

Рак мочевого пузыря: что нового в 2019–2020 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 новые данные по лечению больных раком мочевого пузыря за указанный период. Большинство из них опубликовано на основании результатов рандомизированных исследований и имеет доказательный характер. На консенсусном митинге патоморфологов предложена новая классификация с учетом молекулярно-генетических данных. Показана четкая зависимость продолжительности жизни от морфологического строения опухоли. Представлены схемы химиотерапии в случае непереносимости вакцины БЦЖ (бациллы Кальмета—Герена). Иммунотерапевтические препараты для лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря все больше изучаются, и идет поиск последовательности их комбинаций с другими противоопухолевыми препаратами. Европейскими урологами предложена новая классификация побочных явлений, связанных с оперативными вмешательствами. Даны рекомендации по проведению лекарственного и хирургического лечения больных раком мочевого пузыря в период пандемии COVID-19. В заключении представлены мнения экспертов консенсусного митинга по лечению различных форм рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, морфология, внутримышечная химиотерапия, органосохраняющее лечение, иммунотерапия, осложнение хирургического лечения, COVID-19, консенсусное мнение

Для цитирования: Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря: что нового в 2019–2020 гг. Онкоурология 2020;16(4):147–54.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-147-154



Bladder cancer: what's new in 2019–2020

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

This review aims to summarize the latest data on the treatment of bladder cancer published during the specified period. Most of them are evidence-based and were obtained in randomized trials. A new classification based on molecular data was proposed at a consensus meeting of pathologists. A significant correlation has been demonstrated between life expectancy and morphological structure of the tumor. This article covers chemotherapy regimens for patient with BCG (Bacillus Calmette—Guérin) intolerance. Immunotherapeutic agents for muscle-invasive bladder cancer are being actively studied now; scientists are searching for the best treatment regimens with these drugs and their combinations with other antitumor agents. The European Association of Urology has developed a new classification of intraoperative adverse events and recommendations for pharmacotherapy and surgical treatment of patients with bladder cancer during the COVID-19 pandemic. In conclusion, the opinions of experts from the consensus meeting on the treatment of various forms of bladder cancer are given.

Key words: bladder cancer, morphology, intravesical chemotherapy, organ-sparing treatment, immunotherapy, complication of surgical treatment, COVID-19, consensus opinion

For citation: Karyakin O.B. Bladder cancer: what's new in 2019–2020. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):147–54. (In Russ.).

Основой успеха лечения злокачественных новообразований является диагностика. Развитие медицины идет по многим направлениям, одно из них — персонализированный подход к лечению. Такое направление основано на индивидуальной характеристике опухоли, включая морфологическое строение, данные визуализации, клинические особенности и т.д. Длительное время по ряду причин морфологические характеристики уротелиального рака не менялись. Накопился определенный материал по данной проблеме, что позволило морфологам сделать определенные

выводы, которые могут быть использованы в настоящее время. Более дифференцированный подход также позволит определить как прогноз заболевания, так и стратегию лечения.







Результаты международных усилий по достижению консенсуса по молекулярным подтипам мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) представлены А. Камуп и соавт. [1]. Определен консенсусный набор из 6 молекулярных классов: люминальный папиллярный (24 %), люминальный неспецифический (8 %), люминальный нестабильный (15 %),

богатый стромой (15 %), базальный/сквамозный (35 %), нейроэндокринный (3 %). Эти консенсусные классы различаются в отношении основных онкогенных механизмов, инфильтрации иммунными и стромальными клетками, а также гистологическими и клиническими характеристиками, включая исход заболевания.

На рисунке опухоль «разбита» на 6 подтипов, и в зависимости от каждого из них представлены следующие характеристики: дифференцировка опухоли,

онкогенный механизм, мутации, стромальная инфильтрация, иммунная инфильтрация, гистологический тип, клинические данные и медиана наблюдения.

С точки зрения клинициста наибольшее значение имеет медиана жизни в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. Видно, что благоприятный срок продолжительности жизни отмечен при люминальном папиллярном типе строения и составляет в среднем 4 года, а наименьший срок наблюдения отмечен

% МИРМП % of MIBC	24 %	8 %	15 %	15 %	35 %	3 %
Название класса Class name	Люминальный папиллярный Luminal papillary	Люминальный неспецифический Luminal non-specified	Люминальный нестабильный Luminal unstable	Богатый стромой Stroma-rich	Базальный/сквамозный Basal/Squamous	Нейроэндокринный Neuroendocrine-like
						
