ZU_2014_Onko_5.qxd 17.12.2014 15:55 Page 55



**Вопросы лечения и реабилитации пациентов с онкологическими заболеваниями мочевыводящих путей в связи с высокой актуальностью и междисциплинарным характером проблемы обсуждались в рамках III съезда сексологов и андрологов Украины, проходившего в г. Киеве.**

# Актуальные аспекты применения иммунотерапии в лечении неинвазивного рака мочевого пузыря

**О последних международных рекомендациях относительно возможностей и рисков применения иммунотерапии в лечении неинвазивного рака мочевого пузыря (РМП), а также собственном клиническом опыте рассказал сотрудник отдела реконструктивной и гериатрической урологии Института урологии НАМН Украины, кандидат медицинских наук Юрий Николаевич Бондаренко.**

Докладчик отметил, что РМП является наиболее распространенным онкологическим заболеванием мочевыводящих путей. Средние показатели заболеваемости (ASR) в мире составляют 10,1 случая на 100 тыс. среди мужчин и 2,5 случая на 100 тыс. среди женщин. РМП является четвертым по распространенности онкологическим заболеванием у мужчин после рака простаты, легких и толстой кишки. Самая высокая выявляемость данной патологии среди населения Украины регистрировалась в г. Киеве и Донецкой области, что свидетельствует о качестве диагностики.

Специфика РМП состоит в высокой частоте его выявления на ранних стадиях. Так, в мире ранняя стадия заболевания (Ta, T1, Cis) диагностируется у 75-85% больных, у остальных 15-25% – стадия мышечной инвазии либо метастатическое поражение лимфатических узлов.

Внутрипузырная терапия назначается для снижения риска рецидива и прогрессирования заболевания при неинвазивной уротелиальной карциноме мочевого пузыря. При этом внутрипузырное лечение используется как для лечения карциномы in situ, так и для профилактики рецидивов и прогрессирования заболевания, а именно: уротелиальной карциномы, поражающей только слизистую (G1-G2, если опухоль мультифокальная и/или рецидивирующая G3); уротелиальной карциномы в lamina propria, когда не поражены мышечные слои мочевого пузыря (T1).

Целый ряд медицинских сообществ сегодня пытаются разработать собственные стандарты для проведения внутрипузырной терапии, в том числе Европейская урологическая ассоциация (EUA), Американская урологическая ассоциация (AUA), Национальная онкологическая сеть США (NCCN), Первый международный консалтинг по опухолям мочевого пузыря (FICBT).

Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC) разработала систему баллов и таблицы риска отдельно для краткосрочного и долгосрочного прогнозирования рецидивирования и прогрессирования у каждого конкретного больного, учитывающие количество опухолей, размер новообразования, частоту предшествующего рецидива, Т-критерий, наличие сопутствующей Cis, уровень дифференцировки опухоли.

Для внутрипузырной терапии РМП используется целый ряд препаратов как химио-, так и иммунотерапевтических. Если говорить об иммунотерапии, украинским специалистам хорошо известен препарат Уро-БЦЖ. Докладчик подчеркнул, что выбор между химиотерапией и иммунотерапией в значительной степени зависит от риска, касающегося рецидива или прогрессирования, который необходимо снизить.

Согласно стандартам EAU 2014 г., пациентам из группы низкого риска показано проведение трансуретральной резекции (ТУР), одна немедленная послеоперационная инстилляция химиопрепарата; дальнейшее лечение не требуется.

Если говорить о больных промежуточного риска, перед специалистами часто возникает вопрос, применять химио- или иммунотерапию. В рекомендациях EAU данной группе больных предлагаются дополнительные инстилляции химиопрепаратов или проведение адъювантной БЦЖ-терапии на период от 1 года (оптимально до 3 лет). В рекомендациях AUA интравезикальные инстилляции БЦЖ рекомендованы с целью профилактики или отсрочки рецидива. В целом поддерживающая БЦЖ-терапия предпочтительна для дополнительного снижения риска рецидивов, если сравнивать с результатами только терапии индукции. Больным рекомендован 6-недельный курс индукции, далее по 3 еженедельных инстилляции в 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес.

Согласно стандартам EAU (рекомендации 2014 г.) для пациентов высокого риска лечение должно включать проведение полной ТУР папиллярных опухолей с последующей немедленной послеоперационной инстилляцией химиопрепарата, и далее рекомендуется проведение повторной ТУР через 4-6 нед. Адъювантная интравезикальная БЦЖ-терапия (в полной дозе) рекомендуется в следующем режиме: 6 еженедельных инстилляций индукции и далее – поддерживающая терапия в течение 1-3 лет. В качестве альтернативы предложена радикальная цистэктомия с деривацией мочи.

Ю.Н. Бондаренко отметил, что Уро-БЦЖ стимулирует иммунную систему и собственно противоопухолевую активность, однако полностью механизм его влияния не изучен. Препарат действует как неспецифический иммуностимулятор, причем механизм этого эффекта не сводится к одному фактору. Известно, что препарат оказывает стимулирующее действие на селезенку, повышает ее макрофагоцитную функцию; инстилляция Уро-БЦЖ стимулирует увеличение количества гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов (что указывает на местную активацию иммунной системы), повышает концентрацию цитокинов IL1, IL2, IL6 и TNF.

