

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606

Цитирование: Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б., Митин Т. (США), Носов Д.А., Попов А.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 589–606.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

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

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

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование рака мочевого пузыря (РМП) 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 (m), добавленный к категории «Т», указывает на множественные опухоли. Индекс (is) может быть добавлен к любой категории «Т» для указания ассоциации с CIS.
- N — регионарные лимфатические узлы.** Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий, с включением лимфатических узлов вдоль подвздошных артерий.
- M — отдаленные метастазы.**

Таблица 1. Классификация рака мочевого пузыря по системе TNM (8-е издание, 2017 г.).

Категории T, N, M	Описание распространения опухоли
Ta	Неинвазивная папиллярная карцинома
Tis	Уротелиальная CIS: «плоская опухоль»
T1	Слизистая до Lamina propria (субэпителиальная соединительная ткань)
T2	Мышцы мочевого пузыря
• T2a	Поверхностный мышечный слой (внутренняя половина мышц)
• T2b	Глубокий мышечный слой (наружная половина мышц)
T3	Перивисцеральное распространение

Категории T, N, M	Описание распространения опухоли
• T3a	Микроскопическое
• T3b	Макроскопическое (экстрапузырная масса)
T4	Предстательная железа, семенные пузырьки, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка
• T4a	Предстательная железа, семенные пузырьки, матка, влагалище
• T4b	Стенка таза, брюшная стенка
N1	Одиночный (перивезикальный, запирающий, внутренний и наружный подвздошный или крестцовый) лимфоузел
N2	Множественные (перивезикальный, запирающий, внутренний и наружный подвздошный или крестцовый) лимфоузлы
N3	Общие подвздошные лимфоузлы
M1	Отдаленные метастазы
• M1a	Отдаленные метастазы, ограниченные лимфатическими узлами выше уровня общей подвздошной артерии
• M1b	Отдаленные не лимфогенные метастазы

Степень дифференцировки опухоли (G):

LG — низкая степень

HG — высокая степень

GX — степень дифференцировки опухоли не может быть установлена;

G1 — высокодифференцированная опухоль;

G2 — умеренно дифференцированная опухоль;

G3 — 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
IIIA	T3a, b	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T1–4a	N1	M0
IIIB	T1–4a	N2, N3	M0
IVA	T4b	любое N	M0
	Любое	любое N	M1a
IVB	Любое	любое N	M1b

2. НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ТА, T1, TIS)

2.1. Диагностика

- Сбор анамнеза: наличие гематурии
- Физикальный осмотр: выполнить пальпацию мочевого пузыря, области почек с определением симптома поколачивания; проведение тщательного осмотра и пальпации зон возможного лимфогенного метастазирования
- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов
- Биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек
- Общий анализ мочи
- В/в урография — предпочтительный метод выделительная КТ или МРТ урография (особенно в тех случаях, когда опухоль локализуется в области треугольника Льюто, имеются множественные очаги или при опухолях высокого риска)
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза
- Фиброцистоскопия
- Цитологическое исследование мочи (позволяет поставить диагноз CIS) CIS и заподозрить уротелиальный рак верхних мочевых путей при отсутствии данных за рак мочевого пузыря)
- Морфологический диагноз устанавливается на основании данных морфологического исследования биоптата, полученного после выполнения трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря. Холодная биопсия не дает полной информации. В гистологическом заключении указываются морфологический подтип опухоли, глубина инвазии, степень злокачественности опухоли по шкале ВОЗ 2004 г., лимфоваскулярная инвазия. Важно полное и правильное выполнение биопсии. В гистологическом материале обязательно должен присутствовать подлежащий мышечный слой. Его отсутствие будет свидетельствовать о невозможности точного определения стадии заболевания.

В патологоанатомическом заключении после трансуретральной резекции мочевого пузыря следует указывать:

- гистологический тип опухоли;
- процент гетерологической дифференцировки (плоскоклеточной/железистой/трофобластической и т. п.) и/или специфического подтипа уротелиальной карциномы при наличии;
- гистологическую степень злокачественности опухоли (грейд);
- наличие инвазии в субэпителиальную строму и мышечный слой стенки;
- наличие или отсутствие мышечного слоя;
- наличие лимфоваскулярной инвазии;
- наличие неинвазивной опухоли, карциномы in situ;
- стадию по TNM;
- гистологический код по МКБ-О.

2.2. Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Основным методом лечения является ТУР мочевого пузыря. Адъювантная лекарственная терапия проводится в дополнение к ТУР и позволяет снизить риск рецидива болезни. План адъювантной 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 Ta, 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 (G2) • G3² • CIS • множественные и рецидивные опухоли >3 см, Ta G1G2/LG (все факторы должны быть представлены)
Очень высокий	Уровень инвазии pT1G3 с CIS; множественные рецидивные опухоли больших размеров; pT1G3 с CIS в простатическом отделе уретры; редкие гистологические варианты опухоли с неблагоприятным прогнозом; опухоли T1 с лимфоваскулярной инвазией

¹ Комбинация G1 и G2;

² Комбинация некоторых G2 и всех G3.

