

# Рак мочевого пузыря

(включая опухоли почечной лоханки, мочеточника и уротелиальные карциномы предстательной железы)

## Практическое руководство Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) США, 2010 г.

### Рак мочевого пузыря

В 2009 г. в США было диагностировано 70 980 новых случаев рака мочевого пузыря (РМП) и 14 330 смертельных исходов, связанных с этим заболеванием. В США РМП занимает 4-е место по встречаемости среди злокачественных новообразований и в 3 раза чаще встречается у мужчин по сравнению с женщинами. Средний возраст больных на момент установления диагноза составляет 65 лет, вследствие чего большинство из них имеют различную сопутствующую патологию. В возрасте до 40 лет РМП диагностируется очень редко.

Клинически злокачественные новообразования мочевого пузыря (МП) можно разделить на 3 категории, различающиеся по прогнозу, ведению и целям терапии.

Первая категория состоит из неинвазивных опухолей, лечение которых направлено на снижение риска рецидива и профилактику прогрессирования в более тяжелый процесс. Вторая категория включает инвазивные поражения, требующие ответа на два ключевых вопроса: во-первых, следует ли удалить МП полностью или его можно сохранить без ухудшения выживаемости; и, во-вторых, необходимо ли назначить пациенту системную терапию для повышения шансов на излечение или достаточно воздействия на первичную опухоль. К третьей категории относится метастатический РМП, при котором основная задача состоит в продлении жизни пациента и сохранении ее качества.

### Гистология

Более 90% уротелиальных опухолей происходят из МП, 8% — из почечной лоханки, остальные 2% — из мочеточника и уретры. Уротелиальные (переходноклеточные) карциномы — наиболее часто встречающийся подтип РМП в США — могут развиваться в любом месте, где присутствует уротелий (переходноклеточный эпителий): от почечной лоханки до мочеточника, МП и проксимальных 2/3 уретры. В дистальной трети уретры преобладает плоский эпителий. Установление диагноза плоскоклеточной опухоли (3% опухолей мочевого пузыря в США) требует наличия признаков кератинизации в патологическом образце.

Остальные подтипы РМП представлены аденокарциномами (2%) и мелкоклеточным раком (1%), который может ассоциироваться с паранеопластическим синдромом. Аденокарциномы часто развиваются в области свода МП из эмбриональных остатков мочевого протока (урохуса), в периуретральных тканях или имеют перстневидноклеточную гистологию.

Уротелиальные опухоли часто состоят из нескольких гистологических подтипов, таких как уротелиальный (переходноклеточный), плоскоклеточный, аденокарцинома, а также недавно описанные пучковый, микропапиллярный и саркоматозный подтипы. Все эти опухоли следует лечить как уротелиальную карциному.

Режимы системной химиотерапии (ХТ), используемые для лечения уротелиальных карцином (переходноклеточных опухолей), как правило, неэффективны при опухолях, имеющих чистую неуротелиальную гистологию (аденокарцинома, плоскоклеточный рак). В некоторых случаях при опухолях смешанной гистологической структуры после системной терапии остается только неуротелиальный компонент.

### Классификация

**Клиническое стадирование.** Оценка первичной опухоли включает бимануальное обследование под анестезией до и после эндоскопического хирургического вмешательства (биопсии или трансуретральной резекции — ТУР) и гистологическую верификацию наличия или отсутствия опухоли (при наличии показаний). Бимануальное обследование позволяет установить клиническую стадию опухоли; обнаружение утолщения стенки МП в виде подвижной или фиксированной массы указывает на заболевание стадии Т3 или Т4 соответственно. Для оценки экстравезикального распространения первичной опухоли и поражения ЛУ следует использовать соответствующие методы визуализации. При подозрении на отдаленные метастазы показаны визуализация грудной клетки, биохимические и радиоизотопные исследования для обнаружения наиболее часто встречающихся очагов метастазирования.

**Патологическое стадирование.** Определение патологической стадии требует микроскопического исследования и верификации протяженности процесса. Патологическое стадирование, как правило, проводится после тотальной цистэктомии с удалением лимфатических узлов (ЛУ), однако возможно и после частичной цистэктомии. Латерализация не оказывает влияния на классифицирование ЛУ (N).

**Гистологическая степень (G).** В соответствии с рекомендуемой системой Всемирной организации здравоохранения/Международного общества урологической патологии (ВОЗ/ISUP) для опухолей с уротелиальной гистологией используются два определения: низкая (LG) и высокая степень (HG).

В остальных случаях, как правило, используется следующая система: GX — гистологическую степень опухоли оценить невозможно; G1 — опухоль хорошо дифференцирована; G2 — опухоль умеренно дифференцирована; G3 — опухоль плохо дифференцирована; G4 — недифференцированная опухоль.

**Гистопатологический тип.** По гистологическому типу РМП может представлять собой уротелиальную (переходноклеточную) карциному (in situ; папиллярную; плоскую; с плоскоклеточной дифференциацией; с железистой дифференциацией; с железистой дифференциацией), плоскоклеточный рак, аденокарциному или недифференцированный рак. Чаще всего встречается уротелиальная карцинома. Гистологические варианты включают микропапиллярный и пучковый подтипы.

### Клиническая картина и начальное обследование

В большинстве случаев первым симптомом, указывающим на РМП, является микроскопическая гематурия; часто наблюдаются учащенное мочеиспускание и снижение вместимости МП. Реже поводом для обследования на РМП становятся инфекция мочевых путей, обструкция верхних отделов мочевого тракта (ВОМТ) и боль, как правило, свидетельствующие о более поздних стадиях злокачественного процесса. Пациентам с такими симптомами следует провести цистоскопию; при обнаружении опухоли в плановом порядке выполняется трансуретральная резекция опухоли мочевого

пузыря (ТУРОМП) с целью верификации диагноза и определения протяженности заболевания в пределах МП.

