

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Коллектив авторов: Гладков О. А., Матвеев В. Б., Митин Тимур, Носов Д. А., Попов А. М.

DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–447–457

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, внутривезикулярная терапия

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование рака мочевого пузыря (РМП) по системе TNM и группировка по стадиям представлены в табл. 1 и 2. Классификация применима только для рака; папиллома исключается. Гистологическое или цитологическое подтверждение диагноза обязательно. Т — первичная опухоль. Индекс (т), добавленный к категории «Т», указывает на множественные опухоли. Индекс (is) может быть добавлен к любой категории «Т» для указания ассоциации с CIS. N — регионарные лимфатические узлы. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий, с включением лимфатических узлов вдоль подвздошных артерий. M — отдаленные метастазы.

Таблица 1. Классификация рака мочевого пузыря по системе TNM (8-е издание, 2017 г.)

Категории Т, N, M	Описание распространения опухоли
Ta	Неинвазивная папиллярная карцинома
Tis	Уротелиальная CIS: «плоская опухоль»
T1	Слизистая до Lamina propria (субэпителиальная соединительная ткань)
T2	Мышцы мочевого пузыря
• T2a	Поверхностный мышечный слой (внутренняя половина мышц)
• T2b	Глубокий мышечный слой (наружная половина мышц)
T3	Перивисцеральное распространение
• T3a	Микроскопическое
• T3b	Макроскопическое (экстрапузырная масса)

Цитирование: Гладков О. А., Матвеев В. Б., Митин Тимур, Носов Д. А., Попов А. М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 447–457

Категории Т, N, M	Описание распространения опухоли
T4	Предстательная железа, семенные пузырьки, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка
• T4a	Предстательная железа, семенные пузырьки, матка, влагалище
• T4b	Стенка таза, брюшная стенка
N1	Одиночный (перивезикальный, запирающий, внутренний и наружный подвздошный или крестцовый)
N2	Множественные (перивезикальный, запирающий, внутренний и наружный подвздошный или крестцовый)
N3	Общие подвздошные лимфоузлы
M1	Отдалённые метастазы

Степень дифференцировки опухоли:

GX — степень дифференцировки опухоли не может быть установлена;

G1 — высокодифференцированная опухоль;

G2 — умеренно дифференцированная опухоль;

G3 — низкодифференцированная/недифференцированная опухоль.

Таблица 2. Группировка рака мочевого пузыря по стадиям

Стадия	T	N	M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a, b	N0	M0
IIIA	T3a, b	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
IIIB	T1-T4a	N2, N3	M0
IVA	T4b	Любое N	M0
	Любое	Любое N	M1a
IVB	Любое	Любое N	M1b

2. МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (TA, T1 И CIS)

2.1. Диагностика

- **Сбор анамнеза: наличие гематурии**
- **Общий анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов**

- **Биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня ЩФ**
- **Общий анализ мочи**
- **В/в урография**
- **УЗИ органов брюшной полости, малого таза**
- **Цистоскопия**
- **ТУР мочевого пузыря.**

Диагноз устанавливается на основании данных морфологического исследования биоптата, полученного в ходе ТУР. В гистологическом заключении указываются морфологический подтип опухоли, глубина инвазии, степень злокачественности опухоли по шкале ВОЗ 2004 г. Важно полное и правильное выполнение ТУР. В гистологическом материале обязательно должен присутствовать подлежащий мышечный слой. Его отсутствие свидетельствует о невозможности точного определения стадии заболевания.

2.2. Лечение

Адьювантная лекарственная терапия проводится в дополнение к ТУР и позволяет снизить риск рецидива болезни. План адьювантной лекарственной терапии основывается на принадлежности опухоли к одной из групп риска (табл. 3).

