

Рак мочевого пузыря: ЧТО НОВОГО В 2019-2020 гг.

О.Б. Карякин

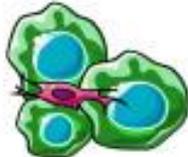
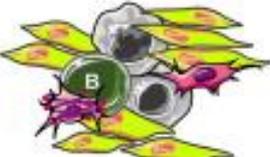
Москва, 2020

Консенсусная молекулярная классификация мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Aurélie Kamoun и соавт.

Результаты международных усилий по достижению консенсуса по молекулярным подтипам МИРМП. Определили консенсусный набор из шести молекулярных классов: люминальный папиллярный (24%), люминальный неспецифический (8%), люминальный нестабильный (15%), богатый стромой (15%), базальный / сквамозный (35%), а также нейроэндокринный подтип (3%). Эти консенсусные классы различаются в отношении основных онкогенных механизмов, инфильтрации иммунными и стромальными клетками, а также гистологических и клинических характеристик, включая исходы заболевания.

Основные характеристики консенсусных классов

% of MIBC	24%	8%	15%	15%	35%	3%
Class Name	Luminal Papillary (LumP)	Luminal Non-Specified (LumNS)	Luminal Unstable (LumU)	Stroma-rich	Basal/Squamous (Ba/Sq)	Neuroendocrine-like (NE-like)
						
Differentiation	Urothelial / Luminal				Basal	Neuroendocrine
Oncogenic mechanisms	FGFR3 + PPARG + CDKN2A -	PPARG +	PPARG + E2F3 +, ERBB2 + Genomic instability Cell cycle +		EGFR +	TP53 -, RB1 -, Cell cycle +
Mutations	<i>FGFR3</i> (40%), <i>KDM6A</i> (38%)	<i>ELF3</i> (35%)	<i>TP53</i> (76%), <i>ERCC2</i> (22%) TMB +, APOBEC +		<i>TP53</i> (61%), <i>RB1</i> (25%)	<i>TP53</i> (94%) <i>RB1</i> (39%)*
Stromal infiltrate		Fibroblasts		Smooth muscle Fibroblasts Myofibroblasts	Fibroblasts Myofibroblasts	
Immune infiltrate				B cells	CD8 T cells NK cells	
Histology	Papillary morphology (59%)	Micropapillary variant (36%)			Squamous differentiation (42%)	Neuroendocrine differentiation (72%)
Clinical	T2 stage +	Older patients + (80+)			Women + T3/T4 stage +	
Median overall survival (years)	4	1.8	2.9	3.8	1.2	1

* 94% of these tumors present either RB1 mutation or deletion

Внутрипузырная химиотерапия у больных low grade рака мочевого пузыря: анализ эффективность-цена

Niranjana Sathianathan и соав.

При low grade РМП лечение гемцитабином улучшило выживаемость, качество жизни на 2,16 мес и снизило стоимость на 2694,30 \$. Митомицин С также улучшил выживаемость на 0,84 мес и снизил стоимость на 517 \$ по сравнению с отсутствием внутрипузырной ХТ.

Гемцитабин снизил стоимость и улучшил выживаемость по сравнению с митомицином С, или отсутствием какого-либо лечения.

Внутрипузырно гемцитабин и доцетоксел у больных немышечно-инвазивным РМП

Adele Caruso и соавт.

В случае нечувствительности или непереносимости БЦЖ - 1000 мг гемцитабина в 100 мл физ. р-ра. Через 2 часа после опорожнения мочевого пузыря инстилляцией доцетокселем 37,5 мг в 50 мл физ. р-ра.

Последующая биопсия или резекция выполнялась в случае позитивной цитологии, подозрения на местный рецидив.

Было набрано 30 пациентов, у 26 оценен эффект. У 16 из 26 пациентов отмечен рецидив с интервалом, в среднем 12,45 мес (3-24 мес), у 10 – отсутствовали признаки рецидива, в среднем 9,6 мес (3-15 мес).