БЦЖ-терапия может быть связана с рядом местных и системных побочных реакций. Среди наиболее распространенных – дискомфорт и боль при мочеиспускании, дизурия, частое мочеиспускание, цистит и воспалительная реакция, макроскопическая гематурия в период до 24 ч после инстилляции. К системным побочным эффектам относят повышение температуры, милиарную пневмонию, грануломатозный гепатит, органическую дисфункцию, синдром Рейтера. По собственным данным докладчика, в группе пролеченных Уро-БЦЖ у 85 пациентов наблюдались незначительные побочные эффекты, наиболее распространенными из них были: дизурия не более суток (у 70 больных), общая слабость, недомогание (14 пациентов) и гематурия (7 больных). Также отмечены единичные случаи длительной дизурии, повышения температуры тела выше 38°С, орхоэпидидимита и пневмонии.

С целью профилактики побочных эффектов важны тщательный сбор информации о пациенте перед началом лечения, проведение первой инстилляции не ранее чем через 2 нед после ТУР, нетравматическая катетеризация, а также обеспечение физического покоя после инстилляции. Из лекарственных препаратов с целью профилактики применяются спазмолитики и нестероидные противовоспалительные средства.

Относительно применения БЦЖ-терапии при РМП накоплена убедительная доказательная база. Так, Sylvester и соавт. (2002) провели метаанализ 24 исследований, в рамках которого проанализированы данные 2658 пациентов, получавших БЦЖ-терапию и 2205 пациентов, которым проведены только ТУР или химиотерапия (контрольная группа). По данным исследования, при медиане наблюдения 2,5 года прогрессирование отмечено у 13,8% пациентов в группе контроля и у 9,8% больных, получавших БЦЖ-терапию (p=0,001). В группе БЦЖ-терапии отмечено достоверное снижение риска прогрессирования заболевания на 27%.

В исследовании SWOG (Lamm et al., 2000) с участием 550 больных с ранними стадиями заболевания (Ta, T1, Cis) после индукционной терапии в течение 6 нед больные были рандомизированы на две группы: первая получала поддерживающую БЦЖ-терапию после ТУР в течение 36 мес, вторая (контрольная) группа не получала поддерживающей терапии. При наблюдении в течение 5 лет, безрецидивная выживаемость в исследуемой группе составила 76,8 против 35,7 мес в группе контроля. Также отмечено влияние БЦЖ-терапии на выживаемость пациентов: пятилетняя выживаемость в исследуемой группе составила 83% против 78% в группе контроля.

В рамках 17-летнего наблюдения (Nordic Cis study) проведен анализ эффективности однолетней поддерживающей БЦЖ-монотерапии по сравнению с альтернативным лечением митомицином С и БЦЖ у 304 пациентов. Анализ показал, что монотерапия БЦЖ была эффективнее в профилактике рецидива, чем альтернативная терапия с применением митомицина. Риск рецидива в группе БЦЖ через 5, 10 и 15 лет был соответственно 45,5, 47,5 и 49,0% в отличие от 56,1, 58,7 и 60,4% во второй группе (p=0,05). После 15 лет наблюдения риск прогрессирования составлял 24,3% в группе БЦЖ и 29,0% во второй группе (p=0,28).

### Клинический пример

Докладчик привел конкретный клинический пример, делясь своим опытом. Пациент 67 лет поступил с жалобами на дизурию и периодическую примесь крови в моче. Болел на протяжении 3 лет, за этот период ему 7 раз проводили ТУР опухолей мочевого пузыря, а также курсы внутрипузырной химиотерапии растворами митомицина и доксорубицина. При осмотре в мочевом пузыре обнаружены множественные папиллярные образования от 0,3 до 1,5 см в диаметре (более 20 опухолей). Назначена ТУР, патогистологический диагноз: папиллярный уротелиальный рак мочевого пузыря, прорастает lamina propria pT1, G2. Пациент отнесен к группе высокого риска прогрессирования, в связи с этим ему предложены цистэктомия и цистоилеопластика. После категорического отказа от хирургического лечения больному назначен курс инстилляций Уро-БЦЖ. При контрольной цистоскопии через 3 мес обнаружены две опухоли по 0,5 см в диаметре. Выполнена ТУР опухолей, продолжена терапия Уро-БЦЖ. Последующие контрольные обследования не выявили рецидива опухоли на протяжении более 3 лет.

**Доказательные данные свидетельствуют, что эффективность БЦЖ-терапии выше в группе пациентов с промежуточным риском по сравнению с больными из группы высокого риска. Монотерапия БЦЖ эффективнее терапии митомицином в профилактике рецидива рака. Внутрипузырная терапия БЦЖ превосходит внутрипузырное лечение эпирубицином не только по времени до первого рецидива, но и по времени развития отдаленных метастазов, общей и болезньспецифической выживаемости. Эффективность и безопасность терапии БЦЖ может быть повышена за счет тщательного отбора и подготовки пациентов.**

*Подготовила* ***Катерина Котенко***