



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ  
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва  
2010**

# Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при инвазивном раке мочевого пузыря

J. Bellmunt<sup>1</sup>, A. Orsola<sup>2</sup>, X. Maldonado<sup>3</sup> & V. Kataja<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, University Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, Spain;

<sup>2</sup>Department of Urology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain;

<sup>3</sup>Department of Radiation Oncology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain;

<sup>4</sup>Department of Oncology, Vaasa Central Hospital, Vaasa, Finland and Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland

## Заболеваемость

- В среднем заболеваемость раком мочевого пузыря в Европе составляет 19,5, а смертность — 7,9 случаев на 100 тыс. человек в год. У 70% больных рак мочевого пузыря диагностируется в возрасте старше 65 лет.

## Диагноз

- Морфологический диагноз устанавливается в соответствии с классификацией ВОЗ на основании данных биопсии, полученной с помощью трансуретральной (ТУР) резекции первичной опухоли (таблица №1).
- Также в соответствии с последними критериями ВОЗ опухоли должны классифицироваться как высоко- и низкодифференцированные опухоли, но могут подразделяться и согласно классификации 1973 года на высокодифференцированные, умереннодифференцированные и низкодифференцированные опухоли мочевого пузыря. В 90% случаев диагностируется переходно-клеточный рак мочевого пузыря.

Таблица №.1 ВОЗ/МОУП 1998 консенсус ВОЗ, 2004

Уротелиальная папиллома
Папиллярная уротелиальная неоплазма с низким злокачественным потенциалом
Низкодифференцированная уротелиальная карцинома
Высокодифференцированная уротелиальная карцинома

ВОЗ — всемирная организация здравоохранения; МОУП — международное общество урологической патологии.

## Стадирование и факторы риска

- Должны быть представлены полный анамнез, физикальное обследование, общий анализ крови, уровень креатинина в сыворотке крови, рентгенография органов грудной клетки, КТ-исследование органов брюшной полости и малого таза, цитологическое исследование мочи.
- Дополнительные диагностические тесты (сканирование костей скелета) проводятся, при наличии клинических показаний.
- Стандартным является проведение цистоскопии, ТУР с биопсией, бимануального осмотра под анестезией с определением количества и размеров образования и наличия экстравезикального распространения или инвазии окружающих органов.

- Оптимальным считается отправка патоморфологу образцов опухоли, взятых у ее основания и по краям, чтобы в них обязательно присутствовали собственная пластинка и мышечная оболочка, которые помогают в точной постановке диагноза.
- Также, при локализации опухоли в области треугольника или шейки мочевого пузыря или при отсутствии опухоли мочевого пузыря, биопсии должны быть взяты из простатической части уретры и данная процедура выполняется для цитологического подтверждения, так как опухоль может быть расположена в уретелии, выстилающем простатическую часть мочеиспускательного канала или протоки.
- Стадирование рака мочевого пузыря базируется на результатах морфологического исследования, включающего в себя гистологический вариант рака, степень дифференцировки и глубины инвазии.
- Стратификация риска должна использоваться для неинвазивного рака мочевого пузыря в соответствии с размером, степенью дифференцировки и наличием в анамнезе опухоли (таблица №2а).
- Стадирование инвазивного рака мочевого пузыря проводится в соответствии с классификацией TNM, на основании которой больные распределяются в следующие группы риска (таблица №2b).

**Таблица №2а. Классификация групп риска неинвазивного рака мочевого пузыря**

<b>Группа низкого риска</b>	Первичная, низкодифференцированная, опухоль < 3 см
<b>Группа промежуточного риска</b>	Низкодифференцированная, рецидивирующая, множественная или опухоль >3 см
<b>Группа высокого риска</b>	Любая высокодифференцированная неинвазивная опухоль или карцинома in situ

**Таблица №2b. Стадирование инвазивного рака мочевого пузыря**

<b>Стадия I</b>	T1	N0	M0
<b>Стадия II</b>	T2a-б	N0	M0
<b>Стадия III</b>	T3a-T4a	N0	M0
<b>Стадия IV</b>	T4б	N0	M0
	Любая T	N 1-3	M0
	Любая T	Любая N	M1

### **Лечение неинвазивного рака мочевого пузыря (I стадия)**

- Трансуретральная резекция (ТУР) является методом выбора у больных с начальной стадией болезни. ТУР должна сопровождаться в последующем однократным введением химиопрепаратов при низком риске рецидива, многократным — при промежуточном прогнозе и введением бацилл Кальметта-Герена (БЦЖ-вакцина) при высоком риске рецидива.
- Повторная ТУР является разумным выбором в группе высокого риска либо до начала внутрипузырной терапии [II, B], либо после ее окончания [III, B].
- В случае карциномы *in situ* или безуспешной вакцинотерапией высокодифференцированной T1 опухоли пациентам выполняется цистэктомия в связи с высоким риском прогрессирования болезни [III, B].