Удовлетворительная переносимость. Режим может быть использован в случае отказа от цистэктомии.

Клиническое значение горизонтального и вертикального EN-BLOC краев в ТУР-препаратах

Takafumi Yanagisawa и соавт.

Преимущество EN-BLOC – отсутствие фрагментации, что ведет к большей диагностической точности.

139 EN-BLOC ТУР за 6 лет, 139 больным оценены периоперационные результаты, выживаемость без прогрессирования, безрецидивная выживаемость.

Диагностическая ценность горизонтальных краев была 41,7% и вертикальных 100%.

Мультивариантный анализ показал отсутствие значимости горизонтальных краев на рецидив опухоли. Горизонтальное положение края не ассоциировали с рецидивом, при положительных вертикальных выполняли повторный ТУР.

Органо-сохранная хирургия (ОСХ) мышечно-инвазивного РМП после полной регрессии на неоадьювантную ХТ

Harry Herr и соавт.

191 больной с небольшим объемом опухоли cT2, неоадьювантной цисплатин-базовой ХТ. У больных с T2a полная регрессия определялась как cT0 после ТУР и Нео ХТ и отсутствием изображения опухоли. Из 191 – 161 больной отобран для ОСХ. 100 больных – активное наблюдение, 61 - частичная ЦЭ и 30 – для радикальной ЦЭ после Нео ХТ .

Средний период наблюдения 6,7 г. Общая выживаемость - 77%, опухолеспецифическая – 87%, после радикальной ЦЭ – 76%, ОСХ – 93%.

Из 161 больного после ОСХ 139 (87%) живут с функционирующим мочевым пузырем. Рецидив в мочевом пузыре у 58 (36%). Опухолеспецифическая выживаемость 86% против 96%, где не было рецидива ($p=0,02$). После ОСХ 7,5% умерли от рака.

Заключение: ОСХ после Нео ХТ достигает общей и опухолеспецифической выживаемости как и при радикальной ЦЭ. У 87% сохраняется мочевого пузырь. Рецидив отмечен у 1/3 пациентов.

Результаты робот-ассистированной цистэктомии в Северной Америке по сравнению с Европой: результаты международного роботического консорциума

Ahmed Elsayed и соавт.

Проанализированы результаты базы данных Консорциума (2006-2019гг.): безрецидивная выживаемость, опухолеспецифическая выживаемость и общая выживаемость 2957 больных (~ 230 в год).

1909 (65%) больных Северной Америки были старше (68 против 66 лет, $p < 0,01$); ИМТ (28 против 27, $p < 0,01$); неoadъювантная ХТ (23 против 17%).

Европейские пациенты: внутрибрюшинное отведение мочи (67 против 44%, $p < 0,01$); континентное удержание (26 против 19%, $p < 0,01$); меньше удалено л/у (15 против 20); короче операционное время (368 против 393 мин, $p < 0,01$); дольше госпитализация (12 против 7 дней, $p < 0,01$).

У пациентов Северной Америки чаще осложнения (60 против 55%, $p < 0,02$) и выше 90-дневная смертность (4 против 2%, $p < 0,01$). Североамериканских пациентов больше в стадии pT3 ($p < 0,01$), положительные края ($p = 0,03$) и pN+ ($p = 0,05$). В Северной Америке чаще рецидивы (24 против 19%, $p < 0,01$) и отдаленные метастазы (18 против 14%, $p < 0,01$). Чаще использовалась NeoАХТ в Северной Америке ($p < 0,01$).

5-летняя безрецидивная ($p = 0,03$) и общая выживаемость ($p < 0,01$) была выше в Европе, однако выживаемость без прогрессирования не отличалась ($p = 0,9$).

Цена-эффективность (экономичность) радикальной цистэктомии (ЦЭ) по сравнению с тримодальной терапией (ТМТ) при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря

Nathan Suskovic и соавт.