Таблица 3. Группы риска при раке мочевого пузыря

Группы риска	Характеристики опухоли
Низкий	Первичная солитарная опухоль Ta, G1 ¹ (папиллярно-уротелиальная неоплазия с низким злокачественным потенциалом (pUNLMP), папиллярно-уротелиальная карцинома низкой степени (LG)), <3 см, без CIS
Промежуточный	Все опухоли, не попадающие в категории низкого и высокого риска
Высокий	Наличие любого из следующих факторов: <ul style="list-style-type: none"> • T1 • G3² • CIS • множественные и рецидивные опухоли >3 см, Ta G1G2 (все состояния должны быть представлены в этом пункте)

¹ Комбинация G1 и G2;

² Комбинация некоторых G2 и всех G3.

Однократное внутривезикулярное введение химиопрепарата проводится у больных с низким риском рецидива и, по данным мета-анализов, позволяет снизить риск рецидива на 11,7–13%. В качестве противоопухолевого средства для этой цели предпочтительно использовать митомицин С в дозе 40 мг.

Адьювантная внутривезикулярная терапия вакциной BCG показана больным промежуточного и высокого риска, что позволяет снизить риск рецидива болезни на 44% по сравнению с ТУР без адьювантной лекарственной терапии (рис. 1).

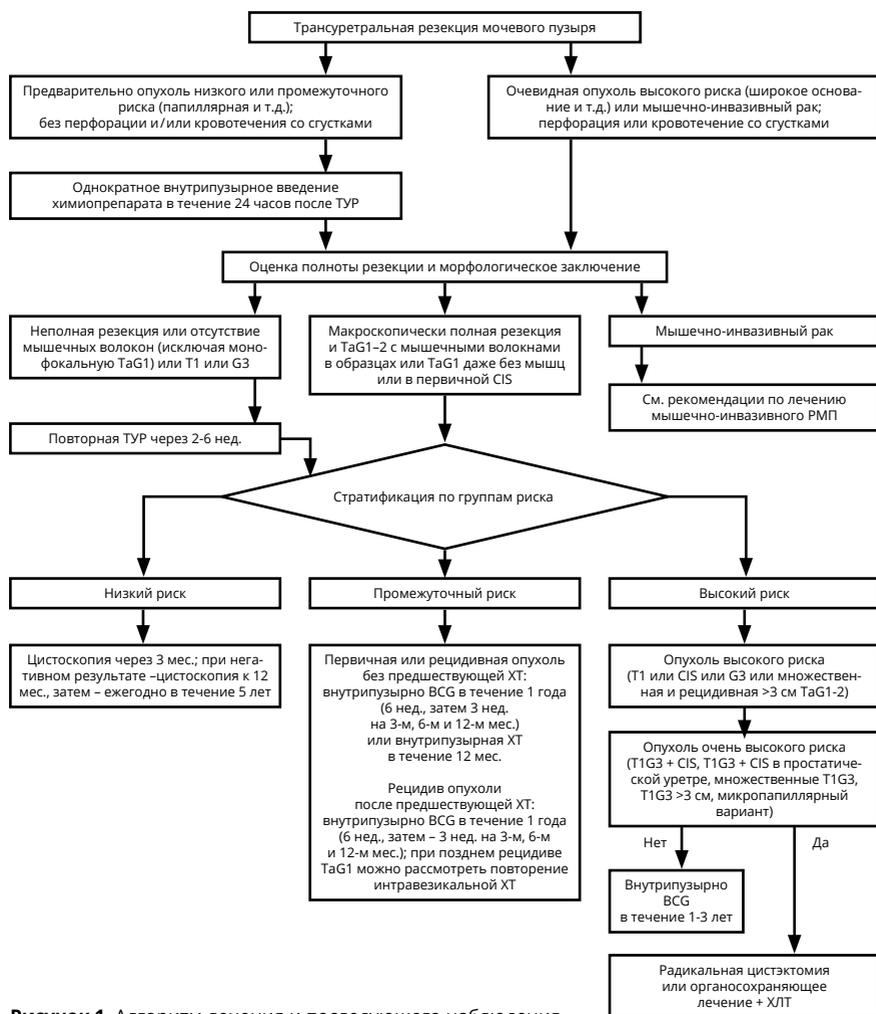


Рисунок 1. Алгоритм лечения и последующего наблюдения больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря.

