

УДК 616-006.6

doi:10.18720/SPBPU/2/id22-288

**Андрей Александрович Лебединец**

*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Ленинградский областной клинический онкологический  
диспансер им. Л. Д. Романа»,  
г. Санкт – Петербург*

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ИММУНОТЕРАПИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

**Аннотация.** Инвазивный рак мочевого пузыря – четвёртая по частоте причина опухоль-ассоциированных смертей у мужчин старческого возраста. Выбор оптимального лечения требует оценки риска токсичности с учётом возраста, коморбидности и желания пациента. Данный клинический случай описывает успешный итог лечения коморбидного пациента старческого возраста с использованием иммунотерапии.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, иммунотерапия, коморбидность, пожилой, старческий.

**Andrey A. Lebedinets**

*Leningrad regional clinical oncology dispensary n/a Roman L.D.,  
Saint-Petersburg*

## **CASE REPORT: IMMUNOTHERAPY OF INOPERABLE BLADDER CANCER IN A COMORBID ELDERLY PATIENT**

**Abstract.** Invasive bladder cancer is the fourth most common cause of tumor-associated death in older men. The choice of optimal treatment requires a toxicity risk assessment, taking into account the age, comorbidity and patient's desire. This clinical case describes the successful outcome of the treatment of a comorbid elderly patient using immunotherapy.

**Keywords:** bladder cancer, immunotherapy, comorbidity, elderly, senile.

В структуре распространённости злокачественных новообразований (ЗНО) в Российской Федерации (РФ) по состоянию на 2019 г.

рак мочевого пузыря (РМП) занимает 12 место в общей когорте пациентов и 9 место в структуре распространённости ЗНО мужского населения. При этом, лишь у 19 % пациентов с впервые выявленным диагнозом заболевание выявляется активно. Ежегодно в РФ выявляется более 16 тыс. новых случаев РМП. При этом у каждого десятого пациента в России РМП выявляется на метастатической стадии, а из впервые взятых на учёт в течение первого года наблюдения умирает каждый седьмой пациент.[1]

Следует отметить, что применительно к критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), по определению возрастных групп и категорий, РМП — это заболевание пожилых людей, средний возраст установления диагноза — 73 года. Более того, РМП — четвёртая по частоте причина опухоль-ассоциированных смертей у мужчин старше 80 лет [2].

Вышеуказанные факты обуславливают необходимость мультидисциплинарного подхода, в том числе с оценкой гериатрических рисков, при составлении плана лечения пациентов пожилого и старческого возраста.

Принципиальные подходы к лечению мышечно-инвазивного (МИ) РМП последние годы не претерпели значимых изменений. Радикальная цистэктомия (РЦ), с различными вариантами деривации мочи, была и остаётся золотым стандартом лечения [3].

Тем не менее, РЦ, вне зависимости от проведения неоадьювантной химиотерапии, сопряжена с высокими рисками интраоперационных и послеоперационных осложнений, достигающих 60 %, а у пациентов старческого возраста, по мнению ряда исследователей, с худшими результатами онкоспецифической выживаемости [4,5].

Несмотря на возможность радикального излечения, часть пациентов отказывается от радикальной операции в силу неприятия снижения качества жизни, связанного с деривацией мочи после РЦ, и отдают предпочтение органосохраняющим подходам к лечению.

Альтернативным подходом, при невозможности выполнения РЦ или отказе от неё, является тримодальная терапия (ТМТ), включающая в себя максимальную трансуретральную резекцию

(ТУР) внутрисветного компонента опухоли с последующим проведением конкурентной химиолучевой терапии в радикальной дозе. Так, Boustani et al. были проанализированы результаты ретроспективного международного исследования опухолей мочевого пузыря (RICS), в когорте пациентов старческого возраста (80+), проводимого с 1988 по 2015 годы. Было показано, что при сравнении эффективности РЦ и ТМТ у этих пациентов показатели выживаемости оказались схожими [6].

Несмотря на то, что ТМТ может являться приемлемой альтернативой РЦ, особенно у пациентов старческого возраста, существуют и лимитирующие факторы, значимо снижающие число пациентов, которым может быть предложен тримодальный подход, а именно – рецидивирующая макрогематурия; распространение опухоли на стенки таза, прямую кишку, лонные кости, с формированием свищей; гидронефроз; наличие эпицистостомы и т. д. Самостоятельное выполнение ТУР, в теории, может рассматриваться у тщательно отобранных пациентов с солитарной опухолью не более 2 см в диаметре и минимальной инвазией в мышечный слой, тем не менее у данного подхода имеется масса ограничений и он не должен считаться радикальным методом лечения МИРМП [7].

