

17. Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 2010 Sep;16(17):4461-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651056>
18. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005 Jul;23(21):4602-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034041>
19. Sternberg CN. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation. *Semin Oncol* 2007 Apr;34(2):122-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382795>
20. Stadler WM, Hayden A, von der Maase H, et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):153-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474531>

12. МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Приблизительно у 30 % больных переходно-клеточным раком определяется инвазия опухоли в мышечный слой; у половины развивается рецидив после радикальной цистэктомии, что определяется морфологической стадией первичной опухоли и состоянием регионарных ЛУ. Местные рецидивы составляют 30 % числа всех рецидивов, тогда как большинство из них представлено отдаленными метастазами. Около 10–15 % пациентов на момент постановки диагноза уже имеют отдаленные метастазы [1]. До разработки эффективных схем ХТ медиана выживаемости больных с отдаленными метастазами переходно-клеточного рака составляла 3–6 мес [2].

12.1. Прогностические факторы и выбор терапии

Эффективность ХТ зависит от прогностических факторов и распространения болезни до начала терапии. Выявлены прогностические факторы, влияющие на объективный ответ и выживаемость. При многофакторном анализе в качестве независимых факторов, негативно влияющих на общую выживаемость после проведения лечения по схеме MVAC, выделены статус по шкале Карновского ≤ 80 % и наличие висцеральных метастазов. Эти так называемые прогностические факторы Байорина (Vajogin) [3] также работают и при использовании современной ХТ [4, 5] и карбоплатинсодержащих схем комбинированной ХТ [6]. Онисчитаются ключевыми для оценки результатов исследований II фазы, а также факторами стратификации в исследованиях III фазы [7, 8].

Для пациентов с рефрактерностью или прогрессированием РМП сразу же после комбинированной ХТ на основе препаратов платины разработано 4 прогностические группы на основании трех неблагоприятных факторов, которые описаны у больных, получавших винфлунин и проверенных в независимой выборке больных: уровень гемоглобина < 10 мг/дл, наличие метастазов в печень и показатель общего состояния ECOG ≥ 1 балла [9].

12.1.1. Сопутствующие заболевания у пациентов с метастатической болезнью

Сопутствующие заболевания определяются как наличие 1 заболевания, помимо основного (см. раздел 7). Число сопутствующих заболеваний растет с возрастом, однако он не всегда коррелирует с функциональными отклонениями. Существует несколько критериев для наиболее эффективного отбора пациентов, потенциально «подходящих» или «не подходящих» для проведения ХТ, и возраст не относится к данным критериям [10].

12.1.2. Пациенты, не подходящие для ХТ цисплатином

Группа EORTC провела первое рандомизированное исследование II–III фазы для пациентов с переходно-клеточным раком, «не подходящих» для ХТ цисплатином [11]. Критериями для определения «подходящих» и «неподходящих» пациентов были:

- «подходящие» — СКФ > 60 мл/мин и общее состояние по шкале ECOG 0–1;
- «неподходящие» — СКФ < 60 мл/мин и/или общее состояние по шкале ECOG 2.

Недавно проведенный международный опрос экспертов по РМП [12] стал основой для консенсуса по тому, как классифицировать пациентов, не подходящих к ХТ цисплатином. У больных должно быть наличие, как минимум, одного критерия: общее состояние по шкале EGOG > 1 ; СКФ < 60 мл/мин; потеря слуха по данным аудиометрии и периферическая нейропатия > 2 степени; сердечная недостаточность III класса по NYHA (Нью-Йоркской ассоциации сердца) [13].

Более чем у 50% пациентов с переходно-клеточным РМП выявляются противопоказания к ХТ цисплатином [14–17].

Оценка функции почек имеет огромное значение у пациентов с РМП. При расчете клиренса креатинина (по суточной моче) по современным формулам есть риск недооценки показателей у больных старше 65 лет по сравнению с измеренным клиренсом [14,18].

