

Химиоиммуноterapia при уротелиальном раке: параллельная или последовательная?

А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, Р.А. Гафанов, И.И. Халиль, А.Р. Вашурин

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

Достижения иммуноонкологии в терапии распространенного уротелиального рака перевернули существующие представления о перспективах лечения данной патологии. Успехи применения ингибиторов контрольных точек иммунитета при распространенном уротелиальном раке привели к вопросу, повысит ли добавление иммунотерапии к стандартной химиотерапии 1-й линии эффективность проводимого лечения. В настоящем обзоре представлены данные исследований, посвященных комбинации химиотерапии и иммунотерапии при уротелиальном раке. Текущие и запланированные клинические исследования должны помочь определить оптимальную комбинацию и последовательность назначения иммуноонкологических и химиотерапевтических препаратов, а также эффективность и безопасность данного подхода при уротелиальном раке.

Ключевые слова: уротелиальный рак, химиоиммунотерапия, ингибитор контрольных точек иммунитета

Для цитирования: Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Гафанов Р.А. и др. Химиоиммуноterapia при уротелиальном раке: параллельная или последовательная? Онкоурология 2021;17(4):124–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-124-128.

Chemoimmunotherapy in urothelial cancer: concurrent or sequential?

A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzariya, R.A. Gafanov, I.I. Khalil', A.R. Vashurin

Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Rustem Ayratovich Gafanov docgra@mail.ru

Advances in immuno-oncology in the treatment of metastatic urothelial cancer have overturned current perspectives on the treatment of this type of tumor. The success of using Immune checkpoint inhibitors in metastatic urothelial cancer raised the question of effectiveness of immunotherapy added to standard first-line chemotherapy. This review presents data coming from actual studies examining chemotherapy and immunotherapy in urothelial cancer, or a combination of these methods. Ongoing and planned clinical studies should help identify the optimal sequencing, feasibility of combination, and best duration of treatment with checkpoint inhibitors in urothelial cancer.

Key words: urothelial cancer, immunochemotherapy, immune checkpoint inhibitor

For citation: Pavlov A.Yu., Dzidzariya A.G., Gafanov R.A. et al. Chemoimmunotherapy in urothelial cancer: concurrent or sequential? Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(4):124–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-124-128.

В журнале Lancet Oncology были представлены результаты исследования III фазы KEYNOTE-361, в котором пациенты с местно-распространенным нерезектабельным или метастатическим уротелиальным раком были рандомизированы в группы комбинации пембролизумаба (ингибитор PD-1) с традиционной химиотерапией, монотерапии пембролизумабом и химиотерапии в целях сравнения эффективности и безопасности данных подходов [1]. Дизайн этого исследования аналогичен дизайну другого рандомизированного исследова-

ния III фазы IMvigor130, в котором оценивалась эффективность комбинации платиносодержащей химиотерапии с препаратом атезолизумаб (ингибитор PD-L1) по сравнению с химиотерапией и монотерапией атезолизумабом [2]. В обоих исследованиях в руке А ингибитор контрольных точек иммунитета назначался с 1-го курса химиотерапии и далее после завершения 4–6 курсов химиотерапии в качестве монотерапии до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Несмотря на то что в исследовании

KEYNOTE-361 не получено статистически значимых различий в показателях общей выживаемости (медиана 17,0 мес против 14,3 мес; отношение рисков (ОР) 0,76; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,72–1,02) и выживаемости без прогрессирования (медиана 8,3 мес против 7,1 мес; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,65–0,93) между группами сравнения, по данным промежуточного анализа результатов исследования IMvigor130 достигнуто статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования при одновременном назначении атезолизумаба с химиотерапией по схеме гемцитабин и препарат платины по сравнению с группой химиотерапии и плацебо (медиана 8,2 мес против 6,3 мес; ОР 0,82; 95 % ДИ 0,70–0,96), а также клинически значимое увеличение общей выживаемости (медиана 16,1 мес против 13,4 мес; ОР 0,84; 95 % ДИ 0,71–1,00) [2]. Потенциальные причины расхождения в результатах между 2 исследованиями включают различия в характеристиках пациентов, нюансах статистического анализа, медианах времени наблюдения, количестве событий, доле пациентов в контрольной группе химиотерапии, получивших последующую терапию анти-PD-(L)1 (которая была выше в исследовании KEYNOTE-361 (48 %), чем в исследовании IMvigor130 (20 %)), и других последующих методах лечения.

