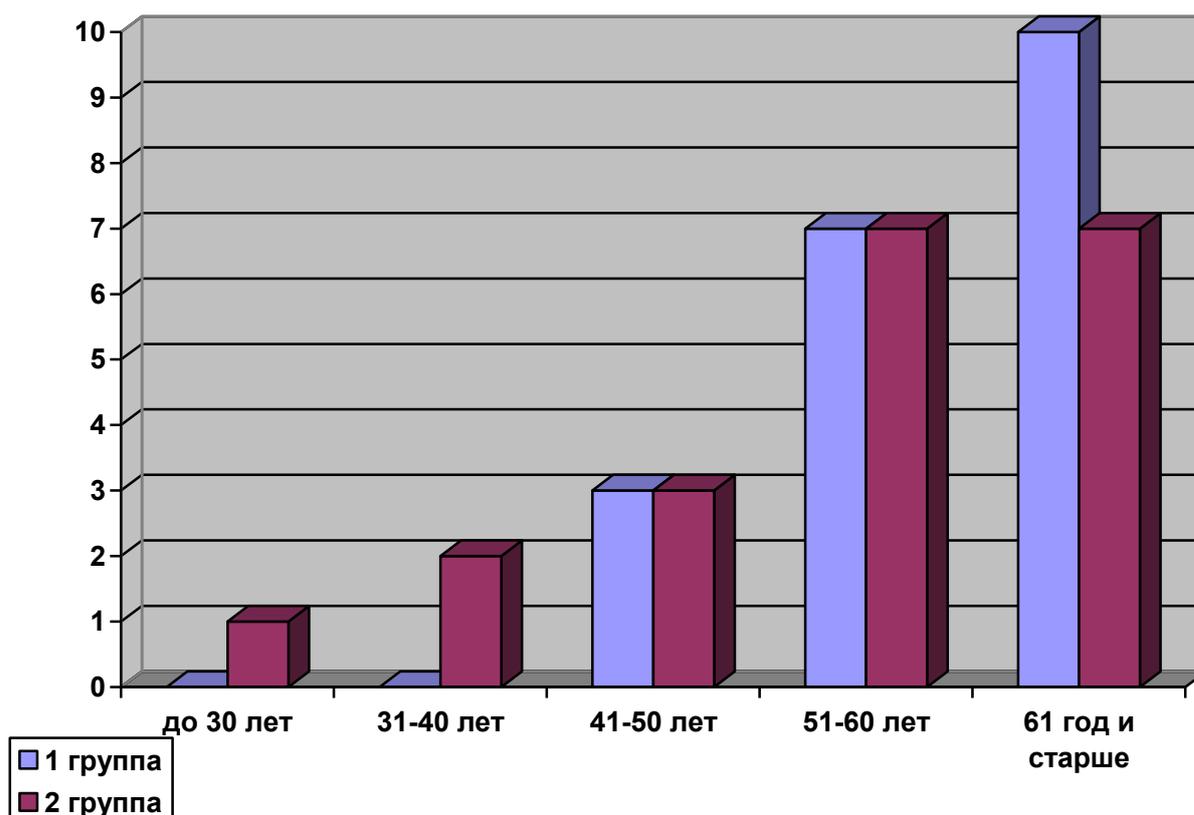
Таблица 2.

Группы	I группа		II группа	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Кол-во больных	70 (%) n=14	30 (%) n=6	100(%) n=20	0(%) n=0

Распределение больных по полу.

Согласно данным (рис.1) возраст больных колебался от 30 до 83 лет, средний возраст - 57 лет. Пик заболевания наблюдался у больных в возрастной группе от 53 до 67 лет, что указывает на более высокую склонность к образованию опухолей мочевого пузыря в пожилом возрасте.

Рис 1.



Распределение больных по возрасту.

Таблица 3.

Группы	T1N0M0		T2N0M0		T3N0M0		T4N0M0	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 (n=20)	0	0	11	55%	9	45%	0	0
2 (n=20)	8	40%	8	40%	4	20%	0	0
Всего	8	20%	19	47.5%	13	32.5%	0	0

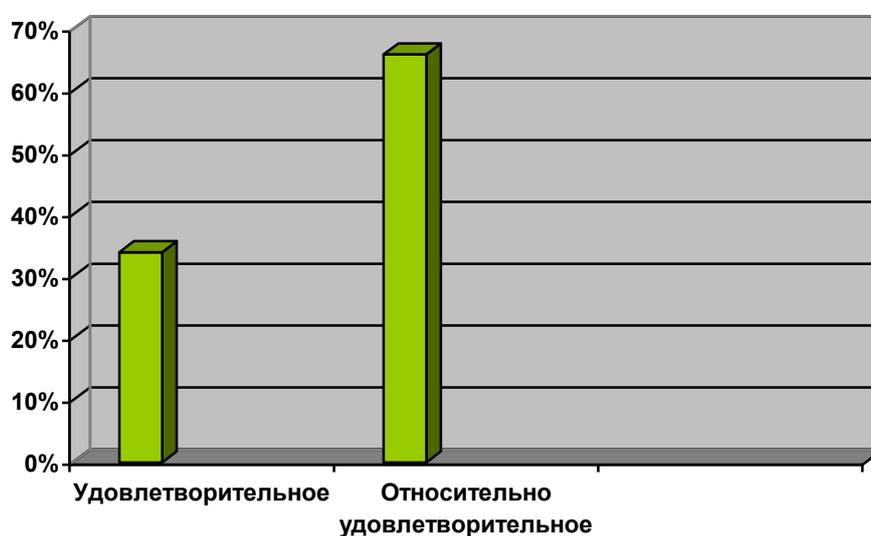
Распределение больных по системе TNM.