Использована модель сопряженная с качеством жизни среднего мужчины в возрасте 65 лет.

Средняя стоимость ТМТ – 23 916 \$

Средняя стоимость ЦЭ – 37 107 \$

Комбинированное лечение с лучевой терапией у больных мышечно-инвазивным РМП: мультицентровой опыт

Ronald Kool и соавт.

765 больных из 10 академических центров, средний возраст 78 лет. cT2 – 577 (75%) пациентов, cT3 – 120 (16%), cT4- 51 (7%), cN+ - 69 (9%).

382 (50%) лечились только ЛТ в связи с медицинскими показаниями. Другие 362 (47%) пациента выбрали ЛТ для сохранения мочевого пузыря.

Использовались различные радиосенсибилизаторы у 52%: цисплатин (19%), гемцитабин (15%) и 5FU + Митомицин (10%).

Спасительная ЦЭ выполнена 38 (11%) больным.

Средний период наблюдения 58 мес.

Общая выживаемость (ОВ) - 41%, у выбравших ЛТ на первом этапе ОВ – 54%, кому была показана - ОВ – 25%.

Начальная T стадия, первоначальный полный ТУР, использование радиосенсибилизаторов и полная регрессия после ЛТ наилучшие предикторы выживаемости.

Онкологические и функциональные результаты неoadьювантной
ХТ с последующей органо-сохранной хирургией и
сопутствующей химиолучевой терапией или цистэктомией для
мышечно-инвазивного РМП: предварительные результаты
проспективного исследования II фазы
Jianzhong Shou и соавт.

T2-4T0M0 – 59 больных проведено 3-4 курса Neo ХТ.

В случае pT0 химиолучевая терапия или частичная ЦЭ. При прогрессировании спасительная ЦЭ.

Полная регрессия после Neo ХТ - 10,2%, частичная – 52,5%, общий объективный ответ 62,7%.

Средний период наблюдения 28,3 мес, 3-х летняя общая выживаемость 71,2%. 59% - сохранили мочевого пузыря с общей выживаемостью 88%, безрецидивная выживаемость 70,5%.

Пембролизумаб в качестве терапии 1-й линии у пациентов с распространенным уротелиальным раком, которым невозможно проведение химиотерапии на основе цисплатина (KEYNOTE-052): исходы у пожилых пациентов с учетом возраста и статуса активности ECOG

Petros Grivas и соавт.

Оценена эффективность и безопасность пембролизумаба в подгруппе больных в возрасте ≥ 65 и ≥ 75 лет со статусом активности ECOG 0-2.

Оценка эффективности:

1. Частота объективных ответов (ЧОО) по RECIST.
 2. Общая выживаемость, длительность ответа, безопасность.
- ЧОО в подгруппах ≥ 65 лет, ≥ 75 лет, ≥ 65 лет + ECOG PS2, и ≥ 75 лет + ECOG PS2 была 29%, 27%, 29% и 31% соответственно;
 - Частота полных и частичных ответов была одинаковой в разных подгруппах (9%, 5%, 6%, и 6%, и 20%, и 22%, и 23%, и 24% соответственно).
 - Медиана длительности ответа и общей выживаемости также были сопоставимы в подгруппах ≥ 65 лет и ≥ 65 лет + ECOG PS2 и ≥ 75 лет и ≥ 75 лет + ECOG PS2.

**Отдаленные результаты исследования II фазы KEYNOTE-052:
пембролизумаб в качестве терапии 1-й линии у пациентов с
распространенным уротелиальным раком, которым невозможно
проведение химиотерапии на основе цисплатина**
Jacqueline Vuku и соавт.

370 больных получали пембролизумаб в/в, каждые 3 недели до 24 мес. Экспрессия PD-L1 определялась как комбинированный позитивный индекс (CPS) ≥ 10 . Минимальное наблюдение 2 года. Частота объективных ответов (ЧОО) - 28,6%, у 33 (8,9%) пациентов полная регрессия и у 73 (19,7%) пациентов - частичная. Медиана продолжительности ответа - 30,1 мес. 40 пациентов с полной и частичной регрессией завершили наблюдение в течение 2 лет.

