

Рак мочевого пузыря: что нового в 2020–2021 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 современные данные по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря. Подчеркивается, что использование маркеров в оценке лечения и прогнозирования является перспективным методом. Однако в настоящее время клинические данные опережают результаты молекулярно-генетических исследований. Показано, что у больных с люминальным подтипом рака мочевого пузыря ответ на лекарственную терапию хуже по сравнению с таковым у пациентов с другими видами. Надежды на улучшение результатов лечения местно-распространенного и метастатического рака мочевого пузыря связаны с изучением и внедрением в практику новых препаратов, таких как авелумаб, энфортумаб ведотин, и новых комбинаций. Разработка новых схем лекарственной терапии и иммунотерапии позволит улучшить результаты лечения. Представлен опыт ряда зарубежных стран по лечению и амбулаторному наблюдению за пациентами после радикальной цистэктомии. Даны рекомендации Европейского общества урологов по лечению пациентов с онкоурологическими заболеваниями в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, генетический маркер, радикальная цистэктомия, динамическое наблюдение, рекомендация

Для цитирования: Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря: что нового в 2020–2021 гг. Онкоурология 2021;17(4):115–23. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-115-123.

Bladder cancer: what's new in 2020–2021

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

Contacts: Oleg Borisovich Karyakin karyakin@mrrc.obninsk.ru

This article aims to give an up-to-date review of studies on the diagnosis and treatment of patients with bladder cancer (BCa). We emphasize that the assessment of treatment and prognosis using specific markers is a promising method. However, clinical data currently outpace the results of molecular testing. Patients with luminal BCa demonstrate worse response to pharmacotherapy than those with other BCa types. The implementation of new drugs such as avelumab, enfortumab, and new drug combinations into clinical practice raised hopes to improve treatment outcomes of patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. The development of new pharmacotherapy and immunotherapy regimens will improve treatment outcomes. We describe the experience of some foreign countries with the treatment and outpatient follow-up of patients after radical cystectomy. The article also contains the guidelines by the European Association of Urology on the treatment of patients with urinary tract cancers during the COVID-19 pandemic.

Key words: bladder cancer, genetic marker, radical cystectomy, follow-up, recommendation

For citation: Karyakin O.B. Bladder cancer: what's new in 2020–2021. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(4):115–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-115-123.

Морфологическая характеристика является основополагающей для диагностики и лечения опухолей мочевого пузыря. В настоящее время под этим подразумевается не только гистогенез опухоли, но и ее биологические

генетические характеристики. На основании этих параметров определяется тактика лечения, а также его результаты. Одними из наиболее важных характеристик опухоли считаются биологические маркеры, которые

могут быть предикторами ответа на проводимое лечение.

В 2019 г. был достигнут консенсус по классификации молекулярных подтипов. Авторы проанализировали 1750 транскриптомных профилей мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) из 18 наборов данных и идентифицировали 6 молекулярных подтипов МИРМП, которые объединяют все ранее опубликованные схемы классификации. Классы молекулярных подтипов включают люминально-папиллярные (бугристые), люминально-неспецифические (LumNS), люминально-нестабильные (LumU), богатые стромой, базально-плоскоклеточные (Ba/Sq) и нейроэндокринные (NE-подобные). Каждый класс имеет четкие образцы дифференцировки, онкогенные механизмы, микросреду опухоли, а также гистологические и клинические данные. Молекулярная классификация МИРМП развивается, и лечение, адаптированное к молекулярному подтипу, еще не является стандартом. Новая 12-генная сигнатура, полученная от пациентов из TCGA (Атлас ракового генома) с использованием опубликованных генных сигнатур, была разработана и внешне подтверждена для прогнозирования общей выживаемости (ОВ) при МИРМП. Недавно опубликованный анализ молекулярных подтипов МИРМП показал, что, хотя они отражают гетерогенность опухолей мочевого пузыря и связаны со степенью опухоли, клинические параметры превосходят подтипы для прогнозирования исхода. В ближайшие годы новое понимание канцерогенеза может изменить наше представление о заболевании и улучшить прогнозирование исходов. Однако авторы подчеркнули, что консенсус был достигнут в отношении биологических, а не клинических классов. Поэтому в настоящее время классификацию следует рассматривать как инструмент изучения ретроспективных и проспективных исследований до тех пор, пока будущие исследования не установят, как эти молекулярные подтипы могут быть использованы в клинических условиях. Было изучено несколько прогностических биомаркеров, таких как сывороточный сосудистый эндотелиальный фактор роста, циркулирующие опухолевые клетки, а также дефекты в генах репарации повреждения ДНК (DDR), включая ERCC2, ATM, RB1 и FANCC, которые могут предсказывать ответ на цисплатинсодержащую неоадьювантную химиотерапию (НАХТ). В последнее время показано, что изменения в *FGFR3*, включая как мутации, так и слияния генов, связаны с ответом на ингибиторы рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR). Обновленный TCGA и другие исследования улучшили наше понимание молекулярных основ биологии рака мочевого пузыря (РМП). Молекулярные подтипы, сигнатуры иммунных генов, а также стромальные сигнатуры могут в конечном счете играть важную роль в прогнозировании ответа на проводимую терапию [1].

