

Рак мочевого пузыря: что нового в 2018–2019 гг.

О.Б. Карякин

Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

В обзоре представлены результаты наиболее важных и интересных исследований по диагностике, эпидемиологии и лечению рака мочевого пузыря за 2018–2019 гг. Ряд положений представлен на основании рекомендаций Европейской ассоциации урологов, большинство других – на основании результатов кооперированных исследований. По лечению немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря интерес представляют данные о внутривезикулярном использовании химиопрепаратов в случае устойчивости к введению вакцины БЦЖ (бациллы Кальмета–Герена) с лечебной и профилактической целью. Частота ответа и побочные реакции вполне удовлетворительны и позволяют надеяться на дальнейшее улучшение результатов. Результаты исследования по эпидемиологии на больших популяциях показали, что в патогенезе заболевания необходимо учитывать наличие гепатита человека HBAb, а также вируса папилломы человека 6-го типа. В связи с активным применением иммунотерапевтических препаратов у пациентов с онкоурологическими заболеваниями проводят исследования этих лекарств при немышечно-инвазивном, местно-распространенном раке мочевого пузыря. Полученные результаты показали эффективность пембролизумаба при внутривезикулярном его введении, рефрактерности к БЦЖ. Использование этого же препарата в неoadъювантном режиме продемонстрировало увеличение числа pT0 после радикальной цистэктомии. Сравнительное исследование пембролизумаба и атезолизумаба с традиционной химиотерапией показало преимущество в частоте полных регрессий, а также в показателях выживаемости до прогрессирования.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, заболеваемость, неoadъювантная химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия, трансуретральная резекция, цистэктомия, пембролизумаб

Для цитирования: Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря: что нового в 2018–2019 гг. Онкоурология 2019;15(4):126–34.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-126-134

Bladder cancer: what's new in 2018–2019

O. B. Karyakin

A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

The review presents the results of the most important and interesting studies on diagnosis, epidemiology and treatment of bladder cancer within 2018–2019. Some regulations are based on the recommendations of the European Association of Urology, while others – on the results of mutual studies. As for treating non-muscle-invasive bladder cancer, data of particular interest pertain to intravesical chemotherapy in case of BCG resistance (Calmet–Guerin Bacillus) for therapeutic and prophylactic purposes. Response rate and number of adverse reactions are satisfactory and allow to hope for better results in future. The results of epidemiological studies on large populations showed that considering the disease pathogenesis it is necessary to take into account the presence of human hepatitis HBAb, as well as human papillomavirus type 6. As immunotherapeutic drugs are widely used in patients with oncological and urological diseases, their action is studied in patients with non-muscle-invasive, locally advanced bladder cancer. The results showed the effectiveness of pembrolizumab when administered intravesically in BCG refractory cancer. The same drugs used in the neoadjuvant mode showed an increase of pT0 number after radical cystectomy. A comparative study of pembrolizumab and atezolizumab versus traditional chemotherapy showed their advantage in the frequency of complete regressions and survival rates to progression.

Key words: bladder cancer, incidence, neoadjuvant chemotherapy, radiation therapy, immunotherapy, transurethral resection, cystectomy, pembrolizumab

For citation: Karyakin O. B. Bladder cancer: what's new in 2018–2019. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(4):126–34. (In Russ.).

Читателям предлагаются наиболее новые сведения по проблемам диагностики и лечения рака мочевого пузыря (РМП). Обзор включает новые методы диагностики, лечения немышечно-инвазивного, инвазивного и метастатического РМП.

Основные диагностические изменения изложены в рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2019 (EAU 2019) [1]. Здесь представлены главные дополнения, которых следует придерживаться в практической работе.

Резюме в разделе «Немышечно-инвазивный РМП (НИ РМП)» (5.4.3) — роль мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в диагностике и стадировании. Ценность методики должна быть определена в последующих исследованиях. В настоящее время применять этот метод в повседневной практике преждевременно.

Трансуретральная резекция в настоящее время является основным лечебным и диагностическим методом при НИ РМП. В литературе уделяется большое внимание совершенствованию трансуретральной резекции в целях повышения радикальности и информативности для последующего морфологического исследования.

В разделе 5.10.2.1 указано, что полная резекция опухоли обеспечивает хороший прогноз заболевания. Резекция может осуществляться 2 методами: «по частям» или en-bloc. Резекция «по частям» обеспечивает хорошую информацию о вертикальном и горизонтальном расположении опухоли. Резекция «en-bloc» проводится монополярным и биполярным методами. Используется лазер Thulium-YAG или Holmium-YAG у больных с экзофитными опухолями. Выполнение такой резекции обеспечивает высокое качество материала для исследования с наличием мышечной стенки у 96–100 % пациентов.

В настоящее время большое внимание уделяется оценке эффективности и прогнозированию течения заболевания. В разделе 6.3 рекомендаций EAU 2019 включены новые данные. В подразделе 6.3.2.1 сделана попытка классифицировать РМП на основе молекулярных данных. Экспертами в настоящее время предлагается поделить их на 2 подтипа: базальный РМП с базальным и клаудин-низким типом и люминальный РМП с люминальным и p53-подобным типом. Базальный подтип имеет саркоматоидные и p53-аспекты, предусматривает гиперэкспрессию рецептора эпидермального фактора роста 3 (EGFR3) и является химиочувствительным. Люминальный подтип показывает гиперэкспрессию рецептора фибробластов 3 (FGFR3) и является резистентным к химиотерапии (ХТ). Однако полученные данные пока не могут считаться окончательными и использоваться в повседневной клинической практике.