Однократное внутрипузырное введение химиопрепарата, 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 в 40 мл физиологического раствора хлорида натрия или доксорубин: 30–50 мг в 25–50 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Первая инстиляция — в течение 6 часов после выполнения ТУР. Экспозиция — 1 час.

Дополнительная адъювантная внутрипузырная терапия вакциной BCG показана больным промежуточного и высокого риска, что позволяет снизить риск рецидива болезни на 44% по сравнению с ТУР без адъювантной лекарственной терапии. В исследованиях с поддерживающим введением BCG было отмечено снижение частоты рецидива на 32% в сравнении с митомицином С (рис. 1).

Первые инстиляции проводятся через 3–4 нед. после ТУР вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ: 100 мг в 40 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Экспозиция — 2 часа. Оптимальным режимом внутрипузырного введения вакцины БЦЖ являются 6 еженедельных инстилляций с последующим переходом на поддерживающую терапию:

- при промежуточном риске рецидива: 3 еженедельных введения препарата на 3, 6 и 12-м месяцах;
- при высоком риске рецидива: 3 еженедельных введения препарата на 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36-м месяцах.

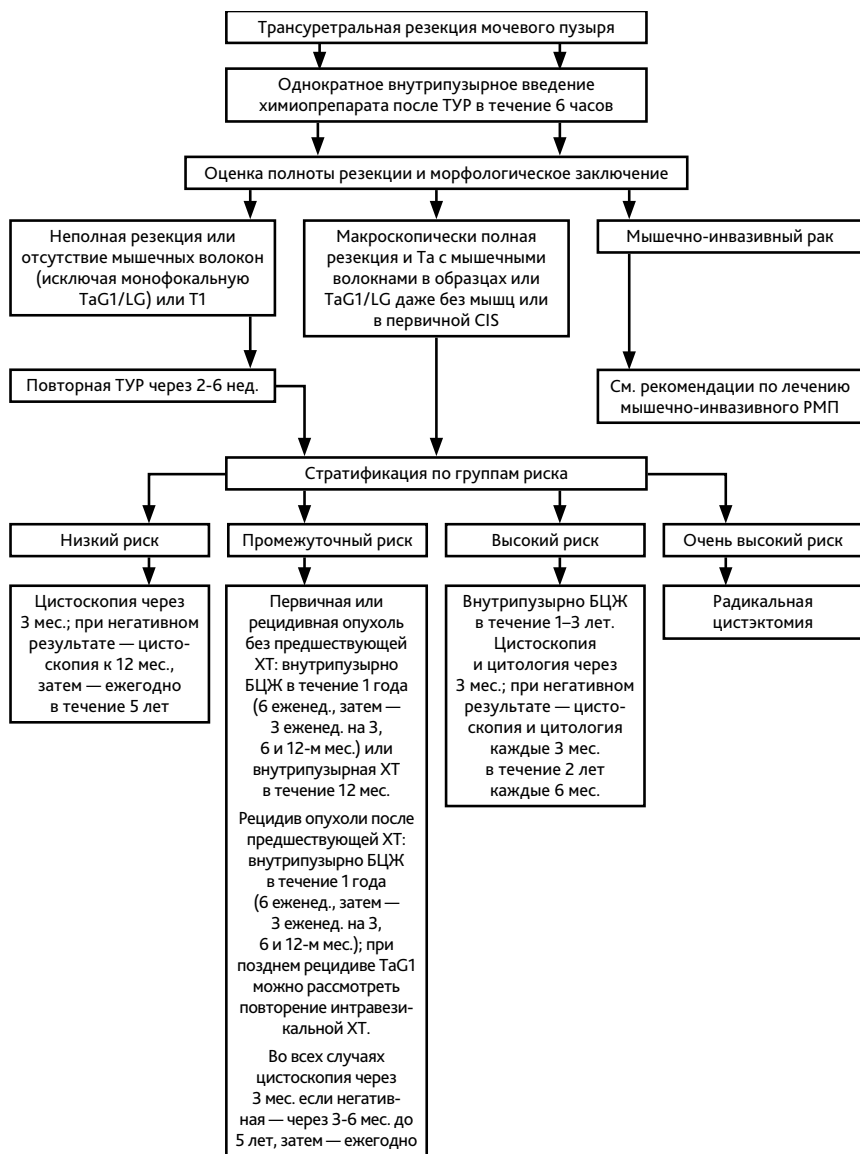


Рисунок 1. Алгоритм лечения и последующего наблюдения больных немешечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

Противопоказано проведение внутрипузырной инстилляции вакцины для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ в следующих случаях:

- в течение первых 2 недель после ТУР;
- пациентам с макрогематурией;
- после травматичной катетеризации;
- пациентам с наличием симптомов инфекции мочевого пузыря;
- пациентам с выраженной дизурией.