При невозможности проведения радикальной операции в объёме РЦ, наличии ограничений к тримодальному подходу, и ожидаемой продолжительности жизни пациента более 3 мес. возможно рассмотрение вопроса о назначении системной противоопухолевой терапии, как и у пациентов с исходно метастатическим РМП.

**В качестве примера приводим собственное наблюдение.**

Пациент Л. 1938 г.р. обратился в ГБУЗ ЛОКОД им. Романа Л. Д. с клиническим диагнозом: рак мочевого пузыря pT2N0M0, ТУР мочевого пузыря от 01.2020 г., 04.2020 г., 08.2020 г.. Продолженный рост от 08.2020 г. Без лечения до 02.2021 г. Прогрессирование от 02.2021 г. – продолженный рост, метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов.

На момент осмотра пациент предъявлял жалобы на учащённое мочеиспускание, периодическое, 1–2 раза в неделю, появление примеси крови в моче, тянущие боли над лоном и в промежности,

снижение аппетита, выраженную общую слабость и утомляемость. ECOG 2 балла, KarnofskyPS – 60 %.

Аллергологический, эпидемиологический, наследственный, трансфузионный анамнез без особенностей.

Из анамнеза: считает себя больным с декабря 2019 года, когда впервые отметил появление крови в моче. Обратился к урологу по месту жительства. По результатам УЗИ – выявлено подозрение на ЗНО мочевого пузыря. В одном из многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга в январе 2020 г. выполнена ТУР опухоли мочевого пузыря.

Гистологическое исследование №194 от 28.01.20 г. – инфильтративная уротелиальная карцинома с плоскоклеточной дифференцировкой High Grade. Инвазия опухоли в подслизистую и мышечную оболочку. pT2

В дальнейшем, в связи с рецидивами РМП в апреле и августе 2020 г. выполнялись повторные трансуретральные вмешательства. Гистологическое исследование №2322 от 31.08.20 г. – инфильтративная уротелиальная карцинома с плоскоклеточной дифференцировкой High Grade. Инвазия опухоли в подслизистую и мышечную оболочку. pT2.

Иммуногистохимическое исследование от 24.09.20 г. – в реакции с антителами PD-L1 окрасились единичные клетки в отдельных опухолевых структурах (< 1 %). Многочисленные PD-L1+ макрофаги. Расчёт CPS не осуществлялся.

По результатам магнитно-резонансной томографии с контрастированием (МРТ) малого таза от 03.08.2020 г.: по передней стенке мочевого пузыря слева визуализируется образование размерами 16 × 20 × 33 мм, прорастающее всю толщу стенки. Отёчность паравезикальной клетчатки. Запирательные лимфатические узлы (л/у) до 5,5 мм по короткой оси.

Пациент был консультирован терапевтом, установлен сопутствующий диагноз: хроническая ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь II ст., достигнутая артериальная гипертензия I ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 3, хроническая сердечная недостаточность 2–3 функционального класса по NYHA,

дислипидемия, рефлюкс эзофагит, хроническая обструктивная болезнь лёгких, вне обострения, сенсиневральная тугоухость 3 ст.

С учётом выраженной коморбидности и возраста вариант РЦ рассматривался исключительно по жизненным показаниям.

В октябре 2020 г. пациент был консультирован врачом – радиотерапевтом в одном из федеральных лечебных учреждений Санкт-Петербурга – проведение лучевого лечения целесообразно рассматривать при отсутствии других альтернатив.

Пациент принял решение о проведении лучевой терапии, но, по личным обстоятельствам решил начать лечение в начале 2021 года.

04.02.2021 г. для оценки распространённости опухолевого процесса на фоне отсутствия специализированного лечения пациент повторно выполнил МРТ малого таза с контрастированием: по передней стенке мочевого пузыря слева визуализируется образование размерами  $29 \times 35 \times 43$  мм с инвазией паравезикальной клетчатки до паховой связки и передней брюшной стенки, интенсивно накапливающие контрастный препарат. Тазовая лимфаденопатия (запирательные л/у до 10 мм (от 03.08.20 г. — 5.5 мм)).

06.02.2021 г. выполнил компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием – единичное очаговое уплотнение лёгочной ткани в S9 правого лёгкого, фиброзного характера. Атеросклероз аорты и её ветвей. Деформация желчного пузыря. Паренхиматозные кисты обеих почек (Bosniak I). Выделительная функция почек не нарушена.

