

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НЕМЫШЕЧНОИНВАЗИВНОМУ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

(Последнее частичное обновление: март 2009)

М. Бабьюк, В. Остерлинк, Р. Силвестер, И. Каазинен,
А. Беле, Дж. Палоу

Европейская Урология 2002; 41(2):105-12

Европейская Урология 2004; 46(2):147-54

Европейская Урология 2005; 48(3):363-71

Европейская Урология 2006; 49(3):466-77

Европейская Урология 2008; 53(4):709-19

Европейская Урология 2008; 54(2):303-14

Введение

Рабочая группа ЕАУ, занимающаяся проблемой поверхностного рака мочевого пузыря, опубликовала краткую и полную версии рекомендаций по немышечноинвазивному раку мочевого пузыря, которые включают историю вопроса, классификацию, факторы риска, диагностику, прогностические факторы и терапию.

Данные рекомендации изложены предельно кратко и базируются на материалах современной литературы (до конца 2007), при этом особое внимание в них уделяется подтвержденным результатам рандомизированных клинических исследований и метаанализов. Данное руководство может быть использовано в качестве краткого справочника по лечению пациентов с немышечноинвазивной опухолью мочевого пузыря.

Три уровня рекомендаций

Основные рекомендации представлены тремя степенями (А-С) в зависимости от вида обоснованности.

Рекомендации данной рабочей группы применимы к пациентам с папиллярными опухолями Та– и Т1-стадии, а также к пациентам с карциномой insitu (Tis), плоским новообразованием. Классификация неинвазивных опухолей (Та, Т1 и Tis) представлена в соответствии с TNM-классификацией злокачественных опухолей, 6-е издание, 2002 год (Таблица 1).

Таблица 1: TNM-классификация 2002 года

Рак мочевого пузыря

Т – Первичная Опухоль

- Та** Неинвазивная папиллярная карцинома
- Tis** Carcinoma in-situ: «плоская опухоль»
- T1** Опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань
- T2** Опухоль распространяется на мышцы
- T2a** Поверхностная мышца (внутренняя половина)
- T2b** Опухоль распространяется на глубоко расположенную мышцу (наружная половина)
- T3** Опухоль распространяется на околопузырные ткани (за пределами мышц)
- T3a** Микроскопическая инвазия
- T3b** Макроскопическая (экстрапузырная масса) инвазия
- T4** Опухоль распространяется на любую из следующих структур: предстательную железу, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку
- T4a** Опухоль распространяется на предстательную железу, матку или влагалище

T4b	Опухоль распространяется на стенку таза или брюшную стенку
N	– Регионарные лимфатические узлы
N0	Нет метастазов
N1	Один узел ≤ 2 см
N2	Один узел от 2 до 5 см, множество ≤ 5 см
N3	> 5 см
M	– Отдаленные метастазы
M0	Нет признаков отдаленных метастазов
M1	Имеются отдаленные метастазы

Характеристики Та-, Т1– и Tis – стадий

Опухоли Та-стадии ограничиваются уротелием, обладают папиллярной конфигурацией экзофитной части и не проникают из уротелия в собственную пластинку слизистой оболочки или детрузор.

Опухоли Т1-стадии возникают в уротелии, но распространяются на базальную мембрану, которая отделяет уротелий от более глубоких слоев. Т1-опухоли проникают в собственную пластинку слизистой оболочки, но не настолько глубоко, чтобы достичь детрузор.

Карцинома in-situ (Tis) является (анапластической) карциномой высокой степени злокачественности, ограниченной уротелием, но с плоской непиллярной конфигурацией. Tis-опухоль может быть локальной или диффузной, а также сопровождаться папиллярными опухолями. В отличие от папиллярной опухоли Tis-опухоль проявляется в виде побагровевшей бархатистой слизистой оболочки, слегка приподнятой; но иногда она и не визуализируется.

Характеристика степеней

Классификация ВОЗ 1973 года

Помимо структуры опухолевые клетки различаются степенью анаплазии:

Грейд 1: высокодифференцированная опухоль
Грейд 2: умереннодифференцированная опухоль
Грейд 3: низкодифференцированная опухоль

Классификация ВОЗ 2004

Новая система классификации была изначально предложена ВОЗ/ISUP (Международное общество по урологической патологии) в 1998 году, а в 2004 году была модернизирована. Для классификации папиллярных неинвазивных опухолей данная система использует три категории:

Таблица 2: Классификация ВОЗ 2004 года

- Папиллярная неоплазия с низким злокачественным потенциалом (ПННЗП)
- Папиллярная карцинома с низкой степенью дифференцировки
- Папиллярная карцинома с высокой степенью дифференцировки

В 2004 году ВОЗ классифицирует опухоли на папиллярные неоплазии уротелия с низким злокачественным потенциалом (ПННЗП) и уротелиальную карциному только двух степеней дифференцировки: низкой и высокой (Таблица 2).

