

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

**Коллектив авторов:** Гладков О.А., Матвеев В.Б., Митин Т. (США), Носов Д.А., Попов А.М.

**DOI:** 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-411-420

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

## I. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

**Таблица 1. Классификация рака мочевого пузыря по системе TNM (7-е издание, 2010 г.)**

| Категории T, N, M | Описание распространения опухоли                                     |
|-------------------|--|
| Ta                | Неинвазивная папиллома   |
| Tis               | CIS: «плоская опухоль»   |
| T1                | Субэпителиальная соединительная ткань                                |
| T2                | Мышцы мочевого пузыря  |
| - T2a             | Внутренняя половина мышц мочевого пузыря                             |
| - T2b             | Наружная половина мышц мочевого пузыря                               |
| T3                | Распространение за мышцы мочевого пузыря                             |
| - T3a             | Микроскопическое   |
| - T3b             | Макроскопическое (экстрапузырная масса)                              |
| T4                | Предстательная железа, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка |
| - T4a             | Предстательная железа, матка, влагалище                              |
| - T4b             | Стенка таза, брюшная стенка  |
| N1                | Одиночный  |
| N2                | Множественные  |
| N3                | Общие подвздошные лимфоузлы  |
| M1                | Наличие отдаленных метастазов  |

Стадирование рака мочевого пузыря (PMГП) 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.

**T** – первичная опухоль. Индекс (t), добавленный к категории «T», указывает на множественные опухоли. Индекс (is) может быть добавлен к любой категории «T» для указания ассоциации с CIS.

**N** – регионарные лимфатические узлы. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифур-

кации общих подвздошных артерий, с включением лимфатических узлов вдоль подвздошных артерий

M – отдаленные метастазы.

Степень дифференцировки опухоли:

GX – степень дифференцировки опухоли не может быть установлена;

G1 – высокодифференцированная опухоль;

G2 – умеренно дифференцированная опухоль;

G3–4 – 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 |
| III    | T3a, b | N0         | M0 |
|        | T4a    | N0         | M0 |
| IV     | T4b    | N0         | M0 |
|        | Любое  | N1, N2, N3 | M0 |
|        | Любое  | Любое      | M1 |

## 2. МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (T1A, T1 И CIS)

### 2.1. Диагностика

- **Сбор анамнеза: наличие гематурии**
- **Общий анализ крови с подсчетом 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-биопсии. 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 будет свидетельствовать 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**

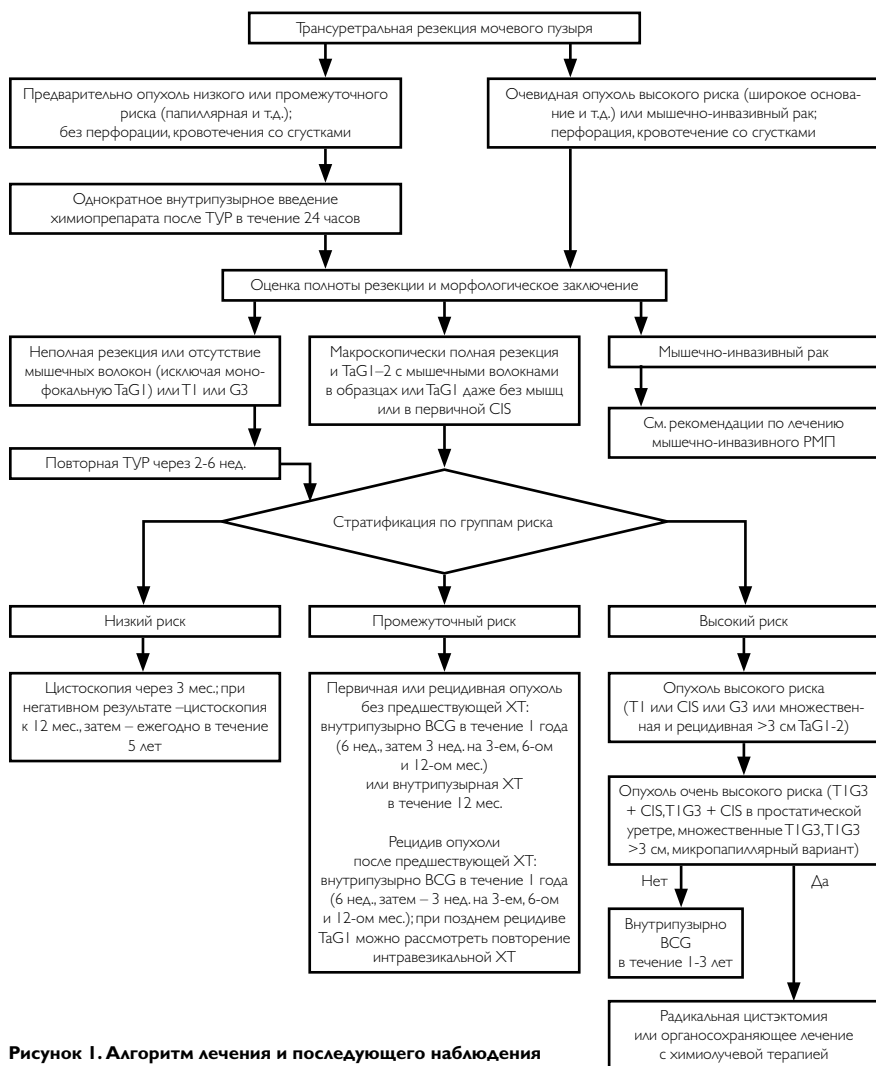
| Группы риска  | Характеристики опухоли  |
|---------------|---|
| Низкий        | Первичная солитарная опухоль T <sub>a</sub> , G1 <sup>1</sup> [папиллярно-уротелиальная неоплазия с низким злокачественным потенциалом (pUNLMP), папиллярно-уротелиальная карцинома низкой степени (LG)], <3 см, без CIS  |
| Промежуточный | Все опухоли, не попадающие в категории низкого и высокого риска   |
| Высокий       | Наличие любого из следующих факторов: <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1</li> <li>• G3<sup>2</sup></li> <li>• CIS</li> <li>• множественные и рецидивные опухоли &gt;3 см, T<sub>a</sub> G1G2 (все состояния должны быть представлены в этом пункте)</li> </ul> |