По системе TNM, согласно данным таблицы 3:

- 5 % больных поступили в стационар в стадии T1N0M0; 42.5 % - T2N0M0 и 52.5% - T3N0M0.

При поступлении из 40 больных у 34% состояние считалось удовлетворительным, а у 66% больных относительно удовлетворительным (рис.2).

Рис.2.



Распределение обследованных больных по состоянию здоровья при поступлении.

Следует указать, что в силу низкого уровня образованности и отсутствия порой элементарных понятий о проявлениях заболеваний мочевого пузыря большинство наших пациентов, не обращали внимание на ранние признаки полагая, что такие симптомы, как патологическая боль, гематурия, дизурия и т.д. являются вариантом нормы.

У всех пациентов диагноз рак мочевого пузыря был верифицирован на основании морфологического исследования. При гистологическом

исследование у всех больных (100%) выявлен переходноклеточный рак мочевого пузыря.

Подводя итог, общей характеристики больных мы приходим к выводу, что в группу риска развития рака мочевого пузыря в основном входят пациенты мужского пола и пожилого возраста. Наиболее часто встречающаяся структура РМП является переходноклеточный рак.

2.2. Методы исследования.

Диагноз устанавливался на основании жалоб, тщательного сбора анамнеза, на основании характерной клинических признаков заболевания. А также лабораторного исследования, УЗИ малого таза и специальных методов исследования. Для комплексного обследования пациентов использованы следующие методы:

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на аппарате «Sono-Score-30» (Германия), «АЛОКА» (Япония), «InterScan» (Япония).

Цистоскопическое исследование: цистоскопия мочевого пузыря была проведена пациентам при помощи цистоскопа по общепринятой методике.

Экскреторная урография: была использована нисходящая урография. Пользовались введением 20 мл 70% раствора урографина. Затем проводилось рентгенологическое исследование.

Компьютерная томография: (КТ) проводилась при шаге томографирования 5 мм по общепринятой методике на высокоскоростном двухспиральном аппарате General Electric CT Sytek с возможностью трехмерной реконструкции. Исследование включало в себя, помимо шейки, тела матки и яичников, печени, почки и также определение возможных метастатически пораженных подвздошных и парааортальных лимфатических узлов смежных органов.

После комплексного исследования больным устанавливался окончательный диагноз.

Во время проведения КТ соблюдались все технические условия.

Исследование проводилось в положении пациента лежа на спине. Перед исследованием выполнялась топограмма - обзорное изображение заданной зоны тела человека, выполненное узкоколлимированным пучком рентгеновского излучения при постоянном продольном перемещении стола, на котором лежит пациент. По данным топограммы определялся уровень начала КТ-исследования. Сканирование осуществлялось на высоте неглубокого вдоха - от уровня верхнего края печени до уровня до уровня VL3. Время сканирования 5 секунд.

Гистологическое исследование. У всех больных до начала лечения проведено гистологическое исследование серийных парафиновых срезов (от 15 до 20 для каждого наблюдения), окрашенных гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, Конго красным.

Процесс приготовления гистологического препарата для световой микроскопии включал следующие этапы:

1. Взятие материала и фиксация в 10% нейтральном формалине;
2. Обезвоживание в спиртах восходящей концентрации;
3. Уплотнение ткани, пропитка и заливка парафином;
4. Приготовление срезов 4-5мкм;
5. Окрашивание срезов гематоксилином и эозином и заключение в бальзам.

Лабораторный метод исследования: Общий анализ мочи – при помощи данного метода определялась микрогематурия и наличие патологических (опухолевых) клеток.

2.3. Критерии оценки состояния больных при раке мочевого пузыря.

Непосредственные результаты лечения оценивали по объективным и субъективным критериям: тяжесть общего состояния и оценка эффективности проведенного лечения оценивалась по международной классификации ВОЗ (Женева, 1979).

1. Частота общетоксических симптомов;
2. Динамики гематологических и иммунологических показателей;
3. Оценка качества жизни по шкале Карновского и системе ECOG-ВОЗ.
4. Изучение непосредственных и отдалённых результатов лечения.

Главным достоверным критерием является оценка эффективности лечения по критериям ВОЗ (1979), где объективные изменения со стороны первичного и метастатического очага оценивается следующим образом:

- Полный эффект - исчезновение всей опухоли;
- Частичный эффект - уменьшение опухоли на 50% и более;
- Стабилизация - уменьшение опухоли менее 50% или наоборот увеличение не более 25%;

Прогрессирование - увеличение опухоли на 25% или более (табл. 4).

Таблица 4.

Шкала Карновского (активность %)		ECOG-ВОЗ	
Состояние нормальное, жалоб нет.	100	0	Нормальная активность.
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания.	90	1	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию.

Нормальная активность с усилием.	80		
Обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или активной работе.	70	2	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа.
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять значительную часть своих потребностей.	60		
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании.	50	3	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени.
Инвалид. Нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской.	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть не предстоит.	30	4	Неспособен себя обслуживать. Прикован к постели.
Тяжелый больной. Госпитализация необходима. Необходимо активное лечение.	20		
	10		
	0		
Умиравший.			

Общее состояние больного (Performance status) по шкале Карновского и ECOG-ВОЗ

Для оценки качества жизни и учета динамики в процессе лечения. В наших исследованиях мы использовали шкалу Карновского, определяющую общий статус в процентах - от 100% при полной (нормальной) активности до 0% (смертельный исход) с градациями в 10% и систему ECOG-ВОЗ в баллах от 0 (нормальная активность) до 4 (больной не в состоянии обслуживать себя, прикован к постели).

Считается наиболее правильным включение в клинические испытания больных с индексом активности по шкале Карновского не ниже 70% и шкале ECOG-ВОЗ - не более двух баллов.