Различия Differentiation	Уротелиальный/люминальный Urothelial/luminal				Базальный Basal	Нейроэндокринный Neuroendocrine
Онкогенные механизмы Oncogenic mechanisms	FGFR3+ PPARG+ CDKN2A–	PPARG+	PPARG+, E2F3+, ERBB2+ Геномная нестабильность Клеточный цикл+ PPARG+, E2F3+, ERBB2+ Genomic instability Cell cycle+		EGFR+	TP53–, RB1– Клеточный цикл+ TP53–, RB1– Cell cycle+
Мутация Mutation	FGFR3 (40 %) KDM6a (38 %)	ELF3 (35 %)	TP53 (76 %) ERCC2 (22 %) TMB+ APOBEC+		TP53 (61 %) RB1 (25 %)	TP53 (94 %) RB1 (39 %)*
Стромальный инфильтрат Stromal infiltrate		Фибробласты Fibroblasts		Гладкая мускулатура Фибробласты Миофибробласты Smooth muscle Fibroblasts Myofibroblasts	Фибробласты Миофибробласты Fibroblasts Myofibroblasts	
Иммунный инфильтрат Immune infiltrate				В-клетки B cells	CD8+ Т-клетки NK-клетки CD8 T cells NK cells	
Гистологический тип опухоли Histology	Папиллярная опухоль (59 %) Papillary morphology (59 %)	Микропапиллярная опухоль (36 %) Micropapillary variant (36 %)			Плоскоклеточная дифференцировка (42 %) Squamous differentiation (42 %)	Нейроэндокринная дифференцировка (72 %) Neuroendocrine differentiation (72 %)
Клинические особенности Clinical	Стадия T2+ T2 stage+	Пожилые пациенты (старше 80 лет) Older patients (80+)			Женщины+ Стадия T3/T4+ Women+ T3/T4 stage+	
Медиана общей выживаемости, лет Median overall survival, years	4	1,8	2,9	3,8	1,2	1

Основные характеристики консенсусных классов. МИРМП — мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. *94 % этих опухолей имеют мутацию или делецию в гене RB1

Main characteristics of consensus classes. MIBC — muscle-invasive bladder cancer. *94 % of these tumors present either RB1 mutation or deletion

при нейроэндокринных опухолях (в среднем 1 год). Вероятно, что представленные данные носят не окончательный характер и по мере поступления новых сведений могут дополняться, изменяться и т.д. Однако такое направление позволяет дифференцированно подходить к лечению каждого больного и добиться наиболее благоприятных результатов.

Продолжается поиск других маркеров для оценки эффективности и прогнозирования течения заболевания рака мочевого пузыря (РМП).

Немышечно-инвазивный РМП остается актуальной проблемой, несмотря на довольно большой опыт в хирургическом лечении и адъювантной внутрипузырной терапии. В последние 10 лет обычную трансуретральную резекцию (ТУР) заменила резекция en-bloc.

Клиническое значение горизонтального и вертикального en-bloc краев в ТУР-препаратах представили T. Yanagisawa и соавт. [2]. Преимущество резекции en-bloc — отсутствие фрагментации удаленного материала, что ведет к большей диагностической точности. Изучено 139 резекций en-bloc за 6 лет, у 139 больных оценены периоперационные результаты и показатели выживаемости без прогрессирования, безрецидивной выживаемости. Диагностическая ценность горизонтальных краев составила 41,7 %, вертикальных — 100 %. Мультивариантный анализ показал отсутствие значимости горизонтальных краев на рецидив опухоли. Горизонтальное положение края не было ассоциировано с рецидивом, при положительных вертикальных краях выполняли повторную ТУР.

Внутрипузырная адъювантная иммунотерапия и химиотерапия (ХТ) — основной метод профилактики рецидива. Перечень препаратов известен. N. Sathianathan и соавт. сравнили эффективность и стоимость внутрипузырной ХТ у больных low grade РМП. Полученные результаты показали, что лечение гемцитабином увеличило выживаемость пациентов на 2,16 мес, качество их жизни и снизило стоимость на 2694,30 долларов США. Применение митомицина также увеличило выживаемость на 0,84 мес и снизило стоимость на 517 долларов США по сравнению с отсутствием внутрипузырной ХТ [3].

