

Эффективность авелумаба в терапии онкоурологических заболеваний

Результаты регистрационных исследований и собственный опыт

И.М. Шевчук^{1,2}, К.М. Ньюшко^{1,2}, Б.Я. Алексеев^{2,3}

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Ирина Мусаевна Шевчук imshevchuk@mail.ru

Введение. В исследовании JAVELIN Bladder 100 поддерживающая терапия авелумабом в комбинации с наилучшей поддерживающей терапией в 1-й линии терапии значительно увеличивала (на 9,2 мес) общую выживаемость по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией у пациентов с местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком, у которых заболевание не прогрессировало после 1-й линии химиотерапии на основе препаратов платины: 29,7 мес против 20,5 мес соответственно. Результаты исследования привели к включению авелумаба в международные рекомендации в качестве стандарта терапии с наивысшей категорией доказательности. Комбинированная терапия авелумабом + акситинибом у пациентов с ранее не леченным метастатическим почечно-клеточным раком продемонстрировала лучшие показатели выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов по сравнению с сунитинибом во всех группах риска по критериям IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium). Авелумаб + акситиниб – одна из опций иммуноонкологической терапии, доказавшая эффективность по выживаемости без прогрессирования и частоте объективных ответов.

Цель исследования – оценить эффективность авелумаба в терапии онкоурологических заболеваний в условиях рутинной клинической практики.

Материалы и методы. В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала НМИЦ радиологии поддерживающую терапию авелумабом получили 12 пациентов с местно-распространенным неоперабельным и метастатическим уротелиальным раком, у которых заболевание не прогрессировало после индукционной химиотерапии препаратами платины в комбинации с гемцитабином в 1-й линии. Медиана периода наблюдения составила 10 мес. Первичными конечными точками стали общая выживаемость от начала поддерживающей терапии авелумабом и безопасность.

Комбинированную терапию авелумабом + акситинибом получили 18 пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Медиана периода наблюдения составила 9 (3–16) мес. Оценивали общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования, частоту ответа и безопасность комбинации в общей популяции и по группам прогноза по IMDC.

Результаты. Уротелиальный рак. При медиане наблюдения 10 мес на момент среза данных (март 2023 г.) общая выживаемость составила 100 %, выживаемость без прогрессирования – 66,7 % (среди пациентов, получивших более 3 введений, – 100 %). Выживаемость без прогрессирования была выше у пациентов с опухолями нижних мочевыводящих путей по сравнению с верхними (72,5 % против 60 %), полным ответом на индукционную химиотерапию препаратами платины по сравнению с частичным ответом или стабилизацией (100 % против 66,7 %) и наличием метастазов только в лимфатических узлах против висцеральных и костных метастазов (100 % против 66,7 %). Нежелательные явления были зарегистрированы у 4 (66,7 %) пациентов.

Почечно-клеточный рак. Среди 18 пациентов, получивших авелумаб + акситиниб, полный ответ отмечен у 2 (11,1 %) больных, частичный ответ – у 6 (33,3 %), стабилизация заболевания – у 9 (50 %), прогрессирование заболевания – у 1 (5,6 %). Ответ на терапию получен у больных во всех группах прогноза, при метастазах в легких больших размеров (>5 см), мягких тканях, лимфатических узлах и костях – уже через 3 мес лечения. Общая выживаемость за данный период наблюдения составила 100 %, выживаемость без прогрессирования – 96,4 ± 11,2 %. Нежелательные явления отмечены у 8 (44,4 %) пациентов, при этом у 6 (75 %) из них они были I–II степеней выраженности и не требовали коррекции режимов введения препаратов и редукции дозы акситиниба.

Заключение. Поддерживающая терапия авелумабом в 1-й линии – стандарт лечения пациентов с местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком, заболевание которых не прогрессировало на фоне химиотерапии на основе препаратов платины в 1-й линии. Проведение поддерживающей терапии обеспечивает преимущество в показателях общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования независимо от выбора платинового агента (цисплатина или карбоплатина), ответа на химиотерапию на основе препаратов платины, количества циклов химиотерапии, локализации и распространенности опухоли.