12.2. Монохимиотерапия

Обнаружены различия в объективном ответе на проведение ХТ 1-й линии одним препаратом. В нескольких исследованиях II фазы получены наиболее убедительные данные с частотой объективного ответа для ХТ гемцитабином 1-й и 2-й линии около 25% [19, 20]. Ответ на ХТ одним препаратом, как правило, непродолжителен, а полные эффекты редки. Следует отметить отсутствие сообщений о длительных периодах времени без прогрессирования при проведении ХТ одним препаратом. Медиана общей выживаемости у таких больных составляет 6–9 мес. У больных с общим состоянием по шкале ВОЗ 3–4 независимо от наличия дополнительных отрицательных прогностических факторов не отмечается улучшения на фоне комбинированной ХТ. Наиболее адекватным подходом для этой группы пациентов считается проведение наилучшего поддерживающего лечения (симптоматическая терапия) или, как максимум, ХТ одним препаратом.

12.3. Стандартная химиотерапия 1-й линии у больных без противопоказаний

Использование цисплатинсодержащих комбинаций химиопрепаратов считается стандартом лечения, начиная с конца 80-х годов прошлого столетия (для обзора см. [21]). Применение схем MVAC и GC способствует увеличению медианы общей выживаемости до 14,8 и 13,8 мес соответственно по сравнению с монотерапией и более ранними схемами ХТ. Не выявлено превосходства ни одной из этих двух комбинаций, однако, несмотря на то что сравнения их равнозначности не проводили, частота объективных ответов составила 46 и 49 % для MVAC и GC соответственно. Показатели долгосрочной выживаемости также подтверждают эквивалентность этих режимов [22]. Основное различие между описанными схемами заключается в переносимости данных режимов. Более низкая токсичность GC [23] позволила сделать его стандартом лечения [24]. MVAC лучше переносится при его комбинировании с препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) [24, 25].

Высокодозный режим MVAC с поддержкой ГКСФ менее токсичен и более эффективен, чем стандартная схема MVAC, в переводе на интенсивность доз препаратов, в отношении объективных эффектов и уровня 2-летней общей выживаемости. Тем не менее статистически значимые различия медианы выживаемости между этими режимами отсутствуют [26, 27].

Применение цисплатинсодержащей комбинированной ХТ продемонстрировало хорошие результаты при любой распространенности опухолевого процесса, однако наибольшая эффективность отмечалась при поражении регионарных ЛУ. При проведении ХТ по схеме MVAC в классическом и высокодозном режимах у пациентов с поражением забрюшинных ЛУ положительный эффект был достигнут в 66 и 77 % случаев, а при наличии отдаленных метастазов — в 29 и 33 % соответственно [26]. Распространенность опухолевого процесса также влияет на показатели отдаленной выживаемости. При поражении только ЛУ 5-летняя выживаемость составила 20,9 %, тогда как при наличии висцеральных метастазов — лишь 6,8 % [22].

Дальнейшая интенсификация режимов путем применения новых триплетов PCG (паклитаксел, цисплатин и гемцитабин) не привела к статистически значимому улучшению общей выживаемости в популяции «намерение лечиться» в крупном рандомизированном исследовании III фазы, в котором сравнивали PCG и GC [28]. Общая частота ответа была выше в группе триплетного режима (56 и 44%; $p = 0,0031$), тенденция к улучшению общей выживаемости в популяции «намерение лечить» (15,8 и 12,7 мес, ОР = 0,85, $p = 0,075$) стала статистически значимой у пациентов, отвечающих критериям включения. Добавление паклитаксела к GC не вызывает дополнительных серьезных нежелательных явлений. Частота нейтропении 4-й степени была выше (35,8 и 20% для GC), так же как и фебрильной нейтропении (13,2 и 4,3%), с более частой необходимостью применения G-CSF (17 и 11%). При терапии GC выше частота тромбоцитопении 4-й степени и кровотечения, связанного с тромбоцитопенией (11,4 и 6,8%). PCG — дополнительный вариант ХТ 1-й линии при переходно-клеточном РМП.

12.4. Химиотерапия с включением карбоплатина у больных без противопоказаний

Эквивалентность схем с включением карбоплатина и цисплатинсодержащих комбинаций не доказана. В нескольких рандомизированных исследованиях II фазы, посвященных сравнению различных комбинаций с карбоплатином или цисплатином, в группах карбоплатина показаны более низкий уровень ответа и более низкая общая выживаемость [29].

