

Иммунотерапевтическая поддерживающая терапия распространенной уротелиальной карциномы

А.А. Кельн, Л.А. Бахова, А.В. Ратобольских, Е.А. Шмальц

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия;
Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Тюмень, Россия

Аннотация

В клинической практике и научной литературе крайне мало описано случаев длительной и последовательной терапии пациентов с мышечно-инвазивным прогрессирующим раком мочевого пузыря. В статье изложен клинический случай пациента с комбинированным химиохирургическим лечением рака мочевого пузыря pT3aN0M0G3, III стадия. Через год после радикальной цистпростатэктомии диагностировано прогрессирование, что потребовало проведения 4 курсов химиотерапии по схеме гемцитабин и цисплатин и последующей терапии в поддерживающей фазе иммуноонкологическим препаратом авелумаб. Всего выполнено 53 введения, и на настоящий момент терапия продолжается.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; уротелиальная карцинома; химиотерапия; иммунная терапия.

Как цитировать: Кельн А.А., Бахова Л.А., Ратобольских А.В., Шмальц Е.А. Иммунотерапевтическая поддерживающая терапия распространенной уротелиальной карциномы // Академия Практической Онкологии 2026;1(1):48–52. DOI: <https://doi.org/10.63769/3033-9073-2026-1-1-48-52>

Immunotherapy maintenance therapy for advanced urothelial carcinoma

Artem A. Keln, Lily A. Bachova, Anastasya V. Ratobolskikh, Ekaterina A. Schmaltz

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;
Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”, Tyumen, Russia

Abstract

In clinical practice and scientific literature, very few cases of long-term and consistent therapy of patients with muscle-invasive progressive bladder cancer have been described. The article presents a clinical case of a patient with combined chemo-surgical treatment of bladder cancer pT3aN0M0G3, stage III. A year after radical cystoprostatectomy, progression was diagnosed, which required 4 courses of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin and subsequent therapy in the maintenance phase with the immuno-oncological drug avelumab. A total of 53 injections were performed and therapy is currently ongoing.

Keywords: bladder cancer; urothelial carcinoma; chemotherapy; immune therapy.

To cite this article: Keln A.A., Bachova L.A., Ratobolskikh A.V., Schmaltz E.A. Immunotherapy maintenance therapy for advanced urothelial carcinoma. Academy for Practical Oncology 2026;1(1):48–52. DOI: <https://doi.org/10.63769/3033-9073-2026-1-1-48-52>

Обоснование

Злокачественные новообразования мочевого пузыря занимают 13-е место в структуре онкологической патологии в России (9-е место среди мужчин, 16-е место среди женщин) [1]. У мужчин вероятность развития рака мочевого пузыря (РМП) в 5–6 раз выше, чем у женщин; кроме того, заболевание развивается раньше у мужчин, чем у женщин (средний возраст у мужчин — 67,2 года, у женщин — 68,8 года). Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составляет около 60 % и напрямую коррелирует со стадией злокачественного новообразования. Выживаемость без прогрессирования для данной нозологии считается одной из самых низких. Мышечно-инвазивные формы выявляются у 1/4 больных с впервые выявленным РМП.

В настоящее время определены прогностические факторы рецидива и выживаемости при РМП, включающие гистологическую структуру, дифференцировку опухоли, инвазивный потенциал, классификацию TNM и объем опухоли. Их использование позволит распределить пациентов на группы риска, определить прогноз и оптимальную тактику лечения. Необходимо отметить, что успехи в лечении могут значительно отличаться у пациентов, относящихся к одним и тем же стратификационным группам [2, 3].

Поиск новых терапевтических опций и подходов к лечению пациентов столь сложной когорты остается крайне важным и требует дальнейшего изучения.

В последнее время все большее внимание специалистов привлекает к себе иммунотерапия. В различные временные периоды рассматривались и были одобрены 5 новых препаратов: пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, ниволумаб, дурвалумаб, нацеленных на блокирование взаимодействия между поверхностным белком Т-лимфоцитов PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, в результате чего происходит активация иммунного ответа организма [4]. Но, несмотря на значимые успехи в лекарственном лечении распространенного РМП, прогноз у пациентов с нерезектабельными, местно-распространенными и метастатическими формами заболевания остается плохим.