Собственный опыт НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина подтверждает результаты JAVELIN Bladder 100 касательно эффективности поддерживающей терапии авелумабом в условиях рутинной клинической практики. Комбинированная лекарственная терапия с применением авелумаба и акситиниба у больных метастатическим почечно-клеточным раком является эффективным и безопасным методом лечения, позволяет получить быстрый объективный ответ и обладает хорошей переносимостью у пациентов независимо от группы прогноза и локализации метастазов. Эффективность и благоприятный профиль безопасности комбинации авелумаб + акситиниб были доказаны в условиях рутинной клинической практики.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, комбинированная терапия, авелумаб, акситиниб, уротелиальный рак, почечно-клеточный рак, эффективность

Для цитирования: Шевчук И.М., Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я. Эффективность авелумаба в терапии онкоурологических заболеваний. Результаты регистрационных исследований и собственный опыт. Онкоурология 2023;19(1):169–77. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-169-177

Efficacy of avelumab in the treatment of oncurological malignances. Results of registration studies and own experience

I.M. Shevchuk^{1,2}, K.M. Nyushko^{1,2}, B.Ya. Alekseev^{2,3}

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

³National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Irina Musaevna Shevchuk imshevchuk@mail.ru

Background. In the JAVELIN Bladder 100 trial, 1st line maintenance with avelumab in combination with best supportive care significantly increased (9.2 months) overall survival compared to best supportive care in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without progression after 1st line platinum-based chemotherapy: 29.7 months versus 20.5 months, respectively. Trial results led to inclusion of avelumab into the international guidelines as a standard of care with the highest level of evidence. Combined therapy with avelumab + axitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma showed higher progression-free survival and objective response rate compared to sunitinib in all IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium) groups. Avelumab + axitinib is one of the immuno-oncology combinations with proven effectiveness for progression-free survival and objective response rate.

Aim. To evaluate the effectiveness of avelumab in treatment of oncological urological diseases in routine clinical practice.

Materials and methods. At the N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiology Center, 12 patients with locally advanced inoperable and metastatic urothelial cancer without progression after 1st line platinum-based chemotherapy in combination with gemcitabine received maintenance avelumab therapy. Median follow-up was 10 months. Primary endpoints were overall survival from the start of avelumab maintenance therapy and safety.

Combined therapy with avelumab + axitinib was administered in 18 patients with metastatic renal cell carcinoma. Median follow-up was 9 (3–16) months. Overall survival, progression-free survival, response rate and safety in the overall population and according to IMDC groups were evaluated.

Results. At data cut-off (March 2023) with median follow-up of 10 months, overall survival was 100 %, progression-free survival was 66.7 % (among patients who received more than 3 infusions – 100 %). Progression-free survival was higher in patients with tumors of the lower urinary tract compared to upper (72.5 % versus 60 %), complete response to induction platinum-based chemotherapy compared to partial response and stable disease (100 % versus 66.7 %) and presence of metastases in the lymph nodes only compared to visceral and bone metastases (100 % versus 66.7 %). Adverse events were observed in 4 (66.7 %) patients.

Among 18 patients who received avelumab + axitinib, complete response was observed in 2 (11.1 %) patients, partial response in 6 (33.3 %) patients, stable disease in 9 (50 %) patients, disease progression in 1 (5.6 %) patient. Response to therapy was observed in patients of all prognosis groups; for large (>5 cm) metastases in the lungs, soft tissues, lymph nodes and bones response was observed 3 months after treatment start. Overall survival for this follow-up dura-

tion was 100 %, progression-free survival was 96.4 ± 11.2 %. Adverse events were observed in 8 (44.4 %) patients, and in 6 (75 %) of them they were grade I–II and did not require infusion regimen correction or axitinib dose reduction.

Conclusion. Avelumab maintenance therapy in the 1st line is the standard of care for patients with locally advanced and metastatic urothelial cancer without disease progression during 1st line platinum-based chemotherapy. Maintenance therapy allows to achieve better overall survival and progression-free survival irrespective of the choice of platinum regimen (cisplatin or carboplatin), response to platinum-based chemotherapy, number of chemotherapy cycles, tumor localization and advancement.

