

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Коллектив авторов: Гладков О.А., Матвеев В.Б., Митин Т. (США), Носов Д.А., Попов А.М.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-507-518

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, внутривезикулярная терапия

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	Мышцы мочевого пузыря
• T2a	Поверхностный мышечный слой (внутренняя половина мышц)
• T2b	Глубокий мышечный слой (наружная половина мышц)
T3	Перивисцеральное распространение
• T3a	Микроскопическое
• T3b	Макроскопическое (экстрапузырная масса)

Цитирование: Гладков О.А., Матвеев В.Б., Митин Т. (США), Носов Д.А., Попов А.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 507–518

Категории T, N, M	Описание распространения опухоли
T4	Предстательная железа, семенные пузырьки, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка
• T4a • T4b	Предстательная железа, семенные пузырьки, матка, влагалище Стенка таза, брюшная стенка
N1	Одиночный (перивезикальный, запирающий, внутренний и наружный подвздошный или крестцовый)
N2	Множественные (перивезикальный, запирающий, внутренний и наружный подвздошный или крестцовый)
N3	Общие подвздошные лимфоузлы
M1	Отдаленные 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
IIIА	T3a, b	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T1-4a	N1	M0
IIIВ	T1-4a	N2, N3	M0
IVА	T4b	любое N	M0
	Любое	любое N	M1a
IVВ	Любое	любое N	M1b

2. МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (Tа, T1)

2.1. Диагностика

- Сбор анамнеза: наличие гематурии
- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов

- Биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня ЩФ
- Общий анализ мочи
- В/в урография — предпочтительный метод выделительная КТ урография
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза
- Фиброцистоскопия
- ТУР мочевого пузыря

Диагноз устанавливается на основании данных морфологического исследования биоптата, полученного в ходе ТУР-биопсии. В гистологическом заключении указываются морфологический подтип опухоли, глубина инвазии, степень злокачественности опухоли по шкале ВОЗ 2004 г. Важно полное и правильное выполнение ТУР. В гистологическом материале обязательно должен присутствовать подлежащий мышечный слой. Его отсутствие будет свидетельствовать о невозможности точного определения стадии заболевания.

2.2. Лечение

Адьювантная 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

Группы риска	Характеристики опухоли
Низкий	Первичная солитарная опухоль Ta, G11 (папиллярно-уротелиальная неоплазия с низким злокачественным потенциалом (pUNLMP), папиллярно-уротелиальная карцинома низкой степени (LG)), <3 см, без CIS
Промежуточный	Все опухоли, не попадающие в категории низкого и высокого риска
Высокий	Наличие любого из следующих факторов:
	<ul style="list-style-type: none"> • T1 • G3² • CIS • множественные и рецидивные опухоли >3 см, Ta G1G2 (все состояния должны быть представлены в этом пункте)

¹ Комбинация G1 и G2;

² Комбинация некоторых G2 и всех G3.

Однократное внутривезикулярное введение химиопрепарата проводится у больных с низким риском рецидива и, по данным мета-анализов, позволяет снизить риск рецидива на 11,7–13%. В качестве противоопухолевого средства для этой цели предпочтительно использовать митоминин C в дозе 40 мг. Дополнительная адьювантная внутривезикулярная терапия вакциной BCG показана больным промежуточного и высокого риска, что позволяет снизить риск рецидива болезни на 44% по сравнению с ТУР без адьювантной лекарственной терапии (рис. 1).

