

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-209-211



Для цитирования: Консультационный совет по комбинированной иммунохимиотерапии уротелиального рака. Онкоурология 2020;16(3):209–11.

For citation: Advisory Council on combined immunochemotherapy for urothelial cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3): 209–11. (In Russ.).

Консультационный совет по комбинированной иммунохимиотерапии уротелиального рака

Москва, 7 июля 2020 г.

7 июля 2020 г. состоялось заседание консультационного совета, посвященное новому комбинированному иммунохимиотерапевтическому подходу в 1-й линии терапии пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком.

Уротелиальный рак ежегодно занимает значимые места в структуре заболеваемости среди злокачественных опухолей мочеполовой системы, чаще всего поражая мочевой пузырь (~90 %) и значительно реже — верхние мочевыводящие пути и уретру [1]. Примерно у трети пациентов на момент обращения за медицинской помощью выявляются распространенные формы заболевания, требующие проведения системной терапии в составе комбинированного лечения или в самостоятельном режиме.

Традиционный подход к лечению неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного уротелиального рака — применение химиотерапии, основанной на цисплатине, обеспечивающей частоту объективных ответов (ЧОО) 46–50 % при медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) 7,4 мес и медиане общей выживаемости (ОВ) 15 мес [2, 3]. Пациенты с противопоказаниями к цисплатину, составляющие около 50 % всей популяции больных, являются кандидатами для назначения режимов, основанных на карбоплатине, обладающих меньшей эффективностью (ЧОО 30–41 %, медиана ВБП 4–6 мес, медиана ОВ 8–9 мес) и схожими профилями токсичности (гематологическая токсичность III–IV степеней тяжести 47–63 %) [3].

Другой подход, официально получивший разрешение для использования у пациентов с распространенным уротелиальным раком в России в 2018 г., — иммунотерапия. Иммунотерапия на основе ингибиторов контрольных точек (PD-L1/PD-1) зарекомендовала

себя в качестве эффективной опции 1-й линии терапии у больных распространенным уротелиальным раком с противопоказаниями к цисплатину или к любой платиносодержащей терапии, в качестве 2-й линии терапии, а также у пациентов, у которых развилось прогрессирование в течение 12 мес после неoadъювантной или адъювантной терапии. Атезолизумаб, ингибитор PD-L1, реактивирующий противоопухолевый иммунный ответ, является первым ингибитором контрольных точек, который был зарегистрирован в России для лечения пациентов с распространенным уротелиальным раком.

В настоящее время стремительно растет число клинических данных о том, что комбинирование иммунотерапии с традиционной химиотерапией может иметь высокую эффективность при лечении широкого спектра онкологических патологий. Например, комбинация атезолизумаба с бевацизумабом и химиотерапией, изучавшаяся в исследовании IMpower150, продемонстрировала высокую эффективность в терапии метастатического неплоскоклеточного рака легкого, существенно увеличивая периоды ВБП и ОВ таких пациентов [4]. В качестве нового стандарта терапии тройного негативного рака молочной железы зарекомендовала себя комбинация атезолизумаба с наб-паклитакселом, продемонстрировавшая высокую эффективность на фоне приемлемого профиля токсичности у пациентов с данным заболеванием [5]. В терапии метастатического рака головы и шеи новой эффективной опцией стала комбинация ингибитора

PD-1 пембролизумаба с химиотерапией, изучавшаяся в исследовании KEYNOTE-048 и также показавшая заметное увеличение клинической эффективности на фоне приемлемого профиля токсичности такой схемы [6]. Также комбинированный подход, сочетающий атезолизумаб и бевацизумаб, продемонстрировал значительные преимущества в показателях ВБП и ОВ при лечении гепатоцеллюлярной карциномы по сравнению с традиционным подходом с применением сорафениба [7]. Для 1-й линии терапии пациентов с распространенным уротелиальным раком долгое время не появлялось новых возможностей, а традиционная платиносодержащая химиотерапия оставалась единственным стандартом лечения. В исследовании IMvigor130 впервые был изучен комбинированный иммунохимиотерапевтический подход у пациентов с уротелиальным раком.