Если во время цистоскопии опухоль выглядит солидной (на широком основании) с высокой гистологической степенью (G) или подозревается инвазия в мышечную ткань, перед ТУРОМП рекомендуется провести компьютерную томографию (КТ) живота и таза. Напротив, при опухолях с исключительно папиллярным внешним видом, а также в случае видимого поражения только слизистой, указывающего на карциному in situ (CIS), КТ не рекомендуется, так как результаты исследования практически не влияют на дальнейшее ведение таких опухолей. Дополнительное обследование всех больных включает цитологическое исследование мочи и оценку состояния ВОМТ с помощью внутривенной пиелографии (ВПГ), ретроградной пиелографии (РПГ), КТ-урографии, ультразвукового исследования (УЗИ) почек, магнитно-резонансной томографии (МРТ). КТ-урография, используемая в качестве альтернативы традиционной ВПГ, является более информативной, особенно при инвазивных опухолях ВОМТ, однако сопровождается значительно более высокой лучевой нагрузкой на пациента.

ТУРОМП с бимануальным обследованием под анестезией проводится с целью резекции видимой опухоли и получения образца мышечного слоя в пределах площади опухоли для последующей оценки инвазии. В случае крупных папиллярных образований для полной резекции опухоли могут потребоваться повторные сеансы. При CIS может быть выполнена биопсия участков, прилежащих к опухоли, и множественная биопсия произвольных участков МП. При подозрении на вовлечение предстательной железы (ПЖ) возможно проведение трансуретральной резекции простаты (ТУРП). При опухолях, имеющих признаки инвазии, обязательным является получение адекватного образца мышечной ткани (для оценки глубины инвазии и планирования лечения небольшого фрагмента опухоли с новообразованными мышечными волокнами недостаточно).

Дополнительные диагностические исследования, такие как сканирование костей скелета, показаны при повышенных уровнях щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови.

Дальнейшее ведение пациента основывается на принадлежности опухоли к одной из трех категорий: неинвазивная, инвазивная или метастатическая.

Положительные результаты цитологического исследования мочи могут указывать на уротелиальную опухоль в любом участке мочевого тракта. При положительной цитологии и нормальной цистоскопической картине необходима оценка ВОМТ с уретероскопией, а у мужчин — дополнительно исследование ПЖ.

Ведение РМП основано на результатах патологического исследования биоптатов; значение имеют глубина инвазии, гистологическая структура и степень. Эти факторы используются для оценки вероятности рецидива и прогрессирования в более поздние стадии. Клиническая ценность плоидности, васкуляризации, хромосомных aberrаций, статуса p53 и других опухолевых маркеров в моче (NMP-22, BTA, M344) является неопределенной, поэтому они не должны использоваться

для планирования лечения вне протоколов клинических исследований.

### Патология и естественное течение

Примерно 70% впервые диагностированных случаев РМП представляют собой экзофитные папиллярные опухоли, как правило, ограниченные слизистой (Ta; 70%) или, реже, подслизистой (T1; 30%). Особенности этих опухолей являются хрупкость и высокая предрасположенность к кровотечению, а естественное течение характеризуется склонностью к рецидивированию в той же или другой части МП.

Лечение папиллярных опухолей, ограниченных слизистой или подслизистой, в большинстве случаев проводится эндоскопически путем полной резекции. Прогрессирование в более поздние стадии может сопровождаться появлением локальных или, реже, системных симптомов, связанных с метастатическим поражением.

У 10-70% больных с опухолями, ограниченными слизистой, в пределах 5 лет происходит рецидив или развитие новой уротелиальной карциномы. Вероятность прогрессирования зависит от первоначальной стадии и степени, размера и количества очагов; индивидуальное значение этих факторов является предметом активных исследований.

### Определение стадии и степени

Наиболее часто используется система стадирования TNM, разработанная Американским объединенным комитетом по раку (AJCC; табл. 1-2).

Гистологическая степень опухоли является важным показателем риска рецидива и прогрессирования. Для определения гистологической степени опухоли эпителия МП было предложено множество классификаций. Настоящее руководство NCCN продолжает использовать гистологическую классификацию опухолей мочевого тракта, предложенную ВОЗ в 1973 г. Эта классификация содержит определения папилломы и CIS (Tis). Ранее эти опухоли назывались поверхностными, что является неточным (этого термина следует избегать).

Пересмотренная версия классификации ВОЗ (2004) в настоящее время принята к применению различными медицинскими сообществами, включая Коллегию американских патологов (CAP), Американское общество клинической патологии (ASCP) и Международное общество урологических патологов (ISUP).

Новый документ содержит ряд отличий. В частности, термин «переходноклеточный» заменен на «уротелиальный». Диспластические изменения уротелия без инвазии классифицируются либо как карцинома in situ, либо как дисплазия без указания степени (легкая, умеренная или тяжелая). Любые диспластические, плоские, неинвазивные опухоли, не соответствующие критериям CIS, рассматриваются как дисплазия. Критерии, используемые в новой классификации, являются более специфичными по сравнению с классификацией ВОЗ (1973).

Клиническое исследование образцов, полученных с помощью ТУР или биопсии, является важным этапом диагностики и последующего ведения РМП. Модификатор «с» перед стадией означает

Продолжение на стр. 22.



# Рак мочевого пузыря

(включая опухоли почечной лоханки, мочеточника и уротелиальные карциномы предстательной железы)

Продолжение. Начало на стр. 21.

клиническое стадирование, основанное на бимануальном обследовании под анестезией, эндоскопической операции (биопсии или TUR) и данных визуализирующих исследований. Модификатор «р» означает патологическое стадирование, основанное на цистэктомии и диссекции ЛУ.