Продолжается поиск препаратов и их комбинаций в случае неэффективности или непереносимости профилактической терапии вакциной БЦЖ (бациллы Кальмета—Герена). Так, A. Caruso и соавт. изучили применение внутрипузырного введения гемцитабина и доцетоксела у больных немышечно-инвазивным РМП. В случае нечувствительности или непереносимости БЦЖ-терапии 1000 мг гемцитабина вводили в 100 мл физиологического раствора. Через 2 ч после опорожнения мочевого пузыря проводили инстилляцию доцетокселем 37,5 мг в 50 мл физиологического раствора. Последующую биопсию или резекцию выполняли в случае положительных результатов цитологии, подозрения на местный рецидив. Было отобрано 30 пациентов, у 26 из них

оценен эффект. У 16 из 26 пациентов был выявлен рецидив в среднем через 12,45 (3–24) мес, у 10 больных отсутствовали признаки рецидива в среднем в течение 9,6 (3–15) мес. Отмечена удовлетворительная переносимость [4]. Режим также может быть использован в случае отказа от цистэктомии (ЦЭ).

Сохранение мочевого пузыря при МИРМП находит все больше сторонников. Это связано с более ранней диагностикой, а также с развитием новых технологий лечения и возможностями лекарственной терапии. Так, H. Negt [5] изучил возможность сохранения мочевого пузыря у больных МИРМП после полной регрессии в результате неoadъювантной ХТ. Изучены результаты лечения 191 больного с небольшим объемом опухоли cT2 с применением неoadъювантной цисплатинсодержащей ХТ. У больных с опухолью T2a полная регрессия определялась как cT0 после ТУР и неoadъювантной ХТ и отсутствием изобращения опухоли. Для органосохраняющей хирургии (ОСХ) был отобран 161 из 191 больного. У 100 больных осуществляли активное наблюдение, 61 пациенту выполнена частичная ЦЭ и 30 — радикальная ЦЭ после неoadъювантной ХТ. Средний период наблюдения составил 6,7 года. Общая выживаемость (ОВ) — 77 %, опухолеспецифическая — 87 %, после радикальной ЦЭ — 76 %, после ОСХ — 93 %. С функционирующим мочевым пузырем после ОСХ живут 139 (87 %) из 161 больного. Рецидив в мочевом пузыре выявлен у 58 (36 %) пациентов. Опухолеспецифическая выживаемость составила 86 % против 96 % при отсутствии рецидива ($p = 0,02$). После ОСХ 7,5 % больных умерли от прогрессирования заболевания. Так, при ОСХ после неoadъювантной ХТ была достигнута ОВ и опухолеспецифическая выживаемость, как и при радикальной ЦЭ [5].

Для ОСХ в настоящее время, как правило, используется мультимодальная терапия, включающая хирургию, дистанционную лучевую терапию (ЛТ) и ХТ. Изучаются наиболее оптимальные комбинации, направленные на увеличение продолжительности и улучшение качества жизни. Так, R. Kooi и соавт. представили результаты комбинированного лечения с ЛТ у больных МИРМП. Исследованы 765 больных (средний возраст 78 лет) из 10 академических центров: cT2 — 577 (75 %), cT3 — 120 (16 %), cT4 — 51 (7 %), cN+ — 69 (9 %). Только лучевая ЛТ в связи с медицинскими показаниями была выполнена 382 (50 %) больным, другие 362 (47 %) пациента выбрали ЛТ для сохранения мочевого пузыря. Использовали различные радиосенсибилизаторы у 52 % пациентов: цисплатин (19 %), гемцитабин (15 %) и 5-фторурацил + митомицин (10 %). Спасительная ЦЭ выполнена 38 (11 %) больным. Средний период наблюдения составил 58 мес. ОВ — 41 %, у выбравших ЛТ на первом этапе ОВ — 54 % по сравнению с 25 % у тех, у кого ЛТ выбрана по медицинским показаниям. Начальная стадия T, первоначальная полная ТУР,

использование радиосенсибилизаторов и полная регрессия после ЛТ — наилучшие предикторы выживаемости [6].

Предварительные онкологические и функциональные результаты неoadъювантной ХТ с последующей ОСХ и сопутствующей химиолучевой терапией или ЦЭ для МИРМП были представлены J. Shou и соавт. В проспективное исследование II фазы были включены 59 больных со стадией T2–4T0M0, которым проведено 3–4 курса неoadъювантной ХТ. В случае стадии pT0 выполнена химиолучевая терапия или частичная ЦЭ, при прогрессировании — спасительная ЦЭ. Полная регрессия после неoadъювантной ХТ отмечена в 10,2 % случаев, частичная — в 52,5 %, общий объективный ответ — в 62,7 %. Средний период наблюдения составил 28,3 мес, 3-летняя ОВ — 71,2 %. Мочевой пузырь сохранен у 59 % больных с ОВ 88 %, безрецидивной выживаемостью 70,5 % [7].