Клинический случай

Пациент Ц., 63 года. В марте 2020 г. был установлен диагноз РМП, pT3aN0M0G3, III стадия. В апреле 2020 г. пациенту была выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря. Морфологическая картина инфильтративного уротелиального рака высокой степени злокачественности, Grade 3, с ростом в мышечный слой. С июня 2020 г. проведено 2 цикла неоадьювантной химиотерапии (ХТ) по схеме MVAC (метотрексат 30 мг/м² внутривенно в 1, 15 и 22-й дни + винбластин 3 мг/м² внутривенно во 2, 15 и 22-й дни + доксорубицин 30 мг/м² внутривенно во 2-й день + цис-

платин 70 мг/м² внутривенно во 2-й день каждые 4 нед). В августе 2020 г. выполнена цистпростатэктомия с илеопластикой по Брикеру. Патоморфологическое заключение: инфильтративная папиллярная уротелиальная карцинома high grade (G3) с признаками выраженного постлекарственного метаморфоза; железисто-мышечная гиперплазия с очаговой атрофией желез. С сентября 2020 г. по май 2021 г. проводилось динамическое наблюдение.

В августе 2021 г. при выполнении компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением выявлены опухолевые депозиты в клетчатке органов брюшной полости (рис. 1, а). С сентября по декабрь 2021 г. пациент получил 4 цикла ХТ по схеме: гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно в 1, 8 и 15-й дни + цисплатин 70 мг/м² внутривенно в 1-й день. Лечение осложнилось лейкопенией III степени, тромбоцитопенией IV степени.

Учитывая стойкие гематологические осложнения после проведения ХТ и полный ответ на лечение по данным КТ (рис. 1, б), рекомендована поддерживающая иммунотерапия. С февраля 2022 г. по настоящее время пациент получает авелумаб 800 мг внутривенно каждые 2 нед с контрольным обследованием каждые 3 мес. Лечение пациент переносит удовлетворительно, без осложнений.

При контрольном обследовании в сентябре 2023 г. по данным КТ органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением выявлена инфильтрация клетчатки среднего этажа брюшной полости с нечеткими контурами, размерами 109 × 87 мм (рис. 2). При начальной оценке у врача-рентгенолога сложилось впечатление об опухолевом характере данной инфильтрации, но при сопоставлении клинических данных и архива снимков КТ принято решение о формировании заключения мезентериального бессимптомного панникулита.

Пациент суммарно получил 53 введения. При проведении контрольного обследования у пациента зарегистрирован постоянный полный ответ, без признаков новых поражений или прогрессирования заболевания.

Обсуждение

Стандартом терапии 1-й линии при лечении прогрессирующего РМП является комбинированная ХТ на основе препаратов платины, что сопряжено с высокой токсичностью. Одним из противопоказаний к назначению схемы гемцитабин + цисплатин является сниженная почечная функция, и примерно у половины больных происходит замена на карбоплатин, что чревато снижением эффективности лечения: ОВ сокращается на 4–5 мес. Перед медицинским сообществом стоит вопрос, какова оптимальная тактика назначения терапии после окончания курсов ХТ при ме-