## **Лечение инвазивного рака мочевого пузыря (II и III стадии)**

- Радикальная цистэктомия с выполнением расширенной лимфодиссекции является стандартом лечения.
- Расширенная лимфаденэктомия показала преимущество и может являться лечебной у пациентов с метастазами или микрометастазами в нескольких лимфоузлах.
- Реконструкция может быть выполнена либо в подвздошном канале, либо перемещением мочевого пузыря, в зависимости от характеристик опухоли и желания пациента.
- Дистанционная лучевая терапия может рассматриваться в качестве лечебного мероприятия только в случае, если пациенту невозможно выполнить цистэктомию или органосохраняющую операцию.
- Результаты двух рандомизированных исследований и мета-анализа поддерживают использование неоадьювантной химиотерапии перед цистэктомией у больных T2-T3 стадией. Неоадьювантная химиотерапия комбинациями на основе платиновых производных перед радикальной цистэктомией или лучевой терапией способствует улучшению показателей выживаемости [I,A].
- Данные о целесообразности проведения адьювантной химиотерапии по-прежнему противоречивы. Адьювантная химиотерапия не может быть рекомендована для рутинного использования в клинической практике. Однако, данные, основанные на ретроспективном анализе, демонстрируют некоторое преимущество в проведении адьювантной химиотерапии у пациентов с «положительными» лимфоузлами, это дополнительное лечение может быть рассмотрено в данном контексте.
- Органосохраняющие подходы с выполнением полной ТУР и одновременной химиолучевой терапией, или дистанционная лучевая терапия в полных дозах являются обоснованной альтернативой для пациентов, не подлежащих хирургическому лечению или отказывающихся от цистэктомии [II,A].
- Одновременное применение цисплатина и лучевой терапии является наиболее распространенным химиолучевым методом.
- В случае отсутствия остаточной опухоли после обследования малого таза и биопсии (pT0), в дополнение к хирургическому методу лечения рекомендуется облучение.
- При проведении контрольной цистоскопии до 70% пациентов являются здоровыми (т.е. у них отсутствует опухоль). Однако в дальнейшем у 1/4 больных развивается новое поражение, требующее дополнительного лечения.
- Идеальным пациентом для выполнения органосохраняющей операции является пациент со стадией T2, размером <5 см, без карциномы in situ, pT0 после повторной ТУР мочевого пузыря, с отсутствием гидронефроза, в хорошем соматическом статусе, с хорошим объемом и функцией мочевого пузыря [II, A]. В обоих случаях рекомендуется ТУР для того, чтобы обеспечить ответ и рестадировать опухоль.

## **Лечение метастатического рака мочевого пузыря (IV стадия)**

- Платиносодержащая комбинированная химиотерапия (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин или гемцитабин + цисплатин) увеличивает продолжительность жизни больных [I,A].
- Добавление третьего препарата (паклитаксел) к гемцитабину и цисплатину продемонстрировало преимущество только в той подгруппе пациентов, у которых мочевой пузырь являлся первичным местом возникновения болезни и должен рассматриваться в качестве исследуемого. У пациентов, которым невозможно проведение химиотерапии, основанной на цисплатине, могут быть использованы комбинации на основе карбоплатина либо применение такса-

нов или гемцитабина в монорежиме. У пациентов со статусом ECOG 2 и плохой функцией почек польза от проведения химиотерапии ограничена, и такие пациенты нуждаются в выработке новых стратегий лечения.

