

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-09>

Цитирование: Румянцев А.А., Булычкин П.В., Волкова М.И. и соавт. Рак мочевого пузыря. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):221–241.

РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (стр. 6). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ)

Коллектив авторов: Румянцев А.А., Булычкин П.В., Волкова М.И., Гладков О.А., Зукот Р.А., Матвеев В.Б., Носов Д.А.,

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, внутривезикулярная терапия, радикальная цистэктомия, тримодальная терапия, химиотерапия, иммунотерапия

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 "T", указывает на множественные опухоли. Индекс (is) может быть добавлен к любой категории "T" для указания ассоциации с CIS.
- N — регионарные лимфатические узлы. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже 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	Мышечный слой стенки мочевого пузыря
• T2a	Поверхностный мышечный слой (внутренняя половина мышц)
• T2b	Глубокий мышечный слой (наружная половина мышц)

Категории T, N, M	Описание распространения опухоли
T3 • T3a • T3b	Перивисцеральное распространение Микроскопическое Макроскопическое (экстравезикальная опухоль)
T4 • T4a • T4b	Предстательная железа, семенные пузырьки, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка Предстательная железа, семенные пузырьки, матка, влагалище Стенка таза, брюшная стенка
N1	Одиночный (перивезикальный, запирательный, внутренний и наружный подвздошный или крестцовый) лимфоузел
N2	Множественные (перивезикальный, запирательный, внутренний и наружный подвздошный или крестцовый) лимфоузлы
N3	Общие подвздошные лимфоузлы
M1 • M1a • M1b	Отдаленные метастазы Отдаленные метастазы, ограниченные лимфатическими узлами выше уровня общей подвздошной артерии Отдаленные нелимфогенные 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, в семейном анамнезе рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака эндометрия, факта курения, профессиональные вредности, сопутствующая патология
- 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, забрюшинного пространства, малого таза
- Фиброцистоскопия
- Цитологическое исследование мочи (позволяет поставить диагноз CIS и заподозрить уротелиальный рак верхних мочевых путей при отсутствии данных за рак мочевого пузыря)
- Морфологический диагноз устанавливается на основании данных морфологического исследования биоптата после выполнения трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря. Холодная биопсия не дает полной информации. Важно полное и правильное выполнение биопсии. Кроме опухолево-измененной стенки из других отделов на исследование берутся только участки измененной слизистой. Биопсия нормальной слизистой показана при положительных результатах цитологического исследования мочи при отсутствии опухоли, при непиллярных опухолях, выполняется по схеме треугольник Льюто – купол мочевого пузыря – левая, передняя, задняя стенки мочевого пузыря. В гистологическом материале обязательно должен присутствовать подлежащий мышечный слой. Его отсутствие будет свидетельствовать о невозможности точного определения стадии заболевания. Биопсия из простатической уретры берется при CIS, поражении шейки мочевого пузыря, положительном цитологическом анализе мочи и отсутствии опухоли в мочевом пузыре, или подозрении на поражение простатической уретры при визуальной оценке (выполняется из аномальных областей и из преколликулярной области)
- Отсутствие в морфологическом образце мышечного слоя, стадия Ta при высокой степени злокачественности (high-grade) опухоли, T1, неполное удаление опухоли или её большой объем являются показанием для повторного выполнения ТУР.

В патологоанатомическом заключении после трансуретральной резекции мочевого пузыря следует указывать:

- гистологический тип опухоли;
- процент вариантного гистологического строения (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*;
- категорию T по TNM;
- гистологический код по МКБ-О.

2.2. Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Схема лечения отображена в алгоритме 1. 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 определении группы риска (табл. 3).

Таблица 3. Группы риска при раке мочевого пузыря

Группы риска	Характеристики опухоли
Низкий	Папиллярная уротелиальная неоплазия низкого злокачественного потенциала; Солидарная уротелиальная low-grade карцинома T _a ≤ 3 см;
Промежуточный	Уротелиальная low-grade карцинома: • T1 или • > 3 см или • мультифокальный рост или • рецидив в течение 1 года. Солидарная уротелиальная high-grade карцинома T _a ≤ 3 см
Высокий	Уротелиальная high-grade карцинома: • CIS или T1 или • > 3 см или • мультифокальный рост
Очень высокий (высочайший)	• Вариантная морфология (микропапиллярный, саркоматоидный, плазмоцитонидный варианты и другие); • отсутствие эффекта БЦЖ-терапии; • наличие лимфоваскулярной инвазии; • инвазия простатической части уретры.

Пациенты с рецидивными опухолями относятся к группам риска в зависимости от других прогностических факторов.

Однократное внутривузырное введение химиопрепарата (гемцитабина 2000 мг в 50 мл раствора NaCl 0,9%, митомицина С в дозе 40 мг в 40 мл раствора NaCl 0,9% или доксорубицина 30–50 мг в 25–50 мл 0,9% раствора NaCl) в течение 24 часов (оптимально — в течение 6 часов) после ТУР у пациентов с первичными опухолями предположительно низкого риска или небольшими папиллярными рецидивами Ta LG/G1, диагностированными более чем через 1 год после предыдущей ТУР, позволяет снизить риск местного рецидива.