Наличие лейкоцитурии или асимптоматической бактериурии не является противопоказанием для проведения БЦЖ-терапии, в этих случаях нет необходимости в проведении антибиотикопрофилактики.

Необходимо учитывать возможные осложнения внутрипузырного введения вакцины БЦЖ и дальнейшей лечебной тактики (табл. 4). Частота БЦЖ инфекций после БЦЖ инстилляций может составлять 1%.

Таблица 4. Локальные осложнения, индуцированные внутрипузырной иммунотерапией вакциной БЦЖ.

Мочеполовые осложнения	Инициальная терапия	Вспомогательное лечение	Адаптация БЦЖ
Цистит (непереносимое или болезненное опорожнение мочевого пузыря > 48 часов)	Феназопиридина гидрохлорид 200 мг×3 раза в день или НПВС	Назначение антибактериальных препаратов в случае диагностики бактериального цистита	Воздержаться от введения до разрешения симптомов и завершения антибактериальной терапии
Контрактура мочевого пузыря	Гидродистенция мочевого пузыря	Системные стероиды. В исключительных случаях аугментация мочевого пузыря или цистэктомия	Прекратить введение для увеличения емкости мочевого пузыря
Изъязвление мочевого пузыря	300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 6 месяцев	Нет	Воздержаться от введения до разрешения очагов в мочевом пузыре и получения БЦЖ-негативной мочи
Гранулематозный баланит	Различные комбинации изониазида, этамбутола, рифампицина от 6 до 12 месяцев	Нет	Воздержаться от введения до разрешения очагов
Туберкулёзный эпидидимоорхит	300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 3–6 месяцев	Для изониазид резистентных — фторхинолоны или антитуберкулёзные аминогликозиды; для очагов, рефрактерных к антитуберкулёзной терапии, ревизия мошонки и эпидидимоорхэктомия	Полная отмена БЦЖ

Мочеполовые осложнения	Инициальная терапия	Вспомогательное лечение	Адаптация БЦЖ
Симптоматический Простатит	300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 3–6 месяцев	Антибиотики (фторхинолоны), если необходимо; хирургическое дренирование абсцессов; биопсия, если нет улучшения на фоне лекарственной терапии	Полная отмена БЦЖ
Уретральная обструкция	300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 3–6 месяцев	Установка временного дренажа (уретральное стентирование или чрескожная нефростомия) при гидронефрозе несмотря на консервативное лечение	Прекратить введение в случае появления гидронефроза; можно возобновить после разрешения осложнения
Инфекция почки	300 мг изониазида, 600 мг рифампицина и 1200 мг этамбутола ежедневно в течение 6 месяцев	Биопсия при отсутствии ответа на лекарственное лечение	Полная отмена БЦЖ

Таблица 5. Системные осложнения, индуцированные внутривезикулярной иммунотерапией вакциной БЦЖ.

Артралгия и/или артриты	Лечение с помощью неспецифических противовоспалительных средств; при отсутствии эффекта или частичном ответе — назначение кортикостероидов, хинолонов в высоких дозах или противотуберкулёзных препаратов
Персистирующая лихорадка (>38.5 °C в течение >48 часов)	Полная отмена БЦЖ. Немедленное обследование: посев мочи, анализы крови, рентгенография органов грудной клетки. Попытка лечения более чем двумя антимикробными препаратами в процессе проведения диагностических процедур. Консультация инфекциониста
БЦЖ сепсис	Профилактика: начало внутривезикулярного введения БЦЖ не ранее 2 недель после ТУР (в отсутствие симптомов гематурии). Полная отмена БЦЖ. Для тяжёлой инфекции: <ul style="list-style-type: none">• хинолоны в высоких дозах или изониазид, рифампицин и этамбутол 1,2 г ежедневно в течение 6 месяцев;• раннее назначение ГКС в высоких дозах в течение всего периода существования симптомов сепсиса;• рассмотреть эмпирическое назначение неспецифических антибактериальных препаратов для лечения грам-негативных бактерий и/или Enterococcus.
Аллергические реакции	Антигистаминные и противовоспалительные средства. Рассмотреть назначение хинолонов в высоких дозах или изониазида и рифампицина при наличии симптомов. Отсрочить терапию до разрешения симптомов.