## Лечение РМП

### без инвазии мышечного слоя

**Опухоли cTa низкой гистологической степени.** Стандартным лечением является TUR. Несмотря на то что полная TUR сама по себе может излечивать опухоли Ta низкой степени, эти опухоли характеризуются относительно высоким риском рецидива. Поэтому после TUR, помимо наблюдения, рекомендуется срочная интравезикальная ХТ (не иммунотерапия) путем назначения однократной дозы в первые 24 ч после резекции. Метаанализ 7 рандомизированных исследований показал, что срочная интравезикальная терапия снижает риск рецидива на 12% (с 48 до 36,7%) у пациентов с единичной или множественными опухолями Ta низкой степени. Срочная интравезикальная ХТ может быть дополнена 6-недельной индукционной интравезикальной ХТ. Наиболее часто используется митомицин С; иммунотерапия таким больным не рекомендуется.

Потребность в адьювантной терапии зависит от прогноза пациента; при низкой вероятности рецидива может быть достаточно срочной интравезикальной терапии. Метаанализы подтвердили эффективность адьювантной интравезикальной ХТ в снижении риска рецидива. После обширной ТУРОМП и при подозрении на перфорацию МП срочная интравезикальная ХТ противопоказана.

Повторную цистоскопию рекомендуется провести через 3 мес; учитывая низкий риск прогрессирования, в дальнейшем этот интервал можно увеличить.

**Опухоли cTa высокой гистологической степени.** Опухоли, классифицированные как cTa высокой степени, являются папиллярными опухолями с относительно высоким риском рецидива и прогрессирования в направлении повышения инвазивности. По данным различных исследований, при отсутствии мышечного слоя в образце, полученном с помощью TUR, у 20-40% больных обнаруживается резидуальное заболевание и/или нераспознанный рак с инвазией мышечного слоя. В случае неполной резекции или отсутствия мышечной ткани в образце рекомендуется повторная резекция.

После TUR, помимо наблюдения, пациентам с опухолями Ta высокой степени рекомендуется интравезикальная

терапия бациллой Кальметта-Герена (вакциной БЦЖ) или митомицином С. В 4 метаанализах было установлено, что в отношении профилактики рецидива опухолей Ta и T1 высокой степени БЦЖ после TUR эффективнее, чем только TUR и ХТ после TUR. С учетом этих данных NCCN рекомендует БЦЖ в качестве адьювантной терапии выбора при лечении опухолей высокой гистологической степени.

Наблюдение состоит из цистоскопии и цитологического исследования мочи каждые 3-6 мес первые 2 года, затем ежегодно, а также визуализации ВОМТ каждые 1-2 года. По сравнению с цитологическим исследованием мочи молекулярные тесты для определения опухолевых маркеров в моче обладают более высокой чувствительностью в диагностике РМП, но специфичность их ниже.

**Опухоли cT1.** Опухоли T1 инвазируют субэпителиальную соединительную ткань (собственную пластинку), имеют высокую гистологическую степень и рассматриваются как потенциально опасные с высоким риском рецидива и прогрессирования. Макроскопически эти опухоли могут выглядеть как солидарные или мультифокальные образования с ассоциированным компонентом *in situ* или без него.

Лечение также состоит из полной эндоскопической резекции. Сомнения в полноте резекции (вследствие размеров и локализации опухоли), отсутствие мышечной ткани в образце, лимфоваскулярная инвазия и подозрение на неадекватное стадирование являются показаниями к повторной резекции. Если после повторной резекции обнаруживается резидуальное заболевание, рекомендуется иммунотерапия БЦЖ (предпочтительно) или цистэктомия.

Среди опухолей T1 особенно высоким риском характеризуются мультифокальные опухоли; опухоли, ассоциированные с сосудистой инвазией, и опухоли, рецидивировавшие после лечения БЦЖ. Учитывая высокий риск прогрессирования, в случае резидуального заболевания методом выбора является ранняя цистэктомия. Это вмешательство также проводится в случаях, когда опухоли высокого риска не отвечают на консервативную терапию БЦЖ или митомицином С. Если после повторной резекции резидуальное заболевание не обнаруживается, рекомендуется интравезикальная терапия БЦЖ (предпочтительно) или митомицином С.

Наблюдение за пациентами включает цистоскопию и цитологическое исследование мочи каждые 3-6 мес в первые 2 года, затем каждые 6-9 мес еще 2 года, после чего 1 раз в год. Визуализирующие исследования ВОМТ проводятся каждые 1-2 года. Определение молекулярных маркеров в моче является обязательным.

**Опухоль Tis.** Первичная карцинома *in situ* представляет собой опухоль высокой гистологической степени, которая, как считается, предшествует развитию инвазивного РМП. Стандартной терапией Tis является полная эндоскопическая резекция с последующей интравезикальной терапией БЦЖ. Последняя назначается, как правило, 1 р/нед в течение 6 нед, затем следует период отдыха 4-6 нед, а на 12-й неделе (т. е. через 3 мес от начала терапии) проводится повторное комплексное обследование. Если пациент не переносит лечение БЦЖ, может быть назначен митомицин С интравезикально.

В период наблюдения проводят цистоскопию и цитологическое исследование мочи с 3-месячными интервалами первые 1-2 года, после чего 1 раз в год. Визуализация ВОМТ необходима каждые 1-2 года. Определение молекулярных маркеров в моче является необязательным.

## Ведение опухолей cTa, cT1 и Tis, рецидивировавших или персистирующих после терапии

**Ведение на основе результатов цистоскопии.** Пациентам, находящимся под наблюдением после первичной ТУРОП, у которых по данным цистоскопии был подтвержден рецидив, показано проведение повторной ТУРОМП с последующей адьювантной интравезикальной терапией в зависимости от стадии и степени рецидивной опухоли, затем наблюдение каждые 3 мес.

