

# Клинические рекомендации

## Рак мочевого пузыря

### 1 КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование рака мочевого пузыря (РМП) по системе TNM и группировка по стадиям представлены в табл. 1 и 2. Классификация применима только для рака; папиллома исключается. Гистологическое или цитологическое подтверждение диагноза обязательно.

T — первичная опухоль. Индекс (m), добавленный к категории "T", указывает на множественные опухоли. Индекс (is) может быть добавлен к любой категории "T" для указания ассоциации с CIS.

N — регионарные лимфатические узлы. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий, с включением лимфатических узлов вдоль подвздошных артерий.

M — отдаленные метастазы.

Таблица 1: Классификация рака мочевого пузыря по системе TNM (8-е издание, 2017 г.).

Категории T,N,M	Описание распространения опухоли
Ta	Неинвазивная папиллярная карцинома
Tis	Уротелиальная CIS: «плоская опухоль»
T1	Слизистая до lamina propria (субэпителиальная соединительная ткань)
T2	Мышечный слой стенки мочевого пузыря
• T2a	Поверхностный мышечный слой (внутренняя половина мышц)
• T2b	Глубокий мышечный слой (наружная половина мышц)
T3	Перивисцеральное распространение
• T3a	Микроскопическое
• T3b	Макроскопическое (экстравезикальная опухоль)
T4	Предстательная железа, семенные пузырьки, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка
• T4a	Предстательная железа, семенные пузырьки, матка, влагалище
• T4b	Стенка таза, брюшная стенка
N1	Одиночный (перивезикальный, запирательный, внутренний и наружный подвздошный или крестцовый) лимфоузел
N2	Множественные (перивезикальный, запирательный, внутренний и наружный подвздошный или крестцовый) лимфоузлы
N3	Общие подвздошные лимфоузлы
M1	Отдаленные метастазы

Категории T,N,M	Описание распространения опухоли
• M1a	Отдаленные метастазы, ограниченные лимфатическими узлами выше уровня общей подвздошной артерии
• M1b	Отдаленные не лимфогенные метастазы

Степень дифференцировки опухоли (G)

LG — низкая степень

HG — высокая степень

GX — степень дифференцировки опухоли не может быть установлена

G1 — высокодифференцированная опухоль

G2 — умеренно дифференцированная опухоль

G3 — низкодифференцированная/недифференцированная опухоль.

Таблица 2: Группировка рака мочевого пузыря по стадиям.

Стадия	T	N	M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a,b	N0	M0
	T3a,b	N0	M0
IIIA	T4a	N0	M0
	T1-4a	N1	M0
IIIB	T1-4a	N2,N3	M0
IVA	T4b	любое N	M0
	Любое	любое N	M1a
IVB	Любое	любое N	Mb

## 2 НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (TA, T1, TIS)

### 2.1 Диагностика

- Сбор анамнеза: наличие гематурии, в семейном анамнезе рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака эндометрия, факта курения.
- Физикальный осмотр: выполнить пальпацию мочевого пузыря, области почек с определением симптома поколачивания; проведение тщательного осмотра и пальпации зон возможного лимфогенного метастазирования.
- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.
- Биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек.
- Общий анализ мочи.

- В/в урография — предпочтительный метод выделения КТ или МРТ урография (особенно в тех случаях, когда опухоль локализуется в области треугольника Льюто, имеются множественные очаги или при опухолях высокого риска).
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза.
- Фиброцистоскопия.
- Цитологическое исследование мочи (позволяет поставить диагноз CIS и заподозрить уротелиальный рак верхних мочевых путей при отсутствии данных за рак мочевого пузыря).
- Морфологический диагноз устанавливается на основании данных морфологического исследования биоптата, полученного после выполнения трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря. Холодная биопсия не дает полной информации. В гистологическом заключении указываются морфологический подтип опухоли, глубина инвазии, степень злокачественности опухоли по шкале ВОЗ 2004 г., лимфоваскулярная инвазия. Важно полное и правильное выполнение биопсии. Кроме опухолево-измененной стенки из других отделов на исследование берутся только участки измененной слизистой. Биопсия из простатической уретры берется при поражении шейки мочевого пузыря, положительном цитологическом анализе мочи, или подозрении на поражение простатической уретры при визуальной оценке. В гистологическом материале обязательно должен присутствовать подлежащий мышечный слой. Его отсутствие будет свидетельствовать о невозможности точного определения стадии заболевания.

В патологоанатомическом заключении после трансуретральной резекции мочевого пузыря следует указывать:

- гистологический тип опухоли;
- процент вариантного гистологического строения (плоскоклеточной/железистой/трофо-бластической и т. п.) и/или специфического подтипа уротелиальной карциномы при наличии;
- гистологическую степень злокачественности опухоли (грейд);
- наличие инвазии в субэпителиальную строму и мышечный слой стенки;
- наличие или отсутствие мышечного слоя;
- наличие лимфоваскулярной инвазии;
- наличие неинвазивной опухоли, карциномы *in situ*;
- стадию по TNM;
- гистологический код по МКБ-О.

## 2.2 Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Основным методом лечения является ТУР мочевого пузыря. Аджьювантная лекарственная терапия проводится в дополнение к ТУР и позволяет снизить риск рецидива болезни. План адьювантной лекарственной терапии основывается на принадлежности опухоли к одной из групп риска (табл. 3).

Таблица 3: Группы риска при раке мочевого пузыря. (Для стратификации по группам риска добавлены 3 клинических фактора: возраст старше 70 лет, множественные опухоли и размер менее 3 см).

Группы риска	Характеристики опухоли
Низкий	Первичная солитарная опухоль TaT1, LG/G1 < 3 см, без CIS у больного < 70 лет Первичная Ta LG/G1 без CIS с не более чем одним дополнительным клиническим фактором риска
Промежуточный	Все опухоли, без CIS, не попадающие в категории низкого и высокого риска
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Все T1 HG/G3 без CIS, кроме включенных в группу очень высокого риска</li> <li>• Все пациенты с CIS, кроме включенных в группу очень высокого риска</li> </ul>

Группы риска	Характеристики опухоли
Очень высокий (высочайший)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Та LG/G2 или T1G1, без CIS со всеми 3 дополнительными факторами</li> <li>• Та HG/G3 T1 LG, без CIS с 2 и более дополнительными факторами</li> <li>• T1G2 без CIS с минимум одним дополнительным фактором</li> <li>• Та HG/G3 и CIS со всеми 3 факторами риска</li> <li>• T1G2 с CIS с 2 и более дополнительными факторами риска</li> <li>• T1 HG/G3 с CIS с минимум 1 дополнительным фактором риска</li> <li>• T1 HG/G3 без CIS со всеми 3 факторами риска</li> </ul>

- Все пациенты с CIS в простатической уретре или с гистологическими подтипами уротелиального рака должны относиться к группе очень высокого риска.
- Пациенты с рецидивными опухолями должны относиться к группам риска в зависимости от других прогностических факторов.