В настоящее время отсутствуют какие-либо коммерческие маркеры для использования в клинической практике в плане прогноза заболевания, хотя исследования в этом направлении продолжают. Также нет убедительных данных об использовании в клинической практике маркера p53 у больных мышечно-инвазивным РМП высокого риска и в случаях индивидуального прогноза.

Сделаны изменения в разделах 7.1, 7.2 (неоадьювантная терапия) и 7.4.7 (значение опыта хирурга и клиници в выполнении радикальной цистэктомии (РЦЭ)).

В связи с тем, что эти данные имеются в печати, рекомендуем самостоятельно ознакомиться с ними.

Несмотря на кажущееся полное знание анатомии мочевого пузыря и лимфатических сосудов, исследования в этом направлении периодически продолжают. Так, N. Hinata и соавт. исследовали распространение и плотность лимфатических сосудов мочевого пузыря, полученных у трупов 12 мужчин, с использованием иммуногистохимических методов [2]. Исследовано более 10 блоков из: 1) основания мочевого пузыря; 2) шейки; 3) треугольника Лъето; 4) предстательной железы и уретры; 5) семенных пузырьков; 6) стенки прямой кишки. Сделано 20 срезов в каждом блоке. Результаты проведенных исследований показали более плотное экстравезикальное направление лимфатических сосудов в области шейки мочевого пузыря и треугольника Лъето. Такое распространение совпадало с продольными гладкими мышцами. Эти данные с учетом предыдущих могут объяснить биологическую основу того, что опухоль шейки и треугольника Лъето может иметь различные формы и распределение метастазов в лимфатических узлах (ЛУ) по сравнению с основанием мочевого пузыря.

В последние годы, к сожалению, проведено не так много исследований по эпидемиологии и этиологии РМП, хотя данные по таким направлениям могли бы улучшить результаты лечения и внести новые сведения по этиопатогенезу этого заболевания. Результаты исследования K. Shee и соавт. показали значение наличия гепатита В как нового фактора риска развития РМП [3]. Использованы данные National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database за период более чем 4 года. Исследована популяция населения в 287 300 485 случаях, РМП выявлен у 447 694. HVAbsC найден значительно чаще у лиц кавказской принадлежности по сравнению с контролем (94,7 % против 63,3 %). Это первое исследование в данном направлении, которое показывает, что HVAbs, который является серологическим маркером гепатита В, в значительной степени связан с диагнозом РМП. Возможно, эти данные в дальнейшем придется учитывать в эпидемиологии и профилактике РМП. В этом же направлении проведено исследование вируса папилломы человека (ВПЧ) и РМП (L.S. Reinstatler и соавт.) [4]. Изучена популяция 155 650 000 жителей США. Распространенность положительной серологии составила: ВПЧ18 — 5,5 %, ВПЧ16 — 13,2 %, ВПЧ11 — 6,4 %, ВПЧ6 — 17,4 %. Было выявлено 443 948 случаев РМП. Мужчин было 80 %, женщин — 17 %. Положительная серология ВПЧ6 — 18,1 %. Регрессионный анализ показал, что пол, курение, увеличение массы тела, положительная серология ВПЧ6 приводят к увеличению частоты возникновения РМП.

Регрессия опухоли и прогрессирование после иммунотерапии остаются предметом исследования

I. Hwang и соавт. [5]. Гиперпрогрессирование определялось как увеличение более чем на 50 % границ опухоли по данным компьютерной томографии до лечения и более чем в 2 раза увеличение скорости роста опухоли по сравнению с предыдущим. Оценивали по критериям RECIST на основании 2 сканов компьютерной томографии до лечения и через 2 мес с момента начала лечения. В исследование были включены 102 пациента с опухолью почек и 101 больной уротелиальным раком. Средний возраст составил 64 года, 70 % мужчин. Очаги метастазирования: ЛУ (66 %), легкие (51 %), кости (34 %). Гиперпрогрессирование наблюдалось у 13 (5,7 %) из 203 больных. Средняя общая выживаемость при прогрессировании и гиперпрогрессировании соответственно составила 7,3 и 3,5 мес. Гиперпрогрессирование чаще наблюдалось при уротелиальном раке, чем при опухолях почек (11 % против 0,9 %; $p = 0,01$). Мультивариационный анализ показал, что при уротелиальном раке метастазы в печени, повышенный уровень лактатдегидрогеназы и гипоальбуминемия были независимыми факторами прогноза.

Профилактическое введение вакцины БЦЖ (бациллы Кальмета–Герена) длительное время остается стандартом терапии, однако имеются противопоказания и побочные реакции, не всегда позволяющие закончить намеченное лечение. Продолжается поиск альтернативных лекарств для снижения риска развития рецидива. Так, L. Thomas и соавт. изучали БЦЖ-профилактику и сравнивали только с одним из химиопрепаратов [6]. Целью этой работы явилось изучение эффективной последовательности введения гемцитабина и доцетаксела у БЦЖ-чувствительных больных. Проводили 6 недельных инстилляций гемцитабина (1 г в 50 мл физиологического раствора) с последующим немедленным введением доцетаксела (37,5 мг в 50 мл физиологического раствора). Затем пациентам проводили ежемесячную поддерживающую терапию. Отсутствие новых образований и проведение цистэктомии (ЦЭ) считались положительным эффектом лечения. Из 30 больных 24 (80 %) имели высокий риск прогрессирования заболевания. Через 3 мес успех лечения составил 96 %, через 1 год – 89 %, через 2 года – 89 %. Отмечалась удовлетворительная переносимость лечения, все пациенты кроме одного закончили лечение. Наблюдались следующие побочные эффекты: поллакиурия – 30 %, дизурия – 26 %, гематурия – 23 %, редукция дозы или отсрочка потребовалась в 16 % случаев.