Пациентам с рецидивными/персистирующими опухолями, ответившими на индукционную интравезикальную терапию, после 3 мес наблюдения можно назначить повторный индукционный курс БЦЖ или митомицина С (не более 2 последовательных индукционных курсов). Если через 3 мес после повторного курса БЦЖ обнаружена резидуальная болезнь, проводится ТУРОМП. Альтернативной цистэктомии является интравезикальная терапия с применением различных препаратов (митомицина С, гемцитабина; БЦЖ + интерферон  $\alpha 2b$ ).

У пациентов, показавших полный ответ во время контрольной цистоскопии, возможна поддерживающая терапия БЦЖ независимо от того, сколько курсов индукционной терапии (1 или 2) было назначено ранее. Эта рекомендация основана на результатах нескольких исследований, в которых пациенты, получившие индукционный курс интравезикальной терапии с последующим поддерживающим лечением, имели лучшую выживаемость по сравнению с больными группы интравезикальной ХТ.

При верификации прогрессирования заболевания в инвазивную стадию в любой точке времени наблюдения рекомендуется радикальная цистэктомия.

**Ведение на основе результатов цитологического исследования.** У пациентов с положительной цитологией, но с отрицательными результатами цистоскопии и визуализирующих исследований, проводится ТУРОМП с направленной или избирательной множественной биопсией, включая TUR-биопсию ПЖ. Для исключения опухоли ВОМТ рекомендуется уретероскопия.

Если избирательная множественная биопсия МП оказалась положительной, следует назначить интравезикальную терапию БЦЖ с последующим поддерживающим лечением БЦЖ (необязательно) при получении полного ответа. Для пациентов с опухолями, не ответившими на БЦЖ или показавшими неполный ответ, возможны следующие стратегии: цистэктомия; изменение интравезикального препарата на митомицин С; участие в клинических исследованиях. Эффективность гемцитабина и комбинации БЦЖ + интерферон в качестве 2-й линии терапии не изучалась, однако назначение этих препаратов возможно.

Лечение при положительной TUR-биопсии ПЖ описано ниже в разделе «Уротелиальная карцинома предстательной железы»; при положительных результатах цитологии ВОМТ и/или уретероскопии — в разделе «Опухоли верхних отделов мочевого тракта».

При отрицательных результатах TUR-биопсии МП и ПЖ рекомендуется наблюдение с 3-месячными интервалами; возможна поддерживающая терапия БЦЖ. Пациентов с отрицательной цитологией ВОМТ рекомендуется наблюдать каждые 3 мес.

Таблица 1. TNM-классификация РМП Американского объединенного комитета по раку (AJCC; 7-й пересмотр, 2010)

Первичная опухоль (T)	
Tx	Первичную опухоль оценить невозможно
T0	Доказательств наличия первичной опухоли нет
Ta	Неинвазивная папиллярная карцинома
Tis	Карцинома <i>in situ</i> : «плоская опухоль»
T1	Опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань
T2	Опухоль распространяется на мышечный слой
pT2a	Опухоль распространяется на поверхностный мышечный слой (внутреннюю половину)
pT2b	Опухоль распространяется на наружный мышечный слой (внешнюю половину)
T3	Опухоль инвазирует перивезикальную ткань
pT3a	Микроскопическая инвазия
pT3b	Макроскопическая инвазия (экстравезикальная масса)
T4	Опухоль инвазирует любую из следующих структур: строму предстательной железы, семенные пузырьки, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку
T4a	Опухоль инвазирует строму предстательной железы, матку, влагалище
T4b	Опухоль инвазирует стенку таза, брюшную стенку
Регионарные ЛУ (N). К регионарным относятся ЛУ 1-го и 2-го порядка. Все остальные ЛУ выше бифуркации аорты считаются отдаленными	
Nx	ЛУ оценить невозможно
N0	Метастазы в ЛУ отсутствуют
N1	Единичный метастаз в регионарном ЛУ в пределах малого таза (гипогастральном, запирательном, наружном подвздошном или пресакральном ЛУ)
N2	Множественные метастазы в регионарных ЛУ в пределах малого таза (гипогастральном, запирательном, наружном подвздошном, пресакральном ЛУ)
N3	Метастазы в общих подвздошных ЛУ
Отдаленные метастазы	
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Есть отдаленные метастазы

Таблица 2. Анатомические стадии/прогностические группы РМП

Стадия	Локализация	Регионарные ЛУ (N)	Отдаленные метастазы (M)
Стадия 0a	Ta	N0	M0
Стадия 0is	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Стадия III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Стадия IV	T4b	N0	M0
	Любая T	N1-3	M0
	Любая T	Любая N	M1



## Лечение РМП с инвазией мышечного слоя

Перед назначением терапии рекомендуется провести ряд исследований для более точного определения клинической стадии. Необходимые лабораторные исследования включают полный анализ крови и биохимический профиль (в т. ч. ЩФ). Кроме того, пациент должен быть обследован на наличие регионарных и отдаленных метастазов, для чего используются цистоскопия, рентгенография грудной клетки, КТ или МРТ живота и таза, сканирование костей скелета. Визуализирующие исследования помогают оценить протяженность локальной инвазии опухоли, вовлеченность ЛУ и других органов. Следует иметь в виду, что КТ, МРТ и УЗИ не позволяют точно оценить глубину инвазии.

Стартовой терапией выбора является ТУРОМП. Цель вмешательства состоит в правильном определении стадии, что подразумевает необходимость включения в резекционную биопсию мышечного слоя МП. Все опухоли с инвазией мышечного слоя представляют собой уретеролиальные карциномы высокой гистологической степени.