Особое внимание стоит обратить на данные, представленные Американской ассоциацией по изучению рака (American Association for Cancer Research, AACR) в 2021 г. Было показано значительное преимущество комбинированного химиоиммунотерапевтического подхода в группе пациентов, у которых использовалась комбинация атезолизумаба с цисплатинсодержащей химиотерапией. Общая выживаемость в группе комбинации цисплатина и гемцитабина с атезолизумабом по сравнению с таковой в группе цисплатина и гемцитабина без PD-L1-ингибитора составила 21,6 мес против 14,6 мес (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,54–0,98), риск смерти снизился на 27 % [3]. Дополнительно оценивалась общая выживаемость пациентов в зависимости от объективного ответа, наблюдаемого в первые 18 нед лечения. Так, в подгруппе пациентов без прогрессирования заболевания на фоне индукционной терапии, получивших комбинацию цисплатина и гемцитабина с препаратом атезолизумаб, медиана общей выживаемости достигла рекордного значения – 28,2 мес по сравнению с 19,9 мес в подгруппе цисплатина и гемцитабина (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,35–1,03), риск смерти снизился на 40 % [4]. В подгруппе пациентов, которые уже в рамках индукционной терапии имели прогрессирование заболевания, результаты оказались ожидаемо более низкими, однако добавление атезолизумаба в начале лечения обеспечило увеличение общей выживаемости у таких пациентов практически втрое: медиана общей выживаемости составила 6,6 мес против 2,5 мес (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,28–0,96). С учетом того что число

пациентов, у которых не получен ответ на индукционную терапию, может достигать 20–30 %, это очень важный результат, свидетельствующий в пользу комбинированной химиоиммунотерапии с применением атезолизумаба. Также следует отметить, что добавление атезолизумаба к стандартной платиносодержащей химиотерапии не увеличивало токсичность данной схемы: частота нежелательных явлений III–IV степеней тяжести была сходной в обеих группах (81 %), а качество жизни пациентов группы комбинированной химиотерапии с применением атезолизумаба оказалось даже выше по сравнению с таковой в группе химиотерапии [2–4].

Не решен вопрос о популяции пациентов, которым противопоказано применение цисплатина. В исследовании KEYNOTE-361 пациенты, не получавшие цисплатин, имели одинаковую общую выживаемость при использовании карбоплатина совместно с гемцитабином по сравнению с пембролизумабом, независимо от статуса PD-L1 (медиана 12,3 мес (95 % ДИ 10,0–15,5) против 14,6 мес (95 % ДИ 10,2–17,9); ОР 0,83; 95 % ДИ 0,65–1,06). В рамках схожего по дизайну исследования IMvigor130 в рукаве монотерапии (B) были представлены следующие результаты: пациенты с высокой экспрессией PD-L1, с противопоказаниями к назначению цисплатина имели более длительную общую выживаемость при терапии атезолизумабом, чем при химиотерапии по схеме гемцитабин + карбоплатин (медиана 18,6 мес против 10,0 мес; ОР 0,60; 95 % ДИ 0,36–1,01) [1, 2, 5].

Значительным пробелом является исследование III фазы, в котором сравнивалась бы химиотерапия на основе платины с последующим поддерживающим лечением препаратом авелумаб и терапия пембролизумабом или атезолизумабом у пациентов, имеющих противопоказания к применению цисплатина, с опухолями с высокой экспрессией PD-L1 (с возможной стратификацией на основе мутационной нагрузки опухоли). Однако такое исследование вряд ли будет проведено, пока обсуждается роль пембролизумаба или атезолизумаба как терапии 1-й линии при наличии противопоказаний к проведению цисплатинсодержащей терапии.

Помимо данных исследования IMvigor130, представляющих комбинированную химиоиммунотерапию как новый эффективный и безопасный способ лечения распространенного уротелиального рака в 1-й линии, стоит также обратить внимание на результаты исследования III фазы JAVELIN Bladder 100, в котором оценивался подход с применением авелумаба в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ответом на индукционную химиотерапию [6]. В этом исследовании пациенты с уротелиальным раком, у которых получен ответ или зарегистрирована стабилизация заболевания на фоне индукционной химиотерапии на основе препаратов платины, были рандомизированы на 2 группы: поддерживающая терапия авелумабом и оптимальная поддерживающая терапия без авелумаба.