Эффективность митомицина С изучалась у 2243 больных НИ РМП в ближайшие и отдаленные сроки в проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании J. Bosschiet и соавт. [7]. Инстилляции митомицином С проводили в течение 24 ч и через 2 нед после трансуретральной резекции у больных НИ РМП низкого, промежуточного и высокого

риска. Для больных групп промежуточного и высокого риска изучена 3-летняя безрецидивная выживаемость, у больных группы низкого риска – 5-летняя. Для пациентов всех групп частота риска рецидива составила 27 % при немедленном введении и 36 % в отсроченном введении. Частота побочных эффектов при немедленном и отсроченном введении составила соответственно 25 и 22 %. Сделан вывод о том, что немедленная инстилляция снижает частоту риска развития рецидива и должна использоваться в клинической практике.

Более трудная ситуация отмечается в случаях резистентности к БЦЖ-терапии у больных НИ РМП. Поиск новых препаратов или их комбинаций является актуальной задачей. Для решения этой проблемы G. DeCastro и соавт. представили результаты исследования I фазы внутривезикулярного введения кабазитаксела, гемцитабина и цисплатина для лечения пациентов с НИ РМП, не ответивших на БЦЖ-терапию [8]. Гемцитабин и кабазитаксел вводили каждую неделю, цисплатин – через неделю; цикл 6 нед. Полная регрессия определялась как полное отсутствие опухоли и отрицательный результат анализа мочи на цитологию. Этим больным через 1 или 2 мес проводили поддерживающую терапию в 1-й и 2-й годы, в целом до 24 мес. До лечения период наблюдения составил 13 мес. Все больные получали не менее 2 курсов БЦЖ-терапии, и 17 (94 %) из 18 пациентов были рефрактерны к ней. Все больные имели низкую степень дифференцировки (high grade) опухоли, 9 (50 %) из 18 – стадию T1, 12 (67 %) из 18 – карциному *in situ*. Дозолимитирующей токсичности не отмечено. Первоначальная полная регрессия составила 94 %, по окончании срока наблюдения 4 (22 %) больных имели рецидив в среднем через 9,5 мес. У 2 пациентов зафиксирован рецидив в задней уретре, 3 (17 %) больным через 12 мес выполнена ЦЭ, 14 (78 %) пациентов к концу наблюдения не имели рецидива.

Активно изучаются новые иммунотерапевтические препараты для лечения больных, не ответивших на внутривезикулярную БЦЖ-терапию. A. V. Balaz и соавт. провели исследование пембролизумаба [9]. Препарат вводили по 200 мг внутривенно 1 раз в 3 нед в течение 24 мес или до развития рецидива, прогрессирования, или неприемлемой токсичности (протокол KEYNOTE-057). У 103 (71,8 %) больных была только карцинома *in situ*. Среднее количество инстилляций БЦЖ составило 12. Полная регрессия через 3 мес – 38,8 %. Среди 40 больных с полной регрессией в срок 3 мес у 72,5 % проведена поддерживающая терапия в среднем в течение 14 мес, у 80,2 % – в течение ≥ 6 мес. У 10 (25,0 %) пациентов развился рецидив заболевания после полной регрессии в период наблюдения. До завершения исследования не отмечено прогрессирования в мышечный слой или появления метастазов.

Побочные эффекты зафиксированы у 65 (63,1 %) больных. Чаще всего наблюдались зуд (10,7 %), усталость (9,7 %), диарея (8,7 %), гипотиреозидизм (5,8 %) и сыпь (5,8 %). Побочные эффекты III–IV степеней тяжести зарегистрированы у 13 (12,6 %) пациентов, иммуноопосредованная реакция – у 19 (18,4 %).

Иммунотерапевтические препараты также изучаются при рецидивах НИ РМП. В исследование I фазы оценки безопасности и переносимости внутривенного введения пембролизумаба при рецидивном НИ РМП (V.K. Woodcock и соавт.) были включены больные со статусом активности 0–1 по шкале ECOG и адекватной функцией почек и печени. Пембролизумаб вводили 1 раз в неделю в течение 6 нед. Начальная доза составила 50 мг и возрастала до 100 мг, в последующем – до 200 мг. Доза 200 мг не требовала прекращения лечения. Приемлемая токсичность позволила авторам рекомендовать препарат для исследования II фазы [10].

Цистэктомия остается наиболее радикальным методом лечения РМП. Широкое внедрение роботической техники находит все больше сторонников выполнения этой операции с помощью менее инвазивной технологии. Продолжаются дебаты «за» и «против» по сравнению методов оперативных вмешательств. В рамках международного исследования эффективности робот-ассистированной (РАЦЭ) и открытой (ОЦЭ) ЦЭ в современной когорте больных РМП [11] оценены результаты 2713 больных в разных центрах Европы и США в период с 2006 по 2018 г. РАЦЭ перенес 971 (36 %) пациент, ОЦЭ – 1705 (64 %). В период 2006–2007 гг. частота выполнения РАЦЭ составляла – 14 %, в 2016–2018 гг. – 58 %. Больные, которым выполняли РАЦЭ, были моложе, чем леченные ОЦЭ. При РАЦЭ мужчин было больше, стадия pT ниже, а также меньше выявлено поражений ЛУ. Время выполнения операции составило 360 мин. При РАЦЭ больше удалялось ЛУ. При РАЦЭ были значительно меньшие кровопотеря (400 мл против 800 мл) и длительность госпитализации (9 дней против 19 дней). Не выявлено различий по частоте осложнений в раннем послеоперационном периоде – повторные операции или периоперационная смерть. После РАЦЭ чаще требовалась повторная госпитализация ($p = 0,002$).