Сведения в литературе по этому вопросу неоднозначны, однако в ряде случаев уже получены предварительные данные. Так, в исследование J.L. Voogman и соавт. был включен 601 пациент с первичным МИРМП люминального подтипа, 247 из них была проведена НАХТ с цистэктомией, 354 — только цистэктомия [2]. Преимущество получено в группе НАХТ для показателей ОВ и общей специфической выживаемости и за 3 года составило 7 и 5 % соответственно. Стратификация по молекулярным подтипам не показала преимуществ в пользу НАХТ для пациентов с опухолями люминального подтипа: через 3 года ОВ составила 63 % против 65 % без НАХТ. Напротив, пациенты с опухолями, не связанными с люминальным подтипом, имели значительное преимущество в показателях выживаемости: через 3 года ОВ в группе НАХТ составила 71 %, в группе без НАХТ — 61 %. У пациентов с МИРМП молекулярное субтипирование выявленных нелюминальных опухолей получило наибольшую пользу от НАХТ, в то время как у пациентов с опухолями люминального подтипа с меньшей вероятностью показано увеличение выживаемости от применения НАХТ. Геномный классификатор может помочь расставить приоритеты среди пациентов с МИРМП, которые будут получать наибольшую пользу от НАХТ.

Большое значение имеет молекулярная характеристика резидуального РМП после проведенной иммунотерапии. А. Necchi и соавт. представили результаты лечения пембролизумабом. Выявлено 3 отдельных кластера после лечения пембролизумабом (базальный, люминальный и стромальный). Стромальный подтип присутствовал в 50 % случаев ($n = 13$), экспрессируя гены, связанные с заживлением/рубцеванием ран. Этот подтип показал более высокую экспрессию люминальных маркеров в группе лечения пембролизумабом по сравнению со стромальными опухолями в других когортах [3]. Результаты этого исследования расширяют наши представления о биологии устойчивого к пембролизумабу МИРМП и обеспечивают основу для определения молекулярных подтипов после лечения. Результаты дополнительно подтверждают гипотезу о том, что опухоли люминального подтипа могут быть устойчивыми к иммунотерапии или это лечение может привести к люминальному фенотипу.

Важным для прогнозирования течения заболевания является определение риска на основе классификационных систем Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2004/2016 или ВОЗ 1973 [1].

В табл. 1 представлены группы риска для немышечно-инвазивного РМП (НМИРМП). В 2021 г. они были дополнены группой очень высокого риска. В соответствии с новыми рекомендациями по лечению таких больных, необходимо выполнять радикальную цистэктомию (РЦЭ) или внутрипузырные инстилляции бациллы Кальметта—Герена (БЦЖ) (табл. 2).

Таблица 1. Клинический состав групп риска Европейского общества урологов для немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе классификационных систем ВОЗ 2004/2016 или ВОЗ 1973

Table 1. Clinical composition of the new EAU non-muscle-invasive bladder cancer prognostic factor risk groups based on the WHO 2004/2016 or the WHO 1973 grading classification systems

Риск Risk	Описание Description
Низкий Low	<ul style="list-style-type: none"> Пациенты с первичной одиночной опухолью Ta/T1 LG/G₁ размером <3 см без CIS Пациенты с первичной опухолью Ta LG/G₁ без CIS с не более чем 1 дополнительным клиническим фактором риска Patients with a primary, single, Ta/T1 LG/G₁ tumor <3 cm in diameter without CIS Patients with a primary Ta LG/G₁ tumor without CIS with at most one of the additional clinical risk factors
Промежуточный Intermediate	Пациенты без CIS, не включенные в группы низкого, высокого или очень высокого риска Patients without CIS who are not included in either the low, high or very high-risk groups
Высокий High	<ul style="list-style-type: none"> Все пациенты с опухолью T1 HG/G₃ без CIS, за исключением тех, которые входят в группу очень высокого риска Все пациенты с CIS, за исключением лиц, включенных в группу очень высокого риска All patients with a T1 HG/G₃ tumor without CIS, except those included in the very high-risk group All CIS patients, except those included in the very high-risk group <p>Стадия, степень, наличие дополнительного клинического фактора риска: Stage, grade with additional clinical risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ta LG/G₂ или T1 G₁, нет CIS, со всеми 3 факторами риска Ta HG/G₃ или T1 LG, нет CIS, по крайней мере с 2 факторами риска T1 G₂, нет CIS, хотя бы с 1 фактором риска Ta LG/G₃ or T1 G₁, no CIS with all 3 risk factors Ta HG/G₃ or T1 LG, no CIS with at least 2 risk factors T1 G₂ no CIS with at least 1 risk factor
Очень высокий Very high	<p>Стадия, степень, наличие дополнительного клинического фактора риска: Stage, grade with additional clinical risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ta HG/G₃, CIS, со всеми 3 факторами риска T1 G₃, CIS, не менее чем с 2 факторами риска T1 HG/G₃, CIS, не менее чем с 1 фактором риска T1 HG/G₃, CIS, со всеми 3 факторами риска Ta HG/G₃ and CIS with all 3 risk factors T1 G₃ and CIS with at least 2 risk factors T1 HG/G₃ and CIS with at least 1 risk factor T1 HG/G₃ no CIS with all 3 risk factors

