

## Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению рака мочевого пузыря

### Г л у б о к о у в а ж а е м ы е к о л л е г и !

Редакция журнала начинает публиковать рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению онкоурологических заболеваний, изданные в 2007 г. Вашему вниманию предлагается сокращенный вариант. Более исчерпывающие рекомендации опубликованы в полном объеме в специальном издании (ISBN 90-70244-27-6), а также доступны для всех членов Европейской ассоциации урологов на веб-сайте <http://www.uroweb.org>. В настоящем номере публикуются рекомендации по лечению рака мочевого пузыря.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОМУ РАКУ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

##### Гистологический диагноз

Диагноз рака мочевого пузыря (РМП) основывается на данных цистоскопического исследования мочевого пузыря, биопсии и цитологии мочи. В настоящее время использование молекулярных маркеров не улучшило информативность комбинации цистоскопии и цитологии.

Стандартной терапией для папиллярных опухолей мочевого пузыря Ta и T1 является полное (включая часть подлежащей мышцы) макроскопическое

Таблица 1. Подсчет индекса частоты рецидивов и прогрессирования

Фактор	Рецидивы	Прогрессирование
Количество опухолей		
одиночная	0	0
от 2 до 7	3	3
≥8	6	3
Диаметр опухоли		
<3 см	0	0
≥ 3 см	3	3
Частота рецидивов		
первичная	0	0
≤ 1 рецидива/год	2	2
> 1 рецидива/год	4	2
Категория		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
нет	0	0
да	1	6
Гистологическая градация (ВОЗ; 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Общий индекс	0–17	0–23

удаление с помощью трансуретральной резекции (ТУР). Повторная резекция должна быть выполнена в случае низкодифференцированных опухолей или если первая резекция выполнена не полностью. Техника ТУР описана в рекомендациях по мышечно-неинвазивному РМП (Eur Urol 2002;41(2):105–12).

Tis не может быть удалена с помощью ТУР. Диагноз Tis выставляется на основании множественной биопсии стенки мочевого пузыря в сочетании с цитологией мочи.

##### Прогностические факторы и адъювантная терапия

Так как имеется значительный риск рецидивирования и/или прогрессирования опухолей после ТУР, адъювантная внутрипузырная терапия рекомендуется для всех стадий (Ta, T1 и Tis).

Все пациенты должны получить одну немедленную послеоперационную инстилляцию химиопрепарата в течение 6 ч после ТУР. Немедленная инстиляция считается стандартом, выбор препарата (митомидин С, фарморубин или доксорубин) проводится по решению врача.

Выбор дальнейшей внутрипузырной адъювантной химиотерапии зависит от индивидуального риска рецидива и/или прогрессирования, который может быть оценен с использованием таблицы индексов (табл. 1) Европейской организации по лечению и исследованию рака (EORTC) и таблицы рисков (табл. 2). Пациенты с множественными опухолями, больших размеров (≥ 3 см)

и часто рецидивирующими опухолями (> 1 рецидива в год) находятся в группе наивысшего риска возникновения рецидива, в то время как пациенты с опухолями в стадии T1, высокой степени злокачественности, наличием карциномы *in situ* (CIS) должны быть отнесены к группе наивысшего риска прогрессирования.

Внутрипузырная химиотерапия снижает риск рецидивирования, но не прогрессирования и не вызывает серьезных побочных эффектов. Внутрипузырная иммунотерапия БЦЖ (первичная и поддерживающая) эффективнее внутрипузырной химиотерапии в снижении рецидивирования или отсрочки местного прогрессирования и развития мышечно-инвазивного рака. Однако внутрипузырное введение БЦЖ является более токсичным.

**Рекомендации для опухолей с низким риском**

Пациенты с единичными, небольшими, низкой степени градации опухолями, Ta, без CIS относятся к низкому риску как по рецидиву, так и по прогрессированию. Их необходимо лечить следующим образом:

- полная ТУР;
- немедленная единичная послеоперационная инстиляция химиотерапевтического препарата (выбор по решению врача).

**Рекомендации для опухолей с высоким риском**

Больные с опухолями Ta, T1, высокой степени дифференцировки с или без CIS и только CIS относятся к группе с высоким риском прогрессирования. Лечение должно включать:

- полную ТУР папиллярных опухолей с последующей немедленной единичной послеоперационной инстиляцией химиотерапевтического препарата (выбор факультативно);
- повторную ТУР после 4—6 нед (рекомендуется);
- адъювантную внутрипузырную иммунотерапию вакциной БЦЖ (полная доза или редуцированная доза в случае побочных эффектов). Поддерживающая терапия необходима, хотя оптимальный поддерживающий режим в настоящее время еще не определен. Поддерживающий режим: по крайней мере введение БЦЖ в течение года, по выбору может быть продлен до трех лет; или
- радикальную цистэктомию с одним из методов отведения мочи, если не достигнут ответ на введение БЦЖ.