Прогнозирование течения заболевания, осложнений после оперативных вмешательств постоянно является предметом исследований. A. Pinto и соавт. представили факторы прогноза до операции как предиктор развития рецидива и выживаемости после ЦЭ [12]. Изучались хирургические факторы, которые коррелировали с риском рецидива и выживаемостью (без ХТ). Проведен анализ лечения 158 больных. Средняя общая выживаемость составила 51 мес, средняя выживаемость без рецидива – 39 мес. Факторами, которые влияли на безрецидивную выживаемость,

явились: статус ECOG (0 против 1; 72 мес против 20 мес; $p = 0,014$), уровень гемоглобина (нормальный против низкого; 144 мес против 21 мес; $p = 0,001$), хирургический край (есть против нет; 39 мес против 11 мес; $p = 0,004$), статус ЛУ (pN0 против pN+; 119 мес против 18 мес; $p < 0,001$) и стадия pT (pT2 против pT3–4; 167 мес против 20 мес; $p < 0,001$). Другие факторы (уровень нейтрофилов/лимфоцитов, тромбоцитоз, клиренс креатинина, наличие гидронефроза) были незначимыми. По данным мультивариантного анализа статус ECOG (hazard ratio (HR) 2,32), статус ЛУ (HR 2,0) и уровень гемоглобина (HR 1,71) были независимыми факторами прогноза.

Усилия хирургов постоянно направлены на снижение частоты послеоперационных осложнений. Борьба с инфекцией до РЦЭ и после нее является приоритетной задачей. H.M. Veano и соавт. изучали влияние длительности стояния стентов на частоту повторных госпитализаций и мочевого затека [13]. Сравнивались 2 группы больных ($n = 177$): в 1-й группе ($n = 102$) выполняли раннее удаление (на 4-й день) стента из уретероилеального анастомоза, во 2-й ($n = 75$) – позднее (на 14-й день). С точки зрения выполнения анастомозов обе группы не различались, за исключением большего числа формирования интракорпоральных кондуитов при раннем удалении стента. Анализ показал значительно большее число 90-дневных повторных госпитализаций во 2-й группе в связи с развитием сепсиса.

Близкое и часто сопровождающее осложнение – стриктура уретральных анастомозов после ОЦЭ и РАЦЭ. N. Patel и соавт. сравнили 332 РАЦЭ и 1449 ОЦЭ в период с 2009 по 2014 г. [14]. Авторы оценивали развитие стриктур за 6 мес, 1 и 2 года после ЦЭ. Стриктуру определяли как необходимость проведения интервенционных мероприятий после ЦЭ. Частота встречаемости стриктур через 6 и 12 мес была выше при РАЦЭ, чем при ОЦЭ – 12,1 и 7,0 % ($p < 0,01$), 15,0 и 9,5 % ($p = 0,01$) соответственно. В период наблюдения 2 года частота развития стриктур не отличалась и составила 14,6 и 11,4 % ($p = 0,29$). Анализ показал, что частота развития стриктур ассоциировалась с предоперационным гидронефрозом.

Анализ показал, что в связи с особенностью распространения опухоли мочевого пузыря у 30–50 % пациентов заболевание сопровождается в той или иной степени нарушением функции почек. Наиболее эффективной схемой лечения метастатического РМП является комбинация с цисплатинсодержащими препаратами. Основной побочный эффект цисплатина – почечная токсичность. При определении неподходящих для платины больных метастатическим уротелиальным раком приходится заменять препараты платины на другие, что резко снижает эффективность проводимого лечения. В связи с этим нужны четкие

критерии определения когорты больных, которым нельзя проводить ХТ цисплатином. В 2019 г. на ASCO (American Society of Clinical Oncology) было дано определение больных метастатическим уротелиальным раком, неподходящих для платины [15]. В связи с тем, что место препаратов платины в настоящее время занимают иммунотерапевтические препараты, это имеет большое практическое значение. Авторы опросили 56 медицинских онкологов в США, используя единые параметры (1-й раунд) и основываясь на ответах, провели 2-й раунд. Эксперты предложили использовать для определения неподходящих для платины больных 1 из 5 параметров: статус активности ECOG >3; клиренс креатинина <30 мл/мин; периферическая нейропатия >III; сердечная недостаточность по классификации NYHA >3; статус активности ECOG 2 и клиренс креатинина <30 мл/мин.

Появление на рынке новых иммунотерапевтических препаратов позволяет надеяться на улучшение результатов лечения местно-распространенного и метастатического уротелиального рака.

Е. Zaffuto и соавт. изучили влияние неоадьювантной терапии пембролизумабом на интра- и периоперационные осложнения после РЦЭ [16]. В исследовании были включены 802 пациента, которым выполнена радикальная операция, 61 больному проведена неоадьювантная ХТ по схеме M-VAC, 52 больным — неоадьювантная терапия пембролизумабом, у 689 больных отсутствовало лечение. Среднее время операции при неоадьювантной ХТ составило 379 мин, при неоадьювантной терапии — 401 мин, при отсутствии лечения — 372 мин. Послеоперационные осложнения развились в 45,4; 45,9 и 63,6 % случаев соответственно. Мочевые осложнения, потребовавшие проведения нефростомии, были отмечены у 3,6; 6,6 и 15,4 % пациентов соответственно. В заключении авторы отметили, что применение пембролизумаба обеспечивает высокую частоту рТ0 после РЦЭ и не увеличивает частоту пери- и послеоперационных осложнений.