- Критериями отсутствия эффекта БЦЖ терапии являются:
1. Появление мышечно-инвазивной карциномы
 2. БЦЖ-рефрактерность:

- выявление опухоли T1G3 к 3-му месяцу лечения;
 - выявление опухоли TaG3 к 3-му месяцу лечения и/или 6-му месяцу после реиндукции или 1 курса поддерживающей терапии;
 - выявление CIS (без папиллярной опухоли) к 3-му месяцу лечения и сохранение ее к 6 месяцу после реиндукции или 1 курса поддерживающей терапии. При выявлении CIS на 3-м месяце лечения дополнительное введение БЦЖ может обеспечить полный ответ более чем в 50% случаев;
 - появление G3 опухоли в процессе поддерживающей терапии БЦЖ;
3. БЦЖ рецидивирующая опухоль:
- рецидив G3 после завершения БЦЖ терапии независимо от первоначального ответа;
4. БЦЖ не ответившая опухоль:
- БЦЖ рефрактерность или T1 Ta/G3 рецидив в течение 6 месяцев после завершения лечения БЦЖ или развитие CIS в течение 12 месяцев после завершения адекватной терапии БЦЖ;
5. Непереносимость БЦЖ.

В случае отсутствия эффекта на проведение инстилляций БЦЖ и наличием CIS рекомендовано выполнение цистэктомии. Для пациентов, которые не являются кандидатами для радикальной цистэктомии, рекомендовано проведение терапии пембролизумабом 200 мг в/в 1 раз в 3 недели до неприемлемой токсичности или прогрессирования болезни; в случае отсутствия прогрессии опухоли — в течение 24 месяцев. В исследовании KEYNOTE-057 полная резорбция опухоли отмечалась у 41% больных, медиана продолжительности ответа составила 16,2 мес.; 46% больных с ответом опухоли на лечение сохраняли полный ответ в течение 12 месяцев.

Выполнение цистэктомии рекомендовано также в группе высочайшего риска: уровень инвазии pT1G3 с CIS; множественные, рецидивные опухоли больших размеров; pT1G3 с CIS в простатическом отделе уретры; редкие гистологические варианты опухоли с плохим прогнозом; опухоли T1 с лимфоваскулярной инвазией.

Вариантом лечения для больных, кому не предполагается цистэктомия, является проведение химиолучевой терапии. Мета-анализ данных немногочисленных исследований показал 5-летнюю выживаемость на уровне 72% с частотой полных ответов 78,2%.

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, цитологическое исследование мочи 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, цитологическое исследование мочи через 3, 6 и 12 мес., КТ выделительная урография — 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 ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СТАДИИ II (T2N0M0) И СТАДИИ IIIA (T3–T4AN0, T1–T4AN1M0)

3.1. Диагностика

Сбор анамнеза: оценка общего статуса по ECOG, наличие гематурии, учащенное, болезненное мочеиспускание, появление боли

Физикальное обследование: пальпация органов брюшной полости, мочевого пузыря, области почек, периферических лимфатических узлов

- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов
- Биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек
- Общий анализ мочи
- В/в КТ урография (при невозможности — в/в урография)
- Фиброцистоскопия
- 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)
- Р-графия органов грудной клетки; КТ органов грудной клетки
- 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 наличие микроскопической инвазии перивезикальной жировой клетчатки для проведения дифференциальной диагностики между T2 и T3a стадиями. Главной целью КТ или МРТ является диагностика болезни в стадии T3b и выше и оценка состояния тазовых лимфатических узлов, а также других органов для исключения висцеральных метастазов. 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 в сочетании или без неоадьювантной ХТ является наиболее часто используемым во многих странах вариантом лечения при T2–4aN0M0. Органосохраняющий подход с сочетанной ХЛТ является опцией для пациентов, которые не являются кандидатами для радикальной цистэктомии или для тех, кто желает сохранить мочевой пузырь и/или избежать эректильную дисфункцию (среди мужчин). Оба метода считаются стандартными альтернативными вариантами лечения. Радикальная цистэктомия и облучение мочевого пузыря с сочетанной ХТ обеспечивают 5-летнюю выживаемость около 50%.

Общепринятым подходом для пациентов с отсутствием противопоказаний к цисплатин-содержащей ХТ в настоящее время является проведение неоадьювантной ХТ (перед радикальной цистэктомией), которая улучшает 5-летнюю выживаемость на 5–8% в абсолютном исчислении и снижает риск смерти на 16%. Данные комбинированных исследований показывают, что наилучшие результаты достигаются в подгруппе пациентов с T2b–T3b. Оптимальным следует считать проведение 3–4 циклов ХТ с использованием цисплатина (MVAC, GC) при сохранной функции почек (клиренс креатинина >60 мл/мин.) и общем удовлетворительном состоянии. Применение 3-недельного GC не уступает по эффективности 4-недельному режиму в связи с более высокой плотностью дозы (за счёт менее частой необходимости редукции дозы препаратов) и сопровождается меньшей частотой тромбоцитопений. Рекомендуемые режимы нео- и адьювантной ХТ РМП представлены в табл. 6.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы нео- и адьювантной ХТ рака мочевого пузыря.