Отмечены более высокие показатели общей выживаемости (медиана 21,4 мес против 14,3 мес; ОР 0,69; 95 % ДИ 0,56–0,86) и выживаемости без прогрессирования (медиана 3,7 мес против 2,0 мес; ОР 0,62; 95 % ДИ 0,52–0,75) на фоне поддерживающей терапии препаратом авелумаб в общей популяции, что привело к одобрению данного показания в нескольких странах. Однако результаты такого подхода не подтверждены данными малых исследований поддерживающей терапии другими ингибиторами контрольных точек иммунитета, например пембролизумабом, по сравнению с плацебо, которые показали увеличение выживаемости без прогрессирования, но не общей выживаемости. Также продемонстрировано, что эффективность поддерживающей терапии зависит от числа курсов индукционной химиотерапии: общая выживаемость заметно ниже у пациентов, получивших 4–5 курсов платиносодержащей химиотерапии, по сравнению с теми, кто получил 6 курсов (19,9 мес против 24,0 мес) [7]. Высокая токсичность платиносодержащей химиотерапии в данном контексте является ограничивающим фактором для эффективности иммунных препаратов в поддерживающем режиме. Помимо этого, в подгруппе пациентов, у которых наблюдался полный ответ на проводимую химиотерапию, при анализе общей выживаемости кривые практически не различались (в группах поддерживающей терапии авелумабом и сравнения медиана общей выживаемости не достигнута (20,8 мес—не достигнута и 18,5 мес—не достигнута соответственно); ОР 0,81; 95 % ДИ 0,47–1,38). Это поднимает вопрос о необходимости поддерживающей терапии у таких пациентов, на который должен ответить последующий анализ результатов данного исследования.

В целом эти исследования поднимают сложный вопрос, за счет каких механизмов поддерживающая иммунотерапия увеличивает общую выживаемость пациентов с распространенным уротелиальным раком. Полученные данные интересны в сравнении с результатами аналогичных исследований при других типах опухолей. Например, при метастатическом немелкоклеточном раке легкого, при котором комбинированная химиоиммунотерапия показывает лучшие результаты, чем поддерживающая терапия.

Прямых объяснений этому нет, но можно выдвинуть несколько гипотез. Во-первых, химиотерапия на основе платины сама по себе обладает клинически значимой активностью при прогрессирующем уротелиальном раке, причем частота ответа колеблется в пределах 40–60 % в отличие от частоты ответа 20–40 % при метастатическом немелкоклеточном раке легкого, что, возможно, повышает порог выявления аддитивных или синергических эффектов. Во-вторых, данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что пациенты с базальным молекулярным подтипом могут

иметь более лучший ответ на терапию анти-PD-(L)1, чем пациенты с другими подтипами [8]. По другим источникам предполагается, что эта подгруппа пациентов также может иметь более лучший ответ на химиотерапию [9]. В дополнительных исследованиях показано, что мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК связаны с воздействием химиотерапии на основе платины и препаратов анти-PD-(L)1. Кроме этого, в исследовании 2021 г., оценивающем потенциальные прогностические факторы у пациентов, получающих анти-PD-(L)1 как препарат 1-й линии, выявлены аналогичные прогностические факторы с теми, которые были определены в период химиотерапии [10]. Таким образом, может наблюдаться существенное совпадение клинических и молекулярных биомаркеров у пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком, у которых получен ответ на химиотерапию на основе платины и анти-PD-(L)1.

Другой потенциальной теорией, поддерживающей синергию химиотерапии и ингибиторов анти-PD-(L)1, является теория высвобождения опухолевых антигенов на фоне проводимой химиотерапии, инициирующего активацию последующего противоопухолевого иммунного ответа за счет распознавания опухолевых клеток [11]. Однако с учетом дизайна исследования авелумаба, в котором существовал так называемый период отмывки (4–10 нед без терапии после ответа на индукционную химиотерапию), данная теория может представляться сомнительной и свидетельствовать скорее в пользу комбинированной схемы, при которой назначение платиносодержащей химиотерапии и ингибитора анти-PD-(L)1 происходит одновременно, о чем представлены соответствующие данные в литературе [12]. Наконец, в последних исследованиях эффективность карбоплатина в сочетании с гемцитабином, по-видимому, выше, чем в предшествующих исследованиях, что свидетельствует о том, что исходные характеристики, отбор пациентов и демографические данные могут влиять на результат. Проводимые на текущий момент испытания CheckMate 901 (NCT03036098), NILE (NCT03682068) и EV-302 (NCT04223856) помогут в дальнейшем оценить эффективность применения препаратов 1-й линии при прогрессирующем уротелиальном раке, сравнивая различные комбинации с химиотерапией.