Оптимальным режимом внутрипузырного введения вакцины BCG являются 6 еженедельных инстилляций с последующим переходом на поддерживающую терапию:

- при промежуточном риске рецидива: 3 еженедельных введения препарата на 3-ем, 6-ом и 12-ом месяцах;
- при высоком риске рецидива: 3 еженедельных введения препарата на 3-ем, 6-ом, 12-ом, 18-ом, 24-ом, 30-ом и 36-ом месяцах.

2.3. Наблюдение

Наблюдение после лечения имеет целью раннюю диагностику рецидива и различается в зависимости от степени риска рецидива:

- низкий риск рецидива: **в первый год после ТУР — цистоскопия через 3 и 12 мес., далее — ежегодно в течение 5 лет, затем — по клиническим показаниям;**
- умеренный риск рецидива: **в первый год после ТУР — цистоскопия через 3, 6 и 12 мес., во второй год — каждые 6 мес., далее — ежегодно в течение 5 лет, затем — по клиническим показаниям;**
- высокий риск рецидива: **в первый год после ТУР — цистоскопия через 3, 6 и 12 мес., ретроградная пиелография — через 12 мес., во второй год — цистоскопия каждые 6 мес., далее — ежегодно в течение 5 лет, затем — по клиническим показаниям, ретроградная пиелография — каждые 12–14 мес. в течение 10 лет.**

3. МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫЙ ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (T2-T4a, N0, M0)

3.1. Диагностика

- Сбор анамнеза
- Общий анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов
- Биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня ЩФ
- Общий анализ мочи
- В/в урография
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза;
- КТ/МРТ органов брюшной полости, малого таза с в/в контрастированием (лимфатические узлы малого таза > 8 мм и абдоминальные узлы > 10 мм при измерении наименьшего диаметра следует относить к патологически увеличенным)
- R-графия органов грудной клетки;
- КТ органов грудной клетки
- Цистоскопия
- ТУР мочевого пузыря
- Скintiграфия костей и МРТ головного мозга выполняются при наличии симптомов, указывающих на возможное наличие опухолевых очагов в этих органах
- Рутинное использование ПЭТ-КТ не рекомендуется.

КТ и МРТ могут быть использованы для оценки локальной инвазии, но не позволяют точно установить микроскопическую инвазию перивезикальной жировой клетчатки (T2 или T3a). Главной целью КТ или МРТ является диагностика болезни в стадии T3b или выше. МРТ исследование обладает более

высоким контрастным разрешением для мягких тканей, чем КТ. Точность МРТ при стадировании первичной опухоли выше на 10–33%, чем КТ.

3.2. Лечение

3.2.1. Общие принципы лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Радикальная цистэктомия с тазовой лимфодиссекцией в сочетании или без неоадьювантной ХТ либо органосохраняющий подход с сочетанной ХЛТ считаются стандартными альтернативными вариантами лечения при T2–4aN0M0.

Радикальная цистэктомия и облучение мочевого пузыря с сочетанной ХТ обеспечивает 5-летнюю выживаемость около 50%. Роль адьювантной ХТ не доказана, однако адьювантная ХТ может использоваться после радикальной цистэктомии при pT3-T4 или pN+, а также после органосохраняющего лечения с сочетанной ХЛТ. Роль адьювантной ЛТ после радикальной цистэктомии не доказана.

Неоадьювантная ХТ (перед радикальной цистэктомией) улучшает 5-летнюю выживаемость на 5–8% в абсолютном исчислении и снижает риск смерти на 16%. Данные комбинированных исследований показывают, что наилучшие результаты достигаются в подгруппе пациентов с T2b-T3b. Оптимальным следует считать проведение 3–4 циклов ХТ с использованием платиносодержащих схем (MVAC, CG) при сохранной функции почек (клиренс креатинина > 60 мл/мин.) и общем удовлетворительном состоянии (табл. 4). Рекомендуемые режимы нео- и адьювантной ХТ РМП представлены в табл. 4.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы нео- и адьювантной химиотерапии рака мочевого пузыря

Название	Режим введения химиопрепаратов
CG	Цисплатин 80–100 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
MVAC	Метотрекат 30 мг/м ² в/в в 1-й, 15-й и 22-й дни + винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й, 15-й и 22-й дни + доксорубицин 30 мг/м ² в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день каждые 4 нед.
MVAC (высокие дозы)	Метотрекат 30 мг/м ² в/в в 1-й день + винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й день + доксорубицин 30 мг/м ² в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день + филграстим 5 мкг/кг п/к в 4–10-й дни каждые 2 нед.