Все больше возрастает использование ингибиторов контрольных точек при распространенном уротелиальном раке, что требует постоянного анализа и в ряде случаев пересмотра позиций этих препаратов в клинической практике. R. V. Parikh и соавт. приводят данные США по этому вопросу [17]. Национальное руководство США не рекомендует проводить ХТ в случае близкого (6 мес) окончания жизни при прогрессировании заболевания. В большинстве случаев онкологи имеют низкий порог возможности для начала ХТ в конце жизни из-за статуса больного и токсичности препаратов. Использовалась база данных Flatiron Health для изучения тенденций назначения иммунотерапевтических препаратов, химиопрепаратов и системной терапии. Соотношение этих видов

терапии в последние 30 и 60 дней жизни для ХТ и системной терапии соответственно составило 17,0 и 29,8 %. Ежеквартальная пропорция иммунотерапевтических препаратов в течение 60 дней возрастала от 1 до 23 %. В период исследования отмечено снижение частоты назначения ХТ и системной терапии. Зарегистрирован резкий рост назначения иммунотерапевтических препаратов в группе больных со статусом ECOG ≥ 2 , но не изменилось их применение у пациентов со статусом ECOG 0–1. Отмечен рост использования системной терапии и иммунотерапии с 17,4 до 34,8 %, особенно назначение последних в конце жизни. Авторы считают, что эти данные по диспропорции назначения иммунотерапевтических препаратов должны быть внесены в рекомендации по лечению больных с этой патологией.

Лечение РМП должно охватывать различные сферы здоровья пациентов. Только радикальное хирургическое лечение не позволяет полностью восстановить физические и психические функции организма. Даже после излечения и при наблюдении в отдаленные сроки реабилитация больных остается социальной проблемой. О. Аyyash и соавт. использовали Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) — Medicare data [18]. Изучены данные больных МИ РМП в период с 2008 по 2013 г. с целью — выявить психиатрический диагноз, а также определить его влияние на выживаемость пациентов. По критериям включения в исследование вошли 4247 больных, у 1510 (35 %) из них были выявлены психиатрические заболевания после установления диагноза РМП. Основными диагнозами были депрессия (13 %), злоупотребление алкоголем и наркотиками (12 %), тревожность (11 %). Больные РМП с психиатрическим диагнозом имели более высокую смертность — до 60 %. Проводимая паллиативная терапия у этих больных не улучшала качества жизни. В заключении подчеркивается, что необходимо обратить внимание на проведение социально-адаптированной терапии после лечения РМП.

Наиболее сложной проблемой является лечение распространенного РМП. В таблице представлены рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines Version 3.2019 по лечению РМП [19].

Как видно из представленных в таблице данных, рекомендации группы препаратов различаются в зависимости от подходящих и неподходящих для цисплатина. Также учитывается экспрессия PD-L1.

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по сравнительной эффективности различных комбинаций иммунотерапевтических препаратов и химиопрепаратов. На рис. 1 представлен дизайн исследования KEYNOTE-045 по сравнительной эффективности пембролизумаба и различных химиопрепаратов [20].

Рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines Version 3.2019 по лечению рака мочевого пузыря
NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines Version 3.2019 for bladder cancer treatment

Линия терапии Therapy line	Стандартные режимы Standard regimen
1-я (подходящая для цисплатина) 1 st (compatible with cisplatin)	Гемцитабин + цисплатин (категория 1) DD-MVAC + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (категория 1) Gemcitabine + cisplatin (category 1) DD-MVAC + granulocyte-colony stimulating factor (category 1)
1-я (неподходящая для цисплатина) 1 st (incompatible with cisplatin)	Гемцитабин или карбоплатин Атезолизумаб (только при высокой экспрессии PD-L1) Пембролизумаб (только при высокой экспрессии PD-L1) Другие режимы: Гемцитабин Гемцитабин + паклитаксел Ифосфамид + паклитаксел + гемцитабин (при удовлетворительной почечной функции) Gemcitabine or carboplatin Atezolizumab (only with high expression of PD-L1) Pembrolizumab (only with high expression of PD-L1) Other regimens: Gemcitabine Gemcitabine + paclitaxel Ifosfamide + paclitaxel + gemcitabine (with satisfactory renal function)
1-я (неподходящая для карбоплатина) 1 st (incompatible with carboplatin)	Атезолизумаб (независимо от экспрессии PD-L1) Пембролизумаб (независимо от экспрессии PD-L1) Atezolizumab (regardless of PD-L1 expression) Pembrolizumab (regardless of PD-L1 expression)