Адьювантная внутривузырная терапия вакциной БЦЖ показана больным промежуточного и высокого риска, что снижает риск рецидива и развития мышечно-инвазивного рака по сравнению с ТУР без адьювантной терапии или с митомицином (алгоритм 1). Первые инстилляции проводятся через 3–4 нед. после ТУР вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ: 100 мг в 40 мл 0,9% раствора хлорида натрия (при неудовлетворительной переносимости — 50 мг). Экспозиция — 2 часа. Оптимальный режим — 6 еженедельных инстилляций с последующим переходом на поддерживающую терапию при отсутствии местного рецидива при первом контроле эффекта:

- 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.
- альтернативно — проведение индукционной БЦЖ-терапии в течение 6 недель, далее — ежемесячно в течение 12–24 мес.

Противопоказано проведение БЦЖ терапии 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.

Пациентам группы высочайшего риска показана немедленная РЧЭ. Альтернативой является индукционная и 3-летняя внутривузырная БЦЖ-терапия. Необходимо учитывать возможные осложнения внутривузырного введения вакцины БЦЖ и дальнейшей лечебной тактики (приложение 1 и 2). Частота БЦЖ инфекций после БЦЖ инстилляций может составлять 1%.

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. Опухоль, не ответившая на БЦЖ: 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.

Пациентам с опухолевой прогрессией показано лечение в соответствии со стандартами ведения больных МИРМП. Пациентам с БЦЖ-резистентностью и непереносимостью БЦЖ показана ранняя РЧЭ. Альтернативой является монотерапия пембролизумабом (200 мг 1 раз в 3 недели в/в, до 35 введений). У больных с персистирующей CIS к 3 месяцу и пациентов с поздним (> 2 лет после ТУР мочевого пузыря) рецидивом папиллярной опухоли на фоне БЦЖ-терапии возможно продолжение данного вида лечения до 6 мес. Допустимый метод лечения у пациентов с противопоказаниями к пембролизумабу — внутривезикулярная химиотерапия (возможно использование режима гемцитабин 1000 мг 1 раз в неделю × 2 и доцетаксел 75 мг 1 раз в неделю × 4).

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 первые 2 года после ТУР — цистоскопия, цитологическое исследование мочи каждые 3 мес., 3–5 год — каждые 6 мес., далее — ежегодно, после 10 лет наблюдения — по клиническим показаниям. Ретроградная пиелография — через 12 мес., затем до 10 лет — один раз в 1–2 года, затем — по клиническим показаниям. КТ выделительная урография — по клиническим показаниям.

3. МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫЙ ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СТАДИИ II (T2N0M0) И СТАДИИ IIIA (T3–T4AN0, T1–T4AN1M0)

3.1. Диагностика

Сбор анамнеза, физикальное обследование, анализы крови, обследование мочевыводящих путей — в соответствии с принципами раздела 2.1. Дополнительно используются методы инструментальной диагностики:

- КТ/МРТ органов брюшной полости, малого таза с в/в контрастированием (лимфатические узлы малого таза > 8 мм и абдоминальные и ретроперитонеальные узлы > 10 мм при измерении наименьшего диаметра следует относить к патологически увеличенным). При невозможности — используется УЗИ брюшной полости, таза и забрюшинного пространства
- КТ органов грудной клетки
- ТУР мочевого пузыря
- Сцинтиграфия костей и МРТ головного мозга — при наличии симптомов, указывающих на возможное наличие опухолевых очагов в этих органах
- Рутинное использование ПЭТ-КТ не рекомендуется.

КТ и МРТ (предпочтительно) 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.

3.2. Лечение

3.2.1. Общие принципы лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП)

Схемы лечения отображены на рис. 2, 3 и 4. Стандартный подход к лечению МИРМП — РЦЭ с неоадъювантной цисплатин-содержащей химиотерапией для пациентов, являющихся кандидатами на РЦЭ и без противопоказаний к назначению препаратов платины. Оптимальным для пациентов в удовлетворительном общем состоянии и сохраненной почечной функцией (СКФ > 60 мл/мин) следует считать проведение 6 циклов химиотерапии по схеме ddMVAC или 3–4 циклов GC (гемцитабин/цисплатин). Режим ddMVAC улучшает общую выживаемость по сравнению с GC, но может сопровождаться повышением частоты осложнений. Не рекомендуется рутинное назначение карбоплатин-содержащей неоадъювантной химиотерапии. Режимы нео- и адъювантной ХТ РМП представлены в табл. 4.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы нео- и адъювантной ХТ рака мочевого пузыря

Название	Режим введения химиопрепаратов
Предпочтительные режимы	
ddMVAC ¹	Метотрекат 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. (только в неоадъювантном режиме)
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.
Альтернативные режимы	
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 и 15-й дни каждые 4 нед.
MCV ¹	Метотрекат 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.
Split GC ^{1,2}	Цисплатин 35–40 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед.