В рамках многоцентрового рандомизированного исследования III фазы 1213 ранее не леченных пациентов в возрасте 18 лет и старше с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком были рандомизированы в 3 группы: атезолизумаб + химиотерапия на основе платины (группа А), атезолизумаб в монотерапии (группа В), плацебо + химиотерапия на основе платины (группа С). Комбинированными первичными конечными точками явились ВБП и ОВ по оценке исследователя (группа А в сравнении с группой С в ИТТ-популяции) и ОВ (группа В в сравнении с группой С в ИТТ-популяции). Ключевыми вторичными конечными точками эффективности стали ЧОО и длительность ответа, ВБП и ОВ по оценке исследователя (группа В в сравнении с группой С; подгруппа PD-L1 IC2/3).

В группе А комбинированный иммунохимиотерапевтический подход позволил добиться увеличения показателей ВБП (8,2 мес против 6,3 мес) и ОВ (16,0 мес против 13,4 мес) по сравнению с группой сравнения, однако данные по ОВ на момент анализа были незрелыми. ЧОО и длительность ответа также были выше в группе комбинированного подхода по сравнению с традиционной платиносодержащей химиотерапией (47 % против 44 %; 8,5 мес против 7,6 мес соответственно). Нежелательные явления III–IV степеней тяжести наблюдались у 81 % пациентов группы А и у стольких же больных группы С, что демонстрирует отсутствие добавленной токсичности при использовании комбинированного подхода [8]. Данные по благоприятному профилю безопасности атезолизумаба в исследовании IMvigor130 хорошо согласуются с результатами предыдущих исследований этого ингибитора PD-L1.

Согласно данным метаанализа 125 клинических исследований, включившего 20128 пациентов, применение ингибиторов PD-1 было связано с более высокой частотой НЯ III степени тяжести и более по сравнению с терапией ингибиторами PD-L1 [9].

На настоящий момент IMvigor130 — единственное успешное исследование, в котором изучался комбинированный режим терапии пациентов с уротелиальным раком с применением ингибиторов контрольных точек иммунитета, а также первое исследование, включившее как пациентов с возможностью лечения цисплатином, так и больных, которым цисплатин противопоказан. Таким образом, результаты исследования IMvigor130 показали, что добавление атезолизумаба к химиотерапии на основе платины ассоциировано со статистически достоверным увеличением ВБП, тенденцией к увеличению ОВ, увеличенной частоте полных ответов на фоне сохранения приемлемого профиля безопасности комбинированной схемы [8].

По-видимому, внушающие оптимизм результаты IMvigor130 могут уже сейчас оказать существенное влияние на существующую парадигму лечения пациентов с местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком в реальной клинической практике, дополнив арсенал врача новой эффективной опцией лечения — комбинированной иммунохимиотерапией.

В связи с вышеупомянутым участники консультационного совета экспертов считают целесообразным:

- Включить в клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации применение комбинированной схемы атезолизумаб + платиносодержащая химиотерапия для пациентов в 1-й линии терапии распространенного уротелиального рака.
- После регистрации новой комбинации на территории России (август 2020 г.) назначать в 1-й линии комбинацию атезолизумаба с платиносодержащей химиотерапией всем пациентам, не имеющим противопоказаний к применению цисплатина или карбоплатина и не имеющим аутоиммунных заболеваний.
- У пациентов с уротелиальным раком развигать онкоиммунологические подходы, которые уже доказали свое преимущество у пациентов в 1-й и 2-й линиях терапии.
- Руководствоваться мультидисциплинарным подходом в терапии пациентов с уротелиальным раком, принимая решения на основе строгих данных доказательной медицины и учитывая индивидуальные параметры каждого пациента.

Участники совета экспертов:

д.м.н. Б.Я. Алексеев, д.м.н. В.А. Атдугев, д.м.н. С.А. Варламов, д.м.н. М.И. Волкова, к.м.н. Р.А. Гафанов,
д.м.н. Л.Г. Жукова, д.м.н. П.А. Карнаух, д.м.н. В.Б. Матвеев, к.м.н. Д.Г. Прохоров

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer, v.4. 2019.
2. von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.757.
3. De Santi M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30(2):191–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3571.
4. Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F. et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288–301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948.
5. Schmid P., Adams S., Rugo H.S. et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2108–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615.
6. Burtneß B., Harrington K.J., Greil R. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy *versus* cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.
7. Finn R.S., Qin S., Ikeda M. et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894–905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.
8. Galsky M.D., Ariba J.A., Bamias A. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10236):1547–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0.
9. Wang Y., Zhou S., Yang F. et al. Treatment related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.