Experience of the N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology confirms results of the JAVELIN Bladder 100 trial on the effectiveness of avelumab maintenance therapy in routine clinical practice.

Combination drug therapy with avelumab and axitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma is an effective and safe treatment method which allows to achieve fast objective response and has good tolerability in patients irrespective of IMDC group or metastasis location. Effectiveness and favorable safety profile of avelumab + axitinib combination were proven in the context of routine clinical practice.

Keywords: maintenance therapy, combination therapy, avelumab, axitinib, urothelial cancer, renal cell carcinoma, effectiveness

For citation: Shevchuk I.M., Nyushko K.M., Alekseev B.Ya. Efficacy of avelumab in the treatment of oncurological malignancies. Results of registration studies and own experience. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(1):169–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-169-177

Новая точка оценки эффективности в терапии уротелиального рака. Обновленные результаты регистрационного исследования JAVELIN Bladder 100

Уротелиальный рак представляет собой группу опухолей эпителия мочеиспускательного канала, мочевого пузыря, мочеточников, чашечно-лоханочной системы почки. Около 90 % случаев уротелиального рака приходится на долю неоплазии мочевого пузыря. Рак мочевого пузыря занимает 12-е место в структуре общей онкологической заболеваемости в России, мужчины болеют чаще. Ежегодно выявляют более 15 тыс. случаев рака мочевого пузыря [1].

Результаты 5-летней выживаемости в случае локализованного опухолевого процесса значительно превосходят таковые при местно-распространенном и диссеминированном раке: 69,6; 39 и 7,7 % соответственно [2, 3].

Согласно российским и международным клиническим рекомендациям, комбинированная химиотерапия (ХТ) на основе препаратов платины в 1-й линии — стандарт лечения больных метастатическим и местно-распространенным неоперабельным уротелиальным раком. Однако показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) остаются неудовлетворительными и не превышают 7–9 и 14–15 мес соответственно [4–8]. Даже при использовании во 2-й линии лекарственного лечения при прогрессировании после ХТ на основе препаратов платины ингибиторов PD-1 и PD-L1 ОВ не превышает 18 мес [9–11].

Из препаратов платины наиболее эффективным является цисплатин. При проведении ХТ с включением цисплатина показатели ВБП и ОВ превышают аналогичные при назначении схем с карбоплатином [6,

12]. В то же время хорошо известны противопоказания к цисплатину, которые ограничивают возможности его применения в клинической практике: снижение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин), статус по шкале ECOG >1, тугоухость или периферическая нейропатия >II степени, сердечная недостаточность III–IV класса по классификации NYHA (The New York Heart Association) [13–15]. Пациентам, не подходящим для терапии цисплатином, может быть назначен карбоплатин [15]. Критериями для назначения карбоплатина являются статус по шкале ECOG 2 или СКФ 30–60 мл/мин. Пациенты не подходят для какой-либо ХТ на основе препаратов платины в случае ECOG >2, СКФ <30 мл/мин или комбинации факторов ECOG 2 и СКФ <60 мл/мин. Пациенты с множественными сопутствующими заболеваниями также могут не быть кандидатами на ХТ препаратами платины [16]. При этом около 90 % пациентов могут получать полихимиотерапию (ПХТ) на основе препаратов платины в 1-й линии [15].

Рекомендованная длительность 1-й линии платино-содержащей ХТ — от 4 до 6 циклов. Длительность терапии зависит от ее переносимости и ответа опухоли на препараты платины. Если у пациента после 4 циклов ХТ реализуется объективный ответ, целесообразны проведение еще 2 циклов и далее перевод на авелумаб. Если по завершении 4 циклов ХТ у пациента регистрируется стабилизация заболевания по критериям RECIST 1.1, то без проведения дополнительных 2 циклов ХТ пациента следует переводить на поддерживающую терапию авелумабом в зависимости от ответа и переносимости [13, 14].

Максимальная длительность 1-й линии платино-содержащей ХТ обычно не превышает 6 курсов лечения [13, 14].

Применение препаратов платины в 1-й линии терапии уротелиального рака позволяет достигать контроля над заболеванием у 65–75 % пациентов.