Медиана общей выживаемости - 11,3 мес, а на 12 и 24 мес, 46,9% и 31,2%, соответственно.

У пациентов с CPS ≥ 10 ЧОО составила 47,3%, а медиана общей выживаемости 18,5 мес. У больных с поражением только л/у ЧОО - 49%, а медиана общей выживаемости - 27 мес.

Заключение: применение пембролизумаба обеспечивает увеличение общей выживаемости, особенно с PD-L1 CPS ≥ 10 и с поражением только л/у.

Промежуточные результаты PEANUT: открытое, фаза 2 изучение пембролизумаба и нано-частиц альбумин-связанного паклитаксела (Nab-paclitaxel) как терапии метастатического уротелиального рака

Andrea Necchi и соавт.

Пембролизумаб 200 мг в/в в -1-й день,
Наб-паклитаксел 125 мг/м² в/в – 1-й и 8-ой дни каждые 3 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Ответ на лечение у 50%, 18 частичных и 6 полных ответов (12,5%).

Ожидаемая клиническая выживаемость 7 мес.

Клиническое улучшение у 36 больных (75%), 2 - пережили псевдопрогрессирование.

Побочный эффект 3 ст. у 6 (12,5%) больных, алопеция (91%), астения (21,7%) и нейтропения (15%).

Интраоперационная классификация нежелательных явлений, разработанная EAU

Chandra Shekhar Biyani и соавт.

Класс	Описание
0	Событие, не требующее вмешательства или изменения оперативного подхода, никакого отклонения от запланированных интраоперационных шагов, никаких последствий для пациента
1	Событие, требующее дополнительной / альтернативной процедуры на запланированных интраоперационных этапах, не представляющее угрозы для жизни и не включающее частичное или полное удаление органа. Это событие было рассмотрено контролируемым образом без каких-либо долгосрочных побочных эффектов
2	Событие, требующее серьезной дополнительной / альтернативной процедуры в оперативном подходе, но не представляющее непосредственной угрозы для жизни. Это событие было рассмотрено контролируемым образом, однако может иметь краткосрочные или долгосрочные побочные эффекты
3	Событие, требующее серьезной дополнительной / альтернативной процедуры в дополнение к запланированным интраоперационным шагам, и инцидент, немедленно становящийся опасным для жизни, но не требующий частичного или полного удаления органа; может иметь краткосрочные или долгосрочные побочные эффекты
4	Мероприятия, требующие существенных дополнительных/альтернативных процедур в дополнение к плановой интраоперационной ситуации имеющей немедленные и кратко- или долгосрочные последствия для пациента а. Требуя часть или полное удаление органа б. Не удалось выполнить запланированные процедуры, как планировалось ранее из-за технических проблем или хирургические мероприятия и/или необходимые внеплановые действия.
5	А. Неправильное место или сторона для абляционной операции или удаления органа или пациент не дал согласия на операцию . В. Интраоперационная смерть

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

Silke Gillessen и соавт.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у больных раком повышен риск смерти от COVID-19. Поэтому соотношение риска и пользы ряда паллиативных и (нео) адъювантных методов лечения должно быть пересмотрено во время пандемии.

Даны рекомендации по лечению в период риска. Их следует рассматривать не как жесткие руководящие 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 болезни, сопутствующие заболевания, возраст и детали лечения.