Однократное внутрипузырное введение химиопрепарата, у пациентов с первичными опухолями предположительно низкого риска или небольшими папиллярными рецидивами предположительно Ta LG/G1, диагностированными более чем через 1 год после предыдущей ТУР, по данным мета-анализов, позволяет снизить риск местного рецидива на 11,7–13%. В качестве противоопухолевого средства для этой цели предпочтительно использовать митомицин С в дозе 40 мг в 40 мл физиологического раствора хлорида натрия или доксорубин: 30–50 мг в 25–50 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Первая инстилляция — в течение 6 часов после выполнения ТУР. Экспозиция — 1 час.

Адьювантная внутрипузырная терапия вакциной БЦЖ показана больным промежуточного и высокого риска, что позволяет снизить риск местного рецидива болезни на 44% по сравнению с ТУР без адьювантной лекарственной терапии. В исследованиях с поддерживающим введением БЦЖ было отмечено снижение частоты местного рецидива на 32% в сравнении с митомицином С. БЦЖ-терапия в поддерживающем режиме, в отличие от адьювантной внутрипузырной химиотерапии, также снижает риск опухолевой прогрессии с развитием мышечно-инвазивного уротелиального рака мочевого пузыря (рис. 1).

Первые инстилляции проводятся через 3–4 нед. после ТУР вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ: 100 мг в 40 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Экспозиция — 2 часа. Оптимальным режимом внутрипузырного введения вакцины БЦЖ являются 6 еженедельных инстилляций с последующим переходом на поддерживающую терапию при отсутствии местного рецидива при первом контроле эффекта:

- при промежуточном риске рецидива: 3 еженедельных введения препарата на 3, 6 и 12-м месяцах;
- при высоком риске рецидива: 3 еженедельных введения препарата на 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36-м месяцах.

При плохой индивидуальной переносимости полной дозы вакцины БЦЖ допустимо применение редуцированной до 50 мг дозировки препарата, что не приводит к снижению эффективности адьювантной внутрипузырной иммунотерапии.

Противопоказано проведение внутрипузырной инстилляции вакцины для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ в следующих случаях:

- в течение первых 2 недель после ТУР;
- пациентам с макрогематурией;
- после травматичной катетеризации;
- пациентам с наличием симптомов инфекции мочевого пузыря;
- пациентам с выраженной дизурией.

Наличие лейкоцитурии или асимптоматической бактериурии не является противопоказанием для проведения БЦЖ-терапии, в этих случаях нет необходимости в проведении антибиотикопрофилактики.

Необходимо учитывать возможные осложнения внутрипузырного введения вакцины БЦЖ и дальнейшей лечебной тактики (табл. 4). Частота БЦЖ инфекций после БЦЖ инстилляций может составлять 1%.

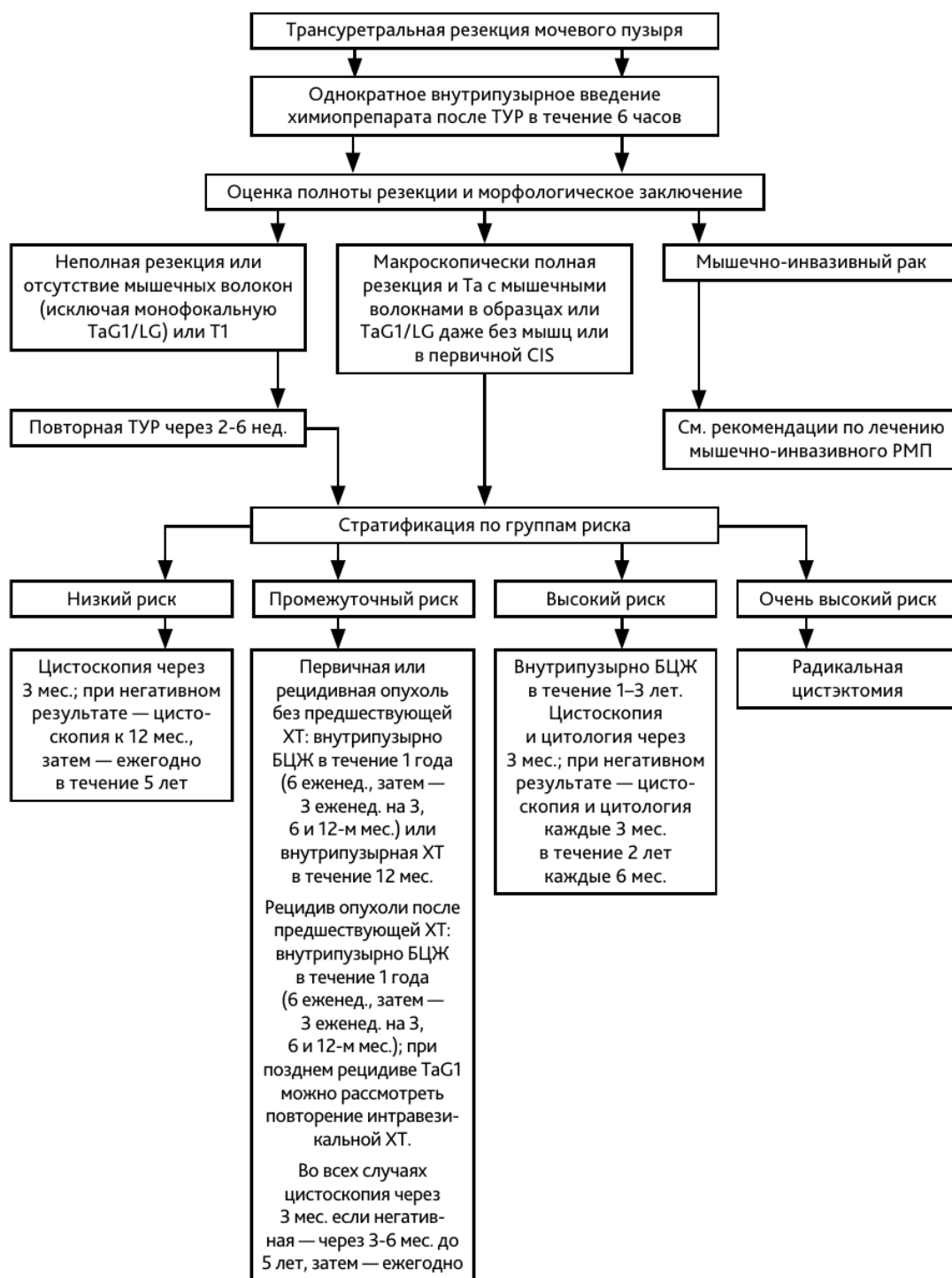


Рисунок 1: Алгоритм лечения и последующего наблюдения больных немусечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

Таблица 4: Локальные осложнения, индуцированные внутривезикулярной иммунотерапией вакциной БЦЖ.