¹ Введение цисплатина осуществляется на фоне в/в гидратации, например 0,9% р-ром NaCl в суммарном суточном объеме $\geq 2,5$ л. Дополнительное назначение магния сульфата в дозе 1000–1250 мг (5 мл 25% раствора сульфата магния) перед цисплатином снижает риск нефротоксичности.

² Для пациентов с повышенными рисками нежелательных явлений.

Роль адъювантной ХТ противоречива, опция 4 циклов GC может быть использована после РЦЭ при pT3–T4a или pN + , а также у пациентов, которым не была проведена неоадъювантная ХТ. Оптимальным временем для проведения лечения следует считать 6–8 недель после РЦЭ. При задержке в проведении адъювантной химиотерапии более чем на 3 месяца, следует предпочесть динамическое наблюдение. Адъювантный ниволумаб (в течение 12 месяцев) — опция для пациентов с уротелиальным раком с позитивной экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1), pT2–4 или pN + M0R0, подвергнутым РЦЭ после неоадъювантной платиносодержащей ХТ (МКЗ В)¹.

Неоадъювантная и адъювантная ЛТ не рекомендованы. Возможно проведение послеоперационной химиолучевой терапии у отобранных больных с радиологически определяемой резидуальной опухолью или протяженным положительным краем хирургической резекции. Альтернативой химиолучевому лечению у пациентов с определяемой резидуальной опухолью является системная химиотерапия (см. лечение метастатической болезни).

Тримодальная терапия (TMT) — альтернатива РЦЭ у отобранных больных РМП с соли-тарными или единичными опухолями подвижной стенки мочевого пузыря cT2N0M0, без гидронефроза, обусловленного опухолью, без распространенной CIS и удовлетворительной функцией мочевого пузыря. TMT включает максимальную ТУР опухоли мочевого пузыря с последующей химиолучевой терапией. TMT должна использоваться

¹ *Магнитуда клинической значимости.*

в специализированных центрах или центрах, имеющих достаточный опыт лечения этих пациентов. Возможно проведение тримодальной терапии пациентам ранее получившим химиолучевую терапию.

TMT может проводиться по непрерывной и разделенной схемам. При непрерывной TMT после максимальной ТУР мочевого пузыря проводится дистанционная ЛТ до полной запланированной суммарной очаговой дозы (СОД) на фоне радиомодифицирующей химиотерапии с последующей цистоскопией и биопсией мочевого пузыря. В случае полного ответа рекомендуется динамическое наблюдение, при неполном ответе — спасительная РЦЭ. При разделенной TMT после максимальной ТУР мочевого пузыря проводится дистанционная ЛТ до СОД 40Гр на фоне радиомодифицирующей химиотерапии с последующей цистоскопией и биопсией мочевого пузыря. В случае достижения полного ответа (или Tis-Ta) — завершается запланированный курс химиолучевого лечения, далее — динамическое наблюдение, при неполном ответе — спасительная РЦЭ. Критерии полного ответа на TMT: негативные результаты цитологического исследования мочи, отсутствие опухоли при цистоскопии, негативные результаты биопсии, выполненной во время цистоскопии. По данным анализа нескольких исследований, при почти полном ответе на индукционную терапию (pTis-Ta) разделенной TMT целесообразно завершение органосохраняющего лечения, поскольку это не приводит к ухудшению онкологических результатов.

Пациенты с противопоказаниями или отказом от РЦЭ являются кандидатами для химиолучевой терапии. Неоадьювантная ХТ при cT2–T3aN0 до TMT не имеет преимуществ в общей выживаемости и не должна использоваться в рутинной практике. Возможные режимы химиолучевой терапии представлены в таблице 5.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы одновременной химиолучевой терапии рака мочевого пузыря

Режим химиотерапии	Режим лучевой терапии
Предпочтительный режим	
Цисплатин 40 мг/м ² в/в еженедельно, 6 введений	
Альтернативные режимы	
5-фторурацил 500 мг/м²/сут. в/в в 1–5-й и 16–20-й дни + митомицин С 12 мг/м² в/в в 1-й день¹	СОД 55 Гр (20 фракций) или 64 Гр (32 фракции)
Карбоплатин AUC2 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.

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

Рутинная замена цисплатина на карбоплатин не рекомендуется из-за отсутствия доказательств равной эффективности. Возможно использование карбоплатина у пациентов с противопоказаниями к назначению радиомодификации цисплатином.