**Опухоли T2 и T3.** Ведение и прогноз таких больных зависят от ответов на два ключевых вопроса: определяется ли пальпируемая масса во время бимануального обследования под анестезией и распространяется ли опухоль за пределы МП. Опухоли, ограниченные МП (T2), имеют лучший прогноз по сравнению с опухолями, распространившимися через стенку МП на перивезикальную жировую клетчатку (T3) и далее.

Первичное хирургическое лечение опухолей T2 и T3 (при отсутствии поражения ЛУ по данным КТ) состоит в радикальной цистэктомии ± неоадьювантная ХТ. Если последняя не назначалась, рекомендуется послеоперационная адьювантная ХТ (подробно описана ниже).

Сегментарная цистэктомия с неоадьювантной ХТ или без нее может быть выполнена только у пациентов с опухолями T2 в виде солитарного узла, располагающегося в подходящем месте, при условии отсутствия Tis, а также у больных с раннее леченным мультифокальным РМП. У пациентов с опухолями T3 это вмешательство не проводится. После сегментарной цистэктомии следует рассмотреть целесообразность назначения адьювантной лучевой терапии (ЛТ) или ХТ, основываясь на таких факторах риска, как вовлеченность ЛУ, положительные хирургические края, высокая гистологическая степень, опухоль T3-T4.

Органосохраняющая операция (подробно описана ниже) с одновременной ХТ и лучевой терапией возможна у небольшого числа тщательно отобранных пациентов. Критерии отбора включают отсутствие гидронефроза, что позволяет провести достоверно полную ТУРОМП.

У больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или плохим общим состоянием лечение проводится одним из следующих методов: ТУРОМП, ХТ или ЛТ.

После 1-й линии лечения пациентов с опухолями T2 и T3 рекомендуется обследовать через 3 мес или после получения ЛТ в дозе 40-50 Гр с применением таких методов, как цистоскопия; повторная биопсия или ТУР месторасположения первичной опухоли; цитологическое исследование мочи; визуализация живота и таза.

Если обследование показало отсутствие опухоли, пациент может быть выписан под наблюдение. ЛТ может быть продолжена до получения общей дозы 65 Гр. Кроме того, возможно назначение ХТ с целью поддержания ремиссии.

Если опухоль не ответила на 1-ю линию терапии, проводится цистэктомия (при условии резектабельности опухоли

и адекватного общего состояния пациента) либо назначаются альтернативные схемы ХТ.

Пациенты с опухолями патологической стадии T2 и T3 с поражением ЛУ (по данным КТ и верифицированным с помощью биопсии) имеют высокий риск (>50%) системного рецидива и, следовательно, являются кандидатами на проведение системной ХТ или одновременной химиолучевой терапии (ХЛТ).

**Опухоли T4.** У пациентов без поражения ЛУ по данным КТ 1-я линия терапии состоит в 2-3 курсах ХТ ± ЛТ, после чего проводится обследование с помощью ТУРОМП, цистоскопии и КТ живота и таза. У больных с опухолью T4a без метастазов в ЛУ в качестве альтернативы можно использовать цистэктомию ± ХТ. Если опухоль хорошо отвечает на ХТ, целесообразно назначить консолидирующую ХТ ± ЛТ или провести цистэктомию. В отсутствие ответа опухоли на лечение 1-й линии следующим шагом может быть назначение другой схемы ХТ ± ЛТ либо цистэктомия (при осуществимости).

У больных с нерезектабельным РМП (фиксированная масса в МП) и/или при наличии метастазов в ЛУ дальнейшее ведение зависит от результатов трансаксиальной визуализации. При обнаружении метастазов в тазовых ЛУ рекомендуется биопсия для верификации.

Пациентам с хорошим общим состоянием, не страдающим тяжелыми сопутствующими заболеваниями, можно назначить ХТ (± ЛТ в зависимости от поражения ЛУ); при получении полного ответа больного выписывают под наблюдение или назначают бустерную ЛТ. У некоторых пациентов с полным системным ответом на первичную ХТ или ХЛТ возможно проведение цистэктомии с попыткой излечения. По данным ряда исследований, такой агрессивный подход может увеличивать долгосрочную выживаемость.

Схемы ХТ приведены ниже в разделе «Метастатический РМП». У пациентов, которые плохо переносят комбинированные схемы ХТ или ХЛТ, альтернативой является проведение ЛТ с радиосенсибилизатором (цисплатин; цисплатин или митомидин С в комбинации с 5-фторурацилом). Больным, получившим изначально 40-45 Гр радиации на область всего МП, независимо от наличия метастазов в тазовых ЛУ рекомендуется бустерная ЛТ до суммарной дозы 64-65 Гр на область опухоли в пределах МП, не захватывая здоровые ткани.

### Метастатический РМП

В зависимости от патологической стадии и наличия метастазов в ЛУ рецидив развивается примерно у половины больных, перенесших цистэктомию. Локальные рецидивы составляют 10-30%, в остальных случаях заболевание рецидивирует отдаленными метастазами. Пациенты с нерезектабельными метастазами или диссеминированным метастатическим РМП, как правило, являются кандидатами на проведение системной ХТ.

Выбор схемы ХТ частично зависит от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний (ишемической болезни сердца, почечной недостаточности и т. д.), а также от группы риска пациента, на определение которой влияет протяженность злокачественного процесса. Длительная выживаемость с применением комбинированной ХТ как единственного метода лечения возможна только у пациентов низкого риска, т. е. с хорошим общим состоянием, отсутствием висцеральных (в легких, печени) и костных метастазов, нормальными уровнями ЩФ и лактатдегидрогеназы. Больные высокого риска (плохое общее состояние, метастазы во внутренних органах) очень плохо переносят комбинированные схемы ХТ,

при этом полная ремиссия, являющаяся необходимой предпосылкой для излечения, достигается редко.