Название	Режим введения химиопрепаратов
GC	цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день+гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед.
GC ¹	цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день+гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й, 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+доксорубицин 30 мг/м ² в/в во 2-й день+цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день каждые 4 нед.
DD-MVAC	метотрексат 30 мг/м ² в/в в 1-й день+винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й день+доксорубицин 30 мг/м ² в/в во 2-й день+цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день+филграстим 5 мкг/кг п/к в 4–10-й дни каждые 2 нед.
MCV	метотрексат 30 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни+винбластин 4 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни+цисплатин 100 мг/м ² в/в во 2-й день+кальция фолинат 15 мг в/в или перорально каждые 6 часов № 4 во 2-й и 9-й дни каждые 4 нед.

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

Не рекомендуется проводить неоадъювантную ХТ с карбоплатином, так как в настоящее время отсутствуют данные об эффективности этих комбинаций. Имеются ограниченные ретроспективные данные об эффективности неоадъювантной ХТ у больных не уротелиальной карциномой. Пациенты с нейроэндокринной опухолью имели улучшение общей выживаемости от проведения ХТ цисплатином и этопозидом, в то время как в случаях микропапиллярной и саркоматоидной дифференциации и аденокарциномы было обнаружено снижение частоты внеорганных метастазов, но не отмечено улучшения общей выживаемости. Пациенты с плоскоклеточной карциномой не получали пользы от неоадъювантной ХТ.

Роль адъювантной ХТ не доказана из-за отсутствия крупных валидирующих клинических исследований и противоречивых данных мета-анализов. Однако адъювантная ХТ может быть использована после радикальной цистэктомии у больных с высоким риском развития рецидива: pT3–T4 или pN+, у пациентов, которым не была проведена неоадъювантная ХТ, а также после органосохраняющего лечения с сочетанной ХЛТ. Оптимальным временем для проведения лечения следует считать 6–8 недель после радикальной цистэктомии. При задержке в проведении адъювантной химиотерапии более чем на 3 месяца, следует предпочесть динамическое наблюдение. Рекомендовано проведение 4 циклов химиотерапии MVAC или GC.

Пациентам pT3–T4 или pN+, кто не получил неоадъювантную химиотерапию и не подлечит адъювантной цисплатинсодержащей химиотерапии и при мышечно-инвазивном раке уpT2–T4a и/или pN+, кто получил неоадъювантную цисплатинсодержащую химиотерапию, рекомендовано проведение адъювантной иммунотерапии ниволумабом в течение 12 месяцев. В исследовании CheckMate-274 использование ниволумаба улучшило показатель выживаемости без прогрессии — 21 мес., в сравнении с наблюдением — 11 мес., при этом пока нет различий в общей выживаемости (рис. 2).

Роль адъювантной ЛТ после радикальной цистэктомии не доказана и в настоящее время может быть использована только в случаях при T3–4, N+ или наличии опухоли по краю резекции. Неоадъювантная ЛТ не влияет на выживаемость и не должна проводиться перед радикальной цистэктомией.

Органосохраняющий подход на базе ЛТ малого таза является международно-принятой альтернативой радикальной цистэктомии. Поскольку после органосохраняющего лечения вероятность местного рецидива достигает 30%, пациенты должны наблюдаться каждые 2–3 мес. с выполнением цистоскопии и радикальной сальважной («спасительной») цистэктомии в случае рецидива мышечно-инвазивного РМП. При таком подходе органосохраняющее лечение не должно увеличить риск смертности от РМП. Минусом сальважной цистэктомии является ограничение формирования ортотопических континентных мочевого резервуаров. Для наибольшей эффективности органосохраняющее лечение включает максимальную ТУР (резекция сквозь уровень мышцы до жирового покрова и максимальная резекция всей видимой опухоли) с последующей сочетанной ХЛТ либо ЛТ с использованием модификаторов гипоксии (карбоген/никотинамид). С учетом экстраполяции результатов неоадъювантной ХТ при радикальной цистэктомии, неоадъювантная ХТ также возможна до органосохраняющего лечения с ЛТ/ХЛТ.

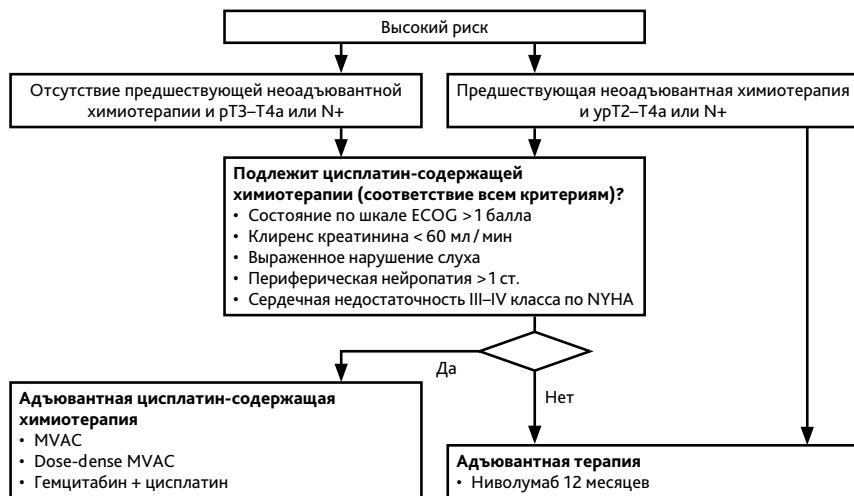


Рисунок 2. Алгоритм адьювантной терапии больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с высоким риском рецидива.

