



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

**М.И. Волкова, В.Б. Матвеев, С.В. Медведев, Д.А. Носов, К.М. Фигурин, Е.В. Хмелевский,
В.А. Черняев,**

Москва 2014

Эпидемиология

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. В 2010 г. в РФ было выявлено 10731 впервые заболевших. В структуре онкологической заболеваемости на долю РМП приходилось 4,5%. Заболеваемость РМП в 2010 г. составила 5,85 на 100000 населения; по сравнению с 2000 г. она увеличилась на 15,65%. Мужчины заболевали в 4,5 раза чаще, чем женщины. Средний возраст заболевших составил 67 лет

Факторы риска развития рака мочевого пузыря

Повышенный риск заболеть РМП имеют рабочие, занятые в производстве и применении красителей, на текстильных и резиновых предприятиях, водители грузовиков, рабочие химической и нефтяной отраслей промышленности, предприятий, производящих алюминий, парикмахеры. Большинство канцерогенов относится к ароматическим аминам и их производным (β -нафтиламин, бензидин, 4-аминобифенил, нитрозоамины). Латентный период от контакта с канцерогеном до появления новообразования мочевого пузыря составляет около 20 лет. Одной из причин развития РМП является курение: курильщики болеют РМП в 2–3 раза чаще, чем некурящие. Установлена связь между развитием плоскоклеточного РМП и хроническим циститом, вызванным *Schistosoma haematobium*. Заболевание носит эндемический характер и распространено в Северной Африке.

Возникновению новообразований мочевого пузыря способствует облучение области таза. Показано, что у больных раком шейки матки, получавших лучевую терапию, имеется 4–кратное увеличение риска заболеть РМП. Риск заболевания повышается при увеличении дозы облучения и продолжительности времени с момента проведения лучевой терапии. Увеличение риска возникновения РМП наблюдается у пациентов, которым проводилось лечение циклофосфамидом.

Особенно это касается больных, у которых лечение осложнялось развитием геморрагического цистита. Латентный период от проведения химиотерапии до развития опухоли составляет от 8 до 12 лет.

Кроме вышеперечисленных, на заболеваемость РМП влияет целый ряд других факторов, например, пол пациента, раса, место проживания. Мужчины болеют РМП в 2–10 раз чаще, чем женщины. В Северной Америке и странах Западной Европы заболеваемость высока, она меньше в странах Восточной Европы и низка в некоторых азиатских странах.

Важнейшими факторами онкогенеза являются различные молекулярные аномалии. Среди них наибольшее значение придается хромосомным aberrациям и инактивации генов-супрессоров.

Морфология РМП

Наиболее распространенной (более 90%) гистологической формой злокачественных эпителиальных новообразований мочевого пузыря является *переходноклеточный рак*. Редко встречается папереходноклеточный рак с плоскоклеточной, железистой или трофобластической дифференциацией. *Плоскоклеточный рак* составляет около 5%, 0,5–2% злокачественных эпителиальных опухолей мочевого пузыря представлены *аденокарциномой*. Исключительно редко встречаются мелкоклеточная и веретенкоклеточная карциномы.

РМП метастазирует как лимфогенным так и гематогенным путем. Регионарными лимфатическими узлами для мочевого пузыря являются лимфатические узлы малого таза, расположенные каудальнее бифуркации общих подвздошных артерий. Отдаленными метастазами чаще поражаются отдаленные лимфатические узлы, кости, печень, легкие.

Клиническая TNM классификация рака мочевого пузыря (2009 г.)

Ta — неинвазивная папиллярная карцинома

Tis — карцинома in situ (плоская опухоль)

T1 — опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань

T2 — опухолевая инвазия мышечного слоя

T2a — опухолевая инвазия поверхностного мышечного слоя (внутренняя половина)

T2b- опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя (наружная половина)

T3 — опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку

T3a — микроскопически

T3b — макроскопически (экстравезикальный конгломерат)

T4 — опухолевая инвазия любого из перечисленных органов: предстательная железа, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка

T4a — распространение опухоли на предстательную железу или матку, или влагалище

T4b — опухолевая инвазия стенки таза или брюшной стенки

N — регионарные лимфатические узлы

NX — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

N1 — метастаз в одном регионарном лимфатическом узле (внутренние подвздошные, obturatorные, наружные подвздошные, пресакральные)

N2 — множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах (внутренние подвздошные, obturatorные, наружные подвздошные, пресакральные)

N3 — метастазы в общих подвздошных лимфатических узлах

M — отдаленные метастазы

MX — отдаленные метастазы не могут быть оценены

M0 — нет отдаленных метастазов

M1 — отдаленные метастазы

Гистопатологическая градация ВОЗ (1973 г.)

Уротелиальная папиллома

G1 — высоко дифференцированная опухоль

G2 — умеренно дифференцированная опухоль

G3 — низко дифференцированная опухоль

Гистопатологическая градация ВОЗ (2004 г.)

Плоские поражения:

- Гиперплазия (плоское поражение без атипии или папиллярных структур)
- Реактивная атипия (плоское поражение с атипией)
- Атипия неизвестного значения
- Уротелиальная дисплазия
- Уротелиальная карцинома in situ (CIS)

Папиллярные поражения:

- Уротелиальная папиллома (полностью доброкачественное поражение)
- Папиллярное уротелиальное новообразование низкого злокачественного потенциала (PUNLMP)
- Папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (low grade)
- Папиллярная уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (high grade).

Таким образом, умеренная степень дифференцировки, служившая объектом противоречий в классификации 1973 г., удалена. В настоящее время допускается

пользоваться обеими классификациями.

Классификация CIS

Первичная: *изолированная CIS без предшествующих или имеющихся папиллярных опухолей, без предшествующей CIS;*

Вторичная: *CIS выявлена при наблюдении за больным с первичной папиллярной опухолью;*

Конкурентная: *CIS, присутствующая одновременно с другой опухолью МП;*

Рецидивная: *рецидивная CIS после успешной внутривезикулярной терапии предшествующей CIS.*

Опухоли Ta, T1 и Tis (CIS), которые могут быть удалены радикально с помощью трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУР) и которые ранее назывались поверхностными, предложено называть *мышечнонеинвазивным РМП (МНИРМП)*, а все остальные (T2-T4) — *мышечноинвазивным РМП (МИРМП)*.