<sup>1</sup> Комбинация G1 и G2;

<sup>2</sup> Комбинация некоторых G2 и всех G3.

Однократное внутрипузырное 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.

Дополнительная адьювантная внутрипузырная 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-инвазивным 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 развития 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 РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (T2-T4B, N1-3, M0)

### 3.1. Диагностика

- **Сбор анамнеза**
- **Общий анализ крови с подсчетом 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**
- Сцинтиграфия 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 (Т2 или Т3а). Главной целью КТ или МРТ является диагностика болезни в стадии Т3b 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 считается стандартным подходом к лечению этой категории больных и традиционно проводится при T2-4aN0M0. Однако при выполнении только хирургического лечения 5-летняя выживаемость составляет около 50%.

Роль адьювантной ЛТ неоднозначна. Ограниченное количество исследований с низким уровнем доказательности поддерживают использование адьювантной ЛТ для уменьшения локальных рецидивов после радикальных цистэктомий.

Неоадьювантная ХТ улучшает 5-летнюю выживаемость на 5–8% в абсолютном исчислении и на 16% снижает риск смерти. 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). Данные о целесообразности проведения адьювантной ХТ по-прежнему противоречивы, так как соответствующие клинические исследования с высоким уровнем доказательности, подтверждающие ее эффективность, отсутствуют. 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                     | <b>Цисплатин</b> 80–100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>гемцитабин</b> 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.  |
| MVAC                   | <b>Метотрексат</b> 30 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 15-й и 22-й дни + <b>винбластин</b> 3 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й, 15-й и 22-й дни + <b>доксорубицин</b> 30 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + <b>цисплатин</b> 70 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день каждые 4 нед.                    |
| MVAC<br>(высокие дозы) | <b>Метотрексат</b> 30 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>винбластин</b> 3 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + <b>доксорубицин</b> 30 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + <b>цисплатин</b> 70 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + Г-КСФ (филграстим) 5 мкг/кг в 4–10-й дни каждые 2 нед. |

Органосохраняющие подходы с выполнением полной ТУР или радикальной резекции с последующей химиолучевой терапией (тримодальный подход) либо

дистанционной ЛТ являются обоснованной альтернативой для пациентов, не подлежащих радикальному хирургическому лечению или отказывающихся от цистэктомии.

При РМП стадий T1-3N+M0 не рекомендуется выполнение первичной радикальной цистэктомии. Стандартным является проведение ХТ. В отдельных случаях при достижении выраженного эффекта в результате ХТ возможно проведение ЛТ, химиолучевой терапии или цистэктомия. При стадии T4b возможно проведение конкурентной химиолучевой терапии. Рекомендуемые режимы химиолучевой терапии представлены в табл. 5.