Мочеполовые осложнения	Инициальная терапия	Вспомогательное лечение	Адаптация БЦЖ
Цистит (непереносимое или болезненное опорожнение мочевого пузыря > 48 часов)	Феназопиридина гидрохлорид 200 мг × 3 раза в день или НПВС	Назначение антибактериальных препаратов в случае диагностики бактериального цистита	Воздержаться от введения до разрешения симптомов и завершения антибактериальной терапии
Сморщенный мочевой пузырь	Гидродистенция пузыря мочевого	Системные стероиды. В исключительных случаях аугментация мочевого пузыря или цистэктомия	Прекратить введение для увеличения емкости мочевого пузыря
Изъязвление мочевого пузыря	300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 6 месяцев	Нет	Воздержаться от введения до разрешения очагов в мочевом пузыре и получения БЦЖ-негативной мочи
Гранулематозный баланит	Различные комбинации изониазида, этамбутола, рифампицина от 6 до 12 месяцев	Нет	Воздержаться от введения до разрешения очагов
Туберкулёзный эпидидимоорхит	300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 3–6 месяцев	Для изониазид резистентных — фторохинолоны или антитуберкулёзные аминогликозиды; для очагов, рефрактерных к антитуберкулёзной терапии, ревизия мошонки и эпидидимо-орхиэктомия	Полная отмена БЦЖ
Симптомный простатит	300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 3–6 месяцев	Антибиотики (фторхинолоны), если необходимо; хирургическое дренирование абсцессов; биопсия, если нет улучшения на фоне лекарственной терапии	Полная отмена БЦЖ
Стриктура уретры	300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 3–6 месяцев	Установка временного дренажа (уретральное стентирование или чрескожная нефростомия) при гидронефрозе несмотря на консервативное лечение	Прекратить введение в случае появления гидронефроза; можно возобновить после разрешения осложнения
Острый пиелонефрит	300 мг изониазида, 600 мг рифампицина и 1200 мг этамбутола ежедневно в течение 6 месяцев	Биопсия при отсутствии ответа на лекарственное лечение	Полная отмена БЦЖ

Таблица 5: Системные осложнения, индуцированные внутривезикулярной иммунотерапией вакциной БЦЖ.

Артралгия и/или артриты	Лечение с помощью неспецифических противовоспалительных средств; при отсутствии эффекта или частичном ответе — назначение кортикостероидов, хинолонов в высоких дозах или противотуберкулёзных препаратов
Персистирующая лихорадка (> 38,5 °C в течение > 48 часов)	Полная отмена БЦЖ. Немедленное обследование: посев мочи, анализы крови, рентгенография органов грудной клетки. Попытка лечения более чем двумя антимикробными препаратами в процессе проведения диагностических процедур. Консультация инфекционистом.
БЦЖ сепсис	Профилактика: начало внутривезикулярного введения БЦЖ не ранее 2 недель после ТУР мочевого пузыря (при отсутствии симптомов гематурии). Полная отмена БЦЖ. Для тяжёлой инфекции: <ul style="list-style-type: none"> <li>• хинолоны в высоких дозах или изониазид, рифампицин и этамбутол 1,2 г ежедневно в течение 6 месяцев;</li> <li>• раннее назначение ГКС в высоких дозах в течение всего периода существования симптомов сепсиса;</li> <li>• рассмотреть эмпирическое назначение неспецифических антибактериальных препаратов для лечения грам-негативных бактерий и/или Enterococcus.</li> </ul>
Аллергические реакции	Антигистаминные и противовоспалительные средства. Рассмотреть назначение хинолонов в высоких дозах или изониазида и рифампицина при наличии симптомов. Отсрочить терапию до разрешения симптомов.

Критериями отсутствия эффекта БЦЖ терапии являются:

1. Появление мышечно-инвазивной карциномы.
2. БЦЖ-рефрактерность:
  - Выявление опухоли T1G3 к 3-му месяцу лечения
  - Выявление опухоли TaG3 к 3-му месяцу лечения и/или 6-му месяцу после реиндукции или 1 курса поддерживающей терапии
  - Выявление CIS (без папиллярной опухоли) к 3-му месяцу лечения и сохранение ее к 6 месяцу после реиндукции или 1 курса поддерживающей терапии. При выявлении CIS на 3-м месяце лечения дополнительное введение БЦЖ может обеспечить полный ответ более чем в 5% случаев
  - Появление G3 опухоли в процессе поддерживающей терапии БЦЖ.
3. БЦЖ-рецидивирующая опухоль:
  - Рецидив G3 после завершения БЦЖ терапии независимо от первоначального ответа.
4. Опухоль, не ответившая на БЦЖ:
  - БЦЖ рефрактерность или T1-Ta/G3 рецидив в течение 6 месяцев после завершения лечения БЦЖ или развитие CIS в течение 12 месяцев после завершения адекватной терапии БЦЖ.
5. Непереносимость БЦЖ.

В случае отсутствия эффекта от проведения инстилляций БЦЖ и наличия CIS рекомендовано выполнение ранней радикальной цистэктомии (РЦЭ). Для пациентов, которые не являются кандидатами для РЦЭ, рекомендовано проведение терапии пембролизумабом 200 мг в/в 1 раз в 3 недели до неприемлемой токсичности или прогрессирования болезни; в случае отсутствия прогрессии опухоли — в течение 24 месяцев. В исследовании KEYNOTE-057 полная резорбция опухоли отмечалась у 41% больных, медиана продолжительности ответа составила 16,2 мес.; 46% больных с ответом опухоли на лечение сохраняли полный ответ в течение 12 месяцев.

Одним из возможных вариантов является выполнение немедленной РЦЭ для пациентов группы высочайшего риска (см таблицу классификации рисков).

Вариантом лечения для больных, кому не предполагается цистэктомия, является проведение химиолучевой терапии. Мета-анализ данных немногочисленных исследований показал 5-летнюю выживаемость на уровне 72% с частотой полных ответов 78,2%.