С результатами обследований повторно консультирован врачом-радиотерапевтом – с учётом врастания опухоли в переднюю брюшную стенку проведение лучевой терапии противопоказано.

Таким образом, на момент обращения в феврале 2021 г. в ГБУЗ ЛОКОД им. Романа Л. Д. у коморбидного пациента старческого возраста имелась мышечноинвазивная уротелиальная карцинома мочевого пузыря, врастающая в переднюю брюшную стенку, явления тазовой лимфаденопатии вторичного генеза. Пациент был представлен на мультидисциплинарный консилиум для определения тактики лечения.

С учётом невозможности выполнения РЦ, наличием противопоказаний к проведению лучевой терапии принято решение о проведении системной противоопухолевой терапии первой линии.

Как известно, наибольшей эффективностью в отношении частоты объективных ответов (ЧОО) на терапию, а т. ж. по показателям медианы времени без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) при метастатическом РМП обладают режимы химиотерапии с включением цисплатина – GP (гемцитабин + цисплатин) и MVAC (метотрексат + винбластин + доксорубицин + цисплатин) [8, 9].

При этом, более 50 % пациентов имеют противопоказания к цисплатинсодержащим режимам: статус ECOG > 1, снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин, сердечная недостаточность III функционального класса по NYHA, наличие потери слуха по данным аудиометрии или периферической нейропатии > 2 ст. [10].

При наличии противопоказаний к цисплатину – альтернативой является режим GemCarb (гемцитабин + карбоплатин), значительно уступающий по эффективности схемам с цисплатином, но увеличивающий ОВ по сравнению с лечебным подходом наилучшей поддерживающей терапии [11].

В отличие от цисплатина, для назначения карбоплатина отсутствуют жесткие рамки, абсолютными противопоказаниями могут являться: гиперчувствительность к карбоплатину и другим платиносодержащим соединениям, выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина равен или меньше 15 мл/мин), обильные кровотечения и выраженная миелосупрессия.

Ещё одной лечебной опцией при невозможности назначения любой платиносодержащей химиотерапии, а т. ж. при невозможности назначения цисплатина и повышенной экспрессии PD-L1 является иммунотерапия: пембролизумаб (экспрессия более или равна 10 %) или атезолизумаб (экспрессия более или равна 5 %) [12].

При назначении противоопухолевой терапии у коморбидных пациентов и пациентов старческого возраста основополагающим является соотношение «риск от нежелательных явлений (НЯ) лечения / польза от лечения».

Так, для оценки рисков развития НЯ 3–5 степени на фоне химиотерапии у гериатрических пациентов возможно использование предиктивной модели, разработанной Hurria et al. [13] С целью принятия решения о проведении химиотерапии в режиме GemCarb пациенту с использованием web-интерфейса опросника предиктивной модели, опубликованного на сайте Исследовательской Группы по возрасту и старению (<https://www.mycarb.org/>) был рассчитан риск развития НЯ 3–5 степени, который составил 98%, что и определило выбор назначенного лечения в первой линии в пользу иммунотерапии.

Начиная с 20.02.2021 г. и по настоящее время, на момент написания публикации, пациент получает лечение PD-L1 ингибитором пембролизумаб в стандартной дозе 200 мг в/в, цикл – 21 день.

После 3 циклов иммунотерапии выполнена контрольная МРТ малого таза и КТ органов грудной клетки и брюшной полости. По данным исследования от 05.05.2021 г. данных за новообразование мочевого пузыря не получено, данных за вторичные изменения не получено, полный ответ (CR) по критериям RECIST 1.1. На фоне терапии полностью купированы явления дизурии, болевой синдром над лоном и в промежности, явления макрогематурии. Зафиксированный полный ответ сохраняется и на момент написания публикации. Лечение PD-L1 ингибитором не сопровождалось развитием каких-либо иммуноопосредованных НЯ, не требовало перерывов в терапии, либо отмены лечения.

Полученный результат соотносится с результатами анализа исследования KEYNOTE–361 по оценке эффективности комбинированной химио-иммунотерапии в сравнении со стандартной химиотерапией или монотерапией пембролизумабом. Так, частота полных ответов в группе лечения пембролизумабом была сопоставима со стандартной химиотерапией (11 % vs 12 %), при этом медиана длительности ответа для иммунотерапии оказалась больше практически в пять раз (28,2 мес. vs 6,2 мес.). Профиль токсичности оказался более благоприятным для иммунотерапии, частота развития НЯ 3 ст. в группе пембролизумаба была в 4,5 раза меньше, чем для группы химиотерапии, НЯ 4 ст. в 7,6 раза [14].