Таблица 2. Вероятность рецидивов и прогрессирования в соответствии с индексом\*

Индекс рецидивов	Вероятность рецидива, % (95% ДИ)	
	в течение 1 года	в течение 5 лет
0	15 (10—19)	31 (24—37)
1—4	24 (21—26)	46 (42—49)
5—9	38 (35—41)	62 (58—65)
10—17	61 (55—67)	78 (73—84)
Индекс прогрессирования	Вероятность прогрессирования, % (95% ДИ)	
	в течение 1 года	в течение 5 лет
0	0,2 (0—0,7)	0,8 (0—1,7)
2—6	1 (0,4—1,6)	6 (5—8)
7—13	5 (4—7)	17 (14—20)
14—23	17 (10—24)	45 (35—55)

\* Электронный подсчет табл. 1 и 2 возможен на <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>

**Рекомендации для опухолей с промежуточным риском**

У пациентов с промежуточным риском необходима адъювантная внутрипузырная терапия. Однако в настоящее время не существует единого мнения по поводу оптимальных препаратов и режима введения.

Основная цель лечения у больных с промежуточным риском — предотвращение рецидива и прогрессирования. Наиболее часто проявляется рецидив заболевания. Лечение включает:

- полную ТУР (стандартную) с последующей немедленной однократной послеоперационной инстиляцией химиопрепарата;
- повторную ТУР, если полная резекция не выполнена;
- адъювантную внутрипузырную химиотерапию. Выбор препарата и режим введения — по решению врача. Продолжительность адъювантной терапии не должна превышать 1 год; или
- адъювантную внутрипузырную иммунотерапию: вакцина БЦЖ (полная доза или снижение ее в случае побочных эффектов).

Поддерживающий режим: в течение года, по решению врача может быть продлен до трех лет.

**МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РМП**

**Диагноз и стадирование**

ТУР и бимануальная пальпация являются необходимыми для оценки местного распространения опухоли. Поверхностные и глубокие слои опухоли должны быть отосланы отдельно для патогистологического исследования. Компьютерная и магнитно-резонансная томография необходимы в мониторинге пациентов, которым проводится неoadъ-

ювантная химиотерапия или органосохраняющее лечение. Тазовая лимфаденэктомия является только методом точной оценки состояния лимфатических узлов.

#### **Рекомендации для диагностики и стадирования**

##### *Обязательные клинические исследования:*

- ТУР и бимануальное исследование;
- биопсия основания опухоли, простатической уретры и шейки мочевого пузыря;
- рентгенография грудной клетки;
- внутривенная урография или ультразвуковое исследование.

##### *Обязательные патологоанатомические исследования:*

- глубина инвазии;
- оценка краев опухоли;
- гистологический подвид опухоли;
- расширенное исследование лимфатических узлов.

#### **Лечение локальной опухоли**

• Радикальная цистэктомия с удалением тазовых лимфатических узлов до бифуркации подвздошных сосудов является стандартным видом лечения мышечно-инвазивных опухолей (T2—4aN0M0).

• Лучевая терапия с сопутствующей химиотерапией или без, так же как и органосохраняющая хирургия вместе с неoadъювантной и адъювантной химиотерапией могут считаться оправданными альтернативами в определенных клинических ситуациях.

• Спасительная цистэктомия может быть принята в случае персистирующего течения болезни. Статус активности, сопутствующие заболевания, возраст могут влиять на выбор лечения. При выполнении радикальной цистэктомии мочевого пузыря и соседние органы (предстательная железа, семенные пузырьки, матка, часть влагалища и придатки) удаляются. Мочеиспускательный канал может быть сохранен в случае, если края биопсии отрицательные. Выполнение расширенной лимфаденэктомии в настоящее время обсуждается; мнения склоняются в пользу расширенного типа, включая лимфатические узлы выше бифуркации аорты.

• Неoadъювантная химиотерапия в сочетании с радикальной цистэктомией обеспечивает небольшое улучшение результатов.

• Исследования по адъювантной химиотерапии у пациентов с высоким риском (T3—4) или метастазами в лимфоузлы дали противоречивые результаты и, следовательно, решение об ее использовании у конкретного больного должно основываться на знании частоты рецидива с учетом патологической стадии.

#### **Рекомендации для лечения локальных опухолей:**

- радикальная цистэктомия при T2—4aN0M0;

— лучевая терапия с химиотерапией или без для сохранения мочевого пузыря, или при распространении T4b, или при наличии выраженных сопутствующих заболеваний;

— паллиативная лучевая терапия при неконтролируемых локальных симптомах;

— адъювантная химиотерапия у индивидуальных больных.

#### **Лечение метастатической болезни**

Системная химиотерапия может вызывать ремиссию более чем у 70% пациентов с метастатическим переходо-клеточным раком, однако излечение наступает редко. Прогностические факторы, которые определяют ответ на химиотерапию, включают активность щелочной фосфатазы, возраст старше 60 лет, статус активности и наличие висцеральных метастазов. Продолжение химиотерапии с вторичным хирургическим вмешательством в случае ремиссии также является возможным вариантом лечения.

Современные протоколы по химиотерапии включают цисплатин, гемцитабин, винбластин, метотрексат и таксол.