У пациентов с опухолью, не ответившей на БЦЖ в случае невозможности выполнения РЦЭ или несогласия пациента, одной из новых опций является последовательное назначение внутрипузырных инстилляций гемцитабина (1 г 1 раз в неделю × 2) и доцетаксела (75 мг 1 раз в неделю × 4). Результаты ретроспективных исследований говорят об эффективности данной последовательности, что требует подтверждения в проспективном исследовании и не является стандартным подходом.

## 2.3 Наблюдение

Наблюдение после лечения имеет целью раннюю диагностику рецидива и различается в зависимости от степени риска развития рецидива:

- низкий риск рецидива: в первый год после ТУР — цистоскопия через 3 и 12 мес., далее — ежегодно в течение 5 лет, затем — по клиническим показаниям;
- умеренный риск рецидива: в первый год после ТУР — цистоскопия, цитологическое исследование мочи через 3, 6 и 12 мес., во второй год — каждые 6 мес., далее — ежегодно в течение 5 лет, затем — по клиническим показаниям;
- высокий риск рецидива: в первые 2 года после ТУР — цистоскопия, цитологическое исследование мочи каждые 3 мес., 3–5 год — каждые 6 мес., далее — ежегодно, после 10 лет наблюдения — по клиническим показаниям. Ретроградная пиелография — через 12 мес., затем до 10 лет — один раз в 1–2 года, затем — по клиническим показаниям. КТ выделительная урография — по клиническим показаниям.

## 3 МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫЙ ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СТАДИИ II (T2N0M0) И СТАДИИ IIIA (T3–T4AN0, T1–T4AN1M0)

### 3.1 Диагностика

Сбор анамнеза: оценка общего статуса по ECOG, наличие гематурии, учащенное, болезненное мочеиспускание, появление боли.

Физикальное обследование: пальпация органов брюшной полости, мочевого пузыря, области почек, периферических лимфатических узлов.



- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.
- Биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек.
- Общий анализ мочи.
- В/в КТ или МР-урография (при невозможности — в/в урография).
- Фиброцистоскопия.
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза; КТ/МРТ органов брюшной полости, малого таза с в/в контрастированием (лимфатические узлы малого таза > 8 мм и абдоминальные узлы > 10 мм при измерении наименьшего диаметра следует относить к патологически увеличенным).
- Р-графия органов грудной клетки; КТ органов грудной клетки.
- ТУР мочевого пузыря.
- Сцинтиграфия костей и МРТ головного мозга выполняются при наличии симптомов, указывающих на возможное наличие опухолевых очагов в этих органах.
- Рутинное использование ПЭТ-КТ не рекомендуется.

КТ и МРТ могут быть использованы для оценки локальной инвазии, но не позволяют точно установить наличие микроскопической инвазии перивезикальной жировой клетчатки для проведения дифференциальной диагностики между T2 и T3a стадиями. Главной целью КТ или МРТ является диагностика болезни в стадии T3b и выше и оценка состояния тазовых лимфатических узлов, а также других органов для исключения висцеральных метастазов. МРТ исследование обладает более высоким контрастным разрешением для мягких тканей, чем КТ. Точность МРТ при стадировании первичной опухоли выше на 10–33%, чем КТ. Для дифференциальной диагностики между T1 и T2 предложено выполнение мультипараметрической МРТ с интерпретацией результатов согласно классификации VI-RADs, показавшей по данным мета-анализа чувствительность и специфичность в отношении предсказания наличия мышечной инвазии 0,83 и 0,9 соответственно.

## 3.2 Лечение

### 3.2.1 Общие принципы лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП)

Стандартным подходом к лечению МИРМП является РЦЭ с неоадьювантной химиотерапией или, при невозможности проведения неоадьювантного лечения, адьювантной химио- или иммунотерапией. Пятилетняя выживаемость радикально оперированных пациентов составляет около 50%.

Общепринятым подходом для кандидатов на РЦЭ без противопоказаний к цисплатин-содержащей ХТ в настоящее время является проведение неоадьювантной ХТ, которая улучшает 5-летнюю выживаемость на 5–8% в абсолютном исчислении и снижает риск смерти на 16%. Данные комбинированных исследований показывают, что наилучшие результаты достигаются в подгруппе пациентов с T2b–T3b. Оптимальным следует считать проведение 3–4 циклов ХТ с использованием цисплатина при сохранной функции почек (клиренс креатинина > 60 мл/мин.) и общем удовлетворительном состоянии. Рекомендованными для неоадьювантной химиотерапии режимы включают DD–MVAC, MVAC, GC в 3- и 4-недельном режиме, MCV. Неоадьювантная химиотерапия в режиме DD–MVAC по сравнению с GC значительно улучшает 5-летнюю общую выживаемость (64% против 56%) и специфическую выживаемость (75% против 60%), приводя к повышению частоты тяжелой гастроинтестинальной токсичности и астении. Применение 3-недельного GC не уступает по эффективности 4-недельному режиму в связи с более высокой плотностью дозы (за счёт менее частой необходимости редукции дозы препаратов) и сопровождается меньшей частотой тромбоцитопений. Рекомендующие режимы нео- и адьювантной ХТ РМП представлены в табл. 6.

Таблица 6: Рекомендуемые режимы нео- и адъювантной ХТ рака мочевого пузыря

Название	Режим введения препаратов
GC	Цисплатин 70 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед.
GC <sup>1</sup>	Цисплатин 70 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед.
MVAC	Метотрексат 30 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 15-й и 22-й дни + винбластин 3 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й, 15-й и 22-й дни + доксорубицин 30 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день каждые 4 нед.
DD-MVAC	Метотрексат 30 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + винбластин 3 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + доксорубицин 30 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + филграстим 5 мкг/кг п/к в 4–10-й дни каждые 2 нед.
MCV	Метотрексат 30 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й дни + винбластин 4 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й дни + цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + кальция фолиат 15 мг в/в или перорально каждые 6 часов №4 во 2-й и 9-й дни каждые 4 нед.

Не рекомендуется проводить неоадъювантную ХТ с карбоплатином, так как в настоящее время отсутствуют данные об эффективности этих комбинаций. Имеются ограниченные ретроспективные данные об эффективности неоадъювантной ХТ у больных не уротелиальной карциномой. Пациенты с нейроэндокринной опухолью имели улучшение общей выживаемости от проведения ХТ цисплатином и этопозидом, в то время как в случаях микропапиллярной и саркоматоидной дифференциации и аденокарциномы было обнаружено снижение частоты внеорганных метастазов, но не отмечено улучшения общей выживаемости. Пациенты с плоскоклеточной карциномой не получали пользы от неоадъювантной ХТ.