**Таблица 5. Рекомендуемые режимы одновременной химиолучевой терапии рака мочевого пузыря**

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

Замена цисплатина на карбоплатин не рекомендуется из-за отсутствия доказанной эффективности

### 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. МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

### 4.1. Лечение

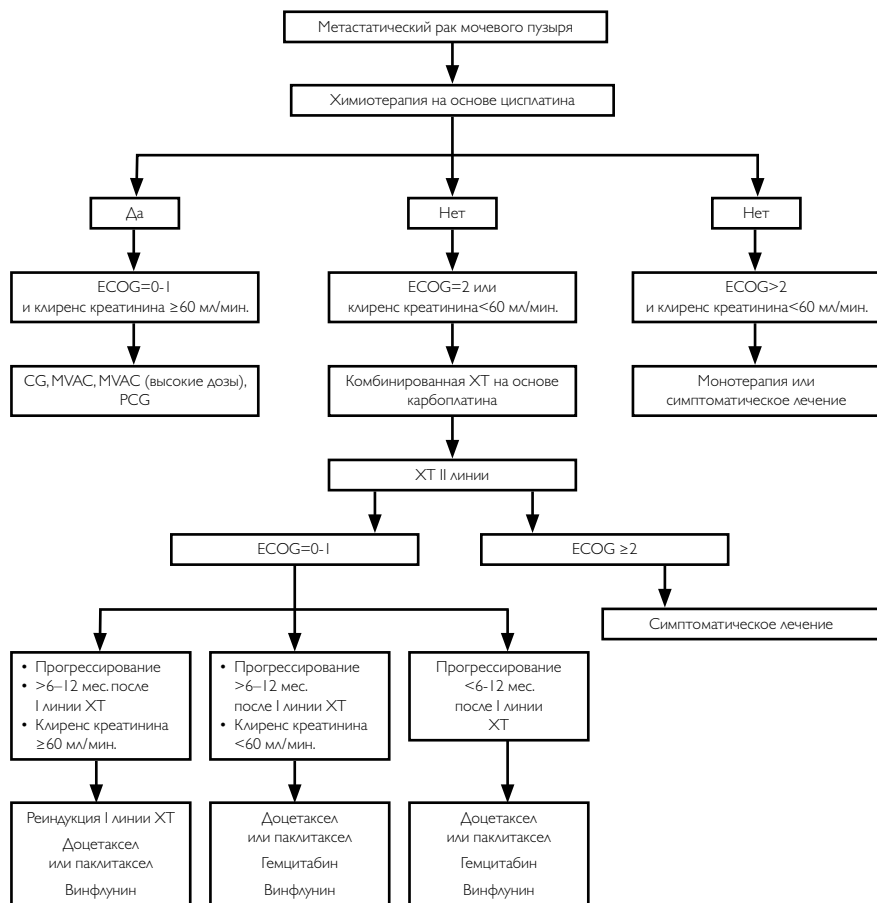
Лечение диссеминированной болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Основным методом является лекарственная терапия. Выбор варианта лечения определяется общим состоянием пациента и выделительной функцией почек (рис. 2).

Платиносодержащая комбинированная химиотерапия (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 ее 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, однако, статистически значимая разница в медиане продолжительности жизни между двумя режимами отсутствует.

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 трехкомпонентного режима в сравнении со стандартной комбинацией, а также была отмечена тенденция к улучшению общей выживаемости (15.8 против 12.7 мес. соответственно).

Карбоплатин-содержащая химиотерапия 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, посвященных сравнению карбоплатина и цисплатина, указывают на более низкую эффективность режимов с заменой цисплатина на карбоплатин. Более чем 50% пациентов с уротелиальным раком не подлежат цисплатин-содержащей химиотерапии. 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. У больных, которым противопоказано введение цисплатина, могут быть использованы комбинации на основе карбоплатина либо монотерапия гемцитабином или таксанами.





**Рисунок 2. 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 первой 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                  | <b>Цисплатин</b> 80–100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>гемцитабин</b> 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.  |
| CarboG              | <b>Карбоплатин</b> AUC5 в/в в 1-й день + <b>гемцитабин</b> 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.  |
| MVAC                | <b>Метотрексат</b> 30 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 15-й и 22-й дни + <b>винбластин</b> 3 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й, 15-й и 22-й дни + <b>доксорубин</b> 30 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + <b>цисплатин</b> 70 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день каждые 4 нед.                    |
| MVAC (высокие дозы) | <b>Метотрексат</b> 30 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>винбластин</b> 3 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + <b>доксорубин</b> 30 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + <b>цисплатин</b> 70 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + Г-КСФ (филграстим) 5 мкг/кг в 4–10-й дни каждые 2 нед. |
| PCG                 | <b>Паклитаксел</b> 70 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + <b>цисплатин</b> 70 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>гемцитабин</b> 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.  |
| GP                  | <b>Гемцитабин</b> 2500 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в в 1-й день + <b>паклитаксел</b> 150 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 2 нед.  |
| Винфлунин           | <b>Винфлунин</b> 280–320 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.  |

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, отсутствуют метастазы в печени) возможно назначение винфлунина в дозе 280–320 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед. В рандомизированном исследовании, назначение данного препарата в качестве второй линии терапии больным метастатическим РМП увеличивало медиану продолжительности жизни на 2,5 мес. в сравнении с оптимальной поддерживающей терапией. ЛТ с паллиативной целью может использоваться для уменьшения симптомов, ассоциированных с опухолевым процессом.

## 4.2. 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. Оценку 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.