Суммарная доза (СД) при проведении ЛТ в режиме классического фракционирования (разовая доза (РД) — 2 Гр) на область мочевого пузыря и/или опухоль должна составлять не менее 60–66 Гр. Возможно использование гипофракционирования с РД 2,75 Гр до СД 55 Гр за 20 сеансов (онкологические результаты и частота развития лучевых реакций аналогичны классическому фракционированию). Рекомендовано рассматривать вопрос элективного облучения регионарных лимфатических узлов таза с РД 2 Гр до СД 44–50 Гр. При условии поражения регионарных лимфатических узлов таза рекомендовано эскалировать СД на метастатические лимфоузлы до 60–66 Гр. С целью соблюдения принципов гарантии качества, увеличения точности и уменьшения токсичности облучения, ЛТ рекомендовано проводить с использованием технологий — 3-DCRT, IMRT, VMAT, IGRT. При наличии технических возможностей и соответствующего клинического опыта возможно применение методики интегрированного «буста» на область первичной опухоли и метастазов в лимфатических узлах.

Только резекция мочевого пузыря, только лучевая терапия и только химиотерапия не являются методами, рекомендованными для лечения МИРМП в связи с неудовлетворительными результатами.

3.2.2. Особенности лечения пациентов с вариантными и неуротелиальными морфологическими формами рака мочевого пузыря

Плоскоклеточный и плазмочитоидный рак мочевого пузыря (без уротелиальной дифференцировки) характеризуются низкой чувствительностью к лекарственной терапии. Проведение неоадъювантной лекарственной терапии не улучшает общую выживаемость пациентов. При локализованном процесс возможно проведение хирургического лечения на первом этапе или химиолучевой терапии. Оптимальные подходы к системной терапии при метастатическом процессе неизвестны.

Пациенты с аденокарциномой мочевого пузыря (или урахуса) малочувствительны к стандартной цисплатин-содержащей химиотерапии. При чистой аденокарциноме мочевого пузыря необходимо исключить локализацию первичной опухоли в желудочно-кишечном тракте. Наилучшие результаты при лечении распространенного рака урахуса демонстрирует режим mFOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м² день 1 + иринотекан 150 мг/м² день 1 + кальция фолиат 400 мг/м² день 1 + фторурацил 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 ч), проводится до 12 курсов химиотерапии. Возможно использование этого режима химиотерапии при аденокарциномах мочевого пузыря.

Мелкоклеточный рак мочевого пузыря характеризуется высокоагрессивным течением, могут применяться подходы к лечению в соответствии с рекомендациями по терапии мелкоклеточного рака легкого, например, проведение индукционной химиотерапии по схеме этопозид + цисплатин с последующим консолидирующим локальным лечением.

Саркоматоидный подтип рака мочевого пузыря относится к высокоагрессивным морфологическим формам данного заболевания. В силу крайне высоких рисков прогрессирования при немышечно-инвазивном саркоматоидном раке мочевого пузыря на первом этапе лечения следует рассматривать выполнение РЦЭ. При наличии мышеч-

ной инвазии у цисплатин-подходящих пациентов следует рассматривать проведение неоадьювантной химиотерапии.

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, в т. ч. с оценкой почечной функции, если проводилась химиотерапия каждые 3–6 месяцев; КТ органов грудной клетки (или рентгенография органов грудной клетки) брюшной полости, малого таза должны проводиться через 3 и 12 мес., затем до 5 лет — ежегодно, в последующие 5 лет показано ежегодное УЗИ почек.

3.3.2. Для пациентов после органосохраняющего лечения: клинический осмотр, общий и биохимический анализы крови, цистоскопия; Цитологическое исследование мочи каждые 6 мес. первые 2 года; КТ органов брюшной полости, малого таза, грудной клетки (или рентгенография органов грудной клетки) должны проводиться каждые 3 мес. в течение первых 3 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)

Схема лечения отображена на рис. 4. 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). При выраженном местно-распространенном характере роста опухоли (cT4b) и/или массивной патологической регионарной лимфаденопатии (cN2–3) индукционная ХТ позволяет уменьшить размеры опухоли и метастазов, что создает предпосылки для достижения целевых параметров при дозиметрическом планировании лечебного плана. При достижении контроля над опухолью после индукции проводится запланированная химиолучевая терапия. 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. 7.

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 (до 5 метастазов в различных органах). Благоприятными факторами являются одиночное поражение или появление рецидива более чем через 36 месяцев после лечения первичной опухоли. При метатхронных солитарных метастазах возможно использование метода локального контроля метастатических очагов. Метод локального контроля — хирургическая резекция, паллиативная/симптоматическая ЛТ на мочевой пузырь и/или опухоль, а также на отдаленные метастазы (в том числе, при наличии технических возможностей и клинического опыта, с использованием стереотаксической лучевой терапии, РЧА — должен определяться на междисциплинарном консилиуме, исходя из экспертизы лечащих врачей и предпочтений пациентов.