Органосохраняющий подход на базе ЛТ малого таза является международно принятой альтернативой радикальной цистэктомии. Поскольку после органосохраняющего лечения вероятность местного рецидива достигает 30%, пациенты должны наблюдаться каждые 2–3 мес. с выполнением цистоскопии и радикальной цистэктомии в случае рецидива мышечно-инвазивного РМП. При таком подходе органосохраняющее лечение не должно увеличить риск смертности от РМП. Для наибольшей эффективности органосохраняющее лечение включает максимальную ТУР (резекция сквозь уровень мышцы до жирового покроя и мак-

симальная резекция всей видимой опухоли) с последующей сочетанной ХЛТ либо ЛТ с использованием модификаторов гипоксии (карбоген/никотинамид).

Таблица 5. Рекомендуемые режимы одновременной химиолучевой терапии рака мочевого пузыря

Режим химиотерапии	Режим лучевой терапии
5-фторурацил 500 мг/м ² /сут. в/в в 1–5-й и 16–20-й дни + митомоцинС 12 мг/м ² в/в в 1-й день	СОД 55 Гр (20 фракций) или 64 Гр (32 фракции)
Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й, 15-й, 29-й дни	СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), 6 нед.
Цисплатин 40 мг/м ² в/в еженедельно, 6 введений	СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), 6 нед.
Гемцитабин 27 мг/м ² в/в в 1-й и 4-й дни каждой недели (интервал не менее 72 часов)	СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), более 4 нед.
Паклитаксел 50 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + цисплатин 15 мг/м ² в/в в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни	ЛТ два раза в день, СОД 64,3 Гр
Цисплатин 15 мг/м ² в/в в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни + 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни	ЛТ два раза в день, СОД 64,3 Гр

Замена цисплатина на карбоплатин не рекомендуется из-за отсутствия доказательств равной эффективности.

Режим модификации гипоксии при одновременной ЛТ РМП: карбоген (2% СО₂ и 98% О₂) со скоростью 15 л/мин., начинается за 5 мин до ЛТ и продолжается в течение ЛТ. Никотинамид назначается в дозе 60 мг/кг перорально за 1,5–2 часа до фракции ЛТ. У пациентов, имеющих токсические реакции (тошнота, головные боли), доза никотинамида может быть редуцирована до 40 мг/кг или введение препарата может быть прекращено.

3.3. Наблюдение

Наблюдение после лечения имеет целью раннюю диагностику рецидива и способствует выявлению больных, которым могут быть выполнены «спасительные» варианты терапии.

3.3.1. После радикальной цистэктомии

Клинический осмотр, общий и биохимический анализы крови; КТ органов брюшной полости, малого таза должны проводиться через 3 и 12 мес. в течение 1 года, далее — в течение 5 лет ежегодно, в последующие 5 лет показано **ежегодное УЗИ почек.**

3.3.2. Для пациентов после органосохраняющего лечения

Клинический осмотр, общий и биохимический анализы крови, цистоскопия; КТ органов брюшной полости, малого таза должны проводиться каждые 3 мес. в течение 1 года, далее — в течение 5 лет ежегодно (**цистоскопия — каждые 6 мес.**), в последующие 5 лет показано **ежегодное УЗИ почек.**

4. МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЁННЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (T4b N0 M0 ИЛИ T1–4b N+ M0)

При РМП стадий T1–4bN+M0 или T4bN0 выполнение первичной радикальной цистэктомии не рекомендуется. Стандартным является проведение ХТ или сочетанной ХЛТ. Рекомендуемые режимы ХЛТ представлены в табл. 5.

5. МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

5.1. Лечение

Лечение диссеминированной болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение её продолжительности. Основным методом является лекарственная терапия. Выбор варианта лечения определяется общим состоянием пациента и выделительной функции почек (рис. 2).

Платиносодержащая комбинированная ХТ (MVAC, цисплатин + гемцитабин) является стандартной и способствует увеличению продолжительности жизни больных до 14,8 и 13,8 мес. соответственно. Более низкая токсичность комбинации «цисплатин + гемцитабин» способствует более частому применению её в качестве стандартного режима. Высокодозный MVAC с использованием Г-КСФ обеспечивает большую плотность дозы, менее токсичен, чем стандартный MVAC, и обеспечивает большую частоту полных ответов и 2-летнюю выживаемость.

Интенсификация лечения за счёт добавления паклитаксела к цисплатину и гемцитабину не привела к значимому улучшению общей выживаемости. Однако частота общего ответа опухоли на лечение была выше на 12% в группе трёхкомпонентного режима в сравнении со стандартной комбинацией.

Карбоплатин-содержащая ХТ не является эквивалентной комбинациям на основе цисплатина и не должна рассматриваться в качестве замены или стандарта (исключение может быть сделано для отдельных клинических ситуаций, при которых лечение цисплатином противопоказано). Несколько исследований II фазы, посвящённых сравнению карбоплатина и цисплатина, указывают на более низкую эффективность режимов с карбоплатином. Более 50% пациентов с уротелиальным раком не подлежат цисплатин-содержащей ХТ. Причинами отказа от использования цисплатина являются состояние по шкале ECOG >1 балла, клиренс креатинина <60 мл/мин., потеря слуха и периферическая нейропатия >2 ст., СН III класса по NYHA. При противопоказаниях к введению цисплатина могут быть использованы комбинации на основе карбоплатина либо монотерапия гемцитабином или таксанами.