Роль адъювантной ХТ не доказана из-за отсутствия крупных валидирующих клинических исследований и противоречивых данных мета-анализов. Однако адъювантная ХТ может быть использована после радикальной цистэктомии у больных с высоким риском развития рецидива: pT3–T4a или pN+, у пациентов, которым не была проведена неоадъювантная ХТ. Оптимальным временем для проведения лечения следует считать 6–8 недель после радикальной цистэктомии. При задержке в проведении адъювантной химиотерапии более чем на 3 месяца, следует предпочесть динамическое наблюдение. Рекомендовано проведение 4 циклов химиотерапии DD-MVAC или GC.

Адъювантная иммунотерапия ниволумабом в течение 12 месяцев рекомендована больным уротелиальным раком мочевого пузыря с экспрессией PD-L1  $\geq 1\%$ , pT2–4 или pN+M0R0, подвергнутым РЦЭ с предшествующей неоадъювантной ХТ. У радикально оперированных пациентов с уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования (pT2–4 и/или pN+), получавших адъювантную иммунотерапию ниволумабом после радикального хирургического лечения, отмечается значимое увеличение безрецидивной выживаемости по сравнению с больными, которым назначалось плацебо (20,8 против 10,8 месяца); данные по общей выживаемости незрелые. Наибольший выигрыш безрецидивной выживаемости получили пациенты, с гиперэкспрессией PD-L1 в опухоли, получавшие неоадъювантную химиотерапию, с метастазами в регионарных лимфоузлах.

Неоадъювантная и адъювантная ЛТ не влияет на выживаемость и не должна проводиться кандидатам для РЦЭ. Роль послеоперационной ЛТ после РЦЭ не доказана, в настоящее время данная опция в сочетании с радиомодифицирующей химиотерапией может быть использована у тщательно отобранных больных с радиологически определяемой резидуальной опухолью или протяженным положительным краем

<sup>1</sup>Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

хирургической резекции. Альтернативой химиолучевому лечению у пациентов с определяемой резидуальной опухолью является системная химиотерапия.

Альтернативой РЦЭ у отобранных больных РМП с солитарными или единичными опухолями подвижной стенки мочевого пузыря cT2N0M0, без гидронефроза, обусловленного опухолью, без распространенной CIS является тримодальная терапия (ТМТ), включающая максимальную ТУР опухоли мочевого пузыря с последующей химиолучевой терапией. ТМТ должна использоваться в специализированных центрах или центрах, имеющих достаточный опыт лечения этих пациентов.

ТМТ может проводиться по непрерывной и разделенной схемам. При непрерывной ТМТ после максимальной ТУР мочевого пузыря с полным удалением всей опухоли проводится дистанционная ЛТ до полной запланированной суммарной очаговой дозы (СОД) на фоне радиомодифицирующей химиотерапии с последующей цистоскопией и биопсией мочевого пузыря. В случае достижения полного ответа на лечение за пациентом осуществляется динамическое наблюдение, при неполном ответе выполняется спасительная РЦЭ. При разделенной ТМТ после максимальной ТУР мочевого пузыря проводится дистанционная ЛТ до СОД 40Гр на фоне радиомодифицирующей химиотерапии с последующей цистоскопией и биопсией мочевого пузыря. В случае достижения полного ответа на лечение завершается запланированный курс химио-лучевого лечения и за пациентом осуществляется динамическое наблюдение, при неполном ответе выполняется спасительная РЦЭ. Критериями регистрации полного ответа на ТМТ являются: негативные результаты цитологического исследования мочи, отсутствие опухоли при цистоскопии, негативные результаты биопсии, выполненной во время цистоскопии. По данным анализа нескольких исследований, при почти полном ответе на индукционную терапию (pTis-Ta) разделенной ТМТ целесообразно завершение органосохраняющего лечения, поскольку это не приводит к ухудшению онкологических результатов. Частота полного ответа на ТМТ составляет 70%, почти полного — 15%, частота сохранения мочевого пузыря в течение 5 лет — 47–67%, 5-летняя общая выживаемость пациентов, соответствующих критериям селекции на ТМТ, — около 50%.

Пациенты с противопоказаниями или отказом от РЦЭ являются кандидатами для химиолучевой терапии. Неоадьювантная ХТ при cT2–T3aN0 до ТМТ не имеет преимущества в общей выживаемости и не должна использоваться в рутинной практике.

В качестве предпочтительного варианта режима химиотерапии в сочетании с ЛТ рекомендуется использовать комбинации цисплатин/фторурацил, митомицин С/фторурацил или низкие дозы гемцитабина. В качестве альтернативного варианта используется ЛТ в сочетании с модификаторами гипоксии (карбоген/никотинамид). См. табл. 7.



Рисунок 2: Алгоритм адъювантной терапии больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с высоким риском рецидива.

Таблица 7: Рекомендуемые режимы одновременной химиолучевой терапии рака мочевого пузыря.

Режим химиотерапии	Режим лучевой терапии
5-фторурацил 500 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в в 1-5-й и 16-20-й дни + митомицин С 12 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день <sup>2</sup>	СОД 55 Гр (20 фракций) или 64 Гр (32 фракции)
Цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 15-й, 29-й дни	СОД 60-66 Гр (30-33 фракции), 6 нед.
Цисплатин 40 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 6 введений	СОД 60-66 Гр (30-33 фракции), 6 нед.
Гемцитабин 27 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 4-й дни каждой недели (интервал не менее 72 часов)	СОД 60-66 Гр (30-33 фракции), более 4 нед.
Паклитаксел 50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + цисплатин 15 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-3-й, 8-10-й и 15-17-й дни <sup>3</sup>	ЛТ два раза в день, СОД 64,3 Гр

Замена цисплатина на карбоплатин не рекомендуется из-за отсутствия доказательств равной эффективности. Режим модификации гипоксии при одновременной ЛТ РМП: карбоген (2% CO<sub>2</sub> и 98% O<sub>2</sub>) со скоростью 15 л/мин., начинается за 5 мин до ЛТ и продолжается в течение ЛТ. Никотинамид назначается в дозе 60 мг/кг перорально за 1,5-2 часа до фракции ЛТ. У пациентов, имеющих токсические реакции (тошнота, головные боли), доза никотинамида может быть редуцирована до 40 мг/кг или введение препарата может быть прекращено.