Помимо эффективности метода также изучалась экономическая составляющая. Изучен показатель цена — эффективность (экономичность) радикальной ЦЭ по сравнению с тримодальной терапией при МИРМП [8]. Использована модель, сопряженная с качеством жизни мужчины в возрасте 65 лет. Средняя стоимость тримодальной терапии составила 23916 долларов США, а ЦЭ — 37107 долларов США [8].

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) сказано: «Предложите мультимодальную терапию в качестве альтернативы хорошо отобранному и информированному больному, которому ЦЭ не подходит» [9].

Использование роботов в различных областях хирургии, в том числе в урологии, ставит новые задачи в оценке эффективности этих технологий, влияния на качество жизни пациентов. По инициативе урологов Северной Америки и Европы созданы кооперированные группы по изучению эффективности выполнения робот-ассистированной ЦЭ. Результаты оценены международным роботическим консорциумом [10]. Проанализированы результаты базы данных консорциума (2006–2019 гг.): безрецидивная выживаемость, опухолеспецифическая выживаемость и ОВ у 2957 больных (~211 в год). Были старше 1909 (65 %) больных Северной Америки (68 лет против 66 лет; $p < 0,01$), индекс массы тела составил 28 кг/м^2 против 27 кг/м^2 ($p < 0,01$), неoadъювантная ХТ проведена 23 % пациентам против 17 %. Среди европейских пациентов внутрибрюшинное отведение мочи выполнено 67 % больных против 44 % ($p < 0,01$), континентное удержание имели 26 % против 19 % ($p < 0,01$), было меньше удалено лимфатических узлов (15 против 20), короче операционное время (368 мин против 393 мин; $p < 0,01$), длительнее госпитализация (12 дней против 7 дней; $p < 0,01$). У пациентов Северной Америки чаще возникали осложнения (60 % против 55 %; $p < 0,02$) и была выше 90-дневная смертность (4 % против 2 %; $p < 0,01$).

У североамериканских пациентов чаще диагностировали стадию pT3 ($p < 0,01$), выявляли положительные края ($p = 0,03$) и pN+ ($p = 0,05$). Также у них чаще отмечали рецидивы (24 % против 19 %; $p < 0,01$) и отдаленные метастазы (18 % против 14 %; $p < 0,01$), чаще использовалась неoadъювантная ХТ ($p < 0,01$). В Европе была выше 5-летняя безрецидивная выживаемость ($p = 0,03$) и ОВ ($p < 0,01$), однако показатели выживаемости без прогрессирования не различались ($p = 0,9$).

Наиболее сложная проблема — лечение больных распространенным РМП. Выбор лекарственного лечения зависит от общего статуса больного, функции печени, почек, количества и локализации метастазов и т. д. Традиционным методом лечения является стандартная ХТ в комбинации с препаратами цисплатины. Однако у 30–40 % больных РМП отмечаются выраженные в разной степени нарушения функции почек. В связи с этим проведение ХТ этим препаратом ввиду его нефротоксичности противопоказано. Появление иммунотерапевтических препаратов позволяет проводить лечение у больных с нарушением функции почек. Разработаны и утверждены для клинического применения ряд препаратов — пембролизумаб, атезолизумаб, ниволумаб. В настоящее время проводятся многочисленные клинические исследования у больных распространенным уротелиальным раком.

Так, J. Vuky и соавт. [11] представили отдаленные результаты исследования II фазы KEYNOTE-052 применения препарата пембролизумаб в качестве терапии 1-й линии у пациентов с распространенным уротелиальным раком, которым невозможно проведение ХТ на основе цисплатина. Пембролизумаб внутривенно каждые 3 нед до 24 мес получали 370 больных. Экспрессия PD-L1 определялась как комбинированный позитивный индекс (CPS) ≥ 10 . Минимальное время наблюдения составило 2 года. Частота объективных ответов (ЧОО) — 28,6 %. У 33 (8,9 %) пациентов наблюдалась полная регрессия, у 73 (19,7 %) — частичная. Медиана продолжительности ответа — 30,1 мес. Завершили наблюдение в течение 2 лет 40 пациентов с полной и частичной регрессией. Медиана ОВ составила 11,3 мес, а на 12 и 24 мес — 46,9 и 31,2 % соответственно. У пациентов с CPS ≥ 10 ЧОО составила 47,3 %, медиана ОВ — 18,5 мес. У больных с поражением только лимфатических узлов ЧОО — 49 %, медиана ОВ — 27 мес. Применение пембролизумаба обеспечивает увеличение ОВ, особенно с PD-L1 CPS ≥ 10 и поражением только лимфатических узлов.