Таблица 7. 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+митомин С 12 мг/м ² в/в в 1-й день ¹	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 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 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 ¹	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

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

Замена цисплатина на карбоплатин не рекомендуется из-за отсутствия доказательств равной эффективности. Режим модификации гипоксии при одновременной ЛТ РМП: карбоген (2% CO₂ и 98% O₂) со скоростью 15 л/мин., начинается за 5 мин до ЛТ и продолжается в течение ЛТ. Никотинамид назначается в дозе 60 мг/кг перорально

за 1,5–2 часа до фракции ЛТ. У пациентов, имеющих токсические реакции (тошнота, головные боли), доза никотинамида может быть редуцирована до 40 мг/кг или введение препарата может быть прекращено.

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 грудной клетки (или рентгенография органов грудной клетки) брюшной полости, малого таза должны проводиться каждые 3–6 месяцев в течение первых 2 лет, далее — в течение последующих 3 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, грудной клетки (или рентгенография органов грудной клетки) должны проводиться каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, затем каждые 6 месяцев последующие 2 года, далее — в течение 5 лет ежегодно (цистоскопия — каждые 6 мес.), в последующие 5 лет показано ежегодное УЗИ почек.

4. МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СТАДИЯ IIIB (T1–T4a N2–3 M0) ИЛИ IVA (T4b N0–3 M0, T1–4b N0–3 M1a)

При РМП стадии IIIB и IVA рекомендуется либо сочетанная ХЛТ, либо индукционная ХТ с оценкой ответа и с последующим проведением консолидирующего локального лечения (радикальной цистэктомии либо ХЛТ при полном, либо частичном ответе на ХТ). У пациентов без признаков прогрессирования после индукционной ХТ в случае невозможности консолидирующего локального лечения (радикальной цистэктомии или ЛТ) целесообразно проведение поддерживающей иммунотерапии авелумабом. Выполнение первичной радикальной цистэктомии не рекомендуется. Рекомендуемые режимы ХЛТ представлены в табл. 5.

5. МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СТАДИЯ IVB (T1–4b, N0–3, M1b)

5.1. Лечение

Лечение диссеминированной болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Основным методом является

лекарственная терапия. В ряде случаев, встречается олигометастатическая болезнь, при которой выявляется до 5 метастазов в различных органах, синхронных с первичной опухолью или возникающих как метакронный рецидив болезни. Благоприятными факторами являются одиночное поражение или появление рецидива более чем через 36 месяцев после лечения первичной опухоли. При солитарных метастазах возможно использование метода локального контроля первичной опухоли и метастатических очагов. Метод локального контроля — хирургическая резекция, ЛТ, РЧА — должен определяться на междисциплинарном консилиуме, исходя из экспертизы лечащих врачей и предпочтений пациентов.

Выбор варианта лечения определяется общим состоянием пациента и выделительной функции почек (рис. 3). Платиносодержащая комбинированная ХТ (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. DD-MVAC с использованием Г-КСФ обеспечивает большую плотность дозы, менее токсичен, чем стандартный MVAC, и обеспечивает большую частоту полных ответов и 2-летнюю выживаемость с пограничной статистически значимой редукцией в риске прогрессии и смерти к 5 годам наблюдения.

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 на 12% выше в группе трехкомпонентного режима в сравнении со стандартной комбинацией, была отмечена также тенденция к улучшению общей выживаемости (15,8 против 12,7 мес. соответственно). На основании сравнения эффективности и токсичности различных режимов стандартными подходами в первой линии ХТ метастатического рака мочевого пузыря следует считать использование режимов GC и DD-MVAC.

Несколько исследований II фазы, посвященных сравнению карбоплатина и цисплатина, указывают на более низкую эффективность режимов с карбоплатином. Карбоплатин-содержащая ХТ не является эквивалентной комбинация на основе цисплатина и не должна рассматриваться в качестве замены или стандарта. Применение режимов, содержащих карбоплатин возможно у пациентов со сниженной функцией почек (клубочковая фильтрация < 60, но > 30 мл/мин) и/или ECOG ≥ 2, с симптомами болезни или большими опухолевыми массами, кому необходимо быстрое достижение противоопухолевого эффекта.