Клиническая картина рака мочевого пузыря

Одним из первых признаков болезни является *гематурия* разной интенсивности и продолжительности. По мере роста опухоли начинают появляться и другие симптомы болезни. Больные жалуются на *дизурию*, которая может быть первым и единственным проявлением заболевания. Появление дизурии может быть связано с присоединением *инфекции, хронической задержкой мочи*. Появляются *боли над лоном*. Первоначально они связаны с актом мочеиспускания, а в последующем становятся постоянными. Присоединяются *боли в промежности, в области крестца*. Уменьшается *емкость мочевого пузыря*. Мочеиспускание становится более частым и болезненным, а гематурия — более интенсивной и продолжительной. Появляется *анемия*. При расположении опухоли в области устьев мочеточников рост новообразования может привести к нарушению оттока мочи из верхних мочевых путей и развитию *уретерогидронефроза*. В таких случаях больные могут предъявлять жалобы на боль в подреберье и поясничной области.

Может развиваться *почечная недостаточность*.

Диагностика и стадирование РМП

Ведущее место в диагностике РМП отводится ультразвуковому исследованию, цистоскопии и цитологическому исследованию мочи. *Трансабдоминальное УЗИ* выполняется при наполненном мочевом пузыре. Оно дает возможность определить количество, локализацию опухолей, оценить размеры и структуру, характер роста (экзофитный или инфильтративный), выявить дилатацию верхних мочевых путей. Эффективность исследования зависит от размеров опухоли. Точность трансабдоминального УЗИ достигает 82 % при новообразованиях размером более 5 мм, тогда как при размерах опухоли менее 5 мм этот показатель снижается до 38 %. Частота диагностических ошибок составляет от 15 до 27 %. *Трансректальное и трансвагинальное УЗИ* дают возможность лучшего изучения шейки мочевого пузыря и смежных с мочевым пузырем органов. Информативность методов в оценке патологических изменений достигает 94%.

Материалом для *цитологического исследования* служат осадок мочи или промывные воды после ЦС. Первую утреннюю порцию мочи использовать не следует, так как при длительном нахождении опухолевых клеток в моче они разрушаются. Для большей достоверности и сохранности опухолевых клеток применяются спиртовые смывы. Метод обладает высокой специфичностью. Чувствительность его зависит от степени клеточной дифференцировки и достигает при G1 - 28 %, G2 — 77 %, G3 — 90 %, составляя в среднем около 40%. Цитологическое исследование является основным методом диагностики рака *in situ*.

Предложены и применяются другие методы лабораторной диагностики рака мочевого пузыря: ВТА stat Test и ВТА TRAK Test, NMP 22 (nuclear matrix protein), определение антигена UBC (urinary bladder cancer), теломеразы мочи, изучение хромосомных нарушений (FISH) и другие. Эти методики более чувствительны, чем цитологическое исследование, но уступают ему по специфичности.

Уретро-цистоскопия (ЦС) - основной и обязательный метод исследования . При ЦС необходимо определить количество новообразований, их локализацию, размеры, характер роста, оценить состояние окружающей слизистой, выполнить биопсию. Рекомендуется составлять карту мочевого пузыря с указанием всех опухолей. *Биопсия* выполняется из всех участков измененной слизистой уретры и мочевого пузыря. При подозрении на CIS (положительные данные цитологического исследования мочи и отсутствие видимой опухоли при ЦС) выполняется биопсия неизмененной слизистой. Биопсия уретры выполняется при расположении опухоли в шейке МП, наличии CIS мочевого пузыря, если планируется ортотопическое замещение МП у женщин. Расширить возможности ЦС позволяет применение *фотодинамической диагностики* с 5-аминолевулиновой кислотой. Чувствительность фотодинамической ЦС на 20 % превосходит чувствительность ЦС при обычном освещении и составляет более 90%. Флуоресцентная ЦС позволяет выявлять CIS, не видимый при обычном освещении.

Для повышения точности диагностики РМП применяются новые технические разработки: технология *narrow band imaging (NBI)*, оптическая когерентная томография, лазерная сканирующая конфокальная микроскопия, *Raman* спектроскопия. Первые результаты говорят о лучшем выявлении новообразований, особенно опухолей малых размеров, по сравнению с обычной ЦС.

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) и *магнитно-резонансная томография (МРТ)* редко применяются для диагностики рака мочевого пузыря. Их рекомендуется использовать для выявления экстравезикального распространения опухоли и уточнения состояния регионарных лимфатических узлов. По литературным данным точность стадирования рака мочевого пузыря с помощью РКТ и МРТ составляет от 60 до 80%. Чувствительность этих методов в диагностике регионарных метастазов колеблется от 48 до 87%.

Экскреторная урография с нисходящей цистографией в настоящее время достаточно редко применяется для выявления новообразований верхних мочевых

путей. Более информативным является описание экскреторной фазы КТ-урографии или МРТ.

Для выявления отдаленных метастазов применяют КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза.

Дифференциальный диагноз РМП проводится с воспалительными заболеваниями, доброкачественными поражениями слизистой, неэпителиальными опухолями мочевого пузыря, прорастанием в мочевой пузырь новообразований смежных органов.

Лечение рака мочевого пузыря

С клинической точки зрения РМП подразделяется на две группы: МНИРМП (Ta, T1, Tis) и МИРМП (T2-T4). По данным зарубежных статистик около 75-80% вновь выявленных больных имеют МНИРМП.

Лечение мышечноинвазивного рака мочевого пузыря.