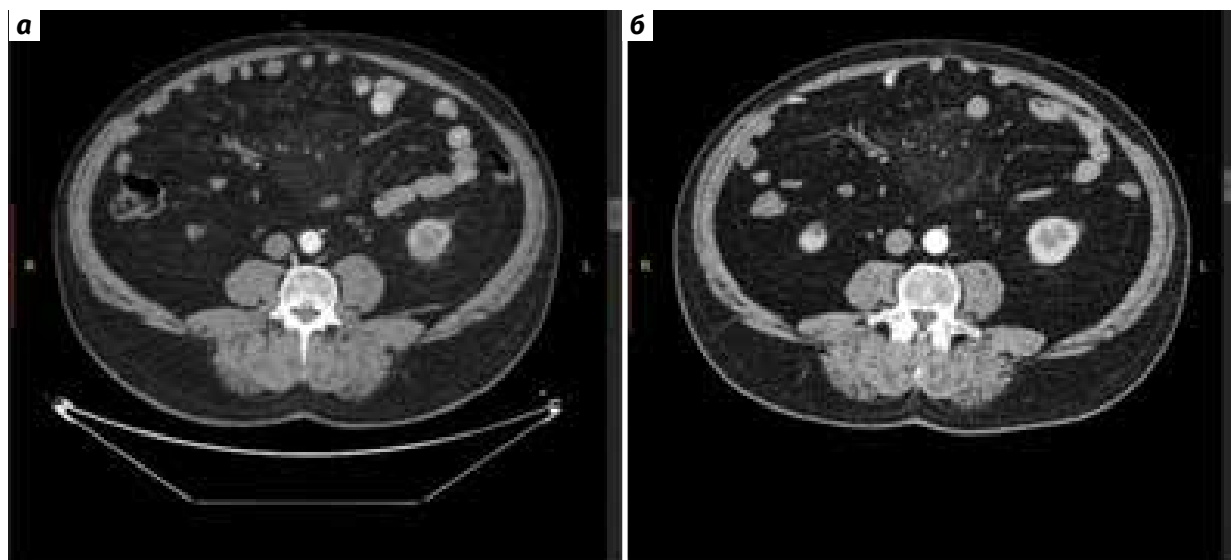


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза: а – от августа 2021 г.: в клетчатке среднего этажа брюшной полости – солидное образование до 16 × 10 мм, в клетчатке верхнего этажа – образование до 8 мм, на фоне инфильтрации клетчатки, на брюшине у входа в малый таз – образование до 8 × 5 мм; б – от февраля 2022 г.: полный ответ после 4 курсов полихимиотерапии

Fig. 1. Computed tomography of the abdominal cavity and pelvis: а – August 2021: in the middle abdominal cavity there is a solid formation up to 16 × 10 mm, in the upper abdominal cavity there is a formation up to 8 mm, against the background of fiber infiltration, on the peritoneum at the entrance to the small pelvis there is a formation up to 8 × 5 mm; б – February 2022: complete response after 4 courses of polychemotherapy

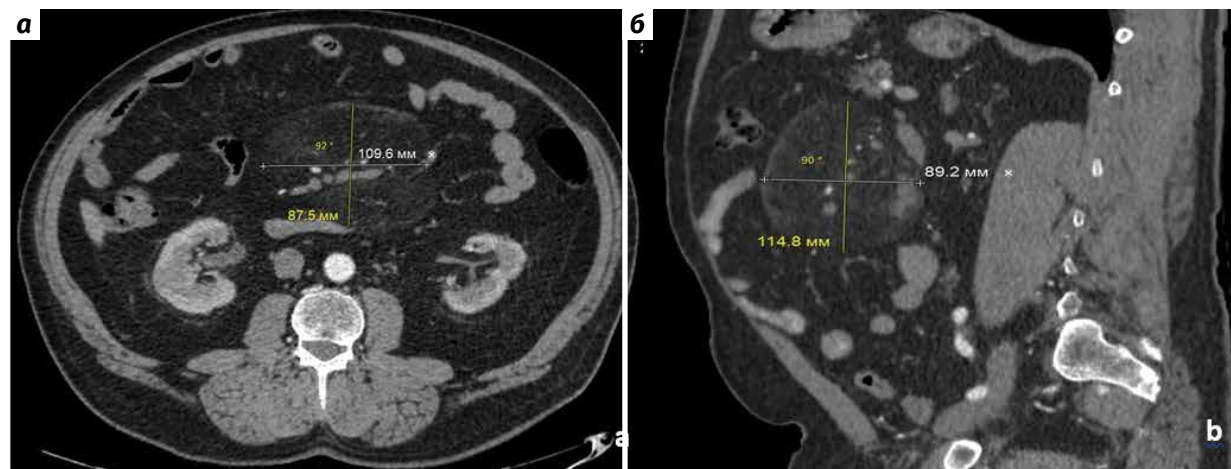


Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза: а – аксиальная проекция; б – сагиттальная. Отмечается диффузное повышение плотности жировой клетчатки корня брыжейки

Fig. 2. Computed tomography of the abdominal cavity and pelvic organs: а – axial projection; б – sagittal. A diffuse increase in the density of the fatty tissue of the mesenteric root is noted

тастатическом РМП. В данной роли перспективными являются препараты с совершенно иным механизмом действия, основанным на длительном иммунном ответе. При назначении комбинации атезолизумаба с ХТ в 1-й линии медиана ОВ составляет 16 мес [5]. При назначении ингибитора PD-1 (исследование с пембролизумабом) во 2-й линии лечения после ХТ уже

при прогрессировании медиана ОВ составляет всего 14 мес [6]. При монотерапии ингибиторами чек-пойнтов (атезолизумабом или пембролизумабом) медиана ОВ варьирует от 12 до 18,5 мес [7].

T. Powles и соавт. в исследовании III фазы JAVELIN Bladder 100 оценили ОВ у пациентов с уротеральной карциномой при применении авелумаба в качестве

поддерживающей терапии [8, 9]. В исследовании пациенты в качестве 1-й линии получали 4–6 циклов ХТ на основе платины в случае полного или частичного ответа, а также стабилизации заболевания. Пациентов рандомизировали на 2 группы: поддерживающая терапия авелумабом и наилучшая поддерживающая терапия без авелумаба. Временной интервал назначения иммунотерапии составил 4–6 нед. Группы были сопоставимы по возрасту, статусу ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака), локализации первичной опухоли, локализации метастазов, статусу PD-L1. Первичной конечной точкой была оценка ОВ в общей популяции. При анализе высокие показатели ОВ были продемонстрированы в группе авелумаба: медиана 21,4 мес против 14,3 мес (отношение рисков 0,69; 95 %

доверительный интервал 0,56–0,86). Вторая конечная точка исследования — выживаемость без прогрессирования. Она также положительно отличалась в пользу пациентов, получавших авелумаб: медиана 3,7 мес против 2 мес (отношение рисков 0,62; 95 % доверительный интервал 0,52–0,75) [8].