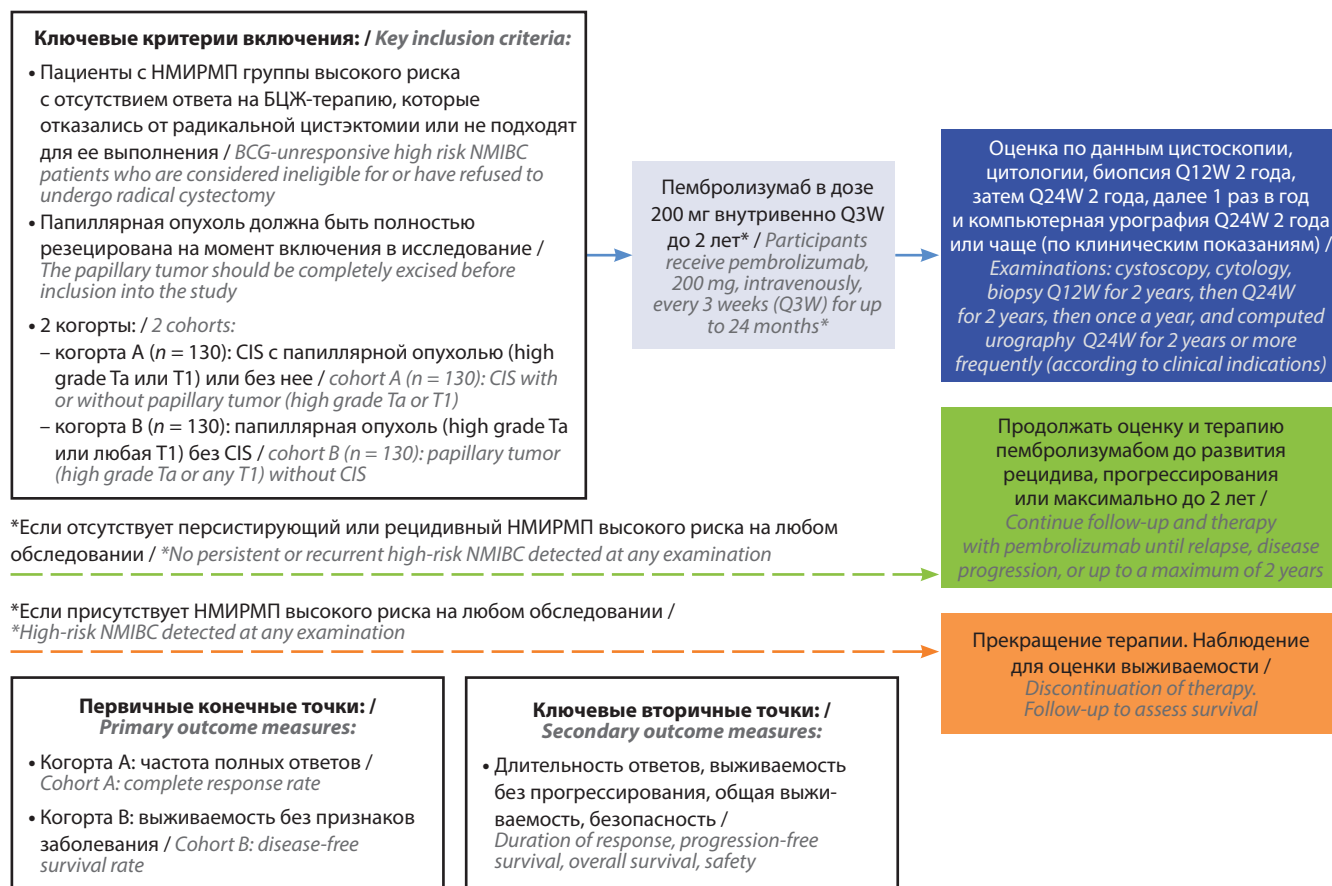
Примечание. ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; LG – low grade; CIS – карцинома in situ; HG – high grade.
Note. WHO – World Health Organization; LG – low grade; CIS – carcinoma in situ; HG – high grade.

Таблица 2. Рекомендации по лечению опухолей TaT1 и карциномы in situ в соответствии со стратификацией риска

Table 2. Guidelines for the treatment of TaT1 tumors and carcinoma in situ according to risk stratification

Рекомендация Recommendation	Достоверность Strength rating
Группа высокого риска EAU EAU risk group: high	
Внутрипузырные инстилляции полной дозы БЦЖ в течение 1–3 лет или РЦЭ Offer intravesical full-dose BCG instillations for one to three years or RC.	Высокая Strong
Группа очень высокого риска EAU EAU risk group: very high	
Рассмотрите возможность проведения РЦЭ и предложите внутрипузырные инстилляции полной дозы БЦЖ в течение 1–3 лет пациентам, которые отказались от РЦЭ или не подходят для ее выполнения Consider RC and offer intravesical full-dose BCG instillations for one to three years to those who refuse or are unfit for RC	Высокая Strong

Примечание. EAU – Европейское общество урологов; БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена; РЦЭ – радикальная цистэктомия.
Note. EAU – European Association of Urology; BCG – bacillus Calmette–Guérin; RC – radical cystectomy.