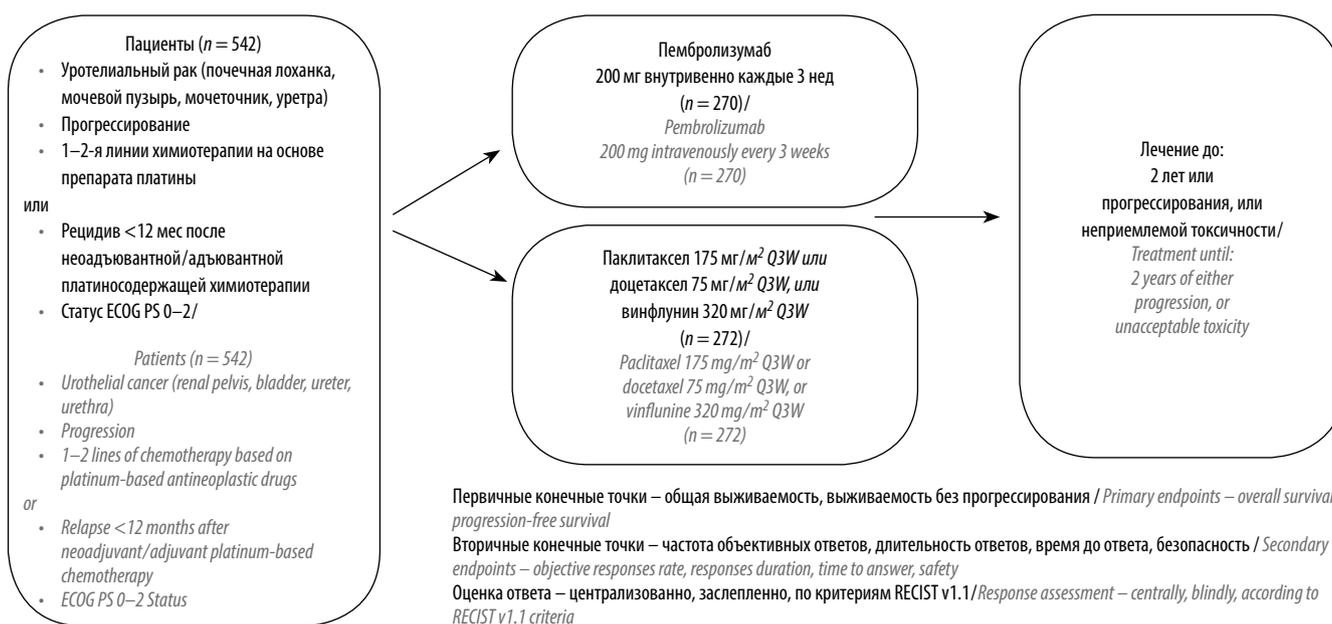


Рис. 1. Дизайн рандомизированного, открытого исследования III фазы KEYNOTE-045

Fig. 1. Design of KEYNOTE-045, randomized, open study phase III

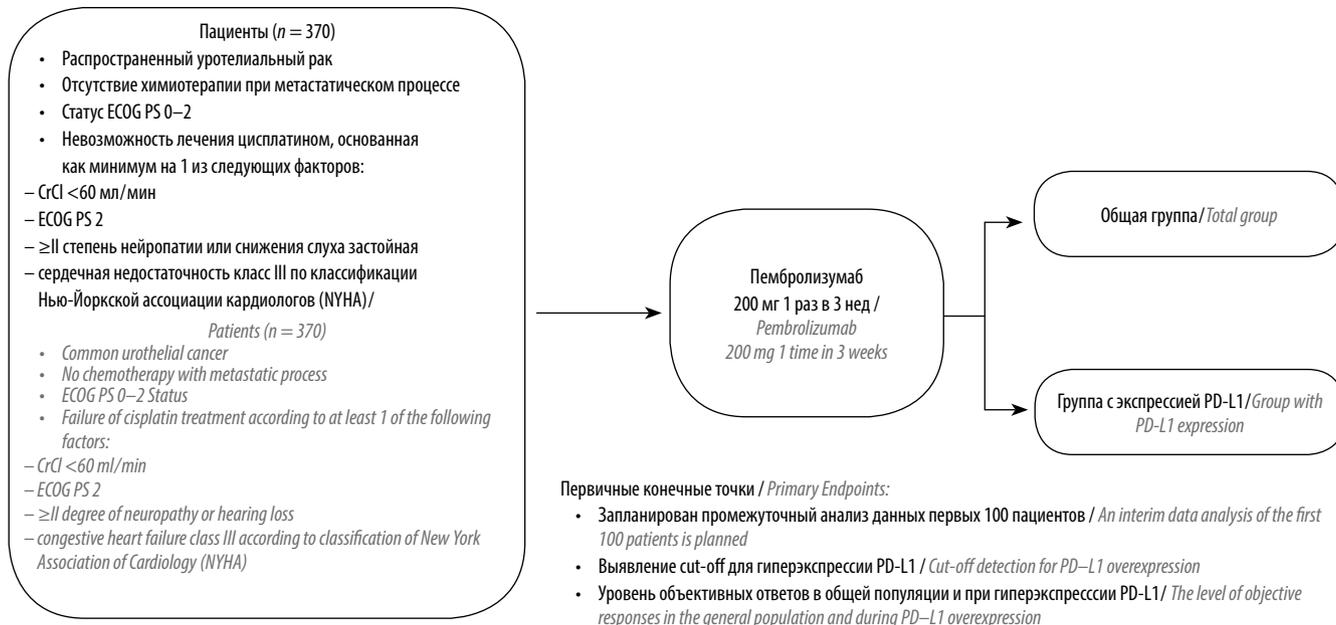


Рис. 2. Дизайн исследования KEYNOTE-052 пембролизумаба в 1-й линии терапии у пациентов с невозможностью лечения цисплатином
Fig. 2. KEYNOTE-052 design, studying pembrolizumab as the 1st line treatment in patients with failed cisplatin treatment