12.5. Неплатиновые комбинации химиотерапии

Использование комбинации гемцитабина и паклитаксела в различных режимах изучалось как в 1-й, так и во 2-й линиях терапии. За исключением серьезной легочной токсичности, отмеченной при еженедельном назначении обоих препаратов, эта комбинация показала хорошую переносимость с частотой объективного ответа на уровне 38–60 % в обеих линиях ХТ. Из-за отсутствия рандомизированного сравнения стандартной цисплатинсодержащей ХТ с неплатиновой комбинацией последняя не рекомендуется к применению в 1-й линии у больных, не имеющих противопоказаний к проведению ХТ цисплатином [30–37].

12.6. Химиотерапия у больных с противопоказаниями

До 50 % больных противопоказано проведение ХТ с включением цисплатина [13]. Организация EORTC недавно провела первое рандомизированное исследование II–III фазы в этой области, в котором сравнивали эффективность схем метотрексат/карбоплатин/винбластин (M-CAVI) и карбоплатин/гемцитабин (Carbo/Gem) у больных, имеющих противопоказания к назначению цисплатина. Оба режима были активными. Острая токсичность тяжелой степени развилась у 13,6 % пациентов, получавших схему Carbo/Gem, и 23 % больных, получавших схему M-CAVI, при этом показатели общего ответа составили 42 и 30 % соответственно. Последующий анализ показал, что у пациентов с показателем общего состояния по шкале ECOG 2 и нарушением функции почек проведение комбинированной ХТ дает ограниченный эффект [11]. Показатели общего ответа и острой токсичности тяжелой степени составили по 26 % для 1-й группы, 20 и 24 % — для 2-й [11]. Данные результаты подтверждены в последних исследованиях III фазы [6].

12.7. Вторая линия химиотерапии

На сегодняшний день данные по 2-й линии ХТ варьируют, и недавно были установлены прогностические факторы (см. 12.1) [9]. Обоснованной стратегией считается повторное назначение ХТ пациентам с чувствительностью к цисплатину при прогрессировании не менее чем через 6–12 мес после комбинированной цисплатинсодержащей ХТ 1-й линии.

По данным небольших исследований II фазы, объективный ответ на ХТ 2-й линии паклитакселом (еженедельно), доцетакселом, наб-паклитакселом [38], оксалиплатином, ифосфамидом, топтоканом, лапатинибом, гевитинибом и бортезомибом находится в пределах 0–28 % [20]. Хотя при использовании гемцитабина во 2-й линии ХТ также отмечался прекрасный результат [19], большинство больных уже получали этот препарат в схемах 1-й линии терапии.

Объективный ответ при назначении паклитаксела/гемцитабина показан у 38–60 % больных, в зависимости от отбора больных. К настоящему времени не проводилось ни одного рандомизированного исследования III фазы, в котором была бы правильная группа сравнения для оценки клинической значимости и преимущества в общей выживаемости при использовании данной комбинации во 2-й линии ХТ [2, 36, 39].

Применение винфлунина, нового препарата 3-го поколения группы винкалкалоидов, сопровождалось достижением объективного ответа на уровне 18 %, а показатель стабилизации заболевания составил 67 % [40]. Недавно опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы, в котором сравнивали эффективность винфлунина в сочетании с BSC и только BSC у пациентов с прогрессированием после комбинированной ХТ 1-й линии препаратами платины при метастатической болезни [41]. В исследовании были показаны небольшая эффективность (объективный ответ — 8,6 %), клинический эффект, хорошие показатели безопасности, и самое главное — преимущество в выживаемости в пользу винфлунина, которое было статистически значимым в группе больных, отвечающих критериям включения (но не в общей выборке). В отношении терапии 2-й линии при распространенном или метастатическом переходном-клеточном раке в этой работе представлены наиболее достоверные данные среди всех проведенных ранее исследований. В настоящее время винфлунин — единственный препарат 2-й линии, эффективность которого подтверждена; все другие препараты следует применять только в рамках клинических исследований.

12.8. Заболевание с небольшим распространением и оперативное лечение после химиотерапии

При назначении цисплатинсодержащей ХТ больным с метастазами только в регионарных ЛУ, находящимся в удовлетворительном общем состоянии и имеющим адекватную функцию почек, можно достичь прекрасного уровня ответа, в том числе высокой частоты полных эффектов, при этом у 20 % пациентов наблюдается длительная выживаемость без прогрессирования [22, 27, 42, 43]. Миграция стадии может играть роль в получении положительных результатов. Ретроспективное исследование по удалению резидуальной опухоли после достижения частичного или полного эффекта показало,

что выполнение данных операций может способствовать увеличению безрецидивной выживаемости у отдельных пациентов [44–46].