Таблица 5.

Методы исследования	Сроки после лечения		
	От 3-х до 6-ти месяцев	От 6-ти до 9-ти месяцев	От 9-ти до 12-ти месяцев
Физикальное обследование	Каждый месяц	Каждый месяц	Каждый месяц
Обще клинические лабораторные методы исследования	Каждый месяц	Каждый месяц	Каждый месяц
УЗИ органов брюшной полости	Каждый месяц	Каждый месяц	Каждый месяц
Рентгеноскопия грудной клетки	Каждый месяц	Каждый месяц	Каждый месяц
КТ органов малого таза	По показаниям	По показаниям	По показаниям

Контрольное обследование больных с диагнозом рак мочевого пузыря.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

В данной работе для оценки наиболее эффективного подхода к лечению пациентов с диагнозом переходноклеточный рак мочевого пузыря, было обследовано 40 больных с гистологической верификацией и диагнозом Рак мочевого пузыря находившихся на лечение в период с 2010 по 2013 года, в Самаркандском Областном Онкологическом Диспансере.

Клинический диагноз у наблюдаемых нами пациентов был установлен на основании жалоб, анамнеза, характерных клинических симптомов, гистологических данных, лабораторных обследований с использованием общеклинических методов и специальных методов исследования (УЗИ, экскреторная урография, цистоскопия, КТ).

Для решения поставленной цели и задачи, все 40 пациентов в зависимости от методов лечения были разделены на две группы.

3.1. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРВОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ.

Первую группу составили пациенты (n=20) которые находились на лечение в Самаркандском Областном Онкологическом Диспансере в период времени с 2010 по 2013 года. Данную группу пациентов составили мужчины n=14 (70%) и женщины n=6 (30%).

Распределение пациентов по стадиям на момент поступления:

T2N0M0 – 11 пациентов;

T3N0M0 – 9 пациентов;

На момент поступления из анамнеза было выявлено что 20% пациентов считают себя больными в течение 3-х месяцев, 40% в течение 4-х месяцев и 40% в течение 6ти и более месяцев.

Таблица 6.

Жалобы	Число больных.
1. Гематурия	20
2. Дизурия	16
3. Боли	12

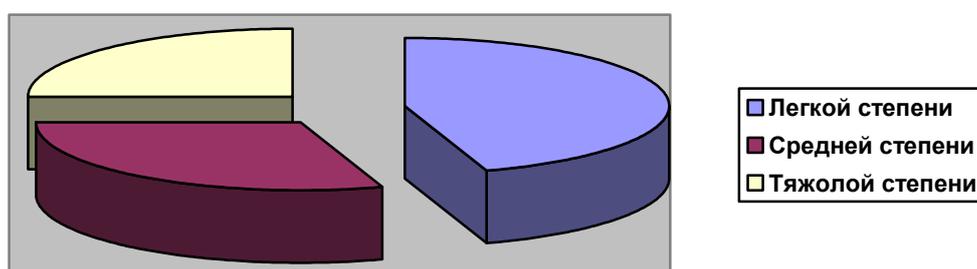
Жалобы больных на момент поступления.

Из таблицы 6 видно что на момент поступления гематурия наблюдались у 100% больных, на втором месте наблюдались дизурические расстройства и боли различного характера.

Все больные были обследованы:

Лабораторные данные: общий анализ мочи – была выявлена микро- и макрогематурия у 100% больных, из общего анализа крови было выявлено снижение гемоглобина у всех пациентов.

Рис.3.



Распределение больных в зависимости от степени анемии.

По ходу обследования у всех пациентов диагноз рак мочевого пузыря был подтвержден при помощи дополнительных методов исследования:

При цистоскопии было обнаружено что у 4 пациентов патологический очаг располагался на задней стенке мочевого пузыря, у 12 пациентов в треугольнике Льео, у 4 х пациентов на дне мочевого пузыря.

При УЗИ размеры патологического образования колебались от 0,7 до 2,5 см в наибольшем измерении.

При компьютерной томографии было установлено, что у всех больных опухоль не выходила за пределы стенки мочевого пузыря.

Метастазы в регионарные лимфатические узлы также не выявлены.

После тщательного сбора анамнеза, всестороннего обследования и установки клинического диагноза, всем пациентам было проведено следующее лечение: операция – Эпицистотомия, Резекция стенки мочевого пузыря в зависимости от расположения патологического процесса. Операционный материал был отправлен на гистологическое исследование. Гистологическое заключение во всех 20 – ти случаях дало ответ: переходноклеточный рак мочевого пузыря.

В послеоперационном периоде все пациенты получили 6 курсов адьювантной химиотерапии по схеме CAP с 3-х недельным перерывом между курсами химиотерапии.

Больные в первый день получили внутривенно Циклофосфан 500 мг/м²; Адриамицин 50 мг/м² и Цисплатин 70 мг/м².

После проведенного лечения по вышеуказанной схеме, все пациенты по данным таблицы № 5, тщательно проходили обследование, и согласно полученным данным у 12 (60%) пациентов были обнаружены рецидивы заболевания, у 5 (25%) регионарные метастазы и у одного (5%) пациента метастаз в печень.

Данные о рецидивах и метастазах были обнаружены и подтверждены при помощи дополнительных методов обследования.

Таблица 7.

	После 3х месяцев	После 6ти месяцев	После 9ти месяцев
Рецидив	1	5	6
Метастаз в регионарные л/узлы	-	2	3
Отдаленные метастазы	-	-	1

Появление рецидивов и метастазов в зависимости от сроков.

Клинический пример 1.