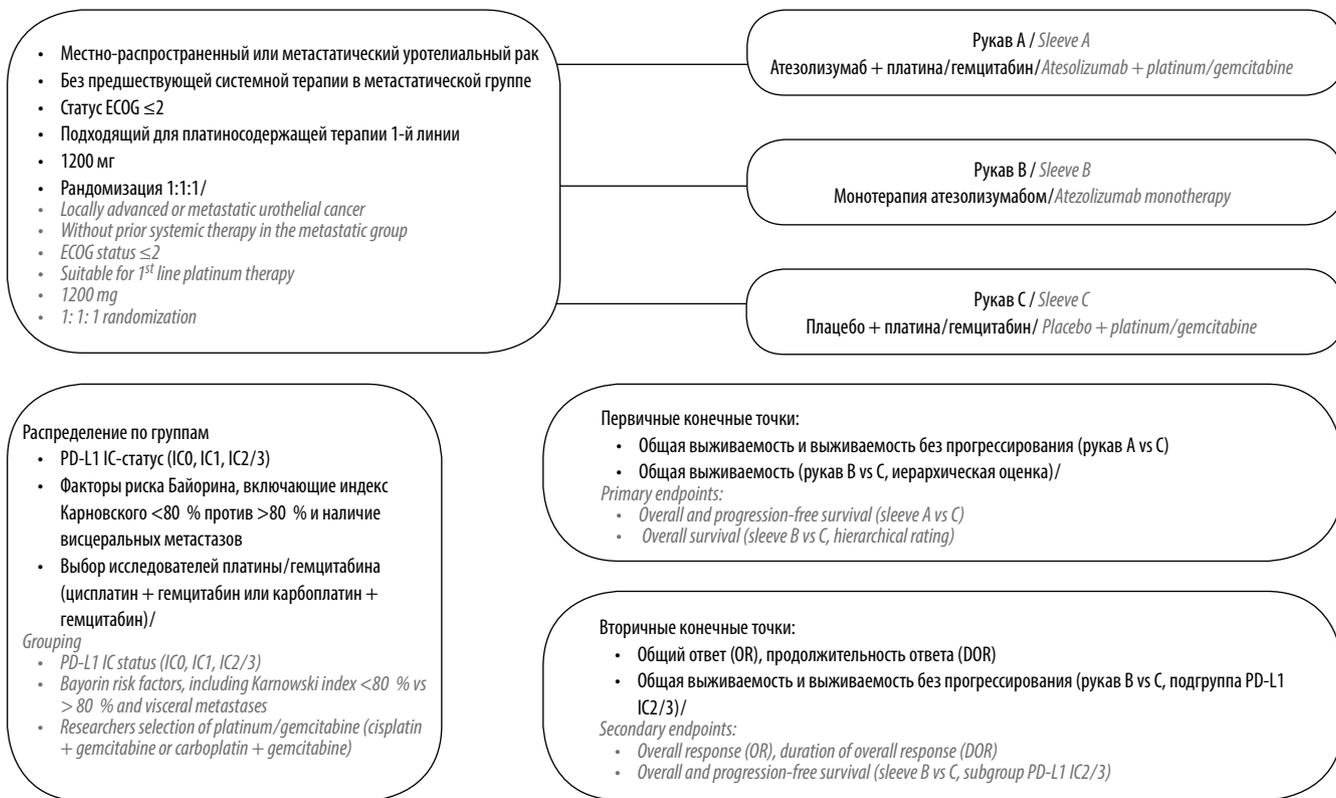


Рис. 3. Дизайн исследования IMvigor130
Fig. 3. IMvigor130 study design

В исследованиях пембролизумаба для оценки экспрессии PD-L1 применяется показатель CPS (combine positive score) — число клеток, имеющих на поверхности

PD-L1 (опухолевые клетки, лимфоциты, макрофаги), от общего числа клеток, выраженное в единицах. Уровень экспрессии определялся централизованно

иммуногистохимически с использованием антител 22C3 (Daco) и CPS. Доказана важная прогностическая роль экспрессии PD-L1 как на опухолевых, так и на иммунных клетках. Несмотря на то что включение иммунных клеток в алгоритм подсчета уровня экспрессии PD-L1 добавляет определенные сложности, это может быть актуально для клинических исследований и клинической практики. При уротелиальном раке оценка экспрессии PD-L1 иммунными клетками в дополнение к опухолевым может улучшить возможности предсказания ответа на иммунотерапию.

Полученные данные показали, что использование пембролизумаба эффективнее, чем ХТ, по всем показателям, в частности по общей выживаемости (медиана 10,3 мес против 7,4 мес, 24-месячная 27 % против 14 %), выживаемости без прогрессирования (18-месячная 15 % против 5 %), частоте объективных ответов (21 % против 11 %) и длительности ответа. Таким образом, применение пембролизумаба имеет преимущество в профиле безопасности и качестве жизни.

Другое исследование KEYNOTE-052 было направлено на изучение эффективности пембролизумаба в 1-й линии терапии у пациентов с невозможностью проведения лечения цисплатином (рис. 2) [21].

Помимо объективного ответа изучались частота и длительность ответов в зависимости от количества

иммунных клеток, покрывающих опухоль. Выявлено, что длительность ответа на проводимое лечение строго коррелировала с показателем CPS [22]. В общей популяции 370 больных медиана наблюдения составила 30,1 мес. При CPS <10 длительность ответа составила 18,3 мес, при CPS ≥10 медиана наблюдения не достигнута. При CPS ≥10 у половины пациентов отмечен объективный ответ на проводимое лечение, у каждого 5-го пациента – полный ответ.

Данные по исследованию другого ингибитора контрольных точек атезолизумаба представлены в исследовании IMvigor130 (рис. 3) [23].