Суммарная доза (СД) при проведении ЛТ в режиме классического фракционирования (разовая доза (РД) — 2 Гр) на область мочевого пузыря и/или опухоль должна составлять не менее 60-66 Гр. Возможно использование режима гипофракционирования с РД 2,75 Гр до СД 55 Гр за 20 сеансов (онкологические результаты и частота развития поздних лучевых реакций данного режима аналогичны классическому фракционированию). Рекомендовано рассматривать вопрос электроинвазивного облучения регионарных лимфатических узлов таза с

<sup>2</sup>Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

<sup>3</sup>Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

РД 2 Гр до СД 44–50 Гр. При условии поражения регионарных лимфатических узлов таза рекомендовано эскалировать СД на метастатические лимфоузлы до 60–66 Гр. С целью соблюдения принципов гарантии качества, увеличения точности и уменьшения токсичности облучения, ЛТ рекомендовано проводить с использованием технологий — 3-DCRT, IMRT, VMAT, IGRT. При наличии технических возможностей и соответствующего клинического опыта возможно применение методики интегрированного «буста» на область первичной опухоли и метастазов в лимфатических узлах.

Только резекция мочевого пузыря, только лучевая терапия и только химиотерапия не являются методами, рекомендованными для лечения МИРМП в связи с неудовлетворительными результатами.

### **3.3 Наблюдение**

Наблюдение после лечения имеет целью раннюю диагностику рецидива и способствует выявлению больных, которым могут быть выполнены «спасительные» варианты терапии.

3.3.1 После радикальной цистэктомии: клинический осмотр, общий и биохимический анализы крови, в т. ч. с оценкой почечной функции, если проводилась химиотерапия каждые 3–6 месяцев; КТ органов грудной клетки (или рентгенография органов грудной клетки) брюшной полости, малого таза должны проводиться через 3 и 12 мес., затем до 5 лет — ежегодно, в последующие 5 лет показано ежегодное УЗИ почек.

3.3.2 Для пациентов после органосохраняющего лечения: клинический осмотр, общий и биохимический анализы крови, цистоскопия; Цитологическое исследование мочи каждые 6 мес. первые 2 года; КТ органов брюшной полости, малого таза, грудной клетки (или рентгенография органов грудной клетки) должны проводиться каждые 3 мес. в течение первых 3 лет, затем каждые 6 месяцев последующие 2 года, далее — в течение 5 лет ежегодно (цистоскопия — каждые 6 мес.), в последующие 5 лет показано ежегодное УЗИ почек.

## **4 МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СТАДИЯ IIIB (T1–T4A N2–3 M0) ИЛИ IVA (T4B N0–3 M0, T1–4B N0–3 M1A)**

При РМП стадии IIIB и IVA рекомендуется либо сочетанная ХЛТ, либо индукционная ХТ с оценкой ответа и с последующим проведением консолидирующего локального лечения (радикальной цистэктомии либо ХЛТ при полном, либо частичном ответе на ХТ). При выраженном местно-распространенном характере роста опухоли (сT4b) и/или массивной патологической регионарной лимфаденопатии (сN2–3) индукционная ХТ позволяет уменьшить размеры опухоли и метастазов, что создает предпосылки для достижения целевых параметров при дозиметрическом планировании лечебного плана. При достижении контроля над опухолью после индукции проводится запланированная химиолучевая терапия.



Рисунок 3: Алгоритм лечения местно-распространенного рака мочевого пузыря стадии IIIB (T1–T4A N2–3 M0) или IVA (T4B N0–3 M0, T1–4B N0–3 M1A). (Есть скриншот в отдельном файле)

У пациентов без признаков прогрессирования после индукционной ХТ в случае невозможности консолидирующего локального лечения (радикальной цистэктомии или ЛТ) целесообразно проведение поддерживающей иммунотерапии авелумабом. Выполнение первичной радикальной цистэктомии не рекомендуется. Рекомендуемые режимы ХЛТ представлены в табл. 7.

## 5 МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СТАДИЯ IVB (T1–4B, N0–3, M1B)

### 5.1 Лечение

Всем больным, у которых диагностирован местнораспространенный нерезектабельный или метастатический уротелиальный рак рекомендуется проводить молекулярно-генетическое тестирование опухолевого материала на абerrации в генах FGFR. Лечение диссеминированной болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Основным методом является лекарственная терапия. В ряде случаев, встречается олигометастатическая болезнь, при которой выявляется до 5 метастазов в различных органах, синхронных с первичной опухолью или возникающих как метахронный рецидив болезни. Благоприятными факторами являются одиночное поражение или появление рецидива более чем через 36 месяцев после лечения первичной опухоли. При метахронных солитарных метастазах возможно использование метода локального контроля метастатических очагов. Метод локального контроля — хирургическая резекция, паллиативная/симптоматическая ЛТ на мочевой пузырь и/или опухоль, а также на отдаленные метастазы (в том числе, при наличии технических возможностей и клинического опыта, с использованием стереотаксической лучевой терапии — SBRT “Stereotactic Body Radiation Therapy”, РЧА — должен определяться на междисциплинарном консилиуме, исходя из экспертизы лечащих врачей и предпочтений пациентов.

Выбор варианта лечения определяется общим состоянием пациента и выделительной функции почек (рис. 3). Платиносодержащая комбинированная ХТ (MVAC, цисплатин + гемцитабин) является стандартной и способствует увеличению продолжительности жизни больных до 14,8 и 13,8 мес. соответственно. Более низкая

токсичность комбинации «цисплатин + гемцитабин» способствует более частому применению ее в качестве стандартного режима. DD-MVAC с использованием Г-КСФ обеспечивает большую плотность дозы, менее токсичен, чем стандартный MVAC, и обеспечивает большую частоту полных ответов и 2-летнюю выживаемость с пограничной статистически значимой редукцией в риске прогрессии и смерти к 5 годам наблюдения.

Интенсификация лечения за счёт добавления паклитаксела к цисплатину и гемцитабину не привела к значимому улучшению общей выживаемости. Однако частота общего ответа опухоли на лечение была на 12% выше в группе трехкомпонентного режима в сравнении со стандартной комбинацией, была отмечена также тенденция к улучшению общей выживаемости (15,8 против 12,7 мес. соответственно). На основании сравнения эффективности и токсичности различных режимов стандартными подходами в первой линии ХТ метастатического рака мочевого пузыря следует считать использование режимов GC и DD-MVAC.

Несколько исследований II фазы, посвященных сравнению карбоплатина и цисплатина, указывают на более низкую эффективность режимов с карбоплатином. Карбоплатин-содержащая ХТ не является эквивалентной комбинациям на основе цисплатина и не должна рассматриваться в качестве замены или стандарта. Применение режимов, содержащих карбоплатин возможно у пациентов со сниженной функцией почек (клубочковая фильтрация < 60, но > 30 мл/мин) и/или ECOG  $\geq$  2, с симптомами болезни или большими опухолевыми массами, кому необходимо быстрое достижение противоопухолевого эффекта.