Выбор варианта лечения определяется общим состоянием пациента и функцией почек (алгоритм 5). Платиносодержащая комбинированная ХТ (ddMVAC, GC) является стандартной и способствует увеличению продолжительности жизни больных. Режим пембролизумаб + энфортумаб ведотин может рассматриваться как одна из приоритетных опций терапии метастатического рака мочевого пузыря (МКЗ IA). При выборе режима терапии следует учитывать высокие риски тяжелой негематологической токсичности. Интенсификация лечения за счёт добавления паклитаксела к цисплатину и гемцитабину не приводит к достоверному улучшению общей выживаемости, но может увеличивать вероятность достижения объективного ответа и выживаемость без прогрессирования. При отсутствии противопоказаний предпочтение следует отдавать комбинациям на основе цисплатина. Относительными противопоказаниями для использования цисплатина могут быть:

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

При противопоказаниях к цисплатину предпочтительны режимы с карбоплатином.

Проводится 4–6 курсов химиотерапии с препаратами платины с последующим назначением поддерживающей иммунотерапии авелумабом при отсутствии признаков прогрессирования (предпочтительно) (МКЗ IA) или динамическое наблюдение. Добавление ниволумаба к GC также увеличивает общую выживаемость пациентов (МКЗ ID). При противопоказаниях к применению любых препаратов платины может быть использован пембролизумаб без определения уровня экспрессии PD-L1 или комбинация гемцитабин + паклитаксел.

У пациентов с прогрессированием болезни после ранее проведенной ХТ, не получавших анти-PD1-терапию, предпочтительно назначение пембролизумаба (МКЗ 1A), альтернативно — других антагонистов пути PD-1/PD-L1 (для атезолизумаба) (МКЗ 1D). Оптимальный подход у пациентов с прогрессированием болезни на фоне поддерживающей терапии авелумабом не определен. Во II линии возможной стратегией может быть повторное назначение ХТ на основе препаратов платины у ранее чувствительных к препаратам платины пациентов, если прогрессия наблюдается через 12 и более мес. после I линии платиносодержащей ХТ (рис. 5). Рекомендуемые режимы ХТ метастатического РМП представлены в табл. 8.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы химиотерапии метастатического рака мочевого пузыря

Название	Режим введения химиопрепаратов
Предпочтительные режимы для первоначального лечения	
Пембролизумаб + энфортумаб ведотин	Пембролизумаб 200 мг в/в капельно в 1-й день + энфортумаб ведотин 1,25 мг/кг в/в капельно в 1-й и 8-й дни, курсы каждые 21 день. Терапия проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности.
ddMVAC ¹	Метотрекат 30 мг/м ² в/в в 1-й день + винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й день + доксорубин 30 мг/м ² в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день + филгастим 5 мкг/кг в 4–10-й дни каждые 2 нед.
GC ^{1,2}	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 AUC4–5 в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. (для пациентов с абсолютными или относительными противопоказаниями к применению цисплатина)
Авелумаб	800 мг в виде в/в инфузии в течение 60 минут каждые 2 недели (режим поддерживающей терапии для пациентов без признаков прогрессирования болезни после завершения платиносодержащей химиотерапии)
#GC + ниволумаб	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 + ниволумаб 360 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед.; переход на поддерживающую терапию ниволумабом в стандартном режиме после 4–6 циклов
Альтернативные режимы и режимы 2 и последующих линий химиотерапии	
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 и 15-й дни каждые 4 нед.
PCG ²	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.
Винфлунин	250–320 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.

Название	Режим введения химиопрепаратов
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
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
Энфортумаб ведотин ³	1,25 мг/кг в виде в/в инфузии в течение 30 минут, в 1-й и 8-й дни цикла, циклы каждые 28 дней
Эрдафитиниб ⁴	8 мг 1 раз в сутки внутрь

[#] Режим не зарегистрирован в России.

¹ Введение цисплатина — на фоне в/в гидратации 0,9% р-ром NaCl или других растворов, суммарный объем $\geq 2,5$ л. Назначение магния сульфата в дозе 1000–1250 мг (5 мл 25% раствора сульфата магния) перед введением цисплатина снижает риски нефротоксичности.

² Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

³ Суммарная доза препарата не должна превышать 125 мг.

⁴ Для пациентов с альтерациями FGFR, подбор дозы осуществляется под контролем уровня фосфатов (< 9 мг/дл, отсутствии нежелательных явлений (НЯ) со стороны органа зрения и любых НЯ ≥ 2 степени — эскалация дозы до 9 мг 1 раз в сутки, в иных случаях — приостановка терапии и возможная деэскалация дозы).

В качестве II линии ХТ при резистентности к платиносодержащим комбинациям предпочтительно проведение иммунотерапии, альтернативно — назначение таксанов или винфлунина. Для пациентов с альтерациями FGFR (точечные мутации FGFR3 (R248C (экзон 7), S249C (экзон 7), G370C (экзон 10), Y373C (экзон 10)) и/или транслокации FGFR3 (FGFR3: BAIAP2L1; FGFR3: TACC3v1; FGFR3: TACC3v3)) возможно назначение терапии эрдафитинибом, особенно — при опухолях верхних отделов мочевыводящих путей. ЛТ с паллиативной целью может использоваться для уменьшения симптомов, ассоциированных с опухолевым процессом.