На сегодня существует 3 типа препаратов, активных на поздних стадиях РМП: цисплатин, таксаны и гемцитабин. Комбинации 2 или 3 этих противоопухолевых средств обладают доказанной клинической эффективностью. Широкое распространение получили комбинации гемцитабин + цисплатин (ГС) и тройные схемы на основе цисплатина, такие как М-VAC (табл. 3). В клинических исследованиях, в которых проводилось прямое сравнение ГС и М-VAC, была установлена одинаковая эффективность этих комбинаций, однако ГС характеризовалась меньшей токсичностью. Учитывая эти данные, стандартной 1-й линией терапии для большинства больных является ГС.

Выбор схемы ХТ в значительной степени зависит от общего состояния пациента; у больных с нарушенной функцией печени и/или почек, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями рекомендуется использовать схемы с более низкой токсичностью. У пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин цисплатин в вышеуказанных схемах может быть заменен на карбоплатин, однако данные о терапевтической эквивалентности такой замены ограничены.

Недавно было установлено, что у больных РМП таксаны эффективны как в основном, так и в паллиативном лечении. На основании этих данных они стали активно изучаться в составе двойных и тройных комбинаций, в том числе с цисплатином, в качестве 1-й линии терапии. В исследованиях I-II фазы с участием пациентов с РМП показана умеренная эффективность комбинаций цисплатин/паклитаксел, гемцитабин/паклитаксел, цисплатин/гемцитабин/паклитаксел, карбоплатин/гемцитабин/паклитаксел и цисплатин/гемцитабин/доцетаксел. Тем не менее результаты этих исследований являются предварительными, и вышеуказанные схемы пока не могут быть рекомендованы как 1-я линия терапии в условиях реальной клинической практики.

Схемы, эффективные при карциномах уротелиальной гистологии, практически не действуют у больных с неуротелиальным раком. Ведение таких пациентов, как правило, основано на идентифицированной гистологической структуре опухоли. Например, при аденокарциномах проводится хирургическое лечение (радикальная или сегментарная цистэктомия) с адьювантной ХТ и ЛТ; при опухолях с чистой плоскоклеточной структурой используются цистэктомия, ЛТ и химиопрепараты, активные при плоскоклеточных карциномах другой локализации (5-фторурацил, таксаны).

Независимо от используемой схемы пациентов с метастатическим РМП необходимо обследовать повторно после 2-3 циклов ХТ; если получен ответ опухоли или заболевание стабилизировалось, назначаются еще 2 цикла. Хирургическое лечение и ЛТ могут применяться у больных с изначально нерезектабельной первичной опухолью или солитарным резидуальным заболеванием, которые после ХТ стали резектабельными. В случае полной резекции опухоли рекомендуются 2 дополнительных курса ХТ, если пациент может их перенести. Больным, которым хирургическое лечение и ЛТ не показаны, назначается ХТ (максимум 6 циклов в зависимости от ответа). При отсутствии ответа после 2 циклов или развитии тяжелых побочных эффектов, а также в случае системного рецидива после адьювантной ХТ терапию рекомендуется изменить.

Стандартной 2-й линией ХТ не существует. В небольших исследованиях II фазы показана умеренная эффективность 5-фторурацила, цисплатина, карбоплатина, доцетаксела, доксорубицина, гемцитабина, ифосфамида, паклитаксела,

пеметрекседа, метотрексата и винбластинна.

Хирургическое лечение состоит в цистопростатэктомии у мужчин и цистэктомии (часто в сочетании с гистерэктомией) у женщин с последующим формированием искусственного мочевого пузыря (ИМП). Для ИМП используют участок подвздошной кишки или внутренний мочевой резервуар с дренажом на переднюю брюшную стенку. Относительными противопоказаниями к уретральному дренажу являются Tis в простатических протоках и положительные хирургические края. Ортопический ИМП («неопузырь») обладает такими же функциями, как и естественный МП, с несколько повышенным риском ночного недержания и задержки мочи, требующей периодической самостоятельной катетеризации.

**Радикальная цистэктомия.** Диссекция тазовых лимфатических узлов (ДТЛУ) является неотъемлемой частью хирургического ведения РМП. Расширенная ДТЛУ, которая может включать общие подвздошные, парааортальные и параквадральные ЛУ, ассоциируется с более частым обнаружением положительных ЛУ, лучшей выживаемостью и более низким риском рецидивов в пределах таза. Противопоказаниями к расширенной ДТЛУ являются тяжелые последствия от предыдущего лечения, старческий возраст, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Наблюдение после цистэктомии включает цитологическое исследование мочи, оценку функции печени, определение креатинина и электролитов каждые 3-6 мес в течение 2 лет, затем по показаниям. Визуализация грудной клетки, живота и таза проводится каждые 3-12 мес первые 2 года в зависимости от риска рецидива, после чего по клиническим показаниям. У пациентов с ИМП необходимо ежегодно контролировать уровень витамина B<sub>12</sub>. Рекомендуется цитологическое исследование смыва уретры каждые 6-12 мес, особенно при Tis в пределах МП или простатической уретры.

**Частичная (сегментарная) цистэктомия.** Менее чем в 5% случаев первичный инвазивный рак развивается в участке МП, в котором адекватные края мягких тканей и минимум 2 см непораженного уротелия могут быть удалены вместе с опухолью без нарушения экскреторной функции и значительного изменения вместимости МП. Частичная цистэктомия чаще всего рекомендуется при опухолях, развивающихся в области свода МП, которые не ассоциируются с Tis в других участках уротелия. Относительным противопоказанием к этому вмешательству является опухоль в области треугольника или шейки МП. В то же время необходимость в реплантации мочеточника не является абсолютным противопоказанием.