Таким образом, лечение коморбидных пожилых пациентов и пациентов старческого возраста с МИ РМП является актуальной проблемой, требующей мультидисциплинарного подхода. У пациентов с локализованными и местнораспространёнными формами МИ РМП при невозможности выполнения РЦ и применения тримодального подхода, а т. ж. у пациентов с метастатическими формами РМП лекарственная противоопухолевая терапия является основополагающей в продлении жизни. Оценка рисков токсичности химиотерапии с применением предиктивных моделей, наряду со стандартными критериями отбора пациентов для терапии препаратами платины позволяет спрогнозировать риски развития НЯ и выбрать наиболее оптимальную лечебную тактику.

### Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – илл. – 239 с.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7–34.
3. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, Vazina A, Gupta A, Bastian PJ, Sagalowsky AI, Schoenberg MP, Lerner SP. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol.* 2006 Dec;176(6 Pt 1):2414–22; discussion 2422.
4. Froehner M, Brausi MA, Herr HW, Muto G, Studer UE. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *EurUrol.* 2009 Sep;56(3):443–54.
5. Fonteyne V, Ost P, Bellmunt J, Droz JP, Mongiat-Artus P, Inman B, Pailaud E, Saad F, Ploussard G. Curative Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Elderly Patients: A Systematic Review. *EurUrol.* 2018 Jan;73(1):40–50.
6. Boustani J, Bertaut A, Galsky MD, Rosenberg JE, Bellmunt J, Powles T, Recine F, Harshman LC, Chowdhury S, Niegisch G, Yu EY, Pal SK, De Giorgi U, Crabb SJ, Caubet M, Balssa L, Milowsky MI, Ladoire S, Créhange G; Retrospective International Study of Cancers of the Urothelial Tract (RISC) Investigators. Radical cystectomy or bladder preservation with radiochemotherapy in elderly patients with muscle-invasive bladder cancer: Retrospective International



Study of Cancers of the Urothelial Tract (RISC) Investigators. *ActaOncol.* 2018 Apr;57(4):491-497.

7. **Herr HW.** Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol.* 1987 Nov;138(5):1162-3.

8. **Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, Levine EG, Murphy B, Aisner J, Kuzel T, Nicol S, Oh W, Stadler W.** Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J ClinOncol.* 2000 May;18(9):1921-7.

9. **Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, Witjes JA, Spina M, van Groeningen CJ, Duclos B, Roberts JT, de Balincourt C, Collette L.** 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.

10. **Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, Dreicer R, Vogelzang N, Sternberg CN, Bajorin DF, Bellmunt J.** Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. *J ClinOncol.* 2011 Jun 10;29(17):2432-8.

11. **De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, Skoneczna I, Marreaud S, de Wit R, Sylvester R.** 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 ClinOncol.* 2009 Nov 20;27(33):5634-9.

12. U. S. Food and Drug Administration. FDA Alerts Health Care-Professionals and Oncology Clinical Investigators about an Efficacy Issue Identified in Clinical Trials for Some Patients Taking pembrolizumab or atezolizumab as Monotherapy to Treat Urothelial Cancer with Low Expression of PD-L1. 2018 (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-alerts-health-care-professionals-and-oncology-clinical-investigators-about-efficacy-issue>, дата доступа 20.11.2022)

13. **Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, Lichtman SM, Gajra A, Bhatia S, Katheria V, Klapper S, Hansen K, Ramani R, Lachs M, Wong FL, Tew WP.** Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J ClinOncol.* 2011 Sep 1;29(25):3457-65.

14. **Powles T, Csösz T, Özgüroğlu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SY, Fradet Y, Oudard S, Vulsteke C, Morales Barrera R, Fléchon A, Gunduz S, Loriot Y, Rodriguez-Vida A, Mamtani R, Yu EY, Nam K, Imai K, Homet Moreno B, Alva A; KEYNOTE-361 Investigators.** Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial

carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):931-945.

**Сведения об авторах**

**Лебединец Андрей Александрович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии дневного стационара Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Романа Л. Д.», Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

E-mail: andrey.lebedinets@yandex.ru

**Andrey A. Lebedinets**, Candidate of Sciences in Medicine, Head of Chemotherapy Daycare unit of the Leningrad regional clinical oncology dispensary n/a Roman L.D., Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: andrey.lebedinets@yandex.ru