Пациентам с опухолями, резистентными к ИТ, во второй линии лечения показана комбинированная ХТ, основанная на препаратах платины; при противопоказаниях — моноХТ таксанами или гемцитабином или их комбинацией; при наличии патогенных мутаций генов FGFR3, — таргетная терапия эрдафитинибом.

Пациентам с мультирезистентными опухолями, получавшим платиносодержащую ХТ и анти-PD-(L)1 агентам рекомендована терапия энфортумабом ведотином (МКЗ IA) или, при наличии патогенных мутаций генов FGFR3, — таргетная терапия эрдафитинибом, альтернативно возможно повторное назначение платиносодержащей ХТ в случае ранее отмеченной эффективности, назначение терапии в соответствии с найденными молекулярно-генетическими нарушениями (анти-HER2 терапия или использование других таргетных агентов) или отказ от дальнейшей активной противоопухолевой терапии, особенно — при неудовлетворительном общем состоянии.

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. Оценка эффекта рекомендуется проводить после каждых 2–3 циклов ХТ с помощью данных общего осмотра, выяснения жалоб, цистоскопии и цитологического исследования по клиническим показаниям и результатов инструментальных методов обследования, выявивших патологию на этапе первоначальной диагностики:

КТ/рентгенография грудной клетки, КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза не реже 1 раза в 3–6 мес. в зависимости от клинических проявлений и появления новых симптомов. Результаты обследования оцениваются с использованием критериев RECIST 1.1. Оценка эффективности иммунотерапии следует проводить с использованием критериев iRECIST, но следует учитывать, что псевдопрогрессия практически не встречается при раке мочевого пузыря.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. 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 x 3 раза в день или НПВС	Назначение антибактериальных препаратов в случае диагностики бактериального цистита	Воздержаться от введения до разрешения симптомов и завершения антибактериальной терапии
Сморщенный мочевой пузырь	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 эпидидимо — орхиэктомия	Полная отмена БЦЖ
Симптомный 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
Стриктура уретры	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
Острый пиелонефрит	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

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Системные осложнения, индуцированные внутривузырной 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 инфекционистом.
БЦЖ сепсис	Профилактика: начало внутривузырного введения БЦЖ не ранее 2 недель после TUR мочевого пузыря (при отсутствии симптомов гематурии). Полная отмена БЦЖ. Для тяжёлой инфекции: 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.