Больным, у которых не отмечено прогрессирование при ПХТ на основе препаратов платины (цисплатина или карбоплатина) в 1-й линии лечения, рекомендовано проведение поддерживающей терапии авелумабом до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Данная стратегия имеет наивысшую категорию убедительности доказательств [13, 14, 17].

Основанием для рекомендации поддерживающей терапии после достижения контроля над заболеванием на фоне использования платиносодержащей ХТ стали опубликованные в 2020 г. результаты исследования III фазы JAVELIN Bladder 100. В исследовании изучалась эффективность применения ингибитора PD-L1 авелумаба у пациентов с местно-распространенным неоперабельным или метастатическим уротелиальным раком без признаков прогрессирования заболевания на момент окончания 4–6 курсов платиносодержащей ПХТ (цисплатин/гемцитабин или карбоплатин/гемцитабин) в 1-й линии. В исследовании пациенты были рандомизированы на 2 группы: поддерживающая терапия авелумабом с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) либо только НПТ [18].

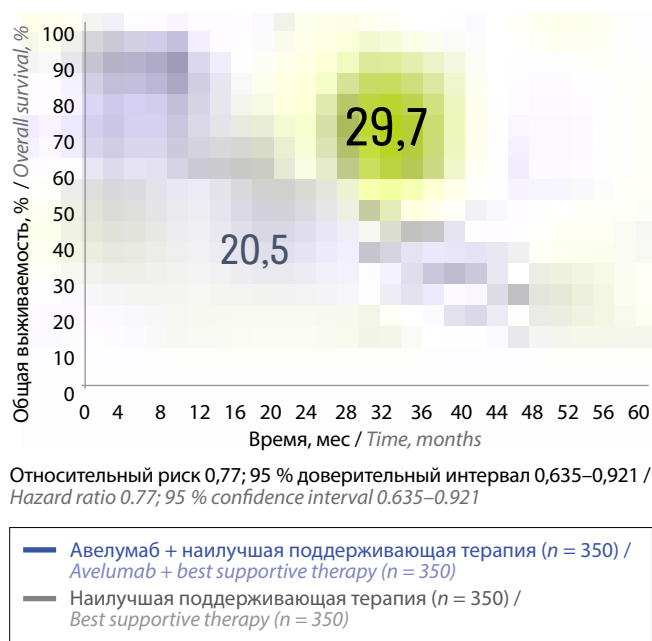
Первичной конечной точкой явилась ОВ, оцениваемая среди всех включенных пациентов и среди пациентов с положительной экспрессией PD-L1. Вторичными конечными точками были ВБП, частота объективных ответов (ЧОО), безопасность и переносимость. Все конечные точки оценивались от момента рандомизации пациентов в группы.

В общей популяции при медиане наблюдения 38 мес ОВ составила 23,8 мес в группе авелумаб + НПТ и 15,0 мес в группе НПТ (относительный риск (ОР) 0,76; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,631–0,915; $p = 0,0036$). Среди пациентов с PD-L1⁺-опухолями медиана ОВ составила 30,9 мес в группе авелумаб + НПТ и 18,5 мес в группе НПТ (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,521–0,901; $p = 0,0064$). ОВ была выше в случае применения авелумаба в 1-й линии, несмотря на то что большая часть пациентов в группе НПТ получали последующую терапию (авелумаб + НПТ – 52,9 %; НПТ – 72,0 %), особенно ингибиторами PD-1/PD-L1 – 11,4 % против 53,1 % [19].

Медиана ВБП в группе авелумаб + НПТ в общей популяции больных в 2,5 раза превышала ВБП в группе НПТ и составила 5,5 и 2,1 мес (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,457–0,645; $p < 0,001$), а в PD-L1⁺-популяции – 7,5 и 2,8 мес соответственно (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,360–0,588; $p < 0,001$). При этом каждый 5-й пациент оставался без признаков прогрессирования заболевания в течение 2 лет при применении поддерживающей терапии (23,4 % против 7,1 %) [19], а каждый 3-й пациент

(118/350) получал авелумаб более 1 года (медиана ОВ не достигнута (95 % ДИ 50,9–не достигнуто), медиана ВБП – 26,7 мес (95 % ДИ 19,4–32,2)) [20].