- Отдельные больные с T4b и/или N1 стадией могут являться кандидатами для выполнения цистэктомии и лимфодиссекции или лучевой терапии после предшествующей системной химиотерапии.
- Роль антиангиогенных препаратов в качестве первой и второй линий терапии продолжает изучаться в клинических исследованиях. Винфлюнин появился в качестве альтернативы использования во второй линии у пациентов при прогрессировании болезни после первой линии терапии на основе платины [I, B], обеспечивая увеличение выживаемости у данной категории больных.
- Лучевая терапия с паллиативной целью может использоваться для уменьшения симптомов, ассоциированных с опухолевым процессом. Определяется роль консолидирующей лучевой терапии после проведения химиотерапии у пациентов с локорегионарными рецидивами.

## Оценка эффективности

- Оценка эффективности лечения с проведением повторной цистоскопии и цитологическим исследованием является обязательной процедурой у больных после БЦЖ терапии и органосохраняющего лечения. Рекомендуется оценка эффективности в процессе проведения химиотерапии с выполнением изначальных радиологических исследований.

## Наблюдение

- Для пациентов, получавших дистанционную лучевую терапию, цистоскопия и цитологическое исследование мочи должны проводиться каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и далее каждые 6 месяцев. После цистэктомии клинический контроль должен осуществляться каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и в последующем каждые 6 месяцев в течение 5 лет.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al. *World Health Organization Classification of Tumors. Tumors of the Urinary System and Genital Organs. Pathology and Genetics*. Lyon: IARC Press, 2004.
2. Epstein JI. The new World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) classification for TA, T1 bladder tumors: is it an improvement? *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47: 83–89.
3. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R et al. *EAU guidelines on non-muscleinvasive urothelial carcinoma of the bladder*. *Eur Urol* 2008; 54: 303–314.
4. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006; 175: 1641–1644.
5. Orsola A, Cecchini L, Raventos CX et al. Risk factors for positive findings in patients with high-grade T1 bladder cancer treated with transurethral resection of bladder tumour (TUR) and bacille Calmette-Guerin therapy and the decision for a repeat TUR. *BJU Int* 2009; 205: 202–207.
6. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005; 66: 90–107.
7. Turner WH, Markwalder R, Perrig S et al. Meticulous pelvic lymphadenectomy in surgical treatment of the invasive bladder cancer: an option or a must? *Eur Urol* 1998; 33 (Suppl 4): 21–22.
8. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 55: 826–835.
9. Gospodarowicz MK, Blandy JP. *Radiation therapy for organ-conservation for invasive bladder carcinoma*. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000.
10. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; CD005246.
11. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Metaanalysis Collaboration. *Eur Urol* 2005; 48: 189–201.
12. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD006018.

13. Bellmunt J, Hautmann RE. Open to debate. The motion: perioperative chemotherapy in muscle invasive bladder cancer improves survival. *Eur Urol* 2008; 54: 1192–1197.
14. Solsona E, Climent MA, Iborra I et al. Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long-term follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy. *Eur Urol* 2008; 55: 911–919.
15. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS et al. Selective bladder preservation by trimodality therapy for patients with muscularis propria-invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates—the Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group experiences. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 36–41.
16. Herr HW. Outcome of patients who refuse cystectomy after receiving neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2008; 54: 126–132.
17. Bellmunt J, de Wit R, Albiol S et al. New drugs and new approaches in metastatic bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47: 195–206.
18. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG) and gemcitabine/cisplatin (GC) in patients with locally advanced (LA) or metastatic (M) urothelial cancer without prior systemic therapy. EORTC30987/Intergroup Study. ASCO Annual Meeting Proceedings part I. *J Clin Oncol* 2007.
19. De Santis M, Bellmunt J, Mead G et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer unfit for cisplatin-based chemotherapy: phase II—results of EORTC Study 30986. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5634–5639.
20. Schultz PK, Herr HW, Zhang ZF et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow-up. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1394–1401.
21. Fossa SD, Sternberg C, Scher HI et al. Survival of patients with advanced urothelial cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *Br J Cancer* 1996; 74: 1655–1659.
22. Bellmunt J, Maroto P, Mellado B et al. Phase II study of sunitinib as first line treatment in patients with advanced urothelial cancer ineligible for cisplatin-based chemotherapy. ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2008 (Abstr 291).
23. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454–4461.
24. Maldonado J, Bellmunt J, Reyes V et al. Improvement in locoregional control rate adding radiotherapy in combination with chemotherapy in the handling of relapsed or incompletely resected transitional bladder cancer. *Radiother Oncol* 2004: 459.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2002 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: Д. А. Чекини