Больной М. 1960 года рождения. Поступил в СООД с жалобами на частое мочеиспускание, слабость общее недомогание. ИБ №2393/5448. Из анамнеза считает себя больным в течении 8 ми месяцев. Обратился в СООД с жалобами на боли в низу живота, затрудненное мочеиспускание. Был обследован и установлен диагноз «Рак мочевого пузыря Т3N0M0. Осложнение гематурия. Было проведена операция «Эпицистостомия. Резекция правой стенки мочевого пузыря.» Гистологическое заключение переходноклеточный рак мочевого пузыря. На данный момент больной госпитализирован и направлен на спецлечение в отделение химиотерапии. Аллергологический анамнез: непереносимость лекарственных средств и бытовых веществ не отмечает.

Эпидемиологический анамнез: за пределы Республики в последние 6 месяцев не выезжал. Гемотрансфузий не было. Инфекционный гепатит, брюшной и сыпной тифы, туберкулез, венерические заболевания отрицает.

Наследственность: заболеваний, передающихся по наследству, у родственников отрицает.

STATUS PRAESENS OBJECTIVUS: Общее состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Кожа и видимые слизистые оболочки бледно розового цвета. Подкожно жировая клетчатка развита средне. Костно-мышечная система без деформации.

Дыхательная система: Тип дыхания - грудной. Форма грудной клетки - правильная. Грудная клетка эластичная, безболезненная. Дыхание везикулярное. Сердечно-сосудистая система: Тоны сердца приглушены, ритмичные; соотношение тонов не изменено. Артериальное давление 130/90 мм.рт.ст. Пульс симметричный, частотой 88 удара в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и не напряжен.

Пищеварительная система: Язык обычных размеров, влажный, чистый, сосочки выражены. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Мочевыделительная система: В области поясницы видимых изменений нет.

Симптом поколачивания по поясничной области с обеих сторон отрицательный.

STATUS LOCALIS При осмотре больного в нижней области живота имеется послеоперационный рубец. Живот мягкий безболезненный, участвует в акте дыхания. Опухоль не пальпируется. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Результаты лабораторных исследований:

1. Клинический анализ крови. Гемоглобин - 88 г/л, Эритроциты- $3,0 \times 10^{12}$ /л, Цвет, показатель- 0,8, Лейкоциты- $4,4 \times 10^9$ /л, эозинофилы - 3%, палочкоядерные - 3%, сегментоядерные - 66%, лимфоцитов - 22%, моноцитов - 3%, СОЭ-5 мм/ч
2. Биохимический анализ крови. Общ. белок - 76 г/л, билирубин прямой - abs, непрямой- 15,4 мкмоль/л, сахар 5,7 ммоль/л, мочевины-4,3ммоль/л, остаточный азот - 25мг%, АЛТ-0,39, АСТ-0,45, тромб. -170,0.
3. Анализ мочи. Цвет желтый, белок – abs. Прозрачная. Сахар - abs. Уд.вес – 1016, лейкоциты 1-4 в поле зрения.

Результаты инструментальных исследований:

1. УЗИ органов малого таза и брюшной полости: без патологии.
2. Рентгеноскопия грудной клетки: тени сердца и легкого без изменений.

Решением консилиума рекомендовано было в послеоперационном периоде проведение 6 курсов адьювантной химиотерапии по схеме CAP.

Больному было проведено лечение: внутривенно Циклофосфан 500 мг/м²; Адриамицин 50 мг/м² и Цисплатин 70 мг/м².

После проведенного лечения общее состояние больного по шкале Карновского 70% по ВОЗ 1 балл.

Заключение: После комплексного лечения через 9 месяцев обнаружен рецидив и метастаз в печень.

3.2.РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВТОРОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ.

Вторую группу составили пациенты (n=20) которые находились на лечение в Самаркандском Областном Онкологическом Диспансере в период времени с 2010 по 2013 года. Данную группу пациентов составили мужчины n=20(100%).

Распределение пациентов по стадиям на момент поступления:

T1N0M0 – 8 пациента;

T2N0M0 – 8 пациентов;

T3N0M0 – 4 пациентов;

На момент поступления из анамнеза было выявлено что 60% пациентов считают себя больными в течение 3-х месяцев, 25% в течение 4-х месяцев и 15% в течение 6ти и более месяцев.

Таблица 8.

Жалобы	Число больных.
1. Гематурия	20
2. Дизурия	16
3. Боли	14

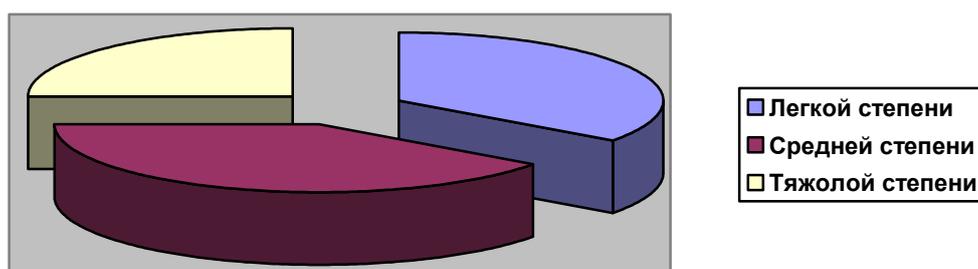
Жалобы больных на момент поступления.

Из таблицы 6 видно что на момент поступления гематурия наблюдалась у 100% больных, на втором месте наблюдались дизурические расстройства и боли различного характера.

Все больные были обследованы:

Лабораторные данные: общий анализ мочи – была выявлена микрогематурия у 100% больных, из общего анализа крови было выявлено снижение гемоглобина у всех пациентов.

Рис.4.



Распределение больных в зависимости от степени анемии.