На конгрессе ASCO GU 2023 были представлены обновленные данные JAVELIN Bladder 100. Поддерживающая терапия авелумабом обеспечивала преимущество в показателях ОВ на 9,2 мес: в общей популяции медиана ОВ от начала ХТ на основе препаратов платины 1-й линии составила 29,7 мес (95 % ДИ 25,2–34,0) в группе авелумаб + НПТ и 20,5 мес (95 % ДИ 19,0–23,5) в группе НПТ. Снижение риска смерти составило 23 % (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,635–0,921) (см. рисунок) [21].



Общая выживаемость в общей популяции пациентов от начала 1-й линии химиотерапии препаратами платины
Overall survival in the total patient population from the start of platinum-based chemotherapy

При этом авелумаб обеспечивал преимущество в показателях ОВ в подгруппах больных, получавших ХТ по схемам цисплатин + гемцитабин и карбоплатин + гемцитабин (см. таблицу).

В подгруппе пациентов, получавших цисплатин ($n = 389$), медиана ОВ от начала 1-й линии терапии препаратами платины составила 31 мес (95 % ДИ 24,9–37,1) в группе авелумаб + НПТ и 23 мес (95 % ДИ 19,2–30,9) в группе НПТ. Среди пациентов, получавших карбоплатин ($n = 269$), медиана ОВ – 25,8 мес (95 % ДИ 22,8–33,3) в группе авелумаб + НПТ и 17,6 мес (95 % ДИ 14,8–21,3) в группе НПТ. Снижение риска смерти составило 21 % в подгруппе пациентов, получавших цисплатин + гемцитабин, и 31 % в подгруппе пациентов, получавших карбоплатин + гемцитабин [21].

Профиль безопасности авелумаба оставался благоприятным. Серьезные связанные с лечением нежелательные

Общая выживаемость пациентов от начала 1-й линии химиотерапии препаратами платины и от начала поддерживающей терапии авелумабом в подгруппах, получавших цисплатин + гемцитабин и карбоплатин + гемцитабин

Overall survival from the start of platinum-based chemotherapy and from the start of avelumab maintenance therapy in subgroups receiving cisplatin + gemcitabine and carboplatin + gemcitabine

Показатель Characteristic	Цисплатин + гемцитабин в 1-й линии → авелумаб (n = 389) 1 st line cisplatin + gemcitabine → avelumab (n = 389)		Карбоплатин + гемцитабин в 1-й линии → авелумаб (n = 269) 1 st line carboplatin + gemcitabine → avelumab (n = 269)	
	Авелумаб + НПТ (n = 183) Avelumab + BSC (n = 183)	НПТ (n = 206) BSC (n = 206)	Авелумаб + НПТ (n = 147) Avelumab + BSC (n = 147)	НПТ (n = 122) BSC (n = 122)
Медиана общей выживаемости от начала химиотерапии препаратами платины (95 % доверительный интервал), мес Median overall survival from the start of platinum-based chemotherapy (95 % confidence interval), months	31,0 (24,9–37,1)	23,0 (19,2–30,9)	25,8 (22,8–33,3)	17,6 (14,8–21,3)
Относительный риск (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,79 (0,613–1,024)		0,69 (0,514–0,920)	
Медиана общей выживаемости от начала терапии авелумабом (95 % доверительный интервал), мес Median overall survival from the start of avelumab therapy (95 % confidence interval), months	25,1 (19,3–30,9)	17,5 (13,7–24,2)	20,8 (17,9–28,7)	13,0 (9,4–16,1)
Относительный риск (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,78 (0,607–1,008)		0,70 (0,523–0,929)	

Примечание. НПТ — наилучшая поддерживающая терапия.

Note. BSC — best supportive care.

явления (НЯ) регистрировались у 5,1 % пациентов в группе авелумаб + НПТ. НЯ, приведшие к отмене терапии, наблюдались у 11 % пациентов. Иммуноопосредованные НЯ были выявлены у 29,4 % пациентов, получавших авелумаб, ≥III степени — у 7 % [19, 21].