Дизайн исследования KEYNOTE-057. НМИРМП — немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря; БЦЖ — бацилла Кальметта–Герена; CIS — карцинома in situ; Q12W — каждые 12 нед
 Design of the KEYNOTE-057 trial. NMIBC — non-muscularly invasive bladder cancer; BCG — bacillus Calmette–Guérin; CIS — carcinoma in situ; Q12W — every 12 weeks

Актуальной проблемой в терапии больных НМИРМП является прогрессирование заболевания после первоначального лечения, а также резистентность к вакцине БЦЖ в случаях прогрессирования. Рост опухоли проявляется местным прогрессированием, а также возможным развитием метастазов. Для решения этой проблемы было проведено исследование II фазы KEYNOTE-057, в котором оценивалось лечение пембролизумабом у пациентов с НМИРМП группы высокого риска при отсутствии ответа на БЦЖ-терапию [4, 5]. На рисунке представлен дизайн этого исследования.

На заседании Американского общества клинической онкологии ASCO GU 2021 представлены результаты лечения пембролизумабом у пациентов с НМИРМП высокого риска с карциномой in situ (CIS) (с папиллярной опухолью или без таковой) с отсутствием ответа на БЦЖ-терапию, которые отказались от РЦЭ или не подходят для ее выполнения. При более чем 3-летнем наблюдении пембролизумаб показывал клинически значимую противоопухолевую активность: при первом оценочном исследовании у 40,6 % пациентов выявлена полная регрессия, медиана ее длитель-

ности — 16,2 мес (0–36,2) мес [6]. Авторы сделали выводы о том, что:

- использование пембролизумаба не лимитирует возможности выполнения РЦЭ или другой последующей терапии;
- уровень увеличения патоморфологического стадирования до МИРМП низкий (у пациентов, которым была выполнена РЦЭ после прекращения терапии пембролизумабом);
- монотерапия пембролизумабом имеет управляемый профиль безопасности, сопоставимый с описанным ранее.

Результаты этого анализа убедительно доказывают, что пембролизумаб следует рассматривать как эффективный вариант нехирургического лечения пациентов с не отвечающей на БЦЖ-терапию CIS (с Ta/T1 или без них), не соответствующих критериям для выполнения РЦЭ или отказавшихся от нее.

Большое значение имеет опыт других стран. Это позволяет оптимизировать организацию помощи и увеличить продолжительность жизни пациентов. Немецкие коллеги провели анализ лечения МИРМП

в Германии с 2006 по 2018 г. [7]. Ежегодный объем РЦЭ в Германии для пациентов с МИРМП увеличился на 46 % с 6005 случаев в 2006 г. до 8774 случаев в 2018 г. ($p = 0,001$). Доля пациентов, которым проведена РЦЭ, оставалась постоянной в период с 2006 по 2015 г. и составляла около 75 % для всех возрастных групп. Доля пациентов старше 75 лет, которым выполнена РЦЭ, увеличилась на 25 % в 2006 г. и до 38 % в 2018 г. ($p = 0,03$). Доля пациентов, получавших комбинацию РЦЭ и химиотерапии (ХТ), увеличилась с 9 % в 2006 г. до 12 % в 2015 г. ($p = 0,005$). Число не леченых пациентов снизилось с 8 % в 2006 г. до 5 % в 2015 г. ($p = 0,1$). Разовое применение ХТ или лучевой терапии оставалось неизменным в течение периода исследования. В 2006 г. отмечено, что 11 из 295 (3,7 %) урологических отделений выполняли более 50 РЦЭ в год, в 2018 г. это число увеличилось до 27 из 356 (7,6 %). В 2018 г. еще 112 (28,8 %) отделений выполнили 25–49 РЦЭ и 249 (64,3 %) отделений — менее 25 РЦЭ. Все чаще используется сочетание хирургического вмешательства и ХТ. Рост числа случаев способствовал увеличению количества центров с большим объемом выполняемых РЦЭ, около 7 %.

Наиболее радикальным методом лечения МИРМП остается цистэктомия. Однако частота рецидива после этих операций составляет 30–40 %. Появление новых эффективных лекарственных препаратов позволяет надеяться на улучшение результатов лечения. Первые результаты исследования III фазы CheckMate 274 представили D.F. Vajorin и соавт. [8]. Это рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование ниволумаба против плацебо у пациентов, перенесших радикальную операцию по поводу мышечно-инвазивной уротелиальной карциномы высокого риска (мочевой пузырь, мочеточник или почечная лоханка). Пациенты были рандомизированы 1:1 на группы ниволумаба 240 мг 1 раз в 2 нед или плацебо в течение ≤ 1 года в адъювантном режиме. Пациенты получили радикальное лечение в последующем в течение 120 дней \pm цисплатин в неоадъювантном режиме или не подходили для ХТ на основе цисплатина. В общей сложности 353 пациента были рандомизированы в группу ниволумаба ($PD-L1 \geq 1$ %, $n = 140$) и 356 больных — в группу плацебо ($PD-L1 \geq 1$ %, $n = 142$). Увеличение безрецидивной выживаемости при использовании ниволумаба было в целом последовательным во всех подгруппах. Связанные с лечением побочные эффекты III–IV степени тяжести зафиксированы у 17,9 и 7,2 % пациентов групп ниволумаба и плацебо соответственно. Эти побочные эффекты были управляемы и соответствовали предыдущим отчетам. Полученные результаты подтверждают применение ниволумаба в адъювантном режиме в качестве нового стандарта лечения МИРМП с высоким риском рецидива, даже после НАХТ, а также у пациентов, которые не подходят

для проведения ХТ на основе цисплатина и/или отказываются от нее.