Возраст больных также может иметь значение для выбора схемы лечения. В исследовании KEYNOTE-052 изучена возможность проведения иммунотерапии у пожилых пациентов с учетом возраста и статуса активности ECOG. Результаты представили P. Grivas и соавт. [12]. Оценены эффективность и безопасность пембролизумаба в подгруппах больных в возрасте ≥ 65 и ≥ 75 лет

со статусом ECOG 0–2. Определяли ЧОО по критериям RECIST, ОВ, длительность ответа, безопасность. ЧОО в подгруппах ≥ 65 , ≥ 75 лет, а также ≥ 65 лет + ECOG PS2, ≥ 75 лет + ECOG PS2 составила 29, 27, 29 и 31 % соответственно. Частота полных и частичных ответов была одинаковой в подгруппах — 9, 5, 6 и 6 % и 20, 22, 23 и 24 % соответственно. Медиана длительности ответа и ОВ также были сопоставимы в подгруппах ≥ 65 лет и ≥ 65 лет + ECOG PS2 и ≥ 75 лет и ≥ 75 лет + ECOG PS2.

Помимо монотерапии иммунопрепаратами идет поиск комбинаций лекарств с различным механизмом действия. Так, A. Necchi и соавт. [13] представили промежуточные результаты PEANUT — открытого исследования II фазы пембролизумаба и наночастиц альбумин-связанного паклитаксела как терапии метастатического уротелиального рака. Пембролизумаб 200 мг вводили внутривенно в 1-й день, паклитаксел 125 мг/м² — внутривенно в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед до прогрессирования или непереносимой токсичности. Ответ на лечение был получен у 50 % больных: 18 частичных

и 6 полных ответов (12,5 %). Ожидаемая клиническая выживаемость — 7 мес. Клиническое улучшение наблюдалось у 36 (75 %) больных, у 2 пациентов отмечено псевдопрогрессирование. Нежелательные явления III степени зафиксированы у 6 (12,5 %) больных: алоpecia — у 91 %, астения — у 21,7 % и нейтропения — у 15 %.

Важную роль в оценке результатов лечения играет качество оказываемой помощи. Оно учитывается по многим показателям. Существенными считаются нежелательные явления, возникшие в период операции, т.е. операционные осложнения. В разных странах используются различные классификации, хотя международное сотрудничество требует единого подхода как в оценке эффективности, так и в учете всех нежелательных явлений, возникших в процессе лекарственного, хирургического лечения, ЛТ. В литературе предложены различные виды классификаций осложнений. В настоящем обзоре мы не будем обсуждать их недостатки и достоинства. Предлагается интраоперационная классификация нежелательных явлений, разработанная EAU (табл. 1) [14].

Таблица 1. Интраоперационная классификация нежелательных явлений, разработанная Европейской ассоциацией урологов

Table 1. European Association of Urology intraoperative adverse incidents grading

Класс Grade	Описание Description
0	Событие, не требующее вмешательства или изменения оперативного подхода, никакого отклонения от запланированных интраоперационных шагов, не приводящее к каким-либо последствиям для пациента Event requiring no intervention or change in operative approach, no deviation from planned intraoperative steps, no consequence for the patient
1	Событие, требующее дополнительной/альтернативной процедуры на запланированных интраоперационных этапах, не представляющее угрозы для жизни и не включающее частичное или полное удаление органа . Возникшая проблема решена в плановом порядке без каких-либо долгосрочных побочных явлений Event requiring additional/alternative procedure in planned intraoperative steps, not life-threatening or involving part or full organ removal . The event was addressed in a controlled manner with no long-term side effects
2	Событие, требующее серьезной дополнительной/альтернативной процедуры в оперативном подходе, но не представляющее непосредственной угрозы для жизни. Возникшая проблема решена в плановом порядке, однако может иметь краткосрочные или долгосрочные побочные эффекты Event requiring major additional/alternative procedure in operative approach but NOT immediately life-threatening. The event was addressed in a controlled manner, however may have short- or long-term side effects
3	Событие, требующее серьезной дополнительной/альтернативной процедуры в дополнение к плановой интраоперационной ситуации, и инцидент, немедленно угрожающий жизни , но не требующий частичного или полного удаления органа; может иметь кратковременные или долговременные побочные эффекты Event requiring major additional/alternative procedure in addition to planned intraoperative steps and incident becoming immediately life-threatening but not requiring part or full organ removal; may have short- or long-term side effects
4	Событие, требующее серьезной дополнительной/альтернативной процедуры в дополнение к плановой интраоперационной ситуации, имеющей немедленные и кратко- или долгосрочные последствия для пациента: • требуется частичное или полное удаление органа; • не удалось выполнить запланированные процедуры из-за технических проблем или хирургические мероприятия и/или необходимые внеплановые действия Event requiring major additional/alternative procedure in addition to planned intraoperative steps becoming immediately life-threatening and with short- or long-term consequences to patient: • requiring part or full organ removal ; • unable to complete planned procedure as planned due to a technical issue or surgical event and/or required unplanned actions
5	Неправильное место или сторона для абляционной операции, или удаления органа, или пациент без согласия на операцию Интраоперационная смерть Wrong site or side for ablative surgery or removal of an organ or wrong patient or no consent Intraoperative death