12.9. Лечение костных метастазов

Метастатическое поражение костей (МПК) отмечается у 30–40 % больных распространенным/метастатическим переходно-клеточным раком [47]. Костные осложнения, развивающиеся вследствие наличия МПК, сопровождаются сильными болями и ухудшением качества жизни, а также связаны с высоким уровнем смертности [48]. Применение бисфосфонатов позволяет уменьшить и отсрочить возникновение костных осложнений, вызванных развитием метастазов, благодаря ингибированию резорбции кости. Таким образом, пациентам с МПК независимо от вида рака рекомендуется назначать лечение бисфосфонатами [80].

В небольшом пилотном исследовании, включавшем пациентов с РМП, наблюдалось более позднее развитие скелетных осложнений [49]. Денозумаб — цельное моноклональное антитело человека, которое связывает и нейтрализует RANKL (лиганд рецептора активатора ядерного фактора- κ B), тем самым ингибируя функцию остеокластов и предотвращая генерализованную резорбцию костей и местную деструкцию костей. Денозумаб не уступает золендроновой кислоте в профилактике или замедлении развития костных осложнений, включая пациентов с переходно-клеточным раком [50]. Денозумаб недавно был одобрен Европейским медицинским агентством для лечения пациентов с метастазами солидных опухолей в кости. У всех пациентов с МПК вне зависимости от типа первичной опухоли необходимо рассматривать терапию, направленную на защиту костной ткани [48].

Необходимо информировать больных, которые получают золендроновую кислоту или денозумаб, о возможных побочных эффектах и проведении профилактики остеонекроза нижней челюсти и гипокальциемии, которые чаще встречаются на фоне денозумаба. Рекомендуется интенсивная терапия кальцием и витамином D. Дозировку золендроновой кислоты следует определять в соответствии с официальными рекомендациями и с учетом выявленных нарушений [51]. Для денозумаба не требуется коррекция дозы в зависимости от функции почек.

12.10. Выводы и рекомендации по метастатической болезни (табл. 12.1, 12.2)

Таблица 12.1. Выводы по метастатической болезни

Выводы	УД
Общее состояние, наличие или отсутствие висцеральных метастазов — независимые факторы прогноза выживаемости при терапии 1-й линии	1b
Отрицательные прогностические факторы при ХТ 2-й линии включают метастазы в печень, общее состояние ≥ 1 балла и низкий уровень гемоглобина (< 10 г/дл).	1b
Применение цисплатинсодержащих комбинаций позволяет достичь медианы выживаемости, равной 14 мес, при этом у 15 % больных с метастазами в регионарные ЛУ, находящихся в удовлетворительном общем состоянии, наблюдаются высокие показатели безрецидивной выживаемости	1b
Ответ на проведение ХТ одним препаратом, как правило, незначительный и непродолжительный	2a
Комбинации с включением карбоплатина менее эффективны по сравнению с комбинациями с включением цисплатина как в отношении полного ответа, так и касательно общей выживаемости	2a
При использовании неплатиновых комбинаций как в 1-й, так и во 2-й линиях ХТ наблюдается хорошая эффективность, однако не проводилось сравнения эффективности данных комбинаций и стандартного лечения у больных без противопоказаний и у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии	2a
В настоящее время стандартной ХТ для лечения распространенного или метастатического переходно-клеточного рака у больных с противопоказаниями не существует	2b
Винфлунин — единственный препарат 2-й линии, эффективность которого подтверждена	1b
Удаление резидуальной опухоли после достижения частичного или полного эффекта ХТ может способствовать увеличению безрецидивной выживаемости	3
Золендроновая кислота и денозумаб одобрены для всех типов рака, включая переходно-клеточный, поскольку доказано, что они позволяют уменьшить и отсрочить развитие костных осложнений, вызванных наличием метастазов	1b