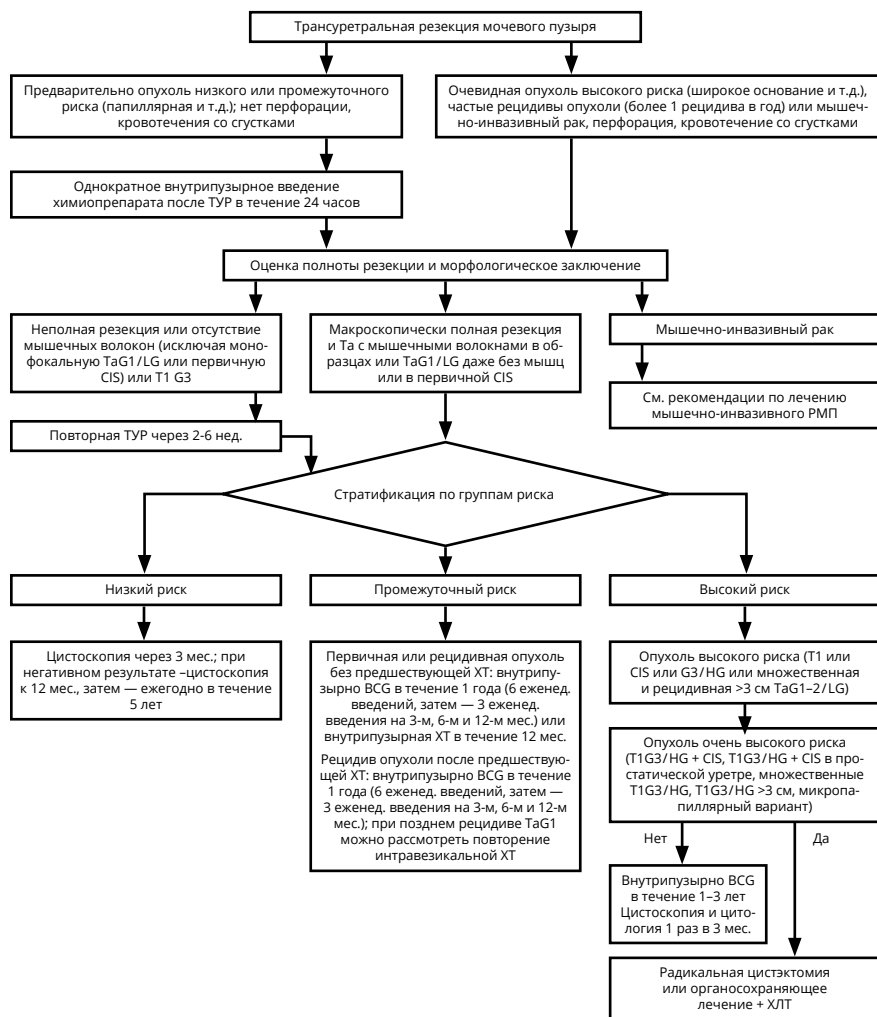


Рисунок 1. Алгоритм лечения и последующего наблюдения больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря.

Оптимальным режимом внутрипузырного введения вакцины BCG являются 6 еженедельных инстилляций с последующим переходом на поддерживающую терапию:

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

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 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 первый год после ТУР — цистоскопия через 3, 6 и 12 мес., ретроградная пиелография — через 12 мес., во второй год — цистоскопия каждые 6 мес., далее — ежегодно в течение 5 лет, затем — по клиническим показаниям, ретроградная пиелография — каждые 12-14 мес. в течение 10 лет.
- Цитологическое исследование мочи

3. МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫЙ ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СТАДИИ II (T2N0M0) И СТАДИИ IIIA (T3-T4N0, T1-T4N1M0)

3.1. Диагностика

- Сбор анамнеза
- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов
- Биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня ЩФ
- Общий анализ мочи
- В/в КТ 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)
- R-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 микроскопическую инвазию перивезикальной жировой клетчатки (T2 или T3a). Главной целью КТ или МРТ является диагностика болезни в стадии T3b или 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.

3.2. Лечение

3.2.1. Общие принципы лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Радикальная цистэктомия с тазовой лимфодиссекцией в сочетании или без неоадьювантной ХТ является наиболее часто используемым во многих странах вариантом лечения при T2-4aN0M0. Оганосохраняющий подход с сочетанной ХЛТ является опцией для пациентов, которые не являются кандидатами для радикальной цистэктомии или для тех, кто желает сохранить мочевой пузырь и/или избежать эректильную дисфункцию (среди мужчин). Оба метода считаются стандартными альтернативными вариантами лечения.

Радикальная цистэктомия и облучение мочевого пузыря с сочетанной ХТ обеспечивают 5-летнюю выживаемость около 50%. Роль адьювантной ХТ не доказана из-за отсутствия крупных валидирующих клинических исследований, однако адьювантная ХТ может быть использована после радикальной цистэктомии при pT3-T4 или pN+ у пациентов, которым не была проведена неоадьювантная ХТ, а также после органосохраняющего лечения с сочетанной ХЛТ. Роль адьювантной ЛТ после радикальной цистэктомии не доказана и в настоящее время не рекомендована к использованию. Неоадьювантная ЛТ не влияет на выживаемость и также не должна проводиться перед радикальной цистэктомией.

Неоадьювантная ХТ (перед радикальной цистэктомией) 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 платиносодержащих схем (MVAC, CG) при сохранной функции почек (клиренс креатинина > 60 мл/мин.) и общем удовлетворительном состоянии (табл. 4). Рекомендуемые режимы нео- и адьювантной ХТ РМП представлены в табл. 4.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы нео- и адъювантной ХТ рака мочевого пузыря

Название	Режим введения химиопрепаратов
CG	Цисплатин 80–100 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
MVAC	Метотрекат 30 мг/м ² в/в в 1-й, 15-й и 22-й дни + винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й, 15-й и 22-й дни + доксорубин 30 мг/м ² в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день каждые 4 нед.
MVAC (высокие дозы)	Метотрекат 30 мг/м ² в/в в 1-й день + винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й день + доксорубин 30 мг/м ² в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день + филграстим 5 мг/кг п/к в 4–10-й дни каждые 2 нед.
CMV	Метотрекат 30 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни + винбластин 4 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни + цисплатин 100 мг/м ² в/в во 2-й день + лейковорин 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 найдено снижение частоты внеорганных метастазов, но не отмечено улучшения общей выживаемости. Пациенты с плоскоклеточной карциномой не получали пользы от неоадъювантной ХТ.