В настоящее время концепция лечения прогрессирующего уротелиального рака находится на пороге еще одного серьезного изменения. Результаты CheckMate 274 (адьювантная терапия ниволумабом в сравнении с плацебо при резецированном мышечно-инвазивном уротелиальном раке высокого риска) могут привести к одобрению ниволумаба в качестве адьювантной терапии [13]. Также проводятся испытания III периоперационной фазы с оценкой агентов анти-PD-(L)1, в ходе многих из них проводится апробация неоадьювантной конкурентной химиоиммунотерапии.

Таким образом, на основании перспективных данных исследований IMvigor130 и JAVELIN Bladder 100 можно заключить, что как комбинированная химиоиммунотерапия с препаратом атезолизумаб, так и поддерживающая терапия с препаратом авелумаб являются новыми эффективными подходами для лечения

пациентов с распространенным уротелиальным раком, уже одобренными к применению на территории России. Выделение новых предиктивных факторов ответа на иммунотерапию поможет определить тех пациентов, которые получают наибольшую выгоду от применения того или иного подхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Powles T., Csösz T., Özgüroğlu M. et al. 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;22(7):931–45. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00152-2.
2. Galsky M.D., Ariba J.Á.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.
3. Galsky M.D., Ariba J.Á.A., Grande E. et al. Atezolizumab + platinum/gemcitabine *vs* placebo + platinum/gemcitabine in patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated overall survival from the randomized phase III study IMvigor130. *AACR Annual Meeting* 2021;81(13). DOI: 10.1158/1538-7445.AM2021-CT042.
4. Grande E., Bamias A., Galsky M.D., Kikuchi E. Overall survival (OS) by response during “induction” from the global, randomized Phase III IMvigor130 study of atezolizumab (atezo) + platinum/gemcitabine (plt/gem) *vs* placebo + plt/gem in patients (pts) with previously untreated metastatic urothelial carcinoma (mUC). *AACR Annual Meeting* 2021. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2021-CT187.
5. Davis I.D., Galsky M.D., del Muro X.G. et al. Updated overall survival (OS) analysis of atezolizumab (atezo) monotherapy *vs* chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC) in IMvigor130. *AACR Annual Meeting* 2021;81(13). DOI: 10.1158/1538-7445.AM2021-CT040.
6. 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.
7. Loriot Y., Durán M.Á.C., Powles T., Sridhar S.S. Avelumab (Ave) first-line (1L) maintenance plus best supportive care (BSC) *versus* BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 subgroup analysis based on duration and cycles of 1L chemotherapy. *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):438. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.438.
8. Seiler R., Ashab H.A.D., Erho N. et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017;72(4):544–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.030.
9. Khaki A.R., Li A., Diamantopoulos L.N. et al. A new prognostic model in patients with advanced urothelial carcinoma treated with first-line immune checkpoint inhibitors. *Eur Urol Oncol* 2021;4(3):464–72. DOI: 10.1016/j.euo.2020.12.006.
10. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.
11. Emens L.A., Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res* 2015;3(5):436–43. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0064.
12. Bailly C., Thuru X., Quesnel B. Combined cytotoxic chemotherapy and immunotherapy of cancer: modern times. *NAR Cancer* 2020;2(1):zcaa002. DOI: 10.1093/narcan/zcaa002.
13. Bajorin D.F., Witjes J.A., Gschwend J., Schenker M. First results from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab *vs* placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC). *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):391. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.391.

Издательский дом
«АБВ-пресс»

Вклад авторов

А.Ю. Павлов: разработка дизайна статьи;

А.Г. Дзидзария: получение данных для анализа;

Р.А. Гафанов: анализ полученных данных;

И.И. Халиль: обзор литературы по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А.Р. Вашурин: обзор литературы по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.Yu. Pavlov: developing the article design;

A.G. Dzidzariya: obtaining data for analysis;

R.A. Gafanov: analysis of the obtained data;

I.I. Khalil': reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

A.R. Vashurin: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Павлов / A.Yu. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>
А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzariya: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>
Р.А. Гафанов / R.A. Gafanov: <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>
И.И. Халиль / I.I. Khalil': <https://orcid.org/0000-0002-8848-7815>
А.Р. Вашурин / A.R. Vashurin: <https://orcid.org/0000-0002-8436-7226>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.



**Издательский дом
«АБВ-пресс»**

Статья поступила: 13.11.2021. Принята к публикации: 09.12.2021.
Article submitted: 13.11.2021. Accepted for publication: 09.12.2021.