Более 50% пациентов с уротелиальным раком не подлежат цисплатин-содержащей ХТ. Относительными противопоказаниями для использования цисплатина являются:

- состояние по шкале ECOG > 1 балла;
- клиренс креатинина < 60 мл/мин.;
- потеря слуха или периферическая нейропатия > 2 ст;
- сердечная недостаточность III–IV класса по NYHA.

В качестве альтернативы карбоплатин-содержащим комбинациям у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 могут быть использованы ингибиторы иммунных

контрольных точек — атезолизумаб 1200 мг в/в 1 раз в 21 день при экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ или пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день при комбинированном показателе позитивности (Combined Positive Score, CPS) $\geq 10\%$ (опция не предусмотрена инструкцией по медицинскому применению препарата пембролизумаб). При этом, частота объективных ответов уступает ХТ с включением карбоплатина, а время до прогрессирования и продолжительность жизни не превосходят аналогичные показатели при проведении ХТ с включением карбоплатина.

При противопоказаниях к введению препаратов платины (цисплатина и карбоплатина) ингибиторы контрольных точек иммунного ответа могут быть использованы без определения уровня экспрессии PD-L1. Данное обновление клинических рекомендаций связано с решением FDA и EMA, предписывающим ограничение показаний к применению ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении рака мочевого пузыря.

После завершения 4–6 циклов ХТ «гемцитабин+цисплатин/карбоплатин» через 4–10 недель в качестве поддерживающей терапии оптимально использование авелумаба 800 мг в/в 1 раз в 2 недели непрерывно длительно до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Это позволяет увеличить медиану продолжительности жизни с 14,3 мес. до 21,4 мес. при лечении авелумабом.

Исследования III фазы IMvigor130, Keynote 361 и DANUBE, проводившие изучение комбинации иммунотерапии (атезолизумаба, пембролизумаба, дурвалумаба с тремелимумабом соответственно) с платиносодержащей химиотерапией в 1-й линии лечения пациентов метастатическим раком мочевого пузыря не продемонстрировали улучшения общей выживаемости в сравнении с ХТ препаратами платины и в настоящее время пока не рассматриваются в качестве стандартного подхода в I линии лечения.

У пациентов с прогрессированием болезни после ранее проведенной ХТ, не получавших анти-PD1-терапию, назначение пембролизумаба 200 мг в/в 1 день каждые 3 нед. способствует увеличению медианы продолжительности жизни на 3 мес. и частоты объективных ответов на 10% в сравнении с любым вариантом ХТ по выбору врача вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1. На основании этих данных, пембролизумаб является предпочтительным вариантом лечения этой категории больных. В нерандомизированном исследовании II фазы продемонстрирована также эффективность ингибитора иммунных контрольных точек ниволумаба 3 мг/кг в/в 1 раз в 14 дней. Кроме того, ряд исследований II фазы продемонстрировали схожую умеренную эффективность гемцитабина, паклитаксела, доцетаксела, пеметрекседа во II линии у резистентных к платиносодержащей терапии пациентов (13–28% общего ответа на лечение). Оптимальный подход у пациентов с прогрессированием болезни на фоне поддерживающей терапии авелумабом пока не определен.

Во II линии возможной стратегией может быть повторное назначение ХТ на основе цисплатина у ранее чувствительных к препаратам платины пациентов, если прогрессия наблюдается через 12 и более мес. после I линии цисплатин-содержащей ХТ. Возможно повторное использование гемцитабина, в том числе комбинации «паклитаксел+гемцитабин». Рекомендуемые режимы ХТ метастатического РМП представлены в табл. 8.