По ходу обследования у всех пациентов диагноз рак мочевого пузыря был подтвержден при помощи дополнительных методов исследования:

При цистоскопии было обнаружено что у 6 пациентов патологический очаг располагался на задней стенке мочевого пузыря, у 12 пациентов в треугольнике Лъето, у 2 х пациентов на дне мочевого пузыря.

При УЗИ размеры патологического образования колебались от 0,7 до 3 см в наибольшем измерении.

При компьютерной томографии было установлено, что у всех больных опухоль не выходила за пределы стенки мочевого пузыря.

Метастазы в регионарные лимфатические узлы также не выявлены.

После тщательного сбора анамнеза, всестороннего обследования и установки клинического диагноза, всем пациентам было проведено следующее лечение: операция – Эпицистотомия, Резекция стенки мочевого пузыря в зависимости от расположения патологического процесса. Операционный материал был отправлен на гистологическое исследование. Гистологическое заключение во всех 20 – ти случаях дало ответ: переходноклеточный рак мочевого пузыря.

В послеоперационном периоде все пациенты получили 4 курса адьювантной внутривезикулярной монокимиотерапии с 28 дневными перерывами между курсами, путем введения внутривезикулярно катетера и инсоляции на один курс 50 мг Доксарубицина с 20 мл 0,5% раствора новокаина и 4 курса адьювантной системной химиотерапии по схеме CAP с перерывом между курсами 3 недели. Больные в первый день получили внутривенно Циклофосфан 500 мг/м²; Адриамицин 50 мг/м² и Цисплатин 70 мг/м².

После проведенного лечения по вышеуказанной схеме, все пациенты согласно данным таблицы № 5, тщательно проходили обследование, и согласно полученным данным у 6-ти (30%) пациентов были обнаружены рецидивы заболевания, у 1 (5%) регионарные метастазы. Отдаленных метастазов не наблюдалось.

Таблица 9.

	После 3х месяцев	После 6ти месяцев	После 9ти месяцев
Рецидив	-	2	4
Метастаз в регионарные л/узлы	-	-	1
Отдаленные метастазы	-	-	-

Появление рецидивов и метастазов в зависимости от сроков.

Клинический пример 2.

Больной А. 1974 года рождения. Поступил в СООД с жалобами на частое мочеиспускание, слабость общее недомогание. ИБ №5745/18212. Из анамнеза считает себя больным в течении одного года. Обратился в Республиканский центр урологии с жалобами на боли в низу живота, затрудненное мочеиспускание, гематурию. Был обследован и установлен диагноз «Рак мочевого пузыря T2N0M0. Осложнение гематурия. 29.09.2011 года была проведена операция «Транс уретральная резекция мочевого пузыря.» Гистологическое заключение № 7622-23-24-25-26 Переходноклеточный рак мочевого пузыря. Больной госпитализирован и и проведено спецлечение в отделение химиотерапии. Аллергологический анамнез: непереносимость лекарственных средств и бытовых веществ не отмечает.

Эпидемиологический анамнез: за пределы Республики в последние 6 месяцев не выезжал. Гемотрансфузий не было. Инфекционный гепатит, брюшной и сыпной тифы, туберкулез, венерические заболевания отрицает.

Наследственность: заболеваний, передающихся по наследству, у родственников отрицает.

STATUS PRAESENS OBJECTIVUS: Общее состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Кожа и видимые слизистые оболочки бледно розового цвета. Подкожно жировая клетчатка развита средне. Костно-мышечная система без деформации.

Дыхательная система: Тип дыхания - грудной. Форма грудной клетки - правильная. Грудная клетка эластичная, безболезненная. Дыхание везикулярное. Сердечно-сосудистая система: Тоны сердца приглушены, ритмичные; соотношение тонов не изменено. Артериальное давление 120/80 мм.рт.ст. Пульс симметричный, частотой 86 удара в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и не напряжен.

Пищеварительная система: Язык обычных размеров, влажный, чистый, сосочки выражены. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируется. Мочевыделительная система: В области поясницы видимых изменений нет.

Симптом поколачивания по поясничной области с обеих сторон отрицательный.

STATUS LOCALIS При осмотре больного живот мягкий безболезненный, участвует в акте дыхания. Опухоль не пальпируется. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Результаты лабораторных исследований:

1. Клинический анализ крови. НЬ - 100 г/л, Эритроциты- $4,2 \times 10^{12}$ /л, Цвет, показатель- 0,8, Лейкоциты- $4,4 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 2,5%, палочкоядерные - 3%, сегментоядерные - 64%, лимфоцитов - 23%, моноцитов - 3%, СОЭ-8 мм/ч

2. Биохимический анализ крови. Общ. белок - 72 г/л, билирубин прямой - abs, непрямой- 15,4 мкмоль/л, сахар 5,4 ммоль/л, мочевины-4,4ммоль/л, остаточный азот - 25мг%, АЛТ-0,39, АСТ-0,45, тромб. -170,0.

3. Анализ мочи. Цвет желтый, белок – abs. Прозрачная. Сахар - abs. Уд.вес – 1017, лейкоциты 1-4 в поле зрения.

Результаты инструментальных исследований:

3. УЗИ органов малого таза и брюшной полости: без патологии.

4. Рентгеноскопия грудной клетки: тени сердца и легкого без изменений.

Решением консилиума рекомендовано в послеоперационном периоде проведение 2 х курсов монокимиотерапии.

Больному было проведено лечение: При помощи катетера внутрипузырно введено 50 мг Доксарубицина с 20,0-0,5% раствора новокаина.

После проведенного лечения общее состояние больного по шкале Карновского 70% по ВОЗ 1 балл.

Заключение: Больной находится под постоянным наблюдением и в течение 12 месяцев от начала лечения данных на наличие рецидива и видимых метастазов не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В лечении поверхностного рака мочевого пузыря преобладает органосохранный подход. В течение 5 лет в 70% случаях развиваются рецидивы, причем в 85% из них в течение первого года, хотя рецидивы могут появляться и через много лет после проведенного лечения [61].