Лечение папиллярного МНИРМП начинается с *трансуретральной резекции мочевого пузыря у всех больных (ТУР МП)*. Кроме лечебного предназначения, ТУР МП является стадирующей операцией. До и после ТУР рекомендуется выполнять бимануальную пальпацию под наркозом. Во время операции осматривается вся уретра и мочевой пузырь, берется биопсия измененных участков слизистой, при показаниях — биопсия из простатической уретры. Во время ТУР удаляется опухоль мочевого пузыря. При небольших новообразованиях (< 1 см) предпочтение

отдается удалению опухоли единым блоком с подлежащими тканями с захватом мышечного слоя. При опухоли больших размеров отдельно удаляется экзофитная часть новообразования, затем основание опухоли с мышечным слоем; из визуально не измененной глубже лежащей мышцы производится холодная или петлевая биопсия; кроме того должна быть удалена слизистая на расстоянии 1,5-2 см от основания опухоли для исследования на предмет сопутствующего CIS и произведена биопсия всех участков измененной слизистой. При возможности выполняется ТУР с флюоресцентным контролем. Полученный материал в разных контейнерах отправляется на гистологическое исследование.

Морфологическое заключение должно отражать локализацию опухоли, указывать гистологическое строение опухоли, степень злокачественности, глубину инвазии, присутствие CIS, обязательно указать наличие мышечного слоя детрузора. Кроме того следует отмечать такие прогностические факторы как лимфоваскулярная инвазия.

Выполнение повторной ТУР мочевого пузыря (second look) показано в следующих случаях:

- а) если опухоль удалена не полностью;
- б) если при гистологическом исследовании не обнаружен мышечный слой детрузора (за исключением опухолей TaG1 и первичной CIS);
- в) при всех опухолях T1;
- г) при всех опухолях G3, исключая первичную CIS.

Повторная ТУР выполняется через 2-6 недель после первичной операции. Выполнение повторной ТУР и удаление остаточных опухолей приводит к изменению стадии (T) в сторону увеличения у 20% больных, отмечается уменьшение частоты рецидивов заболевания.

После выполнения ТУР всем больным проводится *однократная ранняя* (в течение 6 часов) инстилля́ция химиопрепарата (химиопрепарат - по выбору врача) в мочевой пузырь, так как было показано, что при этом уменьшается частота рецидивов. Дальнейшее лечение после ТУР МП и однократной инстилля́ции химиопрепарата зависит от результатов гистологического исследования и группы риска, к которой относится пациент.

Прогностические факторы и группы риска МНИРМП

Наиболее значимыми факторами для МНИРМП, определяющими вероятность рецидива и прогрессии, являются: количество, размер опухолей, частота рецидивов в анамнезе, категория Т, наличие сопутствующего рака *in situ* (CIS), степень злокачественности опухоли. EORTC разработана система распределения больных на 3 группы риска рецидива и прогрессии: низкого, высокого и промежуточного. В ее основе лежит метаанализ результатов лечения 2596 больных раком мочевого пузыря T_a-T₁, включенных в 7 рандомизированных исследований EORTC. Каждому из перечисленных выше факторов риска присвоен балл, соответственно степени его влияния на развитие рецидива или прогрессии (таблица 1).

Таблица 1. Баллы по подсчету риска рецидива и прогрессии

Фактор	Рецидив	Прогрессия
Количество опухолей: одионочная	0	0

2-7	3	3
8 ≤	6	3
Диаметр опухоли:		
< 3 см	0	0
≥ см 3	3	3
Рецидивы в анамнезе:		
первичная	0	0
1 рецидив/год	2	2
> 1 рецидива/год	4	2
Категория T:		
Ta	0	0
T1	1	4
Сопутствующая CIS		
нет	0	0
есть	1	6
Гистопатологическая градация (ВОЗ 1973 г.):		
G1	0	0
G2	1	0
G3		

	2	5
Сумма баллов	0-17	0-23

Суммой баллов определяется группа риска. Согласно рекомендациям Европейской урологической ассоциации, выделяют 3 группы риска, в которых значительно различаются частоты рецидивов и прогрессии в мышечно-инвазивный рак (таблица 2):

Таблица 2. Вероятность рецидива и прогрессии в зависимости от суммы баллов

Сумма баллов для рецидива	Вероятность рецидива в течение 1 года		Вероятность рецидива в течение 5 лет		Группа риска рецидива
	%	(95%CI)	%	(95%CI)	
0	15	(10-19)	31	(24-37)	Низкий риск
1 — 4	24	(21-26)	46	(42-49)	
5 — 9	38	(35-41)	62	(58-65)	
10 — 17	61	(55-67)	78	(73-84)	Высокий риск
Сумма баллов для прогрессии	Вероятность прогрессии в течение 1 года		Вероятность прогрессии в течение 5 лет		Группа риска прогрессии
	%	(95%CI)	%	(95%CI)	
0	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)	Низкий риск
2 — 6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)	Промежуточный риск

7 — 13	5	(4-7)	17	(14-20)	Высокий риск
14 — 23	17	(10-24)	45	(35-55)	

- *Группа низкого риска* — одиночная опухоль, <3 см, низкой степени злокачественности TaG1 (low grade) без CIS.

- *Группа высокого риска* — включает любой из перечисленных факторов: T1, высокая степень злокачественности (G3), CIS; к этой группе рекомендуют относить множественные и рецидивные опухоли TaG1-2 более 3 см (все указанные условия должны быть);

ГРУППА ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА - ВСЕ ОСТАЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ОПУХОЛЕЙ, НЕ ОТНОСЯЩИЕСЯ К ГРУППАМ ВЫСОКОГО И НИЗКОГО РИСКОВ.

К группе крайне высокого риска относятся опухоли T1G3 в сочетании с конкурирующей CIS; множественные и/или большие опухоли T1G3 и/или рецидивные T1G3; T1G3 с CIS в простатическом отделе уретры; микропапиллярный вариант уротелиальной карциномы, лимфоваскулярная инвазия. При этих опухолях рекомендуется радикальная цистэктомия.

Лечение после ТУР мочевого пузыря и ранней однократной инстилляции химиопрепарата:

В группе низкого риска: дальнейшее лечение может не проводиться, поскольку вероятность рецидива и прогрессии незначительна.

В группе высокого риска: адьювантная внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ (в полной дозе) с поддерживающей терапией в течение 1-3 лет. При

высочайшем риске прогрессии опухоли или неэффективности БЦЖ-терапии показана цистэктомия.