Результаты реальной клинической практики, подтверждающие эффективность поддерживающей терапии авелумабом

В крупное проспективное исследование поддерживающей терапии авелумабом во Франции AVENANCE были включены 593 пациента с уротелиальным раком, у 91 % из которых определялись отдаленные метастазы. Среди пациентов с наиболее прогностически неблагоприятными висцеральными метастазами авелумаб продемонстрировал эффективность, сопоставимую с результатами клинического исследования. Так, при медиане наблюдения 15,2 мес медиана ОВ составила 20,7 мес (95 % ДИ 17,1–не достигнуто), медиана ВБП — 5,7 мес (95 % ДИ 5,3–7,0). Стоит отметить, что 60 % пациентов получили карбоплатинсодержащую ХТ [22].

В итальянском исследовании READY (n = 464) при длительности наблюдения 14,8 мес медиана ОВ не была достигнута, 12-месячная ОВ составила 69,2 % (95 % ДИ 64,8–73,7 %). Медиана ВБП составила 8,1 мес (95 % ДИ 6,1–10,4), 12-месячная ВБП — 44,3 % (95 %

ДИ 39,5–49,1 %). У 33 (7,1 %) пациентов во время лечения развились НЯ III или IV степени тяжести по любой причине [23].

Опыт НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина

В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиале НМИЦ радиологии поддерживающую терапию авелумабом получили 12 пациентов с местно-распространенным неоперабельным и метастатическим уротелиальным раком. Медиана периода наблюдения составила 10 мес.

На момент среза данных (март 2023 г.) ОВ составила 100 %, ВБП — 66,7 % (среди пациентов, получивших более 3 введений авелумаба, — 100 %). Следует отметить, что прогрессирование заболевания на фоне применения авелумаба зарегистрировано только у 2 пациентов. Двое пациентов прекратили получать авелумаб вследствие иммуноопосредованного гепатита III степени, диагностированного у одного больного после 1-го введения авелумаба, у другого — после 3-го. При контрольном обследовании через 3 мес у этих пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания. Результаты лечения пациентов без признаков прогрессирования заболевания на фоне платиносодержащей ПХТ демонстрируют сходную тенденцию с регистрационным исследованием: ВБП выше у пациентов с диагнозом рак

мочевого пузыря по сравнению с пациентами с неоплазией верхних мочевых путей (72,5 % против 60 %), в случае полного ответа на фоне предшествующей ХТ по сравнению с частичным ответом или стабилизацией (100 % против 66,7 %) и наличия метастазов только в лимфатических узлах против висцеральных и костных метастазов (100 % против 66,7 %).

У 4 (66,7 %) пациентов были зарегистрированы НЯ. У 2 пациентов лечение пришлось отменить вследствие развития иммуноопосредованного гепатита III степени. У 1 из этих пациентов НЯ зарегистрировано после 1 введения авелумаба. Следует отметить, что его сопутствующая патология — хронический вирусный гепатит С умеренной активности, в патогенезе которого ведущая роль принадлежит аутоиммунным процессам. Остальные пациенты (66,7 %) продолжают получать авелумаб при сохраняющемся условии контроля за болезнью.

Клинический случай

Больному В., 67 лет, 29.05.2018 была выполнена позадилоная радикальная простатэктомия. Результат гистологического исследования: в обеих долях предстательной железы определяется рост ацинарной аденокарциномы, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3).

При контрольном обследовании в декабре 2020 г. на фоне ремиссии рака предстательной железы диагностировано объемное образование мочевого пузыря. По месту жительства 15.12.2020 пациенту выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря. Гистологическое заключение: папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности.

При контрольной цистоскопии в марте 2021 г. был выявлен рецидив заболевания, выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря с внутрипузырным введением гемцитабина. Гистологическое заключение: уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности.

Пациенту в мае 2021 г. выполнена двусторонняя чрескожная пункционная нефростомия по поводу двусторонней уретеропиелокаликозктазии.

По данным магнитно-резонансной томографии (от 16.07.2021) выявлены продолженный рост опухоли мочевого пузыря с врастанием в прямую кишку (подтверждено при гистологическом исследовании биоптата прямой кишки при ректороманоскопии), метастазы в регионарных лимфатических узлах (до 2,5 см).