Органосохраняющий подход на базе ЛТ малого таза является международно принятой альтернативой радикальной цистэктомии. Поскольку после органосохраняющего лечения вероятность местного рецидива достигает 30%, пациенты должны наблюдаться каждые 2–3 мес. с выполнением цистоскопии и радикальной сальважной цистэктомии в случае рецидива мышечно-инвазивного РМП. При таком подходе органосохраняющее лечение не должно увеличить риск смертности от РМП. Минусом сальважной цистэктомии является ограничение формирования ортотопических континентных мочевого резервуаров. Для наибольшей эффективности органосохраняющее лечение включает максимальную ТУР (резекция сквозь уровень мышцы до жирового покроя) и максимальная резекция всей видимой опухоли) с последующей сочетанной ХЛТ либо ЛТ с использованием модификаторов гипоксии (карбоген/никотинамид). С учетом экстраполяции результатов неоадъювантной ХТ при радикальной цистэктомии, неоадъювантная ХТ также возможна до органосохраняющего лечения с ЛТ/ХЛТ.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы одновременной химиолучевой терапии рака мочевого пузыря

Режим химиотерапии	Режим лучевой терапии
5-фторурацил 500 мг/м ² /сут. в/в в 1–5-й и 16–20-й дни + митомицин С 12 мг/м ² в/в в 1-й день	СОД 55 Гр (20 фракций) или 64 Гр (32 фракции)
Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й, 15-й, 29-й дни	СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), 6 нед.
Цисплатин 40 мг/м ² в/в еженедельно, 6 введений	СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), 6 нед.
Гемцитабин 27 мг/м ² 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 ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + цисплатин 15 мг/м ² в/в в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни	ЛТ два раза в день, СОД 64,3 Гр
Цисплатин 15 мг/м ² в/в в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни + 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни	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% СО₂ и 98% О₂) 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.

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; КТ органов брюшной полости, малого таза должны проводиться через 3 и 12 мес. в течение 1 года, далее — в течение 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; КТ органов брюшной полости, малого таза должны проводиться каждые 3 мес. в течение 1 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 СТАДИИ IIIВ (T1–T4A N2–3 M0) ИЛИ IVA (T4B N0–3 M0, T1–4B N0–3 M1A)

При РМП стадии IIIВ и IVA рекомендуется либо сочетанная ХЛТ, либо ХТ с последующей оценкой ответа на ХТ с выполнением консолидирующей локальной терапии (радикальной цистэктомии либо ХЛТ при полном либо частичном ответе на ХТ). Выполнение первичной радикальной цистэктомии не рекомендуется. Рекомендуемые режимы ХЛТ представлены в табл. 5.

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

5.1. Лечение

Лечение диссеминированной болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Основным методом является лекарственная терапия. Выбор варианта лечения определяется общим состоянием пациента и выделительной функции почек (рис. 2). 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. Высокодозный 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 выше на 12% 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 CG и ddMVAC

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 (исключение может быть сделано для отдельных клинических ситуаций, при которых лечение цисплатином противопоказано). Более 50% пациентов с уротелиальным раком не подлежат цисплатин-содержащей ХТ. Причинами от-

каза от использования цисплатина являются состояние по шкале ECOG >1 балла; клиренс креатинина <60 мл/мин.; потеря слуха и периферическая нейропатия >2 ст.; сердечная недостаточность III класса по NYHA. У больных, которым противопоказано введение цисплатина, могут быть использованы комбинации на основе карбоплатина либо монотерапия гемцитабином или таксанами.

При противопоказаниях к введению цисплатина могут быть использованы ингибиторы иммунных контрольных точек только у пациентов с положительной экспрессией PD-L1: атезолизумаб 1200 мг в/в 1 раз в 21 день при экспрессии PD-L1 ≥5% или пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день при комбинированном показателе позитивности (Combined Positive Score (CPS)) ≥10. При противопоказаниях к введению препаратов платины (цисплатина и карбоплатина), ингибиторы контрольных точек иммунного ответа могут быть использованы без определения уровня экспрессии PD-L1. Данное обновление клинических рекомендаций связано с решением FDA и EMA, предписывающим ограничение показаний к применению ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении рака мочевого пузыря.