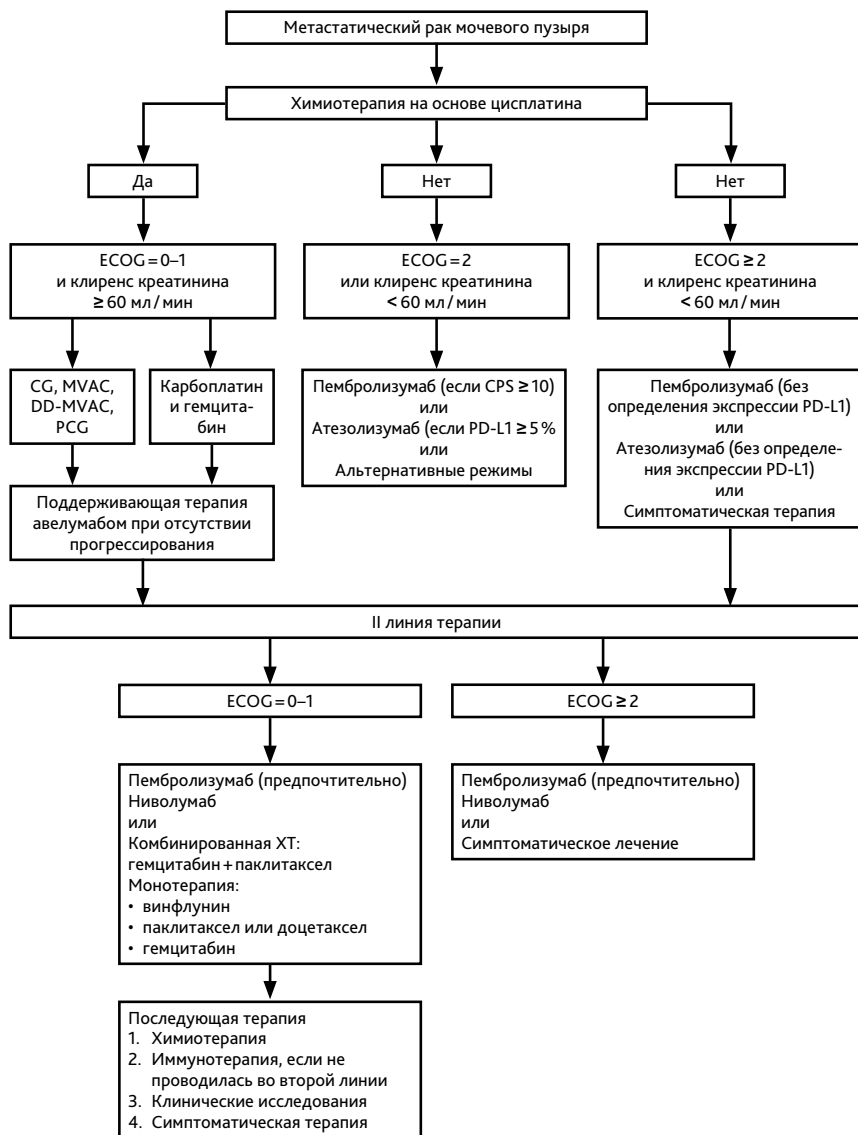


Рисунок 3. Алгоритм лечения пациентов метастатическим раком мочевого пузыря.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы химиотерапии метастатического рака мочевого пузыря.

Название	Режим введения химиопрепаратов
GC	цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день+гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед.
GC ¹	цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день+гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
GemCarbo	карбоплатин AUC-4–5 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+доксорубицин 30 мг/м ² в/в во 2-й день+цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день каждые 4 нед.
DD-MVAC	метотрексат 30 мг/м ² в/в в 1-й день+винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й день+доксорубицин 30 мг/м ² в/в во 2-й день+цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день+филграстим 5 мкг/кг в 4–10-й дни каждые 2 нед.
PCG ¹	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 ¹	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.
GP ¹	гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й день + паклитаксел 150 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
винфлунин	280–320 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
гемцитабин	800–1200 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.
паклитаксел	80 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. или 135–200 мг/м ² в/в кап. 1-й день каждые 3 нед.
доцетаксел	60–100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
пеметрексед ¹	500 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. +фолиевая кислота 350–1000 мкг перорально ежедневно+витамин B12 1000 мкг в/м 1 раз в 9 недель
атезолизумаб	840 мг в/в каждые 2 нед. или 1200 мг в/в каждые 3 нед. или 1680 мг в/в каждые 4 нед.
пембролизумаб	200 мг в/в 1 день каждые 3 нед. или 400 мг в виде в/в инфузии в течение 30 минут каждые 6 недель
авелумаб	800 мг в виде в/в инфузии в течение 60 минут каждые 2 недели
ниволумаб	3 мг/кг или 240 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели, либо 480 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели. Первое введение должно быть осуществлено в течение 60 минут, при хорошей переносимости все последующие — на протяжении 30 минут

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

В качестве II линии ХТ при резистентности к платиносодержащим комбинациям и отсутствии возможности проведения иммунотерапии больным с благоприятными прогностическими характеристиками (состояние по шкале ECOG < 2 баллов, гемоглобин > 10 г/дл, отсутствие метастазов в печени) возможно назначение винфлунина

в дозе 280–320 мг/м² 1 раз в 3 нед. В рандомизированном исследовании назначение данного препарата в качестве II линии терапии больным метастатическим РМП с благоприятными прогностическими характеристиками увеличивало медиану продолжительности жизни на 2,6 мес. в сравнении с оптимальной поддерживающей терапией.

При оценке эффективности иммунотерапии необходимо учитывать, что псевдопрогрессия практически не встречается при раке мочевого пузыря.

Ретроспективные данные лечения пациентов, прогрессирующих после иммунотерапии, демонстрируют возможность объективного противоопухолевого ответа при последующем проведении им ХТ. В связи с этим при выборе дальнейшей тактики лечения следует ориентироваться в большей степени на ХТ, чем на иммунотерапию.

ЛТ с паллиативной целью может использоваться для уменьшения симптомов, ассоциированных с опухолевым процессом.

5.2. 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.