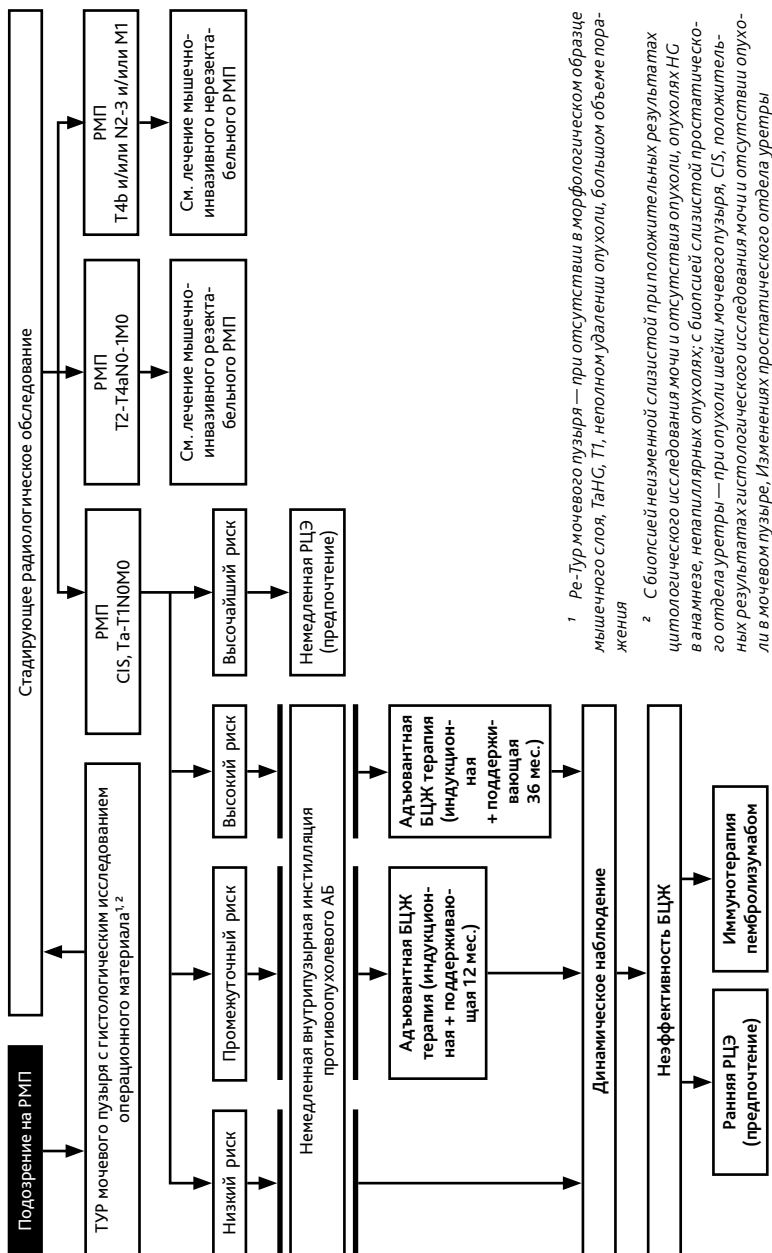


Рисунок 1. Алгоритм лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

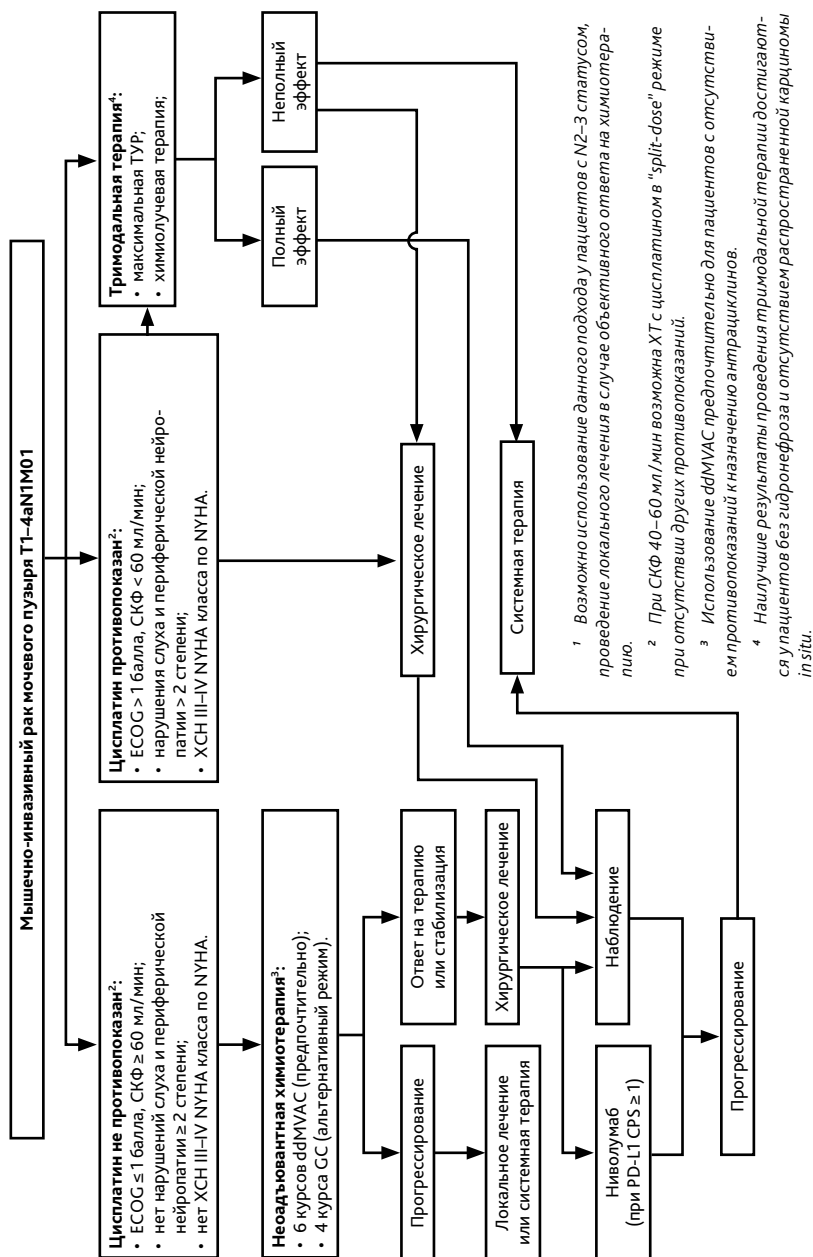


Рисунок 2. Алгоритм лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря T1-4aN0-1M0 стадии

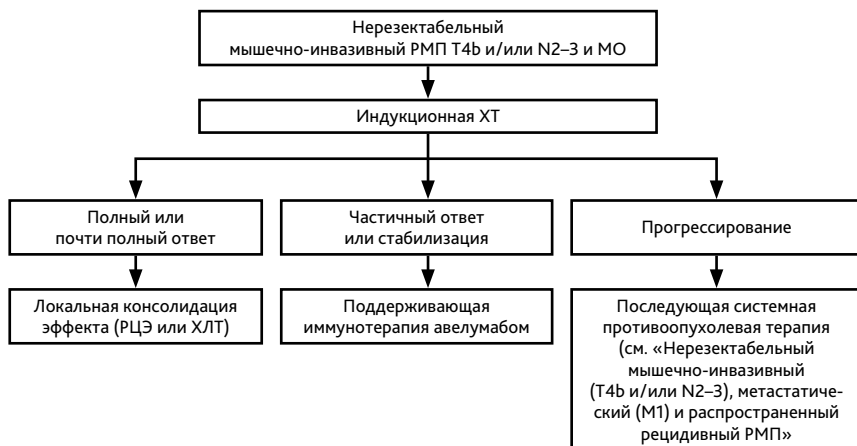


Рисунок 3. Алгоритм лечения местно-распространенного мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