Таблица 2. Рекомендации относительно системной терапии у пациентов с уротелиальным раком во время пандемии COVID-19

Table 2. Recommendations for systemic therapy in patients with urothelial cancer during the COVID-19 pandemic

Лечение следует начинать там, где это возможно Treatment should be commenced where possible	1-я линия лечения метастатического заболевания First-line treatment for metastatic disease
Лечение не следует начинать без обоснования Treatment should not be commenced without justification	сТх при заболевании, рефрактерном к платиносодержащей терапии. Периоперационный сТх при операбельном заболевании cTx for platinum-refractory disease. Perioperative cTx for operable disease
Лечение не следует прекращать без объяснения причин Treatment should not be stopped without justification	Лечение метастатического заболевания Treatment for metastatic disease
Лечение, которое потенциально может быть прекращено или отложено после тщательного рассмотрения Treatment can potentially be stopped or delayed after careful consideration	сТх при заболевании, рефрактерном к платиносодержащей терапии у пациентов, у которых нет ответа на терапию более 3 циклов сТх в периоперационном периоде cTx for platinum-refractory patients who are not responding to therapy and more than three chemotherapy cycles in the perioperative setting
Лечение, которое может быть предпочтительно по сравнению с другими вариантами Treatment that can be given preferentially compared to other options	Ингибиторы иммунных контрольных точек, а не сТх при PD-L1-положительном метастатическом заболевании Immune checkpoint inhibitors, rather than cTx in PD-L1-positive metastatic disease

По-видимому, последующие собрания урологов позволят определить место представленной классификации в практической медицине. Это также позволит оценить качество новых хирургических технологий в больших кооперированных исследованиях.

В настоящее время в мире продолжается пандемия, вызванная COVID-19. С учетом особенностей течения этого заболевания у онкологических больных наблюдение за ними и полученные данные позволили сделать ряд рекомендаций по лекарственному и хирургическому лечению [15]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у больных раком повышен риск смерти от COVID-19. Поэтому соотношение риска и пользы ряда паллиативных и (нео) адьювантных методов лечения должно быть пересмотрено во время пандемии. Специалистами даны рекомендации по лечению в период риска заболевания. Их следует рассматривать не как жесткие принципы в традиционном

смысле, а скорее как прагматический взгляд на соотношение риска и пользы в конкретных клинических ситуациях. Кроме того, эти рекомендации не будут применяться ко всем пациентам, поскольку существует ряд переменных, включая стадию пандемии и местный потенциал здравоохранения, риск инфицирования для отдельного человека, статус заболевания, сопутствующие заболевания, возраст и детали лечения (табл. 2).

Рекомендации по урологическим операциям во время пандемии COVID-19 были представлены K.D. Stensland и соавт. [16]. Выбор срочных или экстренных операций, которые должны проводиться, будет зависеть от возможностей и спроса (табл. 3). Также должны быть уравновешены последствия отсрочки операции. Остаются открытыми вопросы, изменит ли глобальная пандемия краткосрочное прогрессирование и/или смертность от агрессивных урологических онкологических заболеваний, и повлияет ли это

Таблица 3. Предлагаемый выбор хирургических операций во время пандемии COVID-19

Table 3. Options of surgical treatment during the COVID-19 pandemic

Диагноз Diagnosis	Рекомендуемая операция Recommended surgery
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	Цистэктомия по поводу мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, независимо от результатов неоадьювантной химиотерапии Cystectomy for muscle-invasive bladder cancer, regardless of the results of neoadjuvant chemotherapy
	Цистэктомия при опухоли carcinoma <i>in situ</i> , рефрактерной к терапии 3-й линии Cystectomy for carcinoma <i>in situ</i> refractory to third-line therapy
	Трансуретральная резекция при подозрении на опухоли мочевого пузыря T1+ Transurethral resection for suspected bladder cancer (T1+)

на внутрибольничную смертность и частоту осложнений у ослабленных пациентов со злокачественными новообразованиями мочеполовой системы?