В группе промежуточного риска: адъювантная внутрипузырная химиотерапия (препарат выбирается врачом) продолжительностью не более 1 года или адъювантная внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ (в полной дозе) с поддерживающей терапией 1 год.

Лечение CIS.

Внутрипузырная БЦЖ-терапия является методом выбора при лечении рака *in situ*. Применяется «стандартная» доза БЦЖ. Больным с персистирующей опухолью после первого индукционного курса при отсутствии прогрессии показано проведение второго индукционного курса иммунотерапии, который бывает эффективным у 40-60% больных. Если и после второго курса выявляется CIS, рекомендуется цистэктомия (ЦЭ). При CIS, сопутствующей папиллярной опухоли, план лечения основывается на особенностях папиллярной опухоли.

Внутрипузырная химиотерапия (ХТ) при МНИРМП

Наиболее эффективными препаратами при поверхностном раке мочевого пузыря являются *митомицин С, эпирубицин (фармарубицин), доксорубицин*. Индукционный курс химиотерапии состоит из 6-8 еженедельных внутрипузырных инстилляций. Разовая доза препарата обычно составляет 40 мг для митомицина С, 50 мг для доксорубицина, 60-70 мг для эпирубицина. После проведения индукционного курса рекомендуется проведение поддерживающего лечения в тех же дозах, не превышающего по продолжительности 1 года. Оптимальная схема поддерживающей химиотерапии не выработана. Отмечается высокая

эффективность внутрипузырного применения митомицина на фоне локальной гипертермии. Основным проявлением местной токсичности является развитие лекарственного цистита. При применении митомицина С возможны аллергические реакции.

Анализ опубликованных данных показал, что при применении адьювантной внутрипузырной ХТ достигается снижение частоты рецидивов по сравнению с ТУР МП без адьювантного лечения. Не выявлено достоверных различий в частоте прогрессии опухоли, и в отдаленных результатах лечения больных, получавших профилактическое лечение, и подвергнутых только ТУР.

Проводится изучение новых химиопрепаратов. Во многих исследованиях показана высокая эффективность *гемцитабина* при внутрипузырном применении, в том числе в качестве химиотерапии второй линии при неэффективности БЦЖ-терапии.

Внутрипузырная БЦЖ-терапия при МНИРМП

В настоящее время считается общепризнанным, что механизм противоопухолевого эффекта БЦЖ является иммунным. В ряде рандомизированных клинических исследований и метаанализов показано, что вакцина БЦЖ является наиболее эффективным препаратом для профилактики рецидивов МНИРМП после ТУР. Кроме того в ряде исследований показано, что применение после индукционного курса поддерживающей БЦЖ-терапии позволяет уменьшить частоту прогрессии заболевания. Однако, мнения разных авторов о влиянии БЦЖ-терапии на прогрессию противоречивы.

Индукционный курс состоит из 6 еженедельных внутрипузырных инстилляций вакцины БЦЖ в 50 мл физиологического раствора. Экспозиция в мочевом пузыре 2 часа. Разовая «стандартная» доза зависит от применяемого субштамма БЦЖ.

Например для штамма Connaught это 81 мг, для RIVM – 2×10^8 КОЕ, для субштамма Имурон — 100 мг. В ряде исследований показано, что трехкратно уменьшенная доза столь же эффективна, как и стандартная, однако по мнению некоторых авторов при опухолях высокого риска стандартная доза более эффективна. Схема поддерживающей терапии не определена, лечение проводят от 1 до 3 лет.

Побочные проявления БЦЖ терапии более выражены, чем при применении внутрипузырной ХТ. Они подразделяются на местные и системные. К местным токсическим эффектам относятся дизурия от малой степени выраженности до тяжелого цистита, макрогематурия, симптоматический гранулезный простатит, эпидидимо-орхит. Системным проявлением побочного действия БЦЖ-терапии является общая слабость, субфебрильная температура, артралгия и артрит, упорная высокая температура (более $38,5^\circ$ продолжительностью более 48 часов), БЦЖ-сепсис. Побочные проявления легкой степени не требуют специального лечения.

При развитии тяжелых местных или системных осложнений БЦЖ-терапия прерывается или прекращается, делается анализ крови, бактериологический посев мочи, рентгенография легких. Эмпирически назначаются антибиотики широкого спектра действия для лечения возможной бактериальной инфекции, высокие дозы хинолонов и противотуберкулезные препараты. Обязательно добавляются кортикостероиды. При развитии гранулематозного простатита, если неэффективны хинолоны, назначаются изониазид 300 мг в сутки и рифампицин 600 мг в сутки, продолжительность терапии 3 месяца. При БЦЖ-сепсисе лечение проводится тремя противотуберкулезными препаратами — изониазидом, рифампицином и этамбутолом 1,2 г. ежедневно в течение 6 месяцев.

Больным с неудачами БЦЖ-терапии рекомендуется цистэктомия. Если больной отказывается от цистэктомии или операция не может быть выполнена в

связи с сопутствующими заболеваниями, возможно проведение внутривезикулярной химиотерапии гемцитабином или митомицином С на фоне локальной гипертермии.

Противопоказания к БЦЖ-терапии:

- начало лечения ранее чем через 2-3 недели после ТУР,
- травматичная катетеризация мочевого пузыря,
- гематурия,
- стриктура уретры,
- активный туберкулез,
- ранее перенесенный БЦЖ-сепсис,
- иммуносупрессия.

Таким образом, ведущее значение в лечении папиллярного МНИРМП принадлежит ТУР в сочетании с внутривезикулярной иммуно– или химиотерапией. При раке *in situ* методом выбора является внутривезикулярная БЦЖ-терапия. Лучевая терапия редко применяется при поверхностном раке мочевого пузыря в виду низкой эффективности. В тех случаях, когда ТУР и внутривезикулярная терапия оказываются неэффективными, выполняется *цистэктомия*.

Показания к радикальной цистэктомии

Немедленная ЦЭ рекомендуется больным

- с высочайшим риском прогрессии;
- при неудачах БЦЖ-терапии

- при множественном (субтотальном и тотальном) опухолевом поражении мочевого пузыря, не позволяющем выполнить ТУР.