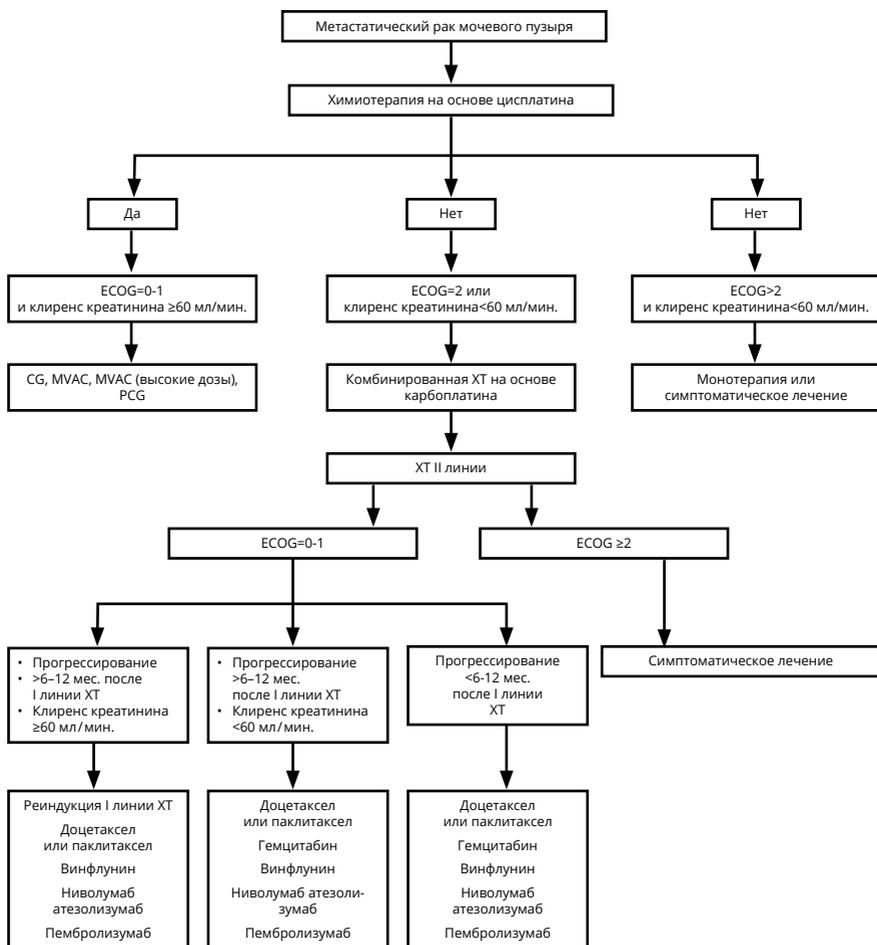


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов метастатическим раком мочевого пузыря.

Во II линии приемлемой стратегией может быть повторное назначение ХТ на основе цисплатина у ранее чувствительных к препаратам платины пациентов, если прогрессия наблюдается спустя 6–12 мес. после I линии цисплатин-содержащей ХТ. Возможно повторное использование гемцитабина, в том числе комбинации «паклитаксел + гемцитабин». Рекомендуемые режимы ХТ метастатического РМП представлены в табл. 6.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы химиотерапии метастатического рака мочевого пузыря
 Название Режим введения химиопрепаратов

CG	Цисплатин 80–100 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
CarboG	Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
MVAC	Метотрексат 30 мг/м ² в/в в 1-й, 15-й и 22-й дни + винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й, 15-й и 22-й дни + доксорубин 30 мг/м ² в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день каждые 4 нед.
MVAC (высокие дозы)	Метотрексат 30 мг/м ² в/в в 1-й день + винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й день + доксорубин 30 мг/м ² в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день + филграстим 5 мкг/кг п/к в 4–10-й дни каждые 2 нед.
PCG	Паклитаксел 70 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
GP	Гемцитабин 2500 мг/м ² /сут. в/в в 1-й день + паклитаксел 150 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 2 нед.
Винфлунин	280–320 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Ниволумаб	3 мг/кг в/в в 1-й день каждые 2 нед.
Атезолизумаб	1200 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Пембролизумаб ¹	200 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед.

¹ Решение должно приниматься только на консилиуме или врачебной комиссии (с соответствующей записью в медицинской документации) при наличии строгих показаний (отсутствуют или исчерпаны альтернативные варианты лечения) с указанием, что рекомендуемый метод лечения, согласно данным литературы, обладает значимой ожидаемой эффективностью и включён в клинические рекомендации других онкологических сообществ.

В качестве II линии ХТ при резистентности к платиносодержащим комбинациям больным с благоприятными прогностическими характеристиками (состояние по шкале ECOG <2 баллов, гемоглобин >10 г/дл, отсутствие метастазов в печени) возможно назначение винфлунина в дозе 280–320 мг/м² 1 раз в 3 нед. В рандомизированном исследовании назначение данного препарата в качестве II линии терапии больным метастатическим РМП увеличивало медиану продолжительности жизни на 2,5 мес. в сравнении с оптимальной поддерживающей терапией.

В нерандомизированных исследованиях II фазы продемонстрирована эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек: ниволумаба 3 мг/кг в/в 1 раз в 14 дней и атезолизумаба 1200 мг в/в 1 раз в 21 день. Объективный ответ наблюдался у 15–19% больных. Увеличение медианы продолжительности жизни на 3 мес. в сравнении с ХТ по выбору врача в исследовании III фазы было получено в настоящее время только при использовании пембролизумаба 1 200 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед.

ЛТ с паллиативной целью может использоваться для уменьшения симптомов, ассоциированных с опухолевым процессом.

5.2. Наблюдение в процессе лечения. Оценка эффекта

Наблюдение в процессе лечения проводится с целью оценки эффективности и токсичности и включает периодический осмотр и оценку различных симптомов, лабораторных данных и результатов инструментального обследования. Оценка эффекта рекомендуется проводить после каждых 2-3 циклов ХТ с помощью данных общего осмотра, выяснения жалоб и результатов инструментальных методов обследования, выявивших патологию на этапе первоначальной диагностики. Результаты обследования оцениваются с использованием критериев RECIST 1.1.