Таблица 12.2. Рекомендации

Рекомендация	СР
<i>Первая линия ХТ у больных без противопоказаний</i>	
Применение цисплатинсодержащих комбинаций с GC, PCG, MVAC, желателно в сочетании с ГКСФ, или высокодозного режима MVAC в сочетании с ГКСФ	A
Не рекомендуется применять комбинации с карбоплатином и неплатиновые схемы	B
<i>Первая линия ХТ у больных с противопоказаниями к назначению цисплатина</i>	
Карбоплатинсодержащие схемы или моно-ХТ	C
У данной категории больных с общим состоянием по шкале ECOG 2, нарушением функции почек или плохими прогностическими факторами (0–1) по Vajoin ХТ 1-й линии включает карбоплатинсодержащие схемы, предпочтительно с добавлением гемцитабина/ карбоплатина	A
<i>Вторая линия ХТ</i>	
Пациентам с прогрессированием метастатической болезни на фоне комбинированной ХТ 1-й линии на основе препаратов платины показано применение винфлунина. В качестве альтернативы можно предложить участие в клиническом исследовании	A*
Золендроновая кислота или денозумаб рекомендуется для лечения костных метастазов	B

**Степень рекомендации несколько понижается из-за недостаточной статистической значимости.*

12.11. Биомаркеры

Статистически относительно невысокие показатели контроля над опухолью наряду со спорадическими прекрасными ответами у некоторых пациентов с уротелиальным РМП вызвали необходимость исследования биомаркеров для оценки прогноза после операции и использования их как показаний для ХТ или для оценки ее эффективности. Большинство биомаркеров связано с ангиогенезом опухоли. В небольших (преимущественно ретроспективных) исследованиях оценивали микрососудистую плотность, изменение экспрессии опухолью гена p53 [52], уровни сосудистого фактора роста эндотелия в крови [53] и основного фактора роста фибробластов в моче и тканях [54], содержание рецептора-3 (дикий и мутантный типы) фактора роста фибробластов в моче и тканях [55] и позднее открытого тромбоспондина-1 [56], выявляли циркулирующие опухолевые клетки [57, 58] и экспрессию генов лекарственной полирезистентности [59]. Несмотря на выраженный потенциал некоторых биомаркеров, ни один из них не имеет достаточной доказательной основы для применения в рутинной клинической практике (УД 3) (табл. 12.3).

Таблица 12.3. Рекомендации по использованию биомаркеров

Выводы	УД
В настоящее время использование биомаркеров в повседневной клинической практике не рекомендуется, поскольку они не оказывают влияние на прогнозирование результатов, определение тактики лечения или мониторингирование терапии ИРМП	A*