Частичная цистэктомия (как и радикальная) начинается с лапаротомии (интраперитонеальной) и ДТЛУ. Если результаты интраоперационной ревизии исключают частичную операцию, проводится радикальная цистэктомия. Решение о назначении адьювантной терапии принимается так же, как и после радикальной цистэктомии. Наблюдение тоже аналогичное, но дополнительно каждые 3 мес необходим мониторинг рецидива с помощью цистоскопии и цитологического исследования мочи. Локальный рецидив в пределах сохраненного МП следует расценивать как новый рак. Пациентам с рецидивом Tis, Ta или T1 может быть назначена интравезикальная терапия. Инвазивный рецидив является показанием к цистэктомии или, при неоперабельности, ЛТ (если ЛТ раньше не проводилась), ХТ или ХЛТ. Альтернативной является паллиативная ТУРОМП.

Продолжение на стр. 24.



# Рак мочевого пузыря

(включая опухоли почечной лоханки, мочеточника и уротелиальные карциномы предстательной железы)

Продолжение. Начало на стр. 21.

## Опухоли верхних отделов мочевого тракта

TNM-классификация опухолей ВОМТ, к которым относятся опухоли почечной лоханки (ОПЛ) и мочеточника, представлена в таблице 4. Анатомические стадии и прогностические группы карцином ВОМТ приведены в таблице 5.

## Опухоли почечной лоханки

ОПЛ могут быть обнаружены во время обследования по поводу гематурии или новообразования почки. В последнем случае ОПЛ следует дифференцировать от более типичных аденокарцином, происходящих из почечной паренхимы. Кроме того, ОПЛ часто диагностируются с помощью РПГ у больных с положительной цитологией мочи и нормальной цистоскопической картиной.

Обследование пациентов с подозрительной ОПЛ должно включать ВПГ, КТ-урографию или РПГ ± цистоскопия. КТ брюшной полости позволяет уточнить расположение новообразования и вовлеченность ЛУ; по результатам рентгенографии

грудной клетки можно оценить наличие метастазов и сопутствующих заболеваний. Цитологическое исследование мочи, полученной обычным образом или во время цистоскопии, помогает идентифицировать клетки опухоли. Дополнительно проводятся общий анализ крови, оценка функции печени и почек. Сканирование костей скелета показано при наличии соответствующих симптомов.

В большинстве случаев 1-й линией терапии ОПЛ является хирургическое лечение. При хорошо дифференцированных (т. е. низкой гистологической степени) опухолях возможно проведение нефроуретерэктомии с манжетой МП либо органосохраняющего вмешательства трансуретероскопическим или чрескожным доступом ± послеоперационное внутривенное введение химиопрепаратов или БЦЖ. Низкодифференцированные опухоли, а также крупные новообразования с инвазией почечной паренхимы удаляются путем нефроуретерэктомии с манжетой МП и регионарной лимфаденэктомией ± неоадьювантная ХТ. При наличии отдаленных метастазов или тяжелых сопутствующих

заболеваний лечение должно включать системную ХТ с использованием схем, которые применяются при уротелиальных опухолях МП. При положительной цитологии ВОМТ, но отрицательных результатах биопсии и визуализирующих исследований рекомендуемая тактика состоит в частом обследовании.

Последующее наблюдение зависит от продолжительности заболевания, определенной во время операции. При опухолях патологической стадии pT0 и pT1 проводится цистоскопия каждые 3 мес в первый год, затем (при отрицательных результатах) каждые 6 мес. Если такие опухоли были удалены путем эндоскопической резекции, дополнительно рекомендуются уретероскопия и визуализация ВОМТ (ВПГ, РПГ, КТ, МРТ) с периодичностью 3-12 мес. У пациентов с опухолями pT2, pT3 и T4, а также при наличии метастазов в ЛУ рекомендуется адьювантная ХТ ± ЛТ.

## Опухоли мочеточника

Опухоли мочеточника могут развиваться de novo или у пациентов, которым было успешно проведено лечение поверхностных опухолей МП. Диагноз устанавливается, как правило, у больных с положительной цитологией и нормальной цистоскопической картиной, которым была выполнена селективная катетеризация мочеточника. Большие опухоли могут вызывать боль и обструкцию. Обследование пациентов такое же, как и при ОПЛ.

При резектабельных опухолях 1-й линией терапии является операция, объем которой зависит от локализации опухоли. Опухоли проксимальной части мочеточника можно удалять эндоскопически, однако чаще выполняется нефроуретерэктомия с манжетой МП ± регионарная лимфаденэктомия. Резекция части МП необходима для полного удаления всего интрамурального мочеточника. Опухоли среднего отдела мочеточника различаются по стадии и степени. Хорошо дифференцированные опухоли небольшого размера можно удалять путем резекции с уретероуретеростомией, эндоскопической резекции или нефроуретерэктомии с манжетой МП ± регионарная лимфаденэктомия. Более крупные низкодифференцированные опухоли требуют проведения нефроуретерэктомии с манжетой МП. Лечение дистальных опухолей мочеточника состоит в дистальной уретерэктомии с реплантацией мочеточника (метод выбора при выполнении), эндоскопической резекции или (при низкодифференцированных опухолях высокого риска) нефроуретерэктомии с манжетой МП ± регионарная лимфаденэктомия.

Последующее ведение зависит от окончательной патологической стадии. При опухолях pT1 и ниже адьювантная терапия не показана; рекомендуется периодическое обследование мочевого тракта. При опухолях более поздних стадий пациенту может быть назначена системная ХТ с учетом переносимости и сопутствующих заболеваний (основания для проведения ХТ такие же, как и при опухолях МП).