Промежуточная группа была исключена; эта группа и ПННЗП были предметом противоречия по отношению к классификации ВОЗ 1973 года. Применение классификации 2004 года поддерживается, поскольку оно должно привести к единству в диагностировании опухолей, при котором они классифицируются лучшим образом в соответствии с потенциальным риском. Однако, до тех пор, пока классификация ВОЗ 2004 года не будет подтверждена большим числом клинических испытаний, выявлять степень дифференцировки опухолей следует с применением классификаций ВОЗ 1973 г. и 2004 г.

В большинстве клинических исследований T_a и T₁ опухолей мочевого пузыря, опубликованных до настоящего момента, опухоли классифицировались по образцу ВОЗ 1973 года, и поэтому следующие рекомендации указания основываются на классификации ВОЗ 1973 года.

Гистологический диагноз

Диагноз заболевания зависит, главным образом, от цистоскопического исследования мочевого пузыря, биопсии и цитологического исследования мочи. На сегодняшний день система молекулярных параметров мочи не повысила эффективности сочетания цистоскопии и цитологии.

Стандартной терапией T_a– и T₁-папиллярных опухолей мочевого пузыря является их полное радикальное удаление посредством трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря, включая часть подлежащей мышцы. Повторная резекция должна проводиться если существует подозрение, что инициальная резекция была неполной, в т.ч., когда имеются множественные или большие опухоли или когда патолог сообщает об отсутствии мышечной ткани в образце или когда опухоль высокозлокачественна или когда она T₁. Техника выполнения трансуретральной резекции описывается в ЕАУ рекомендациях по немышечноинвазивному раку мочевого пузыря (Европейская Урология 2008;54(2):303-14).

T_{is} нельзя удалить посредством трансуретральной резекции. Диагностика T_{is} проводится при помощи множественных биопсий стенки мочевого пузыря в сочетании с цитологическим исследованием мочи. Флюоресцентная цистоскопия повышает вероятность обнаружения T_{is}.

Прогностические факторы и адьювантная терапия

Адьювантная терапия рекомендуется, поскольку существует значительный риск рецидива и/или прогрессирования опухолей после трансуретральной резекции, при всех стадиях (T_a, T₁ и T_{is}). Всем пациентам сразу пос-

ле операции следует ввести одну дозу химиопрепарата в течение 6 часов после ТУР. Такое введение считается стандартным терапевтическим мероприятием, а выбор препарата (митомидин С, эпирубицин или доксорубин) остается на усмотрение врача. Выбор дальнейшей интравезикальной (внутрипузырной) адьювантной терапии зависит от риска возникновения у пациентов рецидивов и/или прогрессирования болезни, которые можно определить, используя систему оценки EORTC (Таблица 3) и таблицы оценки рисков (Таблица 4). У пациентов с множественными опухолями, большими опухолями (≥ 3 см) и часто рецидивирующими опухолями (> 1 рецидив/год) очень высок риск возникновения рецидива, тогда как у пациентов с опухолями T1-стадии, высоким грейде опухолей и Cis высок риск прогрессирования болезни.

Внутрипузырная химиотерапия сокращает риск возникновения рецидивов, но не прогрессирования и связана с незначительными побочными эффектами. Внутрипузырная иммунотерапия с БЦЖ (для индуцирования и поддержания иммунологической реакции) превосходит интравезикальную химиотерапию в сокращении числа рецидивов и предотвращении либо отсрочке прогрессирования заболевания до мышечноинвазивного рака мочевого пузыря. Однако интравезикальное применение вакцины БЦЖ является более токсичным.

Рекомендации по лечению опухолей малого риска

Пациенты с единичной, небольшой, низкого грейда Та-опухолью без Cis имеют низкий риск рецидива и прогрессирования. Следует применять:

1. Полный ТУР (Степень рекомендации: А).
2. Введение одной дозы химиопрепарата сразу после операции (выбор препарата на усмотрение врача) (Степень рекомендации: А).
3. Дальнейшая терапия не проводится до развития рецидива.

Рекомендации по лечению опухолей высокого риска

Пациенты с высоким грейда ТаT1-опухолью с или без опухоли in-situ, а также пациенты лишь с карциномой in-situ находятся в группе высокого риска прогрессирования. Лечение должно включать:

1. Полный ТУР папиллярных опухолей с последующим введением одной дозы химиопрепарата сразу после операции (выбор препарата по усмотрению врача). (Степень рекомендации: А).
2. Повторный ТУР спустя 4-6 недель (Степень рекомендации: В)
3. Адьювантная интравезикальная иммунотерапия с БЦЖ (полной дозой или сниженной в случае побочных эффектов). Необходима по меньшей мере в течение года также поддерживающая терапия, хотя оптимальный поддерживающий режим ещё не определен. (Степень рекомендации: А)
4. Немедленная цистэктомия может быть предложена пациентам с высоким риском прогрессирования. Цистэктомия рекомендуется пациентам с недостаточным результатом БЦЖ. (Степень рекомендации: С)

Рекомендации по лечению опухолей промежуточного риска

Для пациентов промежуточного риска требуется проведение адьювантной внутрипузырной терапии, но единого мнения по выбору оптимального препарата и оптимального терапевтического режима не существует.