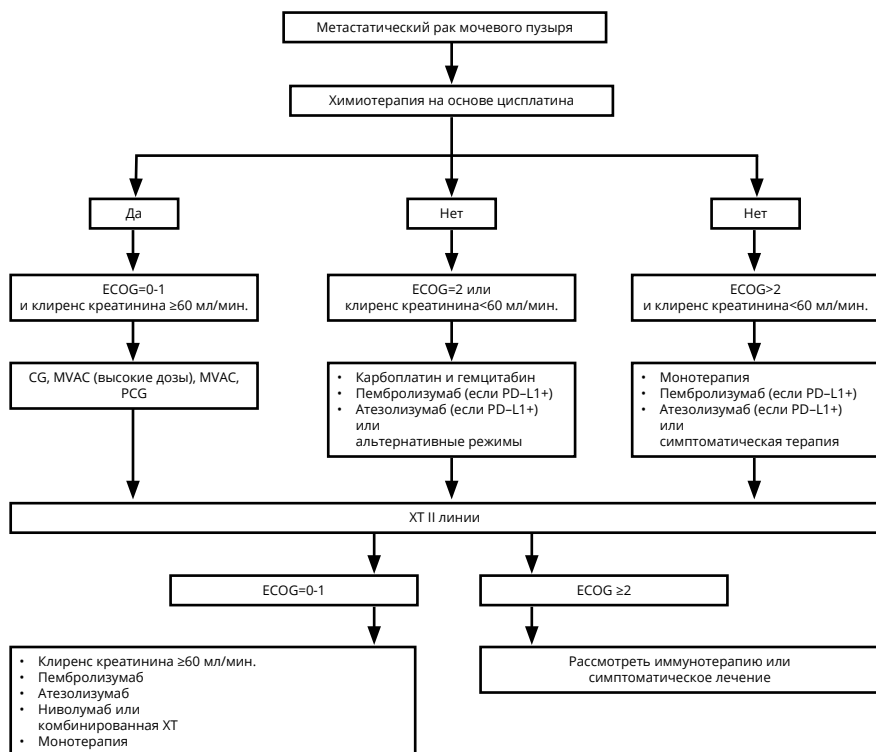


Рисунок 2. Алгоритм лечения пациентов метастатическим раком мочевого пузыря.

Во II линии приемлемой стратегией может быть повторное назначение ХТ на основе цисплатина у ранее чувствительных к препаратам платины пациентов, если прогрессия наблюдается спустя 6–12 мес. после I линии цисплатин-содержащей ХТ. Возможно повторное использование гемцитабина, в том числе комбинации «паклитаксел + гемцитабин». Рекомендуемые режимы ХТ метастатического РМП представлены в табл. 6.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы химиотерапии метастатического рака мочевого пузыря

Название	Режим введения химиопрепаратов
CG	Цисплатин 80–100 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
CarboG	Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
MVAC	Метотрекат 30 мг/м ² в/в в 1-й, 15-й и 22-й дни + винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й, 15-й и 22-й дни + доксорубин 30 мг/м ² в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день каждые 4 нед.
MVAC (высокие дозы)	Метотрекат 30 мг/м ² в/в в 1-й день + винбластин 3 мг/м ² в/в во 2-й день + доксорубин 30 мг/м ² в/в во 2-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в во 2-й день + филграсим 5 мкг/кг в 4–10-й дни каждые 2 нед.
PCG	Паклитаксел 70 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² /сут. в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
GP	Гемцитабин 2500 мг/м ² /сут. в/в в 1-й день + паклитаксел 150 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 2 нед.
Винфлунин	280–320 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Ниволумаб	3 мг/кг в/в в 1 день каждые 2 нед. или 240 мг 1 раз в 3 нед. или 480 мг 1 раз в 4 нед.
Атезолизумаб	1200 мг в/в в 1 день каждые 3 нед.
Пембролизумаб	200 мг в/в в 1 день каждые 3 нед.

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/м² 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 2,5 мес. в сравнении с оптимальной поддерживающей терапией.

В нерандомизированных исследованиях II фазы продемонстрирована эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек ниволумаба 3 мг/кг в/в 1 раз в 14 дней и атезолизумаба 1200 мг в/в 1 раз в 21 день. Объективный ответ наблюдался у 15 и 19% больных, получавших атезолизумаб и ниволумаб соответственно. Увеличение медианы продолжительности жизни на 3 мес. в сравнении с ХТ по выбору врача в исследовании III фазы было получено при использовании пембролизумаба 200 мг в/в 1 день каждые 3 нед.

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

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 и результатов инструментальных методов обследования, выявивших патологию на этапе первоначальной диагностики. Результаты обследования оцениваются с использованием критериев RECIST 1.1.