Наблюдение за больными

Больные должны находиться под наблюдением на протяжении всей жизни, поскольку рецидивы заболевания могут появиться через многие годы.

Первая контрольная цистоскопия выполняется через 3 месяца после ТУР МП. Если при обследовании не выявлен рецидив заболевания, то частота дальнейших обследований зависит от группы риска. В группе высокого и промежуточного риска обследование проводится каждые 3 месяца в течение первых 2 лет, затем через каждые 6 месяцев в течение 3-5 годов наблюдения, потом 1 раз в год. В группе низкого риска обследование может проводиться с интервалом 6 месяцев в первые 2 года, затем 1 раз в год.

Обследование должно включать:

в группе низкого риска - цистоскопию; в группах высокого и промежуточного рисков — цистоскопию а также цитологическое исследование мочи; ежегодно — контроль состояния верхних мочевых путей. При нормальной цистоскопической картине и положительном цитологическом исследовании исключают CIS.

Лечение мышечноинвазивного рака мочевого пузыря

Радикальная цистэктомия рекомендуется как основной метод лечения при раке мочевого пузыря T2-T4a N0M0. Выполнение отсроченной (более 3 месяцев) цистэктомии ухудшает отдаленные результаты.

Стандартным объемом радикальной цистэктомии у мужчин является удалением единым блоком мочевого пузыря с покрывающей его висцеральной брюшиной и околопузырной клетчаткой, предстательной железой, и семенных пузырьков. При опухолевом поражении уретры она также удаляется. При опухолевом поражении простатического отдела уретры, но отсутствии опухолевых клеток по линии резекции уретры, она может быть оставлена и использована при ортотопическом замещении мочевого пузыря.

Нервосберегающую цистэктомию следует выполнять у больных раком мочевого пузыря, не выходящим за пределы органа, имеющих нормальную потенцию до операции.

У женщин удаляются единым блоком мочевой пузырь с покрывающей его брюшиной и околопузырной клетчаткой, матка с придатками, шейка матки, передняя стенка влагалища и уретра. В тех случаях, когда опухоль располагается вдали от шейки мочевого пузыря и при срочном гистологическом исследовании не находят опухолевых клеток по линии резекции уретры, уретра у женщины может не удаляться и использоваться при ортотопическом замещении мочевого пузыря.

Неотъемлемой частью ЦЭ является двусторонняя тазовая лимфодиссекция. Различают несколько видов тазовой лимфаденэктомии: «ограниченная» - удаляются лимфатические узлы в obturatorной ямке; «стандартная» - границами диссекции являются: n. genitofemoralis латерально, внутренние подвздошные сосуды сзади, бифуркация общей подвздошной артерии краниально, v. circumflexa ileum — каудально; «расширенная» - краниальная граница простирается до бифуркации аорты или до нижней брыжеечной артерии. Применение расширенной лимфодиссекции, увеличение количества удаленных лимфатических узлов и метастазов положительно влияет на исходы лечения.

Возможно выполнение лапароскопической и робот-ассистированной цистэктомии. Их отличает меньшая травматичность по сравнению с открытой ЦЭ.

Предоперационная лучевая терапия не рекомендуется, так как не улучшает результатов цистэктомии.

Больным с местнораспространенным РМП (Т3-4, N+) показано проведение неoadьювантной химиотерапии.

Деривация мочи

Все варианты отведения мочи можно разделить на 2 группы: 1) операции с неконтролируемым выведением мочи (уретерокутанеостомия, уретероилеокутанеостомия (операция Брикера), уретеросигмокутанеостомия) и 2) операции, позволяющие эвакуировать мочу по желанию пациента (ортотопическое или гетеротопическое замещение мочевого пузыря). Для формирования резервуаров, накапливающих и удерживающих мочу, используются различные отделы желудочно-кишечного тракта: желудок, тонкая кишка, илеоцекальный отдел, толстая и прямая кишки.

Противопоказаниями к ортотопическому замещению мочевого пузыря являются: наличие опухолевых клеток по линии резекции уретры, нерадикальное удаление мочевого пузыря, опухолевая инфильтрация предстательной железы — у мужчин, расположение опухоли в шейке мочевого пузыря или уретре — у женщин.

Паллиативная цистэктомия при раке мочевого пузыря T4b — выполняется по жизненным показаниям.

Кровопотеря во время ЦЭ составляет 200 — 4200 мл: в среднем - 750- 1208 мл. В переливании крови во время или после операции нуждаются 21,4-82,4% больных. Частота ранних (в течение 30 дней после операции) послеоперационных осложнений 11-68%. Тяжелые осложнения (3-5 степени по модифицированной классификации осложнений Clavien и соавт.), требующие повторных оперативных вмешательств и даже являющихся причиной смерти, наблюдаются у 3,8% -13% больных. Послеоперационная летальность — 0% — 3,9%.

По данным разных авторов локальные и локорегиональные рецидивы рака мочевого пузыря развиваются у 4,8 — 33% больных, отдаленные метастазы появляются у 20,8 — 32,6%. Пятилетняя выживаемость больных в стадии pT0 - pT2 составляет 82-85%, а при pT3 - pT4 — 42-53%.

Результаты лечения ухудшаются у больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. По данным Негг (2003) пятилетняя выживаемость при pN1 равнялась 53%, pN2 = 28%, pN3 = 10%.

Резекция мочевого пузыря

Кроме ЦЭ при МИРМП возможно применение резекции мочевого пузыря. Показаниями к РезМП являются: 1) первичное поражение мочевого пузыря; 2) одиночная опухоль; 3) локализация опухоли на подвижных стенках мочевого пузыря, позволяющая отступить от края опухоли на 2 см; 4) размеры опухоли не более 5 - 6 см в диаметре; 5) отсутствие в окружающей макроскопически не измененной слизистой и простатическом отделе уретры рака *in situ* или тяжелых диспластических изменений.

По данным зарубежных авторов общая 5-летняя выживаемость после резекции мочевого пузыря составляет 57,2-70%, безрецидивная - 39-64% и

опухолеспецифическая — 76,4-87%. Таким образом, у отобранной группы больных результаты РезМП не уступают результатам ЦЭ.