**СР повышена после достижения консенсуса рабочей группой.*

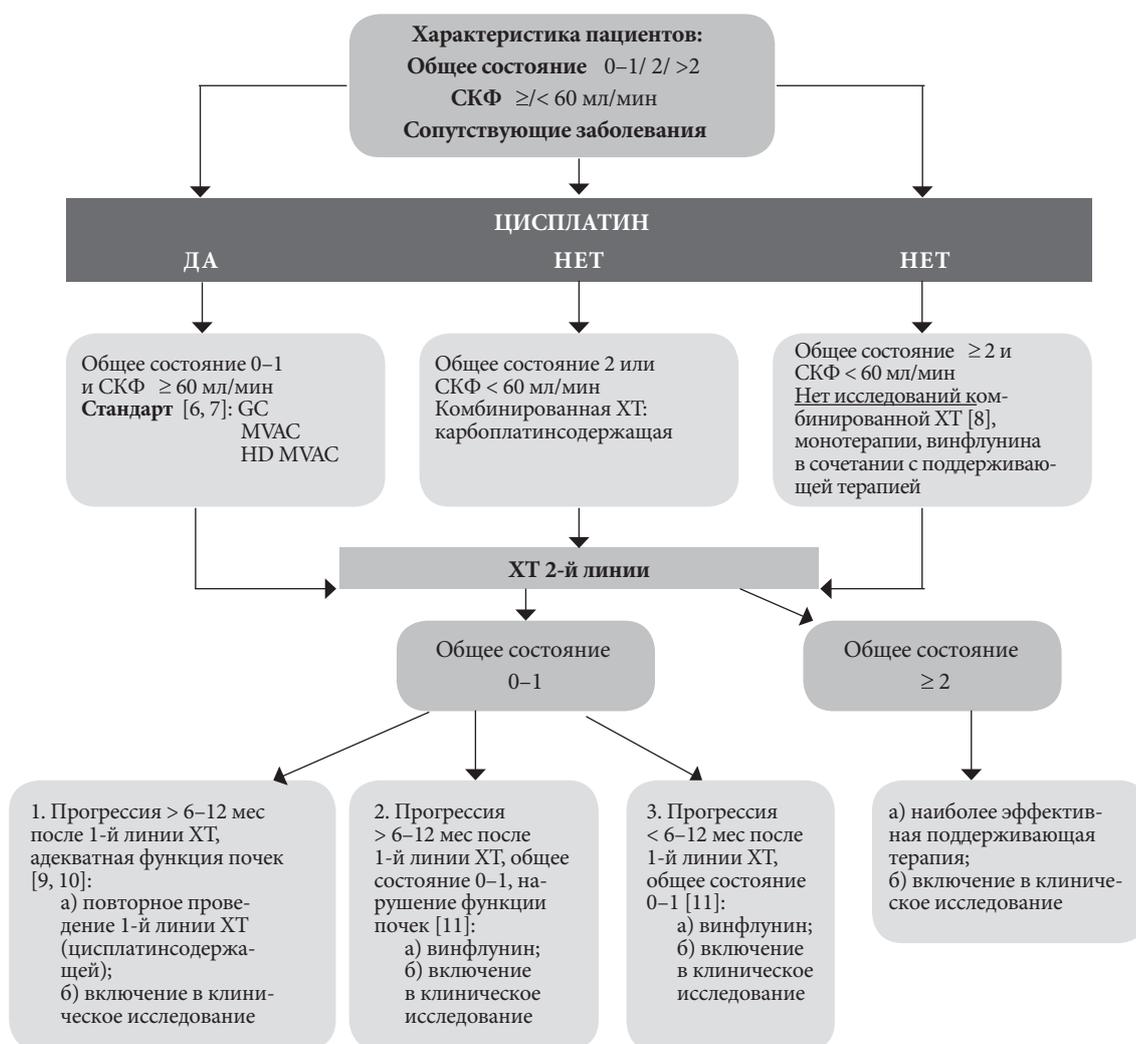


Рис. 12.2. Блок-схема лечения метастатического уротелиального рака

12.12. Литература

- Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. J Urol 2005 Jul;174(1):14-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947569>
- Sternberg CN, Vogelzang NJ. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. Crit Rev Oncol Hematol 2003 Jun;46(Suppl):S105-S15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12850531>
- Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 1999 Oct;17(10):3173-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506615>
- Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, et al; Spanish Oncology Genitourinary Group. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. Cancer 2002 Aug;95(4):751-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209718>
- Sengeløv L, Kamby C, von der Maase H. Metastatic urothelial cancer: evaluation of prognostic factors and change in prognosis during the last twenty years. Eur Urol 2001 Jun;39(6):634-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464051>
- De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 2012 Jan;30(2):191-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162575>
- Bajorin D. The phase III candidate: can we improve the science of selection? J Clin Oncol 2004 Jan;22(2):211-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665614>

8. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992 Jul;10(7):1066-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1607913>
9. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010 Apr;28(11):1850-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231682>
10. Galsky MD, Krege S, Lin CC, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy in septuagenarians with metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol* 2014 Jan;32(1):30.e15-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23428534>
11. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009 Nov;27(33):5634-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786668>
12. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011 Mar;12(3):211-4. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376284>
13. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011 Jun;29(17):2432-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555688>
14. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* 2006 Aug;107(3):506-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16773629>
15. Nogue-Aliguer M, Carles J, Arrivi A, et al. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. *Cancer* 2003 May;97(9):2180-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712469>
16. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5(3):224-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10884501>
17. De Santis M, Bachner M. New developments in first- and second-line chemotherapy for transitional cell, squamous cell and adenocarcinoma of the bladder. *Curr Opin Urol* 2007 Sep;17(5):363-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762632>
18. Raj GV, Iasonos A, Herr H, et al. Formulas calculating creatinine clearance are inadequate for determining eligibility for Cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006 Jul;24(19):3095-100.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809735>
19. von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003 Feb;3(1):11-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597345>
20. Yafi FA, North S, Kassouf W. First- and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Curr Oncol* 2011 February;18(1): e25-e34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331269>
21. Bellmunt J, Petrylak DP. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. *Semin Oncol* 2012 Oct;39(5):598-607.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040256>
22. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005 Jul;23(21):4602-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034041>
23. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000 Sep;18(17):3068-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001674>
24. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1988 Jun;318(22):1414-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2452983>

25. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, et al. Hellenic Cooperative Oncology Group. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004 Jan;22(2):220-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665607>
26. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Randomized phase III trial Of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001 May;19(10):2638-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352955>
27. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al; EORTC Genito-Urinary Cancer Group. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006 Jan;42(1):50-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330205>
28. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/ cisplatin/ gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012 Apr;30(10):1107-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370319>
29. Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2012 Feb;23(2): 406-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543626>
30. Albers P, Siener R, Härtlein M, et al; German TCC Study Group of the German Association of Urologic Oncology. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma - prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie* 2002 Feb;25(1):47-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893883>
31. Sternberg CN, Calabrò F, Pizzocaro G, et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001 Dec;92(12):2993-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11753976>
32. Meluch AA, Greco FA, Burris HA 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* 2001 Jun;19(12):3018-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408496>
33. Parameswaran R, Fisch MJ, Ansari RH, et al. A Hoosier Oncology Group phase II study of weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional cell (TCC) carcinoma of the bladder. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;200:abstr 798.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=10&abstractID=798
34. Guardino AE, Srinivas S. Gemcitabine and paclitaxel as second line chemotherapy for advanced urothelial malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21: abstr 2413.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=16&abstractID=2413
35. Fechner G, Siener R, Reimann M, et al. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract* 2006 Jan;60(1):27-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409425>
36. Kaufman DS, Carducci MA, Kuzel T, et al. Gemcitabine (G) and paclitaxel (P) every two weeks (GP2w):a completed multicenter phase II trial in locally advanced or metastatic urothelial cancer (UC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21: abstr 767.
http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+&+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=16&abstractID=767
37. Calabrò F, Lorusso V, Rosati G, et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer* 2009 Jun;115(12):2652-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396817>
38. Ko YJ, Canil CM, Mukherjee SD, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013 Jul;14(8):769-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706985>

39. Albers P, Park SI, Niegisch G, et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann Oncol* 2011 Feb;22(2): 228-294.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20682548>
40. Culine S, Theodore C, De Santis M, et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer* 2006 May;94(10):1395-401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622447>
41. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009 Sep;27(27):4454-61
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687335>
42. Stadler WM. Gemcitabine doublets in advanced urothelial cancer. *Semin Oncol* 2002 Feb;29(1 Suppl3):15-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11894003>
43. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2001 May;19(9):2527-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331332>
44. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or Regionally metastatic bladder cancer. *J Urol* 2001 Mar;165(3):811-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176475>
45. Sweeney P, Millikan R, Donat M, et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol* 2003 Jun;169(6):2113-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771730>
46. Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M.D. Anderson experience. *J Urol* 2004 Jan;171(1):145-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665863>
47. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001 Jun;27(3):165-76. Review.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11417967>
48. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008 Mar;19(3):420-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299>
49. Zaghoul MS, Boutrus R, El-Hossiény H, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol* 2010 Aug;15(4):382-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354750>
50. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011 Mar;29(9):1125-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343556>
51. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004 Jun;100(12):2613-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197804>
52. Youssef RF, Mitra AP, Bartsch G Jr, et al. Molecular targets and targeted therapies in bladder cancer management. *World J Urol* 2009;27:9-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19039591>
53. Shariat SF, Youssef RF, Gupta A, et al. Association of angiogenesis related markers with bladder cancer outcomes and other molecular markers. *J Urol* 2010;183:1744-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299037>
54. Song S, Wientjes MG, Gan Y, et al. Fibroblast growth factors: an epigenetic mechanism of broad spectrum resistance to anticancer drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8658-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10890892>
55. Gomez-Roman JJ, Saenz P, Molina M, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 is overexpressed in urinary tract carcinomas and modulates the neoplastic cell growth. *Clin Cancer Res* 2005 Jan;11(2 Pt 1):459-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701828>
56. Ioachim E, Michael MC, Salmas M, et al. Thrombospondin-1 expression in urothelial carcinoma: prognostic significance and association with p53 alterations, tumour angiogenesis and extracellular matrix components. *BMC Cancer* 2006 May;6:140.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16732887>

