

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 _a , 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, T_a G1G2 (все состояния должны быть представлены в этом пункте)

¹ Комбинация G1 и G2;

² 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).

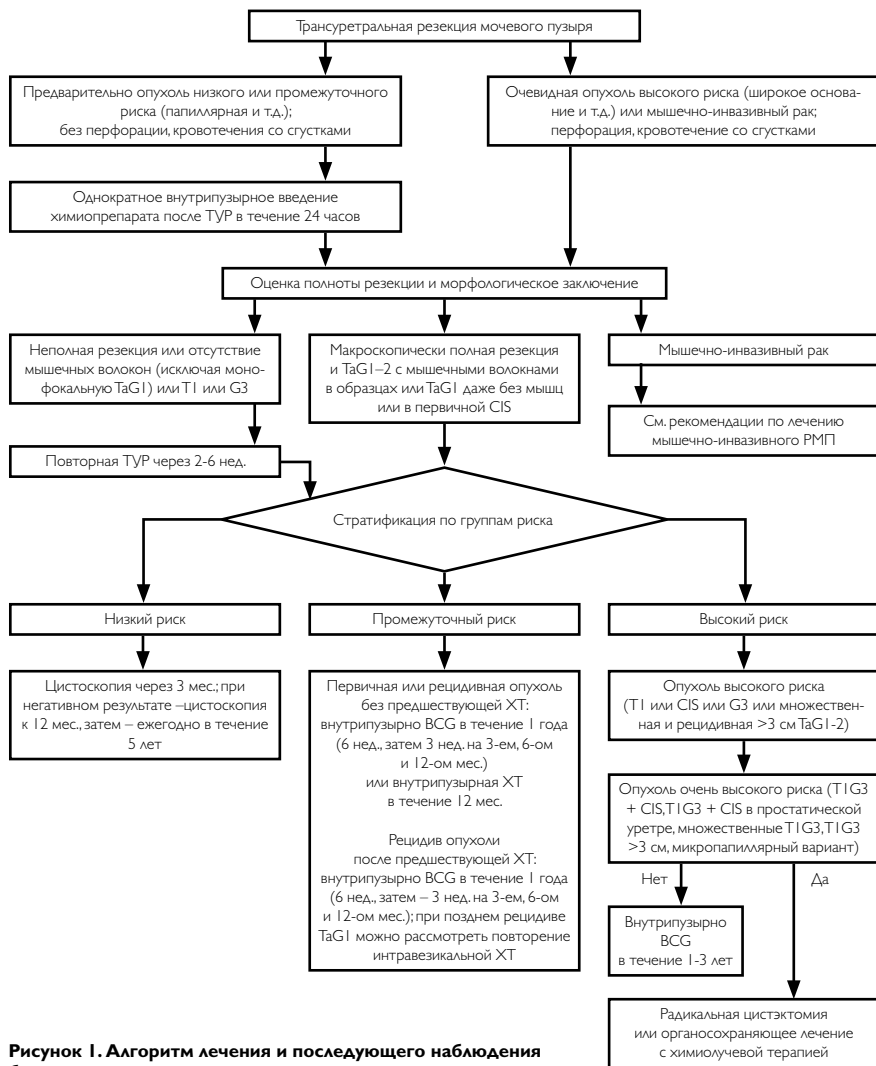


Рисунок 1. Алгоритм лечения и последующего наблюдения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

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	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	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 + 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
5-фторурацил 500 мг/м ² /сут. в/в в 1–5-й и 16–20-й дни + митомоцин С 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 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 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 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.

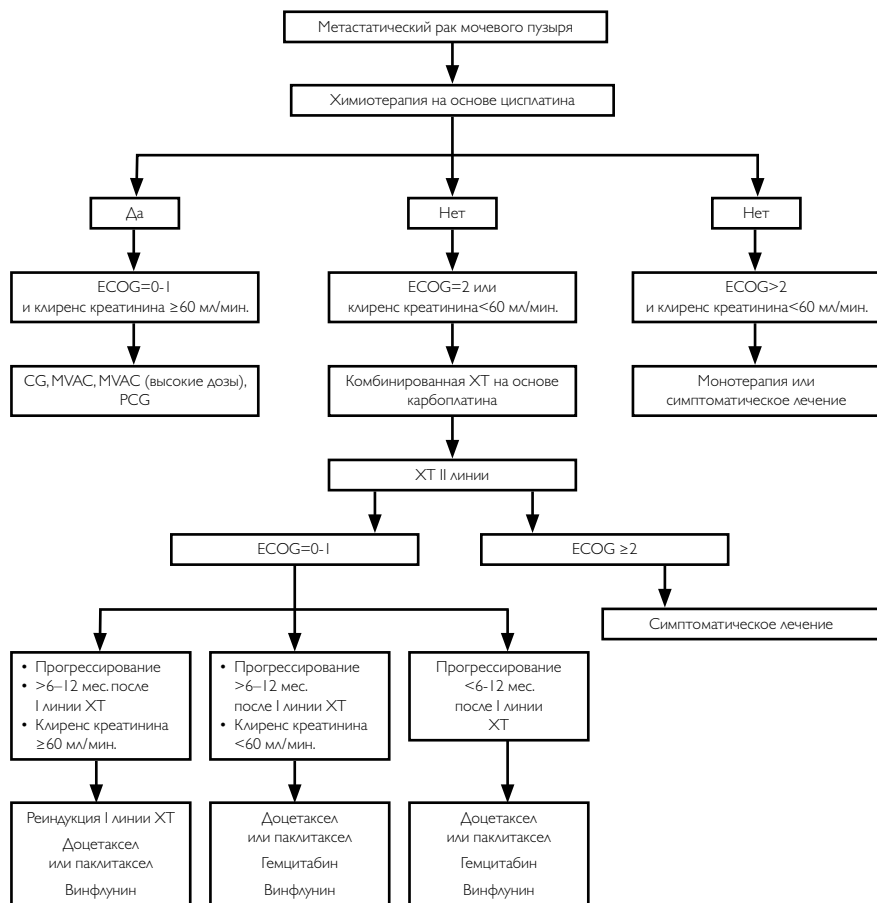


Рисунок 2. Алгоритм лечения пациентов метастатическим раком мочевого пузыря

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	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 + Г-КСФ (филграстим) 5 мкг/кг 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	Винфлунин 280–320 мг/м ² 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/м² 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.