#### **Рекомендации по лечению метастатической болезни:**

— цисплатинсодержащие режимы полихимиотерапии при метастатическом заболевании с благоприятным прогнозом.

#### **Отведение мочи после радикальной цистэктомии**

В настоящее время существует четыре метода выбора: отведение в изолированный сегмент подвздошной кишки (*ileal conduit*), ортотопическое замещение мочевого пузыря, континентные резервуары и уретеросигмоидостомия. Ортотопическое замещение является первым выбором в большинстве центров. Такое отведение обеспечивает длительный хороший исход в отношении качества жизни и в социальном аспекте. Физические и функциональные нарушения умеренно выражены.

Противопоказаниями для более сложных процедур являются прогрессирующие неврологические или психические заболевания, ожидаемый короткий период жизни и нарушение функции печени и почек.

Противопоказаниями для ортотопического замещения мочевого пузыря являются переходо-клеточный рак простатической уретры или шейки мочевого пузыря (женщины), распространенная Tis, высокая доза предоперационной лучевой терапии, комплексные стриктуры мочеиспускательного канала и предшествующее недержание мочи (женщины).

#### **Рекомендации по отведению мочи после радикальной цистэктомии:**

— пациенты, которым планируется цистэктомия, должны быть информированы о возможных видах отведения мочи;

— окончательное решение должно основываться на согласии между пациентом и хирургом.

**Наблюдение после лечения с радикальными намерениями**

Наблюдение пациентов с инвазивным РМП после цистэктомии или сохранения мочевого пузыря рекомендуется для того, чтобы как можно раньше определить местный рецидив или отдаленное метастазирование и выполнить дополнительное лечение, если оно показано и возможно.

**Рекомендации по наблюдению после лечения с радикальными намерениями**

*После цистэктомии (интервал в 3 или 4 мес):*

— физикальное обследование, анализы мочи, креатинин сыворотки, анализ газового состава сыворотки крови, ультразвуковое исследование брюш-

ной полости, рентгенография грудной клетки;

— исследование промывного содержимого оставшейся уретры, исследование верхних отделов мочевого тракта в случаях pTis, компьютерная томография брюшной полости и у пациентов N+.

*После лучевой терапии:*

— цистоскопия, цитология мочи, компьютерная томография таза, ультразвуковое исследование брюшной полости, рентгенологическое исследование грудной клетки.

Подготовил к публикации заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний МРНЦ РАМН докт. мед. наук проф. **О.Б. КАРЯКИН**

## Результаты лечения больных раком мочевого пузыря с метастазами в регионарных лимфоузлах

**С.А. Красный, О.Г. Суконко, А.И. Ролевич**

*ГУ НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск*

### RESULTS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH URINARY BLADDER CANCER METASTASIZING TO REGIONAL LYMPH NODES

*S.A. Krasnyi, O.G. Sukonko, A.I. Rolevich*

*N.N. Alexandrov Research Institute of Oncology and Medical Radiology, Minsk*

*The data of 668 radical cystectomies were used to study the results of treatment in 151 (22,6%) patients with urinary bladder cancer (UBC) metastasizing to the regional lymph nodes and to evaluate the impact of lymphodissection extent on the detection rate of metastases and on survival.*

*In UBC, routine lymphodissection significantly increases the detection rate of regional metastases as compared with limited lymphodissection from 17,8 to 24,8% ( $p = 0,04$ ). Expanded lymphodissection in patients with UBC with regional metastases could significantly increase overall 5-year survival ( $p = 0,006$ ).*

*In patients with UBC metastasizing to the regional lymph nodes, the survival rates found after cystectomy using the currently available urine derivation techniques suggest that orthotopic urine derivation may be used in this group of patients after radical operation.*

*Among all factors influencing survival in such patients, the degree of involvement of regional lymph nodes ( $p = 0,04$ ) and the extent of lymphodissection ( $p = 0,02$ ) are of independent prognostic value.*

Основным методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) является радикальная цистэктомия [1—7]. Такой подход связан с поражением мышечного слоя стенки мочевого пузыря, невозможностью выполнения трансуретральной резекции из-за большого объема опухолевой массы и высокой вероятностью регионарного метастазирования.

Данная операция включает в себя удаление единым блоком вместе с мочевым пузырем и перивезикальной клетчаткой предстательной железы и семенных пузырьков с прилегающей брюшиной, проксимальных частей семявыносящих протоков и 1—2 см проксимальной уретры у мужчин

и матки с придатками и уретры с передней стенкой влагалища у женщин и сочетается с тазовой лимфодиссекцией [4, 7—9]. Стандартная лимфодиссекция включает удаление лимфатических тканей вокруг наружных и внутренних подвздошных сосудов и вокруг запирательного нерва с обеих сторон [4, 9].

Дооперационная диагностика метастазов в регионарных лимфоузлах является неудовлетворительной [10]. Компьютерная томография позволяет выявить только 35—40% метастатически пораженных лимфатических узлов, а тонкоигольная аспирационная биопсия лишь незначительно улучшает диагностику, так как ее чувствитель-