Более 50% пациентов с уротелиальным раком не подлежат цисплатин-содержащей ХТ. Относительными противопоказаниями для использования цисплатина являются:

- состояние по шкале ECOG > 1 балла;
- клиренс креатинина < 60 мл/мин.;
- потеря слуха или периферическая нейропатия > 2 ст;
- сердечная недостаточность III-IV класса по NYHA.

При противопоказаниях к введению препаратов платины (цисплатина и карбоплатина) может быть использован пембролизумаб 200 мг в/в 1 день каждые 3 нед. без определения уровня экспрессии PD-L1 или комбинация гемцитабин + паклитаксел, показавшая объективный ответ у 54–70% пациентов и медиану выживаемости от 13 до 16 месяцев.

После завершения 4 – 6 циклов ХТ «гемцитабин + цисплатин/карбоплатин» через 4 – 10 недель в качестве поддерживающей терапии оптимально использование авелумаба 800 мг в/в 1 раз в 2 недели непрерывно длительно до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Это позволяет увеличить медиану продолжительности жизни с 14,3 мес. до 21,4 мес. при лечении авелумабом.

Исследования III фазы IMvigor130, Keynote 361 и DANUBE, проводившие изучение комбинации иммунотерапии (атезолизумаба, пембролизумаба, дурвалумаба с тремелимуабом соответственно) с платиносодержащей химиотерапией в 1-й линии лечения пациентов метастатическим раком мочевого пузыря не продемонстрировали улучшения общей выживаемости в сравнении с ХТ препаратами платины и в настоящее время не рассматриваются в качестве стандартного подхода в I линии лечения.

У пациентов с прогрессированием болезни после ранее проведенной ХТ, не получавших анти-PD1-терапию, назначение пембролизумаба 200 мг в/в 1 день каждые 3 нед. способствует увеличению медианы продолжительности жизни на 3 мес. и частоты объективных ответов на 10% в сравнении с любым вариантом ХТ по выбору врача вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1. На основании этих данных, пембролизумаб является предпочтительным вариантом лечения этой категории больных. В нерандомизированном исследовании II фазы продемонстрирована также эффективность ингибитора иммунных контрольных точек ниволумаба 3 мг/кг в/в 1 раз в 14 дней.

У пациентов с прогрессированием после или на фоне иммунотерапии ингибиторами PD-(L)1 (т.е. после поддерживающей терапии авелумабом или 1-й либо 2-й линии терапии пембролизумабом, атезолизумабом

или ниволумабом), при наличии определенных aberrаций в генах FGFR (R248C, S249C, G370C, Y373C, FGFR3-TACC3, FGFR3BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7) показано назначение эрдафитиниба внутрь в начальной дозе 8 мг/сут, с возможностью повышения дозы до 9 мг/сут на третьей неделе лечения в зависимости от уровня фосфатов сыворотки крови. Преимущество терапии эрдафитинибом по сравнению с химиотерапией доцетакселом или винфлунином было продемонстрировано в рандомизированном исследовании III фазы THOR (BLC3001). Медиана ОВ в группе эрдафитиниба составила 12,1 мес. против 7,8 мес. в группе ХТ; медиана ВБП в группе эрдафитиниба составила 5,6 мес. против 2,7 мес. в группе ХТ; частота объективных ответов и частота полных ответов в группе эрдафитиниба составили 45,6% и 6,6% против 11,5% и 0,8% в группе ХТ соответственно.

Для лечения пациентов с распространенным уротелиальным раком после химиотерапии, основанной на препаратах платины, и иммунотерапии ингибиторами PD-(L)1 рекомендовано также назначение энфортумаба ведотина, показавшего в рандомизированном исследовании III фазы EV-301 значимое преимущество по медиане ОВ в сравнении со стандартной химиотерапией — 12,88 мес. и 8,97 мес. соответственно, медиана ВБП составила — 5,55 мес. и 3,71 мес., ЧОО — 40,6% и 17,9% соответственно.

Ряд исследований II фазы продемонстрировали схожую умеренную эффективность гемцитабина, паклитаксела, доцетаксела, пеметрекседа во II линии у резистентных к платиносодержащей терапии пациентов (13–28% общего ответа на лечение) и могут быть использованы в качестве последующих опций лечения в различной последовательности.

Во II линии возможной стратегией может быть повторное назначение ХТ на основе цисплатина у ранее чувствительных к препаратам платины пациентов, если прогрессия наблюдается через 12 и более мес. после I линии цисплатин-содержащей ХТ. Возможно повторное использование гемцитабина, в том числе комбинации «паклитаксел + гемцитабин», см. рис. 3.

Рекомендуемые режимы ХТ метастатического РМП представлены в табл. 8.

В качестве II линии ХТ при резистентности к платиносодержащим комбинациям и отсутствии возможности проведения иммунотерапии больным с благоприятными прогностическими характеристиками (состояние по шкале ECOG < 2 баллов, гемоглобин > 10 г/дл, отсутствие метастазов в печени) возможно назначение винфлунина в дозе 280–320 мг м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед. В рандомизированном исследовании назначение данного препарата в качестве II линии терапии больным метастатическим РМП с благоприятными прогностическими характеристиками увеличивало медиану продолжительности жизни на 2,6 мес. в сравнении с оптимальной поддерживающей терапией.

При оценке эффективности иммунотерапии необходимо учитывать, что псевдопрогрессия практически не встречается при раке мочевого пузыря.

Ретроспективные данные лечения пациентов, прогрессирующих после иммунотерапии, демонстрируют возможность объективного противоопухолевого ответа при последующем проведении им ХТ. В связи с этим при выборе дальнейшей тактики лечения следует ориентироваться в большей степени на ХТ, чем на иммунотерапию.

ЛТ с паллиативной целью может использоваться для уменьшения симптомов, ассоциированных с опухолевым процессом.