## Уротелиальные (переходноклеточные) карциномы предстательной железы

Уротелиальные карциномы ПЖ (УКПЖ) являются самостоятельным заболеванием с собственной системой стадирования. Их следует отличать от уротелиальных карцином, происходящих из мочевого пузыря, которые прорастают в ПЖ через стенку МП. УКПЖ могут развиваться de novo либо, чаще всего, одновременно с РМП или после его

лечения. Лечение УКПЖ, как и других уротелиальных опухолей, базируется на продолжительности заболевания. В частности, имеет значение вовлеченность в патологический процесс уретры, протоков, долек и стромы.

Обследование пациента, у которого подозреваются УКПЖ, включает пальцевое ректальное исследование, цистоскопию с биопсией МП и ТУР-биопсию ПЖ с захватом стромы. Дополнительно рекомендуется провести множественную биопсию ПЖ. У пациентов с патологическими результатами пальцевого ректального исследования необходимо определить уровень простатического специфического антигена и выполнить пункционную биопсию ПЖ для исключения первичной аденокарциномы ПЖ. Всем пациентам рекомендуется провести визуализацию верхних отделов мочевых путей.

До получения гистологической верификации опухоли, ограниченные простатической уретрой без инвазии долек и стромы, можно вести с помощью БЦЖ и ТУРП с последующим наблюдением, аналогичным поверхностному РМП.

Пациенты с опухолями, распространенными на протоки, дольки или строму, нуждаются в дополнительном обследовании, которое включает рентгенографию или КТ грудной клетки для исключения метастазов в легких. Затем проводится цистопростатэктомия ± уретрэктомия. Больным с инвазией стромы может быть назначена неоадьювантная ХТ, с инвазией протоков и долек (без инвазии стромы) – ТУРП или БЦЖ. Адьювантная ХТ рекомендуется при инвазии стромы.

В случае рецидива у больных, ранее подвергшихся ТУРП или лечению БЦЖ, проводится цистопростатэктомия ± уретрэктомия.

## Неуротелиальные (непереходноклеточные) карциномы мочевого пузыря

Около 10% опухолей МП представляют собой неуротелиальные карциномы. К ним относятся новообразования смешанной гистологической структуры; плоскоклеточные и аденокарциномы; мелкоклеточный рак; карцинома мочевого протока и первичная саркома МП. Основным методом терапии является цистэктомия, за исключением больных с опухолями урахуса, которым показана полная резекция мочевого протока или частичная цистэктомия. Пациенты с мелкоклеточным раком МП получают наибольшую пользу от ХТ (1-я линия терапии) с последующим проведением ЛТ или цистэктомии при условии отсутствия метастазов. Тактика лечения первичных сарком МП не отличается от таковой при саркомах мягких тканей.

## Заключение

Уротелиальные опухоли представляют собой широкий спектр заболеваний с различным прогнозом. После обнаружения опухоли на любом участке мочевого тракта пациент до конца жизни будет иметь повышенный риск развития новых опухолей той же или другой локализации с таким же или более высоким злокачественным потенциалом. Непрерывный мониторинг является неотъемлемой частью ведения таких больных, так как большинство рецидивов являются поверхностными и могут быть удалены эндоскопически. В настоящее время для каждой категории заболевания разрабатываются индивидуализированные методы определения прогноза и ведения, основанные на молекулярной диагностике, с целью повышения шансов на излечение и сохранение органа у каждого пациента.

Руководство печатается в сокращении.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



Схема	Дозировка	
GC	Гемцитабин*	1000 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й и 28-й дни цикла
	Цисплатин	70 мг/м <sup>2</sup> во 2-й день
M-VAC	Метотрексат	30 мг/м <sup>2</sup> в 1, 15-й и 22-й дни
	Винбластин	3 мг/м <sup>2</sup> во 2, 15-й и 22-й дни
	Доксорубин	30 мг/м <sup>2</sup> во 2-й день
	Цисплатин	70 мг/м <sup>2</sup> во 2-й день

\* Препарат не следует назначать на фоне лучевой терапии.

Таблица 4. TNM-классификация карцином почечной лоханки и мочеточника (AJCC; 7-й пересмотр, 2010)

Первичная опухоль (T)	
Tx	Первичную опухоль оценить невозможно
T0	Доказательств наличия первичной опухоли нет
Ta	Неинвазивная папиллярная карцинома
Tis	Карцинома in situ
T1	Опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань
T2	Опухоль распространяется на мышечный слой
T3	(Только для карцином почечной лоханки.) Опухоль распространяется за мышечный слой в перилоханочную жировую клетчатку или почечную паренхиму
T3	(Только для карцином мочеточника.) Опухоль распространяется за мышечный слой в околочеточниковую жировую клетчатку
T4	Опухоль распространяется на прилежащие органы или прорастает почку в паранефральную жировую клетчатку
Регионарные ЛУ (N). Латерализация на оценку не влияет	
Nx	ЛУ оценить невозможно
N0	Метастазы в ЛУ отсутствуют
N1	Метастаз в единичном ЛУ, ≥2 см в наибольшем измерении
N2	Метастаз в единичном ЛУ, >2 см, но ≤5 см в наибольшем измерении; или метастазы в нескольких ЛУ, ни один из которых не превышает 5 см в наибольшем измерении
N3	Метастаз в ЛУ >5 см в наибольшем измерении
Отдаленные метастазы	
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Есть отдаленные метастазы

Таблица 5. Анатомические стадии/прогностические группы карцином ВОМТ

Стадия	Т	N	M
Стадия 0a	Ta	N0	M0
Стадия 0is	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
Стадия IV	T4	N0	M0
	Любая T	N1	M0
	Любая T	N2	M0
	Любая T	N3	M0
	Любая T	Любая N	M1