Проведено сравнительное исследование атезолизумаба в сочетании с химиопрепаратами против плацебо и монотерапии атезолизумабом. Медиана наблюдения во всех группах составила 11,8 мес. Полученные данные подтвердили преимущество в выживаемости без прогрессирования в группе, где в комбинации участвовал атезолизумаб. В настоящее время проводятся многочисленные исследования по изучению эффективности иммунотерапевтических препаратов в различных комбинациях. Актуальным является изучение доз, последовательности и оптимального сочетания препаратов с различным механизмом деятельности, что позволит улучшить результаты лечения и качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- European Association of Urology. Guidelines 2019 edn.
- Hinata N., Bando Y., Fujisawa M. MP32-03 Histological investigation of the lymphatic vessel configuration in the human male urinary bladder anatomical basis for metastatic disease. *J Urol* 2019;201(4):442. DOI: 10.1097/01.JU.0000555888.35481.9d.
- Shee K., Reinstatler L., Stensland K. MP05-13 Hepatitis B serology is a novel risk factor for bladder cancer. *J Urol* 2019;201(4):44. DOI: 10.1097/01.JU.0000555888.35481.9d.
- Reinstatler L.S., Shee K., Stensland K.D. et al. Re-examining an old trend: the association of human papillomavirus and bladder cancer. *ASCO* 2019, suppl 362. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.362.
- Hwang I., Park I., Yoon S.K. et al. Hyperprogressive disease (HPD) in genitourinary (GU) cancer patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors. *ASCO* 2019, suppl 369. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.369.
- Thomas L., Steinberg R., Nepple K.G. et al. Sequential intravesical gemcitabine and docetaxel in the treatment of BCG-naive patients with non-muscle invasive bladder cancer. *ASCO* 2019, suppl 469. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.469.
- Boschieter J., Nieuwenhuijzen J.A., van Ginkel T. et al. Value of an immediate intravesical instillation of mitomycin C in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective multicentre randomised study in 2243 patients. *Eur Urol* 2018;73(2):226–32. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.06.038.
- DeCastro G., Anderson C., Pak J. et al. MP43-14 A phase 1 trial of intravesical cabazitaxel, gemcitabine, and cisplatin (CGC) for the treatment of non-muscle invasive BCG unresponsive urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2019;201:e623. DOI: 10.1097/01.JU.0000556237.51948.9a.
- Balar A.V., Kulkarni G.S., Uchio E.M. et al. Keynote 057: Phase II trial of Pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with high-risk (HR) nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette–Guérin (BCG). *ASCO* 2019, suppl 350. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.350.
- Woodcock V.K., Purshouse K., Butche C. et al. A phase I study to assess the safety and tolerability of intravesical pembrolizumab in recurrent non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *ASCO* 2019, suppl 406. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.406.
- Zamboni S., Soria F., Mathieu R. et al. MP32-10 Comparative effectiveness of robotic assisted and open radical cystectomy in contemporary cohorts of bladder cancer patients: an international multicenter collaboration. *J Urol* 2019;201(4):e446. DOI: 10.1097/01.JU.0000555883.61031.df.
- Pinto A., García L.E., García E. et al. Presurgical anemia as a predictor of relapse and survival in bladder carcinoma treated with cystectomy. *ASCO* 2019, suppl 382. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.382.
- Beano H.M., He J., Hensel C. et al. Decreasing ureteral stent duration following radical cystectomy decreases readmissions and urinary infectious complications. *ASCO* 2019, suppl 366. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.366.
- Patel N., Mark Alshak M.A. et al. Contemporary analysis of ureteroenteric strictures after open and robot-assisted radical cystectomy: a population-based study. *ASCO* 2019, suppl 484. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.484.
- Gupta S., Sonpavde G., Grivas P. et al. Defining “platinum-ineligible” patients

- with metastatic urothelial cancer (mUC). ASCO 2019, suppl 451. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.451.
16. Zaffuto E., Moschini M., Burgio G. et al. MP32-06 Impact of neoadjuvant pembrolizumab on intra and perioperation complication after radical cystectomy: a comparison with both standard chemotherapy and no adjuvant treatment. J Urol 2019;201:e444. DOI: 10.1097/01.JU.0000555858.32322.f9.
 17. Parikh R.B., Galsky M.D., Gyawali B. et al. Trends in checkpoint inhibitor therapy for advanced urothelial cell carcinoma (aUC) at the end of life: Insights from real-world practice. ASCO 2019, suppl 395. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.395.
 18. Ayyash O., Yabes J., Hugar L. et al. MP05-17 New psychiatric diagnosis is a poor prognostic factor for patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol 2019;201(4):e45. DOI: 10.1097/01.JU.0000554988.69310.58.
 19. NCCN Guidelines Version 3.2019 Bladder cancer.
 20. Bajorin D.F., De Wit R., Vaughn D.J. et al. Planned survival analysis from KEYNOTE-045: Phase 3, open-label study of pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). ASCO 2017, suppl 4501. DOI: JCO.2017.35.15_suppl.4501.
 21. Balar A., Bellmunt J., O'Donnell P.H. et al. Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: Preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. ESMO. Ann Oncol 2016;27(6). DOI: 10.1093/annonc/mdw435.25.
 22. Vuky J., Balar A.V., Castellano D.E. et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-052: a single-arm phase 2 study investigating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). ASCO 2018, suppl 4524. DOI: JCO.2018.36.15_suppl.4524.
 23. Grande E., Galsky M., Arranz Arija J.A. et al. IMvigor130: efficacy and safety from a Phase III study of atezolizumab (atezo) as monotherapy or in combination with platinum-based chemotherapy (PBC) vs placebo + PBC in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). ESMO. Ann Oncol 2016;27(6). DOI: 10.1093/annonc/mdz394.047.

ORCID автора/ORCID of author

О.Б. Карякин/O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Статья поступила: 20.11.2019. **Принята к публикации:** 16.12.2019.

Article submitted: 20.11.2019. **Accepted for publication:** 16.12.2019.