У 20-25% больных последующий рецидив имеет более низкую степень дифференцировки. У 19- 30% больных развивается инвазивная опухоль [55,56].

В основу настоящей работы положены клинические наблюдения за пациентами находившихся на лечении в отделениях абдоминальной хирургии и химиотерапии, Самаркандского онкологического диспансера. Материалом исследования явились 40 (n) больных, у которых установлен диагноз «рак мочевого пузыря» в период с 2010 по 2013 года. Всем пациентам были произведены следующие виды лечения: операция, системная химиотерапия, внутривезикулярная химиотерапия в сочетании с системной химиотерапией.

Все больные были разделены на две группы в зависимости от метода лечения.

Первую группу составили 20 (50%) больных, которым была проведена операция, в послеоперационном периоде было проведено 4 курса адьювантой химиотерапии по схеме CAP. Из 20 больных мужчин было 14 (70%), женщин 6 (30%). В данной группе преобладали больные мужского пола.

Во II группу включены 20 (50%) больных, которым произведена операция и внутривезикулярная химиотерапия препаратом доксорубицин в дозировке 50 мг с 20 мл 0.5% раствора новокаина в сочетании с системной химиотерапией по схеме CAP. В этой группе все больные были мужского пола.

Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что рак мочевого пузыря у лиц мужского пола встречается на много чаще чем у женского (3:1).

Возраст больных колеблется от 30 до 83 лет, средний возраст - 57 лет. Пик заболевания наблюдался у больных в возрастной группе от 53 до 67 лет, что указывает на более высокую склонность к образованию опухолей мочевого пузыря в пожилом возрасте.

Нами были использованы следующие виды химиопрепаратов: при использовании системной химиотерапии по схеме CAP (Циклофосфан 500мг/м²; Адриамицин 50мг/м²; Цисплатин 70мг/м²).

При применении сочетанной химиотерапии внутривенно была использована так же схема CAP. Внутрипузырно был введен препарат Доксорубин в дозировке 50 мг с 20 мл 0,5% раствор новокаина.

У всех больных клинический диагноз был подтвержден данными гистологического метода исследования взятого макропрепарата во время операции.

Всем больным было проведено контрольное исследование для определения эффективности лечения и наличия рецидивов и метастазов.

Таким образом согласно таблице 10 мы можем сделать заключение:

Как показало исследование в первой группе больных рецидивы и метастазы после контрольного обследования в течение одного года наблюдалось у 14 ти пациентов (70%), а во второй группе всего лишь у 6 ти (30%).

При применении сочетанной (внутрипузырной монокимиотерапии и системной) химиотерапии позволяет снизить частоту появления рецидивов и метастазов на 57,2%, и тем самым является наиболее эффективным подходом к лечению поверхностного рака мочевого пузыря.

ВЫВОДЫ.

1. Как показало наше исследование, частота появления рецидива после операции у больных с диагнозом рак мочевого пузыря при применении системной химиотерапии по схеме CAP у 14 (70%) были выявлены рецидивы и метастазы заболевания.
2. При применении сочетанной (внутрипузырной и системной) химиотерапии у 6 ти (30%) пациентов были обнаружены рецидивы и метастаз заболевания.
3. На основании наших исследований можно прийти к заключению, что наиболее эффективным методом лечения больных раком мочевого пузыря является применение сочетанной (внутрипузырной и системной) химиотерапии, что позволяет снизить частоту появления рецидивов на 57,2%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

Широкое применение сочетанной химиотерапии (внутрипузырной+системной химиотерапии) у больных с диагнозом поверхностный рак мочевого пузыря в практике онкологических учреждений позволит сократить появлений ранних рецидивов и метастазов.

Применение сочетанной химиотерапии при раке мочевого пузыря позволяет отдалить время появления рецидивов и положительно влияет на качество жизни больных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Аль-Шукри С.Х. и соавт. Применение трансуретральной резекции у больных с поверхностным раком мочевого пузыря. СПб., 2002.
2. Аль-Шукри С.Х., Ткачу к В.Н. Опухоли мочевого пузыря в пожилом и старческом возрасте. СПб., 1999.
3. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. СПб.: Питер, 2000.
4. Воробьев А.В. Классификация и диагностика рака мочевого пузыря, вопросы дифференциальной диагностики, (лейкоплакия, сосочковый цистит, гнезда фон Брунна и нефрогенная метаплазия) // Практическая онкология. - 2003. Т. 4, № 4.
5. Вельшер Л.З. и соав. Клиническая онкология 2009г.
6. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Эпидемиология и биология рака мочевого пузыря // Практическая онкология. 2003. — Т. 4, № 4. -С.191-195.
7. Левковский Н.С. Трансуретральная резекция предстательной железы и мочевого пузыря. СПб.: Вита Нова, 2002. - С.208.
8. Лопаткин Н. А., Мартов А. Г., Гущин Б. Л., Кудрявцев Ю. В., Сысков П. А. Электровапоризация в лечении рака мочевого пузыря // Урология и нефрология. 1998.-№ 5. - С.9-12.
9. Лоран О. Б. Лечение поверхностного рака мочевого пузыря: Матер, конф. - Ростов-на-Дону, 1998.- С.58-60.
10. Лоран О.Б., Медведев В.Л., Будпик Н.В. Определение критериев эффективности адьювантной иммунотерапии поверхностного рака мочевого пузыря // Урология.-2005.-№1. -0.3-4.
11. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю. Лечение поверхностного рака мочевого пузыря // V Российская онкологическая конференция: Матер, конф. Мi, 2001 -С.90-94.
12. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря/ Под ред. Б.П.Матвеева. — М.: Вердапа, 2003.
13. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин. ОБ. Рак мочевого> пузыря. М.:

Вердана, 2001.

14. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря^{^^}-Харьков: Факт, 2002.

15. Русаков И.Г., Бысов А.А. Хирургическое лечение, химио и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря // Практическая онкология. 2003.

16. Чепуров А.К. Гольмиевый лазер в лечении урологических заболеваний. Автореф. дис. . док. мед. наук, НИИ Урологии МЗ РФ. М., 2000.

17. Болотина Л.В. / Химиотерапия распространенного рака мочевого пузыря // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2002 г.

18. Ващенко Н.Г. / Способ профилактики рефлюкса мочи с использованием каскада антирефлюксных механизмов при интестинальной везикопластике после цистэктомии // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Ростов-на-Дону, 2003.

19. Галимзянов В.Х. / Радикальная цистэктомия с различными методами отведения мочи в лечении инвазивного рака мочевого пузыря // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Уфа, 2003, 146 с.

20. Горилловский М.Л. / Выбор типа деривации мочи при заболеваниях мочевого пузыря различной этиологии // Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, М., 2005.

21. Зубков А.Ю., Ситдыков Э.Н. / Фотодинамический контроль радикальности ТУР поверхностного рака мочевого пузыря // Материалы IV международного урологического симпозиума «Диагностика и лечение рака мочевого пузыря», Н.-Новгород, 2005, 35-36.

22. Каприн А.Д., Гармаш С.В. / Гемцитабин в лечении инвазивного рака мочевого пузыря // Материалы IV международного урологического симпозиума «Диагностика и лечение рака мочевого пузыря», Н.-Новгород, 2005

23. Каприн А.Д., Костин А.А. / Использование новых технологий в мониторинге за больными раком мочевого пузыря // Материалы IV международного урологического симпозиума «Диагностика и лечение рака мочевого пузыря», Н.-Новгород, 2005.
24. Карякин О.Б. / Комбинированное лечение местнораспространенного и распространенного рака мочевого пузыря // Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Обнинск, 2000.
25. Коган М.И., Перепечай В.А. // Современная диагностика и хирургия рака мочевого пузыря, Ростов-на-Дону, 2002.
26. Комяков Б.К., Горелов С.И. и соавт. / Ближайшие результаты при радикальной операции при раке мочевого пузыря // Урология, 2002.
27. Комяков Б.К., Новиков А.И., Горелов С.И., Сергеев А.В. и соавт. / Десятилетний опыт радикальных цистэктомий // Материалы IV международного урологического симпозиума «Диагностика и лечение рака мочевого пузыря», Н.-Новгород, 2005.
28. Лопаткин Н.А., Даренков С.П., Чернышев И.В. и соавт. / Радикальное лечение инвазивного рака мочевого пузыря // Урология, 2003, № 4, 3-8.
29. Лоран О.Б., Лукьянов И.В. / Методы деривации мочи после радикальной цистэктомии по поводу инвазивного рака мочевого пузыря // Здравоохранение Башкортостана, 2003, спец. выпуск, № 3, 52-54.
30. Манагадзе Л.Г. // Оперативная урология, классика и новации, руководство для врачей, М.: Медицина, 2003.
31. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. / Рак мочевого пузыря, М., 2001.
32. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Токтомушев А.Т // Урология, 2002.
33. Муратходжаев «Онкология» 2002г.
34. Переверзев, А. С. Прогностические факторы в лечении рака мочевого пузыря / А. С. Переверзев // Матер. 4-й Всерос. конф. -М., 2001
35. Погожева Л.Н. Новообразования мочевого пузыря. Москва

36. Петров С.Б., Велиев Е.И., Паршин А.Г. / Оценка осложнений и качества жизни пациентов при использовании различных методов деривации мочи // Здравоохранение Башкортостана, 2003, спец. выпуск № 3, 63-64.
37. Попов А.М., Карякин О.Б. / Органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря // Российский онкологический журнал, №3, 2005.
38. Самсонов В.А. Анализ причин расхождений клинического и патолого-анатомического диагнозов при раке мочевого пузыря // урология и нефрология.
39. Свиридов П.В. / Комбинированное лечение метастатического рака мочевого пузыря // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Обнинск, 2002.
40. Чернышов И.В., Шаповалов В.В. / Результаты органосохраняющего лечения инвазивного рака мочевого пузыря // Материалы IV международного урологического симпозиума «Диагностика и лечение рака мочевого пузыря», Н.-Новгород, 2005, 100-101.
- На иностранных языках:
41. Al-Sukhun S., Hussain M. Current understanding of the biology of advanced bladder cancer//Cancer. 2003.
42. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures-2002. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2002.
43. Amling C.L. Diagnosis and management of superficial bladder cancer // Curr. Probl. Cancer. 2001. 4. Bassi P., Pappagallo G. L., Piazza N. et al. Low dose versus standard dose BCG therapy of superficial bladder cancer: final results of a phase III randomized trial // J. Urol. 1999. - Vol. 161,
44. Bassi P., Spinadin R., Carando R. et al. Modified induction course: a solution to side effects? // Europ. Urol. 2000.
45. Berger A.P. et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a singlecenter study//Urology. 2003.