ТУР при МИРМП может применяться только у очень малой части больных. Обязательными условиями должны быть: отсутствие резидуальной опухоли при повторной ТУР, нормальные данные бимануального исследования под анестезией, нормальное состояние верхних мочевых путей, отсутствие опухолевого поражения уретры.

ТУР при МИРМП может быть использована в качестве одной из составляющих комбинированной терапии. Обычно речь идет о больных, которым по тем или иным причинам не может быть произведена цистэктомия, или если планируется органосохраняющее лечение. В таких случаях ТУР применяется для максимально возможного удаления опухоли, а вторым и третьим этапами проводятся химиотерапия и лучевая терапия. По сообщениям ряда авторов, результаты комбинированного лечения инвазивного РМП удовлетворительны.

Лучевая терапия

В лечении рака мочевого пузыря в зависимости от стадии, гистологических и иммуногистохимических характеристик опухоли лучевая терапия (ЛТ) может проводиться с различными целями: радикальный, послеоперационный и паллиативный курс.

Лучевая терапия по радикальной программе проводится при противопоказаниях к радикальной операции и/или отказе больного от радикального хирургического лечения. При этом наилучшие результаты консервативного лечения рака мочевого пузыря достигаются при сочетании лучевой терапии с химиотерапией.

Критерии T1N0. Лучевая терапия по радикальной программе применяется при тотальном поражении стенок мочевого пузыря. При мышечно не инвазивном раке мочевого пузыря (МНИРМП) дистанционная ЛТ применяется с органосохраняющей целью при быстро рецидивирующих или обширных опухолях, при которых невозможна ТУР; при высоком риске прогрессии. Описаны положительные результаты применения ЛТ у больных с неудачами БЦЖ-терапии. В целом, ЛТ при МНИРМП применяется редко, рандомизированных сравнительных исследований с другими методами лечения нет.

Критерии T2-T4aN0.

При мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (МИРМП) дистанционная лучевая терапия применяется по радикальной программе наиболее часто. Желательно, чтобы у пациентов не было воспалительных заболеваний таза, толстой кишки и симптомов хронической спаечной болезни вследствие ранее перенесенных хирургических вмешательств; у больных должна быть нормальная емкость мочевого пузыря и отсутствовать большие дивертикулы.

Лучевая терапия по радикальной программе проводится в режиме фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр, 5 раз в неделю, до суммарной очаговой дозы (СОД 60-66 Гр), непрерывным курсом. При этом, как правило вначале в объем облучения включается весь таз (мочевой пузырь и зоны регионарного метастазирования) до СОД 44–46 Гр, затем мочевой пузырь и паравезикальная клетчатка 14-16 Гр (до СОД 60 Гр), затем локально опухоль мочевого пузыря 6 Гр (до СОД 66 Гр). При T2N0M0 в совокупности с G1-2 возможно проведение радиотерапии без включения в объем облучения на 1 этапе регионарных лимфатических узлов. При наличии протонного комплекса целесообразно использовать энергию протонного пучка 70 – 250 МэВ.

Наилучшие результаты консервативного лечения инвазивного рака мочевого пузыря достигаются при использовании трехкомпонентного комплексного лечения, который включает максимально возможное удаление опухоли – трансуретральную резекцию мочевого пузыря (ТУР) или трансвезикальную резекцию мочевого пузыря и проведение через 3-6 недель химиолучевой терапии и/или после проведения перед лучевой терапией 2-3-х курсов химиотерапии.

Перспективным направлением в консервативном лечении рака мочевого пузыря является сочетание химиолучевой терапии с локальной гипертермией. Ott O.J. et al в своём исследовании, сочетая радикальный курс химиолучевой и только лучевой терапии с локальной гипертермией, продемонстрировали 96% полных эффектов у пациентов с T1-T2. За 3 года наблюдения безрецидивная выживаемость составила 85%, общая выживаемость 80%, болезнь специфическая выживаемость 88%, выживаемость без метастазирования составила 89%, мочевого пузыря был сохранен у 96% больных. Удовлетворительная и хорошая функция мочевого пузыря наблюдалась у 80% больных.

Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия). Применяется при солитарных опухолях не более 5 см в диаметре и ограниченных стенкой мочевого пузыря (pT1-pT2). Метод позволяет подвести высокую дозу радиации к небольшой зоне. Может применяться как самостоятельный метод лечения, так и в сочетании с дистанционной лучевой терапией или операцией (трансуретральной или трансвезикальной резекцией мочевого пузыря). Методика заключается во введении радиоактивных источников в полость мочевого пузыря, в опухоль или в стенку мочевого пузыря вдоль линии резекции. По данным ряда авторов при применении интерстициальной лучевой терапии в сочетании с дистанционным облучением 5-летняя выживаемость достигает 75% при частоте рецидивов 15–20 %. Брахитерапия при МИРМП применяется редко, рандомизированных сравнительных исследований с другими методами лечения нет.

Распространенность местного поражения, мультифокальность опухоли, большой размер опухоли, экстравезикальное распространение, гидронефроз, наличие CIS являются неблагоприятными прогностическими факторами заболевания.

Послеоперационный курс лучевой терапии.

Использование лучевой терапии после операции показано при нерадикальных операциях (R1–R2). Дистанционная радиотерапия проводится на область ложа удаленной опухоли, РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОЖД 50 Гр, затем локально на остаточную опухоль РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 10 – 16 Гр (СОД за оба этапа составит 60–66 Гр). При наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, на первом этапе лучевой терапии в объем облучения включаются регионарные лимфатические узлы мочевого пузыря, РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 50 Гр, затем локально, определяемые по данным КТ метастатические лимфатические узлы РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 16 Гр (СОД за оба этапа составит 66 Гр).

Критерии (T4вN0M0; T2-4aN1-3M0; T4вN1-3M0). При отсутствии отдалённых метастазов при IV стадии рака мочевого пузыря также может использоваться дистанционная лучевая терапия по радикальной программе в случае возможности включения в объем облучения всех проявлений болезни.