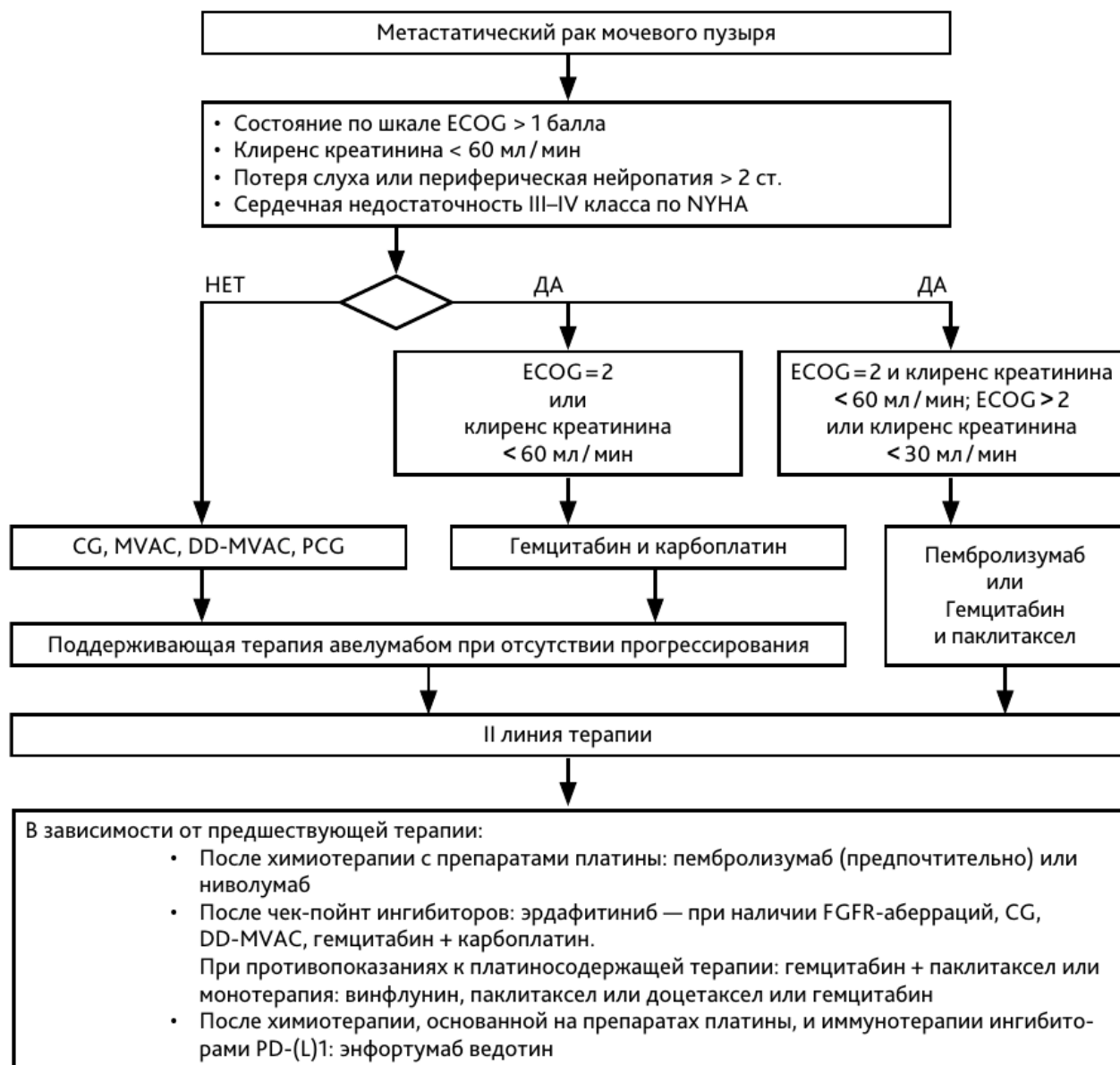


Рисунок 4: Алгоритм лечения пациентов метастатическим раком мочевого пузыря.

Таблица 8: Рекомендуемые режимы химиотерапии метастатического рака мочевого пузыря.

Название	Режим введения химиопрепаратов
GC	Цисплатин 70 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед.
GC <sup>4</sup>	Цисплатин 70 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
GemCarbo	Карбоплатин AUC4–5 в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
MVAC	Метотрексат 30 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 15-й и 22-й дни + винбластин 3 мг /м <sup>2</sup> в/в во 2-й, 15-й и 22-й дни + доксорубицин 30 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день каждые 4 нед.

<sup>4</sup>Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

Название	Режим введения химиопрепаратов
DD-MVAC	Метотрексат 30 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + винбластин 3 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + доксорубицин 30 мг/м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг /м <sup>2</sup> в/в во 2-й день + филграстим 5 мкг/ кг в 4–10-й дни каждые 2 нед.
PCG <sup>5</sup>	Паклитаксел 70 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 70 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
GP <sup>6</sup>	Гемцитабин 2500 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в в 1-й день + паклитаксел 150 мг /м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 2 нед.
Винфлунин	280–320 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Гемцитабин	800–1200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.
Паклитаксел	80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. или 135–200 мг/м <sup>2</sup> в/в кап. 1-й день каждые 3 нед.
Доцетаксел	60–100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Пеметрексед <sup>7</sup>	500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. + фолиевая кислота 350–1000 мкг перорально ежедневно + витамин B12 1000 мкг в/м 1 раз в 9 недель
Пембролизумаб	200 мг в/в 1 день каждые 3 нед. или 400 мг в виде в/в инфузии в течение 30 минут каждые 6 недель
Авелумаб	800 мг в виде в/в инфузии в течение 60 минут каждые 2 недели
Ниволумаб	3 мг/ кг или 240 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели, либо 480 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели. Первое введение должно быть осуществлено в течение 60 минут, при хорошей переносимости все последующие — на протяжении 30 минут
Эрдафитиниб <sup>8</sup>	8 мг внутрь, ежедневно с возможностью повышения дозы до 9 мг внутрь, ежедневно на третьей неделе лечения в зависимости от уровня фосфатов сыворотки крови
Энфортумаб ведотин <sup>9</sup>	1,25 мг /кг в/в инфузия свыше 30 мин. в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.

## 5.2 Наблюдение в процессе лечения. Оценка эффекта

Наблюдение в процессе лечения проводится с целью оценки эффективности и токсичности и включает периодический осмотр и оценку различных симптомов, лабораторных данных и результатов инструментального обследования. Оценка эффекта рекомендуется проводить после каждых 2–3 циклов ХТ с помощью данных общего осмотра, выяснения жалоб, цистоскопии и цитологического исследования по клиническим показаниям и результатов инструментальных методов обследования, выявивших патологию на этапе первоначальной диагностики:

КТ/рентгенография грудной клетки, КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза не реже 1 раза в 3– 6 мес. в зависимости от клинических проявлений и появления новых симптомов. Результаты обследования оцениваются с использованием критериев RECIST 1.

<sup>5</sup>Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

<sup>6</sup>Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

<sup>7</sup>Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

<sup>8</sup>Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

<sup>9</sup>Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.