Опыт Нидерландов на основании общенационального регистра представлен L.M.C. van Hoogstraten и соавт., которые оценили характеристики и выживаемость не леченых пациентов по сравнению с лечеными больными нематастатическим МИРМП. Все пациенты с диагнозом уротелиального РМП T2–T4aN0/xM0 в период с 2005 по 2019 г. включены в общенациональный регистр рака Нидерландов [9]. В общей сложности 21,5 % ($n = 3238$) пациентов с нематастатическим МИРМП оставались не лечеными после постановки диагноза. Не леченые пациенты были значительно старше: средний возраст на момент постановки диагноза составлял 83 года по сравнению с 72 годами у пролеченных пациентов. Среди пациентов ≥ 75 лет 34 % ($n = 2460$) не получили лечения. На каждый год жизни после 75 лет вероятность остаться без лечения увеличивалась (общий ответ 1,1 в год; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,1–1,2). Среди пациентов < 75 лет 10 % ($n = 778$) не получили лечения. Медиана ОВ составила 6,1 мес (95 % ДИ 4,9–6,9) для не леченых пациентов по сравнению с 16,5 мес (95 % ДИ 13,9–19,5) для леченых. У не леченых пациентов медиана ОВ не различалась между возрастными группами < 75 и ≥ 75 лет. Каждый 5-й пациент с нематастатическим МИРМП не получал потенциально эффективного лечения, что существенно повлияло на продолжительность жизни. Авторами справедливо отмечено, что выживаемость значительно ниже у тех больных, которым не проведено необходимое лечение [9].

На отдаленные результаты терапии влияют регулярное наблюдение и лечение в амбулаторных условиях.

A. Khanna и соавт. представили данные о наблюдении за больными в амбулаторных условиях [10]. Обобщенные показатели соблюдения принципов наблюдения за больными после РЦЭ в реальной практике составляют всего 9 %, что отчасти отражает нигилистическое мнение многих о ценности рутинного наблюдения. Действительно, существуют противоречивые данные относительно исходов пациентов с рецидивом рака, выявленным при плановом наблюдении, в сравнении с таковыми у больных с симптоматическим рецидивом. В работе авторы сравнили исходы пациентов с симптоматическим и бессимптомным рецидивом после РЦЭ, а также проанализировали данные реестра пациентов, перенесших РЦЭ, чтобы выявить больных с рецидивом рака. Бессимптомным считали рецидив, выявленный при рутинном наблюдении, в отсутствие симптомов. Среди 3822 пациентов, перенесших РЦЭ в период с 1980 по 2018 г. (медиана наблюдения после РЦЭ 2,4 (1,1–5,5) года), было диагностировано 1100 случаев рецидива: 311 (28,3 %) бессимптомных и 789 (71,7 %) симптоматических.

Медиана времени от РЦЭ до развития рецидива была больше в группе бессимптомного рецидива (13,2 мес), чем в группе симптоматического рецидива (10,8 мес; $p = 0,01$). Представленные симптомы включали боль (70,2 %), конституциональные (50,7 %), желудочно-кишечные (23,3 %) и мочевые (23,3 %) проявления. Медиана наблюдения после выявления рецидива составила 2,4 года, за это время умерли 997 пациентов, в том числе 840 — от РМП. По сравнению с пациентами с симптоматическим рецидивом у пациентов с бессимптомным рецидивом отмечена более высокая медиана общей специфической выживаемости (54,5 мес против 27,3 мес; $p < 0,001$) и ОВ (43,0 мес против 25,8 мес; $p < 0,001$). Симптоматический рецидив после РЦЭ ассоциировался со значительно повышенным риском специфического прогрессирования и смертности от всех причин, а также с худшими онкологическими исходами, чем рецидивы, выявленные при рутинном наблюдении. Таким образом, непрерывное наблюдение является оправданным. При этом необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального режима наблюдения [10].