Критерий M1. Паллиативный курс лучевой терапии.

Показанием к паллиативной лучевой терапии является наличие отдаленных метастазов или при невозможности включения в объем облучения всех проявлений болезни). Паллиативная лучевая терапия проводится с целью уменьшения проявлений заболевания. Обычно используются разовые очаговые дозы 2,5 Гр, 5

раз в неделю, до СОД 40-42,5 Гр. Через 3 недели выполняется цистоскопия и УЗИ. При этом у части больных процесс становится резектабельным и появляется возможность выполнения хирургического лечения.

Симптоматическая лучевая терапия применяется с целью купирования отдельных проявлений заболевания: болевой синдром, гематурия. Обычно используются разовые очаговые дозы 3 Гр, 5 раз в неделю, до СОД 30-33 Гр.

Плохое общее состояние (индекс Карновского ниже 50%) гемоглобин менее 80 г/л, нейтрофилы менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты менее $60 \times 10^9/\text{л}$; являются противопоказанием к проведению паллиативной и симптоматической лучевой терапии. Такое лечение, в основном, приводит к симптоматическому эффекту, который преимущественно ограничивается уменьшением выраженности болевого синдрома и макрогематурии. Какого-либо влияния на продолжительность жизни не наблюдается.

Противопоказания к лучевой терапии (кроме паллиативной):

- сморщенный мочевой пузырь (объем менее 100 мл),
- предшествующее облучение таза, наличие остаточной мочи более 70 мл,
- камни мочевого пузыря,
- цистостомический дренаж,
- обострение цистита и пиелонефрита.

Также лучевая терапия может использоваться с паллиативными целями при диссеминированном процессе (метастатическое поражение головного мозга, костей скелета, нерегионарных лимфатических узлов).

Следует придерживаться следующих дозообъемных ограничений при планировании лучевой терапии при классическом фракционировании: обе почки $V_{28} < 20\%$; тонкий кишечник $V_{45} < 195 \text{ см}^3$.

Химиотерапия при мышечноинвазивном РМП

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Несмотря на то, что стандартом лечения ИРМП является выполнение радикальной цистэктомии, 5-летняя выживаемость больных не превышает 50 %.

Неoadьювантная химиотерапия, т.е. ХТ, которую проводят пациентам с операбельным переходноклеточным РМП до выполнения запланированного хирургического лечения, имеет ряд преимуществ и недостатков.

Преимущества неoadьювантной ХТ:

- позволяет системно воздействовать на микрометастазы на ранних этапах лечения;
- потенциально отражает чувствительность к химиопрепаратам *in vivo*;
- считается, что переносимость ХТ до выполнения цистэктомии лучше, чем после цистэктомии, что позволяет проводить химиотерапию с соблюдением интенсивности дозовых режимов и интервалов между курсами;
- гипотетически пациенты, ответившие на неoadьювантную терапию, могут обладать более благоприятными прогностическими характеристиками;

Недостатки неoadьювантной ХТ:

- при стадировании, которое осуществляют с помощью методов КТ и МРТ, могут иметь место гипер- и гиподиагностика, при этом только у 70 % пациентов выставляется правильная стадия. Вследствие этого возможно назначение избыточного лечения;
- выполнение отсроченной цистэктомии может ухудшить результаты лечения больных с нечувствительными к проведению ХТ опухолями.

По результатам рандомизированных исследований было проведено 3 мета-анализа, которые продемонстрировали статистически значимое увеличение общей выживаемости на 5% у пациентов, получавших неoadъювантную ХТ. Стандартными режимами для проведения неадъювантной химиотерапии являются: MVAC, CMV и GC (см. таблицу «Схемы химиотерапии»). Таким образом, последние данные свидетельствуют в поддержку проведения неoadъювантной ХТ больным с T2-T4a/cN0/cM0 стадией при наличии сохраненной функции почек (клиренс креатинина >60 мл/мин) и общего удовлетворительного состояния (ECOG ≤ 2).

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

В настоящее время продолжается ведение дискуссии о целесообразности проведения адъювантной ХТ у больных с высоким риском развития рецидива заболевания после радикальной (R0) цистэктомии (при опухолях pT3-4 и/или метастатическом поражении регионарных л/у (N+) и отсутствии клинически определяемых отдаленных метастазов). Некоторые авторы считают, что адъювантная химиотерапия позволяет улучшить отдаленные результаты лечения в данной группе больных в среднем на 20–30 %. Однако, вопрос о целесообразности адъювантного лечения, оптимальном режиме химиотерапии и о сроках ее проведения остается предметом клинических исследований. В настоящее время нет достаточно убедительных доказательств в пользу рутинного применения адъювантной химиотерапии.

ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ И МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ

Приблизительно 10–15 % пациентов на момент постановки диагноза уже имеют отдаленные метастазы и у 30% больных ИРМП развивается рецидив

заболевания (местный рецидив и/или отдаленные метастазы) после радикального лечения. До разработки эффективных схем химиотерапии медиана выживаемости больных с отдаленными метастазами переходно-клеточного рака составляла 3–6 мес.

Прогностические факторы и выбор терапии

РМП относится к химиочувствительным опухолям. Частота объективных ответов различается в зависимости от прогностических факторов и распространения болезни до начала терапии. Независимыми факторами, негативно влияющими на общую выживаемость при проведении химиотерапии, являются: статус по шкале Карновского $>80\%$ и наличие висцеральных метастазов. Медиана продолжительности жизни пациентов при отсутствии всех факторов риска достигает 33 мес., при наличии одного фактора – 13 мес., при наличии 2-х факторов – 9 мес. В дальнейшем было установлено дополнительное прогностическое влияние уровня щелочной фосфатазы, числа зон, пораженных метастазами (>3) и уровень гемоглобина <10 мг/дл.

Местно-распространенный процесс и хирургическое лечение после химиотерапии.