46. Boccon-Gibod L., Leleu C., Herve J.M. et al. Bladder tumors invading the lamina propria (stage Ta-T1): Influence of endovesical bacillus Calmette-Guerin therapy on recurrence and progression // Eur Urol. 1999.
47. Bohle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer:, a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity // J. Urol. -2003.
48. Brauers A., Jalcse G. Epidemiology and biology of human urinary bladder cancer //J. Cancer Res//Clin. Oncol.-2000.
49. Chopin D.K. et al. Superficial bladder cancer // Europ. Urol. 2002. -Vol. 42. - P.533 -541.
50. De Mulder P.H.M., Van der Meijden A.P.M., Van Poppel H., Scalliet P. Bladder cancer. Oxford Textbook of Oncology/ Ed. Robert L. Souhami, Jan, Hohenberger. Oxford, New York: Oxford University Press, 2002.
51. Durek C., Rusch-Gerdes S., Jocham D.,Bohle A. . Sensitivity of BCG to modern antibiotics // Europ Urol. 2000. - Vol.37, suppl. 1. - P.21-25.fluorescence endoscopies //B.J.U. Int. -2003.
52. Engelhardt P.F., Simak R. Is a second look TUR-b in patients with superficial bladder cancer necessary? // 14th Congress Stockholm: Abstracts CD-ROM, 1999.
53. Halachmi S., Madeb R., Kravtsov A. et al. Bladder cancer genetic overview // Med. Sci. Monit. - 2001.
54. Hailing K., King W., Sokolova I., Kames J., Meyer G., Powell E. et al. A comparison of BTAsat. hemoglobin dipstick, telomerase and Vysis Urovysion assay for the detection of urothelial carcinoma in the urine // J. Urol. 2002.
55. Herr H. The value of second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors // Urology. 1999.
- 56.Herr H.W. Neoadjuvant chemotherapy and bladder sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome / H.W. Herr, D.F. Bajorin, H.I. Scher // J. Clin. Oncol.- 1998
57. Jung I., Messing E. Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression // Cancer Control. 2000.

58. Khalifa M., Elfving P., Mannson W. et al. The effect of isoniazid on BCG induced toxicity in patients with superficial bladder cancer // *Europ.Urol.* 2000.
59. Korneyev I.A., Mamaev N.N., Kozlov V.V. et al. Interphase argyrophilic nucleolar organizer regions and nucleolar counts in transitional cell bladder tumors // *J. Clin. Pathol: Mol. Pathol.* 2000.
60. Lamm D. L. Preventing progression and improving survival with BCG maintenance // *Europ.Urol.* 2000.
61. Lamm D.L., Crawford E.D., Blumenstein B. et al. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and Tis transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized prospective Southwest Oncology Group study // *J.Urol.* - 2000.
62. Lokeshwar V.B., Obek C., Pham H.T., Wei D., Young M.J., Duncan R.C. et al. Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: markers for bladder cancer detection and evaluation of grade // *Eur. Urol.* 2000.
63. Lokeshwar V.B., Schroeder G., Selzer M.G., Iiutmann S.H., Posey J.T., Duncan R.C. et al. Bladder tumor markers for monitoring recurrence and screening comparison of hyaluronic acid-hyaluronidase and BTA-Stat tests // *Cancer.* -2002.
64. Lokeshwar V.B., Soloway M.S. Current bladder tumor tests: Does heir projected utility full fill clinical necessity? // *J Urol.* 2001.
65. Malmstrom P.U. Improved patient outcomes with BCG immunotherapy vs. chemotherapy: Swedish and worldwide experience // *Eur. Urol.* 2000. - Vol. 37, suppl. 1. - P. 16-20.
66. Moskovitz B., Rath-Wolfson L., Dekel Y., ICugel V., ICoren R. Combined intravesical hyperthermia and mitomycin C chemotherapy: a preliminary in vivo study // *Int. J. Exp. Pathol.* 2003.
67. Muller M. Telomerase: its clinical relevance in the diagnosis of bladder cancer // *Oncogene.* 2002. - Vol.21. - P.650-655.
68. Okamura K., Ono Y., Kinukawa T., Matsuura O., Yamada S., Ando T. et al. Randomized study of single early instillation of (2"R)-4'-o-tetrahydropyranyl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma // *Cancer.* 2002.

69. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C. Guidelines on bladder cancer//Eur. Urol. 2002. –
70. Pieras E, Palou J, Salvador J, et al. Management and prognosis of transitional cell carcinoma superficial recurrence in muscle-invasive bladder cancer after bladder preservation// Eur. Urol. 2003.
71. Robert T. Greenlee A Cancer Journal for Clinicians Cancer statistics, 2000
72. Skinner D.G., Lieskovsky G., Boyd S.D. Continent urinary diversion. // J.Urol.-
73. Snyder H.M., Duckett J.W. Mitrofanoff principle in continent reconstruction of the lower urinary tract. // Operative Urology.-Philadelphia: W.B. Saunders.
74. Silverman D., Morrison AS., Deveso SS. Bladder cancer//Cancer epidemiology and prevention. New York, 1996.
75. Step H, Wagner S, Zaak D, Knuchel R. Fluorescence diagnosis of bladder tumor by use of 5-aminolevulinic acid fundamentals and results//Ed.R.Baumgartner, M.Kreigmair, A.Hofstetter. 1998, Germany, 39-41
76. Stein J, Ginsberg D, Groshen S. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 694 patients//Urology,1999, 161(4):abst 1020
77. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma.//J.Natl.Cancer Inst. 1995, 87:524-530
78. Turkeri LN, Erton ML, Cevik I, Akdas A. Impact of the expression of epidermal growth factor, transforming growth factor alpha, and epidermal growth factor receptor on the prognosis of superficial bladder cancer //Urology 1998 Apr;51(4):645-9.
79. Vizcaino AR, Parkin DM, Boffetta R, et al. Bladder cancer epidemiology and risk factors in Boluwayo, Zimbabwe.//Cancer causes control, 1994, 5:517-522
80. Wolf H. Prognostic factors in bladder carcinoma.//Scand.J.Urol.Nephrol., 1991,15