Мировая практика показывает, что обобщение данных кооперированных исследований может иметь значение для выработки рекомендаций по лечению заболеваний. Эти данные, безусловно, носят наиболее весомый характер, так как основаны на больших популяциях пациентов, и принимаются во внимание, поскольку имеются выводы, основанные на достоверной статистике.

В последние годы внедряется другая практика — консенсусное заявление на основе встреч ведущих экспертов. Проходят коллегиальное обсуждение и голосование по спорным вопросам лечения заболевания. Ниже приведены выдержки из консенсусных заявлений по лечению прогрессирующего и вариантного РМП — международная совместная многосторонняя работа под эгидой руководящих комитетов EAU и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [17].

Утверждение 1. При T1 высокодифференцированной high grade уротелиальной карциноме мочевого пузыря с микропапиллярной гистологией (установленная после полной ТУР мочевого пузыря и/или ре-ТУР мочевого пузыря) необходимо выполнение немедленной радикальной ЦЭ и лимфаденэктомии.

Уровень консенсуса: 86 % согласны, 14 % сомневаются.

Утверждение 2. При T1 высокодифференцированной high grade уротелиальной карциноме мочевого пузыря (установленная после полной ТУР мочевого пузыря и/или ре-ТУР мочевого пузыря) с плазматоктоидным, саркоматоктоидным, плоскоклеточным, железистым или гнездным вариантом необходимо выполнение немедленной радикальной ЦЭ и сопутствующей лимфодиссекции.

Уровень консенсуса: 48 % согласны, 39 % не согласны, 13 % сомневаются.

Утверждение 3. При мышечно-инвазивном уротелиальном РМП с микропапиллярным или плазматоктоидным вариантом, а также с плоскоклеточной или железистой дифференцировкой следует проводить неoadъювантную ХТ с последующей радикальной ЦЭ и сопутствующей лимфаденэктомией.

Уровень консенсуса: 63 % согласны, 12 % не согласны, 24 % сомневаются.

Утверждение 4. Адъювантная ЛТ (с радиосенсибилизирующей ХТ или без нее) является стандартным методом лечения пациентов с мышечно-инвазивным уротелиальным раком с различными вариантами гистологии.

Уровень консенсуса: 41 % согласны, 37 % не согласны, 21 % сомневаются.

Утверждение 1. Кандидаты на радикальное лечение, такое как ЦЭ или сохранение мочевого пузыря,

должны быть клинически оценены по крайней мере онкологом, урологом, врачом общей практики, специализированной онкологической медсестрой.

Уровень консенсуса: 83 % согласны, 6 % не согласны, 12 % сомневаются.

Утверждение 2. Химиолучевая терапия должна проводиться для улучшения местного контроля в случаях неоперабельных местно-распространенных опухолей.

Уровень консенсуса: 85 % согласны, 3 % не согласны, 12 % сомневаются.

Утверждение 3. При сохранении мочевого пузыря с помощью ЛТ для улучшения клинических исходов всегда рекомендуется комбинация с радиосенсибилизаторами, такими как цисплатин, 5-фторурацил/митомицин С, карбоген/никотинамид или гемцитабин.

Уровень консенсуса: 100 % согласны, 0 % не согласны.

Утверждение 4. У пациентов со стадией заболевания cN0 тазовая лимфаденэктомия в случае сохранения мочевого пузыря не рекомендуется.

Уровень консенсуса: 64 % согласны, 14 % не согласны, 22 % сомневаются.

Утверждение 5. ЛТ для сохранения мочевого пузыря должна проводиться с помощью IMRT и IGRT для уменьшения побочных эффектов.

Уровень консенсуса: 84 % согласны, 16 % не согласны.

Утверждение 6. Не рекомендуется повышение дозы выше стандартных радикальных доз до первичного очага в случае сохранения мочевого пузыря с помощью IMRT или брахитерапии.

Уровень консенсуса: 86 % согласны, 7 % не согласны, 7 % сомневаются.

Утверждение 1. У меньшинства пациентов с одним метастатическим поражением излечение возможно после радикального лечения.

Уровень консенсуса: 91 % согласны, 6 % не согласны, 3 % сомневаются.

Утверждение 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, должна выполняться при стадии олигометастатического распространения при рассмотрении вопроса о радикальном лечении.

Уровень консенсуса: 88 % согласны, 3 % не согласны, 9 % сомневаются.

Утверждение 3. Радикальное лечение олигометастатического распространения должно сопровождаться адъювантной или неoadъювантной системной терапией.

Уровень консенсуса: 72 % согласны, 6 % не согласны, 22 % сомневаются.