Для больных T4bN0 или T1-4N+M0 стадии не рекомендуется выполнение первичной радикальной цистэктомии. В отдельных случаях при достижении выраженного эффекта в результате индукционной химиотерапии возможно проведение лучевой, конкурентной химиолучевой терапии или выполнение цистэктомии. При назначении цисплатинсодержащей ХТ больным T1-3 с метастазами только в регионарных ЛУ (N+M0), находящимся в удовлетворительном общем состоянии и имеющим адекватную функцию почек, можно добиться выразительного эффекта, в том числе высокой частоты полных

эффектов, при этом у 20 % пациентов наблюдается длительная выживаемость без прогрессирования.

Монохимиотерапия

В качестве монохимиотерапии могут использоваться следующие препараты: цисплатин, карбоплатин, паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, доксорубицин, метотрексат, ифосфамид, циклофосфан, 5-фторурацил. Монохимиотерапия уступает по своей эффективности комбинированной терапии и используется в основном у больных с отягощенной сопутствующей патологией и общесоматическим состоянием ECOG=2-3. Наиболее адекватным подходом для этой группы пациентов при противопоказаниях к монохимиотерапии, является проведение поддерживающего лечения (симптоматическая терапия).

Комбинированная химиотерапия у больных без противопоказаний к цисплатину

Стандартными химиотерапевтическими комбинациями при метастатическом раке мочевого пузыря являются схемы MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин, карбоплатин) и GC (гемцитабин, цисплатин) (см. таблицу), которые способствуют увеличению медианы общей выживаемости больных до 14,8 и 13,8 мес. соответственно. Тем не менее, комбинация гемцитабин+цисплатин обладает меньшей токсичностью и лучшей переносимостью. При отсутствии противопоказаний к назначению цисплатина (клиренс креатинина <60 мл/мин, сердечно-сосудистая патология, статус ECOG>2), данный препарат не следует заменять на карбоплатин в химиотерапевтических комбинациях.

Высокодозный режим MVAC с поддержкой ГКСФ менее токсичен, а 2-летняя выживаемость несколько выше, чем при использовании стандартной схемы MVAC. Тем не менее, значимые отличия в медиане общей выживаемости между этими режимами отсутствуют. Распространенность опухолевого процесса влияет на

показатели отдаленной выживаемости. При поражении только регионарных или отдаленных лимфоузлов 5-летняя общая выживаемость достигает 20 %, тогда как при наличии висцеральных метастазов – не превышает 6 %.

Химиотерапия у больных с противопоказаниями к назначению цисплатина.

Проведение ХТ с включением цисплатина противопоказано более чем 50% больных, либо по причине тяжелого общего состояния (ECOG >2) и/или недостаточной функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин), либо из-за наличия у них сопутствующей патологии, препятствующей проведению гипергидратации [58, 59]. В рандомизированном исследовании II–III фазы, в котором сравнивали эффективность схем метотрексат/карбоплатин/винбластин (M-SAVI) и карбоплатин/гемцитабин (Carbo/Gem) у больных, имеющих противопоказания к назначению цисплатина, оба режима продемонстрировали сопоставимую противоопухолевую активность. При этом частота токсических осложнений 3-4 степени была существенно выше в группе пациентов получавших M-SAVI – 13% и 23%, соответственно.

Вторая линия химиотерапии

Данные по 2-й линии ХТ противоречивы, а прогностические факторы четко не определены. Частота объективных эффектов при использовании паклитаксела, доцетаксела, оксалиплатина, гемцитабина, ифосфамида и винфлунина варьирует от 5% до 20%.

К неблагоприятным прогностическим факторам, при проведении второй линии химиотерапии относят: общее состояние по шкале ECOG >1, уровень гемоглобина <10 г/дл, наличие метастазов в печени. При наличии всех 3-х неблагоприятных факторов прогноза медиана продолжительности жизни не превышает 2-х мес. Другим дополнительным факторам, имеющим прогностическое

значение при проведении второй линии химиотерапии, является эффективность первой линии терапии и время до прогрессирования болезни более 12 мес. после 1-ой линии. Соответственно, повторное назначение химиотерапии через 12 мес. после ранее достигнутого эффекта на предыдущей линии может быть оправданной тактикой лечения больных с благоприятными прогностическими характеристиками.

Винфлунин на сегодняшний день является единственным препаратом, который продемонстрировал свое преимущество над плацебо в рандомизированном исследовании 3 фазы, увеличив медиану безпрогрессивной и общей выживаемости с 1,5 до 3-х мес. и с 4 до 7 мес. соответственно в общей популяции больных.

Схемы химиотерапии:

Схема химиотерапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни
монотерапия	цисплатин	80-100 мг/м ²	в/в	1	21
монотерапия	карбоплатин	AUC*=6	в/в	1	21
монотерапия	гемцитабин	1200 мг/м ² /сут	в/в	1,8	21
монотерапия	паклитаксел	200 мг/м ²	в/в	1	21
монотерапия	доцетаксел	100 мг/ м ²	в/в	1	21
монотерапия (вторая линия)	Винфлунин	320 мг/м ²	в/в	1	1
CDDP+Gem	цисплатин гемцитабин	80-100 мг/м ² 1000 мг/м ² /сут	в/в в/в	1 1,8	21

MVAC	метотрексат	30 мг/м ²	в/в	1,15,22	28
	винбластин	3 мг /м ²	в/в	2,15,22	
	доксорубицин	30 мг/м ²	в/в	2	
	цисплатин	70 мг/м ²	в/в	2	
HD-MVAC (высокодозный)	метотрексат	30 мг/м ²	в/в	1	15
	винбластин	3 мг /м ²	в/в	2	
	доксорубицин	30 мг/м ²	в/в	2	
	цисплатин	70 мг/м ²	в/в	2	
	Г-КСФ	5 мкг/кг	п/к	3-7	
MCAVI	метотрексат	30 мг/м ²	в/в	1,15,22	28
	винбластин	3 мг /м ²	в/в	2,15,22	
	карбоплатин	AUC*= 4.5	в/в	1	
Carbo+Gem	карбоплатин	AUC*=5	в/в	1	21
	гемцитабин	1000 мг/м ²	в/в	1,8	

*AUC (area under the curve, «площадь под кривой») – фармакокинетический параметр, который рассчитывается по величине клиренса креатинина.