В связи с появлением в арсенале онколога такого метода лечения, как иммунотерапия, изучаются последовательность и сочетание ее с другими видами лечения. В настоящее время больше данных получено по использованию иммунотерапии во 2-й линии лечения уротелиального рака. D. Tural и соавт. изучали ассоциацию ответа на ХТ 1-й линии с эффективностью атезолизумаба у больных метастатическим уротелиальным раком [11]. Наилучшим ответом на терапию атезолизумабом была полная и частичная регрессия в 9 (8,6 %) и 22 (21 %) случаях соответственно. Сорок (74,1 %) пациентов, имеющих ответ на ХТ 1-й линии, получили пользу от терапии атезолизумабом, в то время как только у 14 (25,9 %) пациентов с прогрессированием заболевания на фоне ХТ 1-й линии отмечена клиническая польза от применения атезолизумаба. Пациенты с клинической пользой от ХТ 1-й линии имели более высокую ОВ. Медиана ОВ при использовании атезолизумаба у пациентов с полной регрессией и прогрессированием заболевания на фоне ХТ 1-й линии составила 14,8 и 3,4 мес соответственно (\log -rank $p = 0,001$). В однофакторном анализе пациенты с клинической пользой от ХТ 1-й линии, метастазами в печени, исходным клиренсом креатинина < 60 мл/мин, статусом по шкале ECOG ≥ 1 и уровнем гемоглобина < 10 мг/дл были достоверно связаны с ОВ. Три неблагоприятных прогностических фактора по критериям Bellmunt были ассоциированы с короткой выживаемостью: метастазы в печени (отношение рисков (ОР) 0,36; 95 % ДИ 0,2–0,66; $p = 0,001$), уровень гемоглобина < 10 мг/дл (ОР 0,36; 95 % ДИ 0,2–0,66; $p = 0,001$) и плохой результат ХТ 1-й линии (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,24–0,65; $p < 0,001$). Результаты исследования

показали, что клиническая польза от ХТ 1-й линии является независимым прогностическим фактором при применении атезолизумаба во 2-й линии у пациентов с метастатическим РМП. Кроме этого, данные результаты важны для факторов стратификации при разработке будущих исследований иммунотерапии у пациентов с РМП, которые имеют прогрессирование после ХТ 1-й линии.

Большой интерес представляют появление новых препаратов в арсенале врача и сравнение их эффективности с традиционной ХТ. Т. Powles и соавт. представили первичные результаты рандомизированного исследования III фазы EV-301, в котором изучалась эффективность энфортумаба ведотина в сравнении с ХТ у пациентов с ранее леченной местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой [12]. Энфортумаб ведотин — конъюгат антитела-препарата, направленный на нектин 4, молекулу клеточной адгезии, высокоэкспрессирующуюся в уротелиальной карциноме, с высокой эффективностью. Исследование EV-301 было проведено для подтверждения этих данных. Пациенты были рандомизированы 1:1 для получения энфортумаба ведотина (1,25 мг/кг) в 1, 8 и 15-й дни каждого 28-дневного цикла или для стандартной ХТ доцетакселом, паклитакселом или винфлунином. Основной конечной точкой была ОВ; вторичные конечные точки включали оцениваемую исследователем выживаемость без прогрессирования, частоту объективного ответа и частоту контроля над заболеванием. При периоде наблюдения 11,1 мес медиана ОВ была достоверно выше на 3,9 мес при применении энфортумаба ведотина по сравнению с ХТ (медиана ОВ 12,9 мес против 9,0 мес; ОР 0,70; 95 % ДИ 0,56–0,89; односторонний $p = 0,001$). Кроме этого, преимущество в показателях ОВ от использования энфортумаба ведотина было сохранено в большинстве заранее определенных подгрупп. Выживаемость без прогрессирования также была выше в группе энфортумаба ведотина (5,6 мес), чем в группе ХТ (3,7 мес) (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,50–0,75; односторонний $p < 0,00001$). Частота объективного ответа и частота контроля над заболеванием были достоверно выше при использовании энфортумаба ведотина, чем при применении ХТ (40,6 % против 17,9 % и 71,9 % против 53,4 % соответственно; односторонний $p < 0,00001$). Частота нежелательных явлений, связанных с лечением, была сопоставима в группах энфортумаба ведотина и ХТ: 93,9 % против 91,8 %, включая серьезные нежелательные явления 22,6 % против 23,4 %.

Оригинальный метод иммунотерапии РМП предлагают Р. Viswambaram и соавт. — субуротелиальную инъекцию дурвалумаба 1 (SUBDUE-1) [13]. Прогрессирование РМП может зависеть от иммунологического ответа. Клетки, тесно связанные с этим иммунологическим ответом, включают инфильтрирующие

опухоль лимфоциты и ассоциированные с опухолью макрофаги. Цель состоит в том, чтобы разработать протокол субуротелиального введения дурвалумаба, оценить его безопасность и переносимость для определения соответствующей дозы для будущих исследований II фазы местной иммунологической эффективности данного метода. Будут оценены количество и распределение инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и ассоциированных с опухолью макрофагов в стенке мочевого пузыря с помощью биопсии до и после введения. Это исследование Ib фазы с определением дозы препарата, в настоящее время проходит набор пациентов с инвазивным high grade РМП ($\geq pT1$), которым планируется РЦЭ. Цистоскопия под общим наркозом и субуротелиальная инъекция дурвалумаба будут выполняться минимум за 2 нед до РЦЭ с использованием схемы увеличения дозы «3 + 3» (25, 75 и 150 мг). Выбранную дозу дурвалумаба разводят в 25 мл физиологического раствора и вводят в мочевой пузырь с помощью костной иглы 5 Fg через жесткий цистоскоп 22 Fg. Это исследование имеет 2-летнюю цель набора и, как ожидается, завершится в 2022 г. Через некоторое время будут представлены предварительные результаты, которые, несомненно, имеют научный и практический интерес [13].