Основной задачей при лечении опухолей промежуточного риска является предотвращение рецидива и прогрессирования, среди которых клинически наиболее частым является рецидив. Терапия должна включать:

1. Полный ТУР, за которым следует введение химиопрепарата сразу после операции (выбор препарата по усмотрению врача) (Степень рекомендации: А).
2. Повторный ТУР по прошествии 4-6 недель, когда первоначальная резекция была не полной (Степень

рекомендации: В).

- 3А. Адьювантная интравезикальная химиотерапия (выбор препарата по усмотрению врача), режим – по усмотрению врача, на протяжении не более 1 года.

Или

- 3Б. Адьювантная интравезикальная иммунотерапия: вакцина БЦЖ (полная доза или сниженная в случае побочных эффектов). Необходима поддерживающая терапия по меньшей мере в течение года, хотя оптимальный поддерживающий режим ещё не определен (Степень рекомендации: А)

Таблица 3: Оценка рецидивов и прогрессирования

Фактор	Рецидив	Прогрессирование
Количество опухолей		
Одна	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Диаметр опухоли		
< 3см	0	0
≥ 3см	3	3
Частота предшествующих рецидивов		
Первичный	0	0
≤ 1 рецидив/год	2	2
> 1 рецидив/год	4	2
Категория		
Ta	0	0
T1	1	4
Cis		
Не имеется	0	0
Имеется	1	6

Степень дифференцировки опухоли (классификация ВОЗ 1973 года)		
Степень 1	0	0
Степень 2	1	0
Степень 3	2	5
Общая оценка	0-17	0-23

Таблица 4: Вероятность рецидива и прогрессирования согласно итоговой оценке

Сумма баллов по рецидиву	Вероятность рецидива	Вероятность рецидива	Группа риска
	1 год	5 лет	
0	15%	31%	Низкая
1-4	24%	46%	промежуточная
5-9	38%	62%	
10-17	61%	78%	Высокая
Сумма баллов по прогрессии	Вероятность прогрессирования	Вероятность прогрессирования	Группа риска
	1 год	5 лет	
0	0.2%	0.8%	Низкая
2-6	1%	6%	Промежуточная
7-13	5%	17%	
14-23	17%	45%	Высокая

Заметка: электронный вычислитель для Таблиц 3 и 4 доступен на <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator>

Европейская Урология 2006; 49(3):466-77

Мониторирование немышечноинвазивного рака мочевого пузыря

Вследствии риска рецидива и прогрессирования следует проводить мониторинг пациентов с неинвазивным раком мочевого пузыря; однако частота и продолжительность цистоскопий должны соотноситься с индивидуальным риском пациента. При помощи таблиц риска (см. Таблицы 3 и 4) мы можем предсказать риски как рецидива так и прогрессирования на короткий и длительный периоды для каждого отдельного пациента и в соответствии с этим адаптировать режим наблюдения:

а. Своевременное выявление мышечноинвазивного и немышечноинвазивного рака высокого грейда чрезвычайно важно, поскольку отсрочка в постановке диагноза и терапии являются угрозой жизни для пациента.

б. Рецидив опухоли в группе малого риска почти зачастую низкой степени риска. Малые, неинвазивные (Ta) папиллярные рецидивы не представляют собой опасности для пациента и их раннее выявление не существенно для успешности терапии.

в. Результат первой цистоскопии через три месяца после ТУР очень важный фактор для прогнозирования рецидива и прогрессирования. Таким образом, первая цистоскопия всегда должна выполняться через 3 месяца после ТУР всем пациентам с немышечноинвазивным раком мочевого пузыря.

Следующие рекомендации основаны только на ретроспективном опыте.

Рекомендации по цистоскопии при мониторинге

- Пациенты с опухолями низкого риска рецидива и прогрессирования должны проходить цистоскопию по прошествии 3 месяцев. Если она показывает отрицательные результаты, следующая цистоскопия рекомендуется через 9 месяцев и впоследствии ежегодно в течение 5 лет (Степень рекомендации: C).
- Пациенты с опухолями высокого риска прогрессирования должны проходить цистоскопию через 3 месяца. Если она показывает отрицательные результаты, следующие цистоскопии и цитологии мочи следует проводить каждые 2 месяца в течении 2 лет, каждые 4 месяца в течение третьего года, раз в пол года в четвертый и пятый год, а затем один раз в год. Рекомендуется ежегодное обследование верхних мочевых путей (Степень рекомендации: C).
- Пациенты с опухолями промежуточного риска прогрессирования (около одной трети всех пациентов) должны получить промежуточную систему наблюдения с применением цистоскопии и цитологии в соответствии с личными и субъективными факторами. (Степень рекомендации: C)

Основой для текста этой небольшой брошюры служит более развернутое руководство EAU (ISBN 978-90-70244-91-0), которое доступно для всех членов Европейской ассоциации урологии на их вебсайте – <http://www.uroweb.org>.