Заключение

Опыт использования препарата авелумаб в качестве поддерживающей терапии у пациентов с метастатическим РМП соответствует данным, опубликованным в мировой литературе. Авелумаб продемонстрировал эффективность применения и способствует стабилизации злокачественного процесса длительное время. Профиль безопасности авелумаба благоприятный и соответствует клиническим исследованиям.

Дополнительная информация / Additional information

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.

Funding source. The authors declare that there was no external funding for the preparation of this publication.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interests. The authors declare that she has no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). А.А. Кельн — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи; Л.А. Бахова — обзор публикаций по теме; А.В. Ратобольских — анализ полученных данных; Е.А. Шмальц — получение данных для анализа.

Authors' contribution. All authors confirm that they meet the international ICMJE criteria for authorship (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, preparation of the article, and have read and approved the final version before publication). A.A. Keln — concept development and study design, article writing; L.A. Bakhova — the review of publications on the subject of the article; A.V. Ratobolskikh — statistical analysis of the data obtained; E.A. Schmaltz — data analysis.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 58/06.1 от 13.03.2026.

Ethics approval. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 58/06.1 dated 13.03.2026.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Consent for publication. Patient signed informed consent for publication of medical data in an anonymized form.

Список литературы / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с. Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
2. Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Гафанов Р.А. и др. Химиоиммунотерапия при уротелиальном раке: параллельная или последовательная? Онкоурология 2021;17(4):124–8. Pavlov A.Yu., Dzidzaria A.G., Gafanov R.A. et al. Chemoimmunotherapy for urothelial cancer: parallel or sequential? Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(4):124–8. (In Russ.).
3. Лыков А.В., Знобищев В.Г., Попов И.Б., Кельн А.А. Клинический случай комплексного лечения метастатического рака мочевого пузыря. Сибирский онкологический журнал 2019;18(6):140–3. Lykov A.V., Znobishchev V.G., Popov I.B., Keln A.A. Clinical case of complex treatment of metastatic bladder cancer. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2019;18(6):140–3. (In Russ.).
4. Гафанов Р.А., Гармаш С.В., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Современные возможности терапии ингибиторами контрольных точек при метастатическом уротелиальном раке. Исследования и практика в медицине 2018;5(1):74–81. Gafanov R.A., Garmash S.V., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Current possibilities of checkpoint inhibitor therapy for metastatic urothelial

- cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine* = Research and Practice in Medicine 2018;5(1):74–81. (In Russ.).
5. Galsky M.D., Ariba J.A.A., Bamias A. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebocontrolled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10236):1547–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0
 6. Fradet Y., Bellmunt J., Vaughn D.J. et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab *versus* paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(6):970–6. DOI: 10.1093/annonc/mdz127
 7. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2
 8. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383(13):1218–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788
 9. Anzhiganova Y., Gridneva Y., Sultanbayev A. et al. Interim results from a real-world ambispective study RAVE-Bladder: avelumab firstline maintenance therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Eur Urol Open Sci* 2023;57(Suppl 1):S314.

Об авторах / Authors' info

* Кельн Артем Александрович, канд. мед. наук;

*Artem A. Keln, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-5071-0604; e-mail: artyom-keln@yandex.ru

Бахова Лилия Адиповна;

Lily A. Bachova;

ORCID: 0000-0002-8918-6264; e-mail: lilya8913@rambler.ru

Ратобольских Анастасия Владимировна;

Anastasya V. Ratobolskikh;

ORCID: 0000-0002-9112-1099; e-mail: kovalik_anastasiy22@rambler.ru

Шмальц Екатерина Александровна;

Ekaterina A. Schmaltz;

ORCID: 0000-0002-9112-1199; e-mail: ek.shmalts@mail.ru

Рукопись получена: 09.01.2026. Рукопись одобрена: 26.01.2026. Опубликовано онлайн: 30.06.2026.

Submitted: 09.01.2026. Accepted: 26.01.2026. Published online: 30.06.2026.

*Автор, ответственный за переписку

*Corresponding author