Продолжаются исследования по изучению эффективности лекарственного лечения как до РЦЭ, так и после нее. Т. Powles и соавт. предлагают рандомизированное открытое многоцентровое международное исследование III фазы NIAGARA по оценке эффективности и безопасности дурвалумаба в комбинации с гемцитабином + цисплатином для неоадьювантного лечения с последующим применением только дурвалумаба для адьювантного лечения МИРМП [14]. Комбинированная НАХТ на основе цисплатина продемонстрировала улучшение патологоанатомического полного ответа, показателей выживаемости без прогрессирования и ОВ по сравнению только с РЦЭ. Тем не менее по крайней мере у половины пациентов будут наблюдаться рецидив и прогрессирование до метастатического заболевания. Дурвалумаб (антитело против PD-L1) в сочетании с гемцитабином + цисплатином, назначаемый в качестве неоадьювантного или адьювантного лечения, может увеличить частоту патологоанатомического ответа и ОВ. Этот подход будет оценен в настоящем исследовании у пациентов с МИРМП, отобранных для радикального лечения, как это отражено в руководящих принципах NCCN (Национальной сети по борьбе с раком). В исследовании NIAGARA примут участие около 1050 пациентов с МИРМП, которые перед РЦЭ будут рандомизированы 1:1 на лечение дурвалумабом в сочетании с гемцитабином + цисплатином (1-я группа) или гемцитабином + цисплатином (2-я группа). После РЦЭ пациентам 1-й группы будет назначена монотерапия дурвалумабом

в течение 8 циклов (8 мес), в то время как пациенты 2-й группы не будут получать адьювантного лечения. В исследование будут включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет с МИРМП (стадии T2–T4aN0/1M0), с гистологически подтвержденным уротелиальным раком, подходящие для проведения РЦЭ. Пациенты с другой гистологией не включаются в исследование. Образец опухолевой ткани для анализа биомаркеров является обязательным, поскольку экспрессия PD-L1 считается фактором стратификации [14].

Несомненно, важное значение имеет качество жизни после РЦЭ. Этой проблеме посвящено исследование J.W. F. Catto и соавт. [15]. Основная цель исследования состояла в том, чтобы определить на популяционном уровне качество жизни пациентов с РМП, диагностированным в предыдущие 10 лет. Вторичная цель состояла в том, чтобы сравнить этот показатель с таковым у пациентов со злокачественными опухолями органов малого таза и в общей популяции. В целом были идентифицированы 3279 подходящих участников, из них 19 умерли в течение периода опроса и 1796 вернули заверченный опрос (коэффициент завершения 55 % (1796 из 3260)), в том числе 868 (48 %) пациентов с НМИРМП, 893 (50 %) пациента, получавших лучевую терапию или РЦЭ, и 35 (1,9 %) пациентов, лечение которых было неизвестно. Возраст и пол были схожими на всех этапах и во всех группах лечения, в то время как качество жизни снижалось с возрастом. Сексуальные проблемы чаще отмечались у мужчин и имели тенденцию к увеличению с возрастом и после радикального лечения. Более молодые участники (до 65 лет) сообщали о финансовых трудностях чаще, чем пациенты в возрасте старше 85 лет. Качество жизни после РМП, по-видимому, не зависит от стадии заболевания, лечения и мультимодальной терапии. Сообщается о проблемах с сексуальной функцией и финансовой нагрузкой. Отмечено, что качество жизни после РМП хуже, чем после рака других органов малого таза.

Пандемия COVID-19 внесла существенную коррективу не только в лечение больных РМП, но и во всю систему организации здравоохранения. Европейское общество урологов сделало ряд предложений по организации лечения пациентов с онкоурологическими заболеваниями [16].

Следующие принципы требуют тщательного рассмотрения при принятии решения о системном лечении рака.

- Следует отдавать приоритет пациентам, которые могут быть излечены (например, с раком яичек). Этим пациентам должно проводиться непрерывное лечение, начиная с неизменных схем с незначительными перерывами.
- Следует рассмотреть любое влияние отсрочки лечения на первичные исходы (например, на ОВ,

- специфическую для рака выживаемость, риск прогрессирования заболевания и качество жизни).
- Проведение терапии в нелечебных учреждениях, которые при использовании существующих схем лечения обеспечивают абсолютную выживаемость <6 мес, связано с рисками и должно приниматься в индивидуальном порядке.
 - Схемы лечения с высоким риском фебрильной нейтропении должны быть оптимизированы путем снижения дозы и применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов или профилактических антибиотиков, где это целесообразно.
 - Лечение с высоким риском токсичности (высокодозная ХТ и ингибиторы иммунных контрольных точек) следует начинать только в том случае, если местные медицинские службы способны справиться с возникающими побочными эффектами терапии.
 - Неоадьювантные и адьювантные схемы лечения требуют тщательного внимания и должны применяться только в том случае, если они обеспечивают доказанную пользу для выживания. Они должны быть опущены в сценариях с недостаточными данными о пользе выживания (например, адьювантная терапия при уротелиальном раке).
 - Во всех случаях при принятии решения о лечении следует учитывать состояние здоровья пациента и риски, связанные с COVID-19 (возраст, наличие сопутствующих заболеваний и повышенный риск осложнений).