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

1.	Лечение следует начинать там, где это возможно	Первая линия лечения метастатической болезни
2.	Лечение не следует начинать без обоснования	сТх при платино-рефрактерном заболевании Периоперационный сТх -при операбельном заболевании
3.	Лечение не следует прекращать без объяснения причин	Лечение метастатического заболевания
4.	Лечение, которое потенциально может быть прекращено или отложено после тщательного рассмотрения	сТх для платиново-рефрактерных пациентов, которые не реагируют на терапию более 3 циклов сТх в периоперационном периоде
5.	Лечение, которому может быть дано предпочтение по сравнению с другими вариантами	ИКТ, а не сТх при PD-L1-положительном метастатическом заболевании

Урологические операции во время пандемии COVID-19

Kristian D Stensland u соавт.

Выбор срочных или экстренных операций, которые должны проводиться, будет зависеть от возможностей и спроса, но также должны быть уравновешены последствия отсрочки операции.

Изменит ли глобальная пандемия краткосрочное прогрессирование и / или смертность от агрессивных урологических раковых заболеваний? И повлияет ли это на внутрибольничную смертность и частоту осложнений у слабых пациентов с злокачественными новообразованиями мочеполовой системы?

Предлагаемый выбор хирургических операций во время пандемии COVID-19

Диагноз	Рекомендуемые операции
Рак мочевого пузыря	<ul style="list-style-type: none">• Цистэктомия по поводу МИРМП, независимо от проведения неoadъювантной химиотерапии.• Цистэктомия при cis, рефрактерной к терапии третьей линии.• ТУР при подозрении на опухоли мочевого пузыря cT1+.

**Консенсусные заявления
EAU-ESMO по лечению прогрессирующего и
вариантного рака мочевого пузыря -
международная совместная многосторонняя работа:
Под эгидой руководящих комитетов EAU-ESMO**

J. Alfred Witjes

Утверждение 1: T1 высокодифференцированная high grade уротелиальная карцинома мочевого пузыря с микропапиллярной гистологией (установленная после полной ТУР МП и/или re-ТУР МП) должна лечиться немедленной радикальной цистэктомией и лимфаденэктомией.

Уровень консенсуса: 86% согласны, 14% не согласны.

Утверждение 2: T1 высокодифференцированная high grade уротелиальная карцинома мочевого пузыря (установленная после полной ТУР МП и/или re-ТУР МП) с плазмацитоидным, саркоматоидным, плоскоклеточным, железистым или гнездным вариантом должна лечиться немедленной радикальной цистэктомией и сопутствующей лимфодиссекцией.

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

Утверждение 3: мышечно-инвазивный уротелиальный рак мочевого пузыря с микропапиллярным или плазмацитоидным вариантом, а также с плоскоклеточной или железистой дифференцировкой следует лечить неoadьювантной химиотерапией с последующей радикальной цистэктомией и лимфаденэктомией.

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

Утверждение 4: адьювантная лучевая терапия (с радиосенсибилизирующей химиотерапией 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 цистэктомия 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 местнораспространенных опухолей.

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

Утверждение 3: при сохранении мочевого пузыря с помощью лучевой терапии всегда рекомендуется комбинация с радиосенсибилизаторами для улучшения клинических исходов, такими как цисплатин, 5FU/митомицин С, карбоген/никотинамид или гемцитабин.

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

Утверждение 4: у пациентов с болезнью сN0 тазовая лимфоденэктомия в случае сохранения мочевого пузыря не рекомендуется.

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

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

Уровень консенсуса: 84% согласны, 16%.

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% неоднозначны.

Утверждение 1: у пациентов с одним метастатическим поражением излечение возможно после радикального лечения.

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

Утверждение 2: ПЭТ-КТ сканирование должно быть включено в стадию олиго-метастатического распространения при рассмотрении вопроса о радикальном лечении.

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

Утверждение 3: радикальное лечение олиго-метастатического распространения должно сопровождаться адъювантной или неoadъювантной системной терапией.

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

Псевдопрогрессия, определяемая как рост опухоли с последующим ответом опухоли после начала терапии ИКТ, была описана 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 1: Псевдопрогрессия не была продемонстрирована при уротелиальном раке.

Уровень консенсуса: 89% согласны, 11% сомневаются.

Спасибо
за
внимание!