Псевдопрогрессирование, определяемое как рост опухоли с последующим ее ответом после начала использования иммунных контрольных точек, было описано при меланоме. Считается, что начальная иммунная инфильтрация может сделать опухоль рентгенологически более крупной, не определяя неудачу

лечения. Это, как правило, происходит в начале терапии и может запутать клиническую оценку.

Утверждение. Псевдопрогрессирование не было продемонстрировано при уротелиальном раке.

Уровень консенсуса: 89 % согласны, 11 % сомневаются.

Как видно из представленных данных, по многим вопросам мнения экспертов различаются и не всегда совпадают. Такие взгляды основаны на собственном опыте, данных литературы и несомненно имеют практическое значение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kamoun A., De Reyniès A., Allory Y. et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2020;77(4):420–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.006.
2. Yanagisawa T., Miki J., Sakanaka K. et al. MP73-03 clinical significance of horizontal and vertical margin of EN-BLOC TURBT specimen. *J Urol* 2020;203:1121–2. DOI: 10.1097/JU.0000000000000959.03.
3. Sathianathan N., Gantz J., Alarid-Escudero F. et al. MP73-07 intravesical chemotherapy for low grade bladder cancer: a cost analysis. *J Urol* 2020;203:1123–4. DOI: 10.1097/JU.0000000000000959.07.
4. Adele Caruso A., Ravishankar R., VanArsdalen K. et al. MP73-08 intravesical gemcitabine and docetaxol in heavily PRE-TREATED patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *J Urol* 2020;203:1123–4. DOI: 10.1097/JU.0000000000000959.08.
5. Herr H. PD51-04 bladder – sparing surgery (BSS) for muscle invasive bladder cancer (MIBC) after complete response to neoadjuvant chemotherapy (NAC). *J Urol* 2020;203:1084. DOI: 10.1097/JU.0000000000000953.04.
6. Kool R., Marcq G., Busca J. et al. PD60-01 definitive radiation-based therapy for muscle-invasive bladder cancer: the Canadian multicenter experience. *J Urol* 2020;203:1273. DOI: 10.1097/JU.0000000000000977.01.
7. Shou J., Cao C., Jiang W. et al. PD51-07 oncologic and functional effectiveness of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery plus concurrent chemoradiotherapy or cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: preliminary results of a prospective phase II study. *J Urol* 2020;203:1085. DOI: 10.1097/JU.0000000000000953.07.
8. Nathan Suskovic N., Raldow A., Royce T. et al. PD55-03 cost-effectiveness of radical cystectomy vs. Trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer. *J Urol* 2020; 203:1182–3. DOI: 10.1097/JU.0000000000000965.03.
9. European Association of Urology. Guidelines 2020.
10. Elsayed A., Zhe Jing Z., Osei J. et al. PD55-10 outcomes of robot-assisted radical cystectomy in North America vs Europe: results from the international robotic cystectomy consortium. *J Urol* 2020;203:1186. DOI: 10.1097/JU.0000000000000965.010.
11. Vuky J., Balar A.V., Castellano D. et al. Long-term outcomes in KEYNOTE-052: phase II study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(23):2658–66. DOI: 10.1200/JCO.19.01213.
12. Grivas P., Plimack E.R., Balar A.V. et al. Pembrolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (KEYNOTE-052): outcomes in older patients by age and performance status. *Eur Urol Oncol* 2020;3(3):351. DOI: 10.1016/j.euo.2020.02.009.
13. Necchi A., Raggi D., Bandini M. et al. PD51-01 interim results of PEANUT: an open-label, single-arm, phase 2 study evaluating pembrolizumab plus nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) as salvage therapy for metastatic urothelial carcinoma (UC). *J Urol* 2020;203:1083. DOI: 10.1097/JU.0000000000000953.01.
14. Biyani C.S., Pecanka J., Roupêt M. et al. Intraoperative Adverse Incident Classification (EAUiaC) by the European Association of Urology ad hoc Complications Guidelines Panel. *Eur Urol* 2020;77(5):601–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.11.015.
15. Gillessen S., Powles T. Advice regarding systemic therapy in patients with urological cancers during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol* 2020;77(6):667–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.026.
16. Stensland K.D., Morgan T.M., Moizadeh A. et al. Considerations in the triage of urologic surgeries during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol* 2020;77(6):663–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.027.
17. Witjes J.A., Babjuk M., Bellmunt J. et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer – an international collaborative multistakeholder effort: under the auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. *Eur Urol* 2020;77(2):223–50. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.035.

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.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 23.10.2020. Принята к публикации: 16.11.2020.

Article submitted: 23.10.2020. Accepted for publication: 16.11.2020.