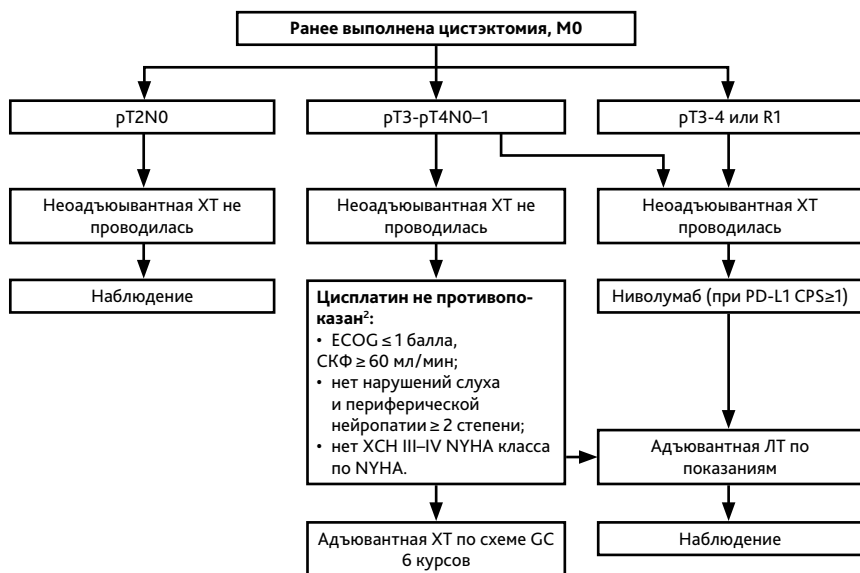


Рисунок 4. Алгоритм лечения пациентов после ранее выполненной цистэктомии

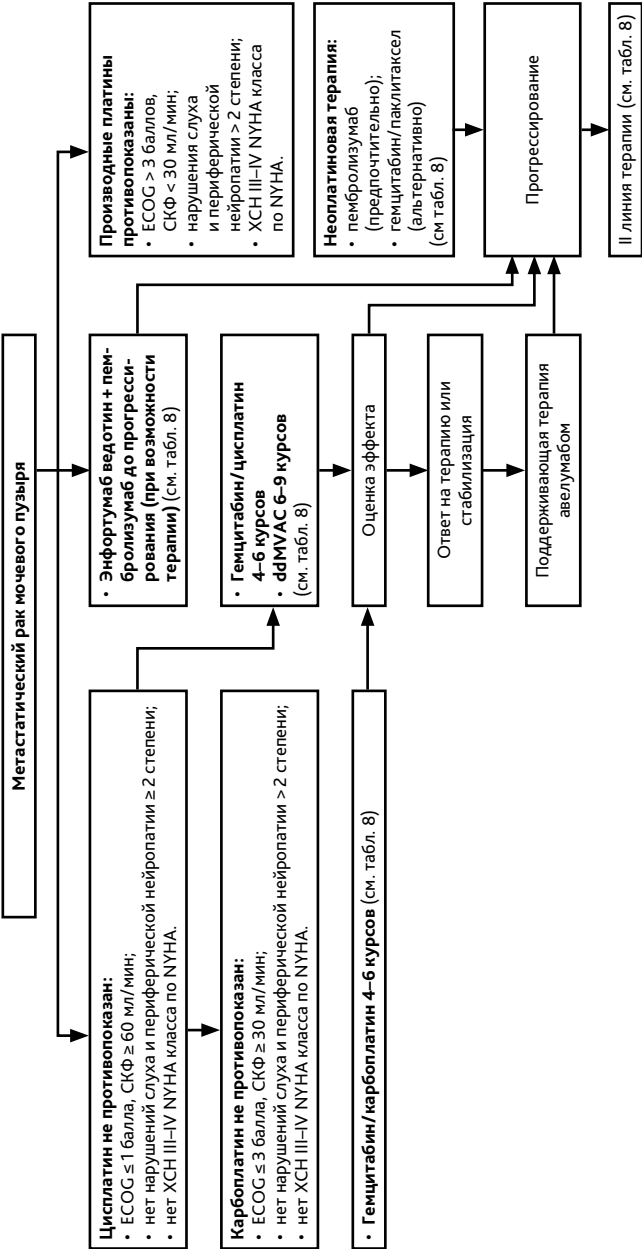


Рисунок 5. Алгоритм лечения метастатического рака мочевого пузыря