57. Gallagher DJ, Milowsky MI, Ishill N, et al. Detection of circulating tumor cells in patients with urothelial cancer. *Ann Oncol* 2009 Feb;20(2):305-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836088>
58. Flaig TW, Wilson S, van Bokhoven A, et al. Detection of circulating tumor cells in metastatic and clinically localized urothelial carcinoma. *Urology* 2011 Oct;78(4):863-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21813167>
59. Hoffmann AC, Wild P, Leicht C, et al. MDR1 and ERCC1 expression predict outcome of patients with locally advanced bladder cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Neoplasia* 2010 Aug;12(8):628-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20689757>

13. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

13.1. Введение

Оценка качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL), зависит от физического, психологического, эмоционального и социального состояния больного.

Некоторые опросники, такие как FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)-G [1], EORTC QLQ-C30 [2], EORTC QLQ-BLM (модуль по ИРМП) [3] и SF (Short Form)-36 [4, 5] были утверждены для проведения оценки HRQOL у больных РМП. Недавно был специально разработан и утвержден для пациентов с РМП опросник VCI [6].

Психометрический тест FACT-BL следует использовать для записи осложнений, развитие которых связано с опухолью мочевого пузыря. Применение новых интенсивных техник интервьюирования позволило получать больше информации о HRQL, которая в основном зависит от индивидуальных жизненных предпочтений больного [7].

К сожалению, в большинстве ретроспективных исследований не проводилось оценки связи между HRQOL и опухолеспецифическими исходами, отмеченными после цистэктомии, такими как недержание мочи в дневное и ночное время и эректильная дисфункция. Более того, редко оценивались такие важные сопутствующие факторы, как возраст больного, психическое состояние, стрессоустойчивость и пол [8, 9]. В связи с наличием индивидуальных различий переносимости симптомов по-прежнему сложно предсказать влияние побочных эффектов лечения.

13.2. Выбор метода отведения мочи

Мнения о том, какой метод деривации мочи лучше других обеспечивает HRQoL, противоречивы [10]. В некоторых исследованиях различий в HRQoL не выявлено [9, 11, 12]. Тем не менее большинство пациентов утверждают, что при существовании выбора они бы предпочли ортотопическое отведение мочи, чем подвздошно-кишечный резервуар [13]. В другом недавнем исследовании показано, что, хотя функция мочеиспускания лучше у пациентов с кишечным резервуаром, жалобы на качество мочеиспускания одинаковы для обеих групп деривации, что приводит к одинаковой оценке HRQoL [14].

Благодаря совершенствованию хирургической техники и созданию ортотопического мочевого пузыря результаты нескольких последних исследований поддерживают создание континентной замены мочевого пузыря [3, 15–18]. В двух исследованиях показано статистически значимое преимущество в HRQoL в группе с вновь созданным мочевым пузырем [18, 19]. У пациентов с ортотопическим мочевым пузырем физиологические функции статистически значимо лучше, и эти больные ведут более активный образ жизни по сравнению с пациентами с подвздошно-кишечным резервуаром. Следует отметить, что параметры HRQoL обладают независимым прогностическим влиянием на общую выживаемость [20]. Больные с ортотопическим континентным неоцистисом в целом более положительно оценивают такие показатели, как вид собственного тела, социальная и физическая активность, в отличие от оценок их пациентами с уростомой [14, 15, 21].

13.3. Неоперабельный или метастатический рак мочевого пузыря

При неоперабельном РМП или МРМП HRQoL снижается по причине возникновения проблем с мочеиспусканием, кровотечения, болей и, как следствие, расстройств в социальной и сексуальной жизни [22]. В литературе имеется ограниченное число публикаций по оценке HRQoL у больных РМП, получающих паллиативное лечение [23], но есть сообщения о симптомах, связанных с мочевым пузырем, облегчаемых путем выполнения паллиативных операций [24], проведения ЛТ [25] и/или ХТ [26].

При использовании альтернативных вариантов органосохраняющего лечения ИРМП (на-