- Должна быть устранена психологическая нагрузка у пациентов, у которых диагноз или начало лечения были скомпрометированы из-за пандемии, что привело к прогрессированию заболевания и снижению шансов на выживание.
- ПЦР-тестирование и/или анализ на антитела следует проводить перед началом терапии, где это возможно.

Уроки, извлеченные здравоохранением в эпоху после пандемии COVID, могут улучшить уход за пациентами с раком мочеполовых органов.

Во-первых, внедрение телемедицины может сократить время и затраты пациентов, связанные с посещением врачей, а также уменьшить географические барьеры для получения экспертных знаний и воздействия на окружающую среду. Однако важно понимать новые барьеры и диспропорции, которые может вызвать переход к телемедицине.

Во-вторых, повышенное внимание к роли выживательных подходов к ведению пациентов с раком мочеполовой системы открывает потенциал для сокращения малоэффективной помощи, что, в свою очередь, может увеличить имеющиеся ресурсы для высокоэффективных вмешательств.

Тем не менее мы должны осознавать, что использование подходов, которые уменьшают контакт между пациентами и врачами, может приводить к тому, что пациент будет чувствовать себя покинутым, а это, в свою очередь, влечет за собой последствия для психического здоровья.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. EAU Guidelines. European Association of Urology, 2021.
2. Boormans J.L., De Jong J.J., Liu V.Y.T. et al. Luminal primary muscle-invasive bladder cancer patients are less likely to benefit from platinum-based neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2021; 79(S 1):S1156.
3. Necchi A., DeJong J.J., Raggi D. Molecular characterization of residual bladder cancer after pembrolizumab. *Eur Urol* 2021;80(2):149–59. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.03.014.
4. De Wit R., Kulkarni G.S., Uchio E. et al. Pembrolizumab for high-risk (HR) non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette–Guérin (BCG): phase II KEYNOTE-057 Trial. *ESMO* 2018. Abstr. 3575.
5. De Wit R., Kulkarni G.S., Uchio E. et al. Health-related quality of life (HRQoL) and updated follow-up from KEYNOTE-057: phase 2 study of pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with high-risk (HR) non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette–Guérin (BCG). *ESMO* 2019. Abstr. 2829.
6. Balar A.V., Kamat A.M., Kulkarni G.S. et al. Pembrolizumab for the treatment of patients with high-risk (HR) non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette–Guérin: extended follow-up of KEYNOTE-057 cohort A. *ASCO GU* 2021. Abstr. 451.
7. Flegar L., Baunacke M., Groeben C., Borkowetz A. Treatment trends for muscle-invasive bladder cancer in Germany from 2006 to 2018: Increasing case numbers facilitate more high-volume centers. *Eur Urol* 2021;79(S 1):S1148–50. DOI: 10.1016/S0302-2838(21)01201-X.
8. Bajorin D.F., Witjes J.A., Gschwend J., Schenker M. First results from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab vs placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC). *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):391. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.391.
9. Van Hoogstraten L.M.C., Witjes J.A., Meijer R.P., Ripping T.M. Characteristics and survival of untreated *versus* treated patients with non-metastatic muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2021;79:S1166. DOI: 10.1016/S0302-2838(21)01210-0.
10. Khanna A., Zganjar A., Paras Shah P. et al. Is there value to routine oncologic surveillance after radical cystectomy? Comparative outcomes of symptomatic *versus* asymptomatic recurrence. *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):421. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.421.
11. Tural D., Olmez O.F., Sümbül A.T. et al. Association of response to first-line chemotherapy with the efficacy of atezolizumab in patients with metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):409. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.409.

12. Powles T., Rosenberg J.E., Sonpavde G. et al. Primary results of EV-301: A phase III trial of enfortumab vedotin *versus* chemotherapy in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):393.
DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.393.
13. Viswambaram P., Moe A., Chien Hern Liow E., Redfern A.D. Sub-urothelial durvalumab injection-1 (SUBDUE-1): a novel approach to immunotherapy for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):TPS503.
DOI: /10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.TPS503.
14. Powles T., Meeks J.J., Galsky M.D., van der Heijden M. A phase III, randomized, open-label, multicenter, global study of efficacy and safety of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin for neoadjuvant treatment followed by durvalumab alone for adjuvant treatment in muscle-invasive bladder cancer (NIAGARA). *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):TPS505.
DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.TPS505.
15. Catto J.W.F., Downing A., Mason S. et al. Quality of life after bladder cancer: a cross-sectional survey of patient-reported outcomes. *Eur Urol* 2021;79(5):621–32.
DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.032.
16. Wallis C.J.D., Catto J.W.F., Finelli A. et al. The Impact of the COVID-19 pandemic on genitourinary cancer care: re-envisioning the future. *Eur Urol* 2020;78(5):731–42.
DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.030.

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: 26.10.2021. Принята к публикации: 08.12.2021.

Article submitted: 26.10.2021. Accepted for publication: 08.12.2021.