Больной обратился в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина.

С 03.08.2021 по 07.01.2022 пациенту было проведено 6 курсов ПХТ по схеме гемцитабин 1000 мг/м² (2000 мг) в 1, 8 и 15-й дни + цисплатин 70 мг/м² в 1-й день с эффектом полной регрессии.

Левый нефростомический дренаж удален 18.11.2021. Справа наблюдалась облитерация мочеточника на уровне интрамурального отдела.

С 02.03.2022 по настоящее время больной получает иммунотерапию препаратом авелумаб в дозе 800 мг 1 раз в 14 дней внутривенно капельно.

Пациенту 22.04.2022 была выполнена цистоскопия, антеградная уретероскопия, эндоскопическое формирование устья правого мочеточника, установка внутреннего мочеточникового стента справа.

При контрольном обследовании в марте 2023 г. признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

Таким образом, ВБП с момента диагностирования местно-распространенного неоперабельного опухолевого процесса составила 20 мес, ОВ с момента установления диагноза — 26 мес.

На фоне лечения у пациента были зарегистрированы инфузионная реакция I степени (в течение 2 введений) и гриппоподобный синдром II степени (после 1-го введения), которые купированы применением нестероидных противовоспалительных средств.

Выводы

Поддерживающая терапия авелумабом в 1-й линии — стандарт лечения пациентов с местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком, у которых заболевание не прогрессировало на фоне ХТ на основе препаратов платины в 1-й линии.

Поддерживающая терапия авелумабом в 1-й линии обеспечивает преимущество в показателях ОВ и ВБП независимо от выбора платинового агента (цисплатина или карбоплатина).

Применение иммуноонкологических препаратов во 2-й линии терапии не позволяет добиться таких же показателей эффективности, как назначение иммуноонкологической терапии (авелумаба) сразу после индукционной ХТ препаратами платины в 1-й линии.

Данные реальной клинической практики подтверждают результаты JAVELIN Bladder 100 по эффективности поддерживающей терапии авелумабом.

Авелумаб + акситиниб в терапии метастатического почечно-клеточного рака: незамедлительный ответ при минимальной токсичности. Результаты регистрационного исследования JAVELIN Renal 101

В структуре онкологических заболеваний почечно-клеточный рак занимает 10-е место [1], в России ежегодно регистрируют более 22 тыс. новых случаев рака почки. Стандартом терапии метастатического почечно-клеточного рака является применение комбинированных режимов лекарственного лечения, в том числе комбинаций на основе иммуноонкологических препаратов и тирозинкиназных ингибиторов независимо от группы прогноза по критериям IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium). Согласно современным рекомендациям при выборе терапии у больных метастатическим почечно-клеточным раком следует учитывать прогностическую группу в соответ-

ствии с критериями IMDC, проведенное ранее лечение, распространенность онкологического заболевания, соматический статус, гистологическую структуру опухоли и локализацию метастазов [13, 14, 24]. В России в настоящее время зарегистрировано 5 комбинаций иммуноонкологических препаратов и тирозинкиназных ингибиторов: 4 комбинации из иммуноонкологических препаратов + тирозинкиназных ингибиторов (авелумаб + акситиниб, пембролизумаб + акситиниб, ниволумаб + кабозантиниб, пембролизумаб + леватиниб); 1 комбинация из 2 иммуноонкологических препаратов (ниволумаб + ипилиму-маб) [25–30]. Непрямое сравнение показало, что комбинации обладают сопоставимой эффективностью, однако с точки зрения безопасности и частоты развития побочных эффектов комбинация авелумаб + акситиниб имеет наиболее благоприятный профиль переносимости.

Комбинацию авелумаб + акситиниб изучали в исследовании JAVELIN Renal 101, в которое включали пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, рандомизированных в 2 рукава: больные экспериментальной группы получали комбинацию авелумаб (10 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед) + акситиниб (5 мг перорально 2 раза в день), пациенты контрольной группы – терапию препаратом сунитиниб (50 мг перорально 1 раз в день 4 нед, далее 2-недельный перерыв) [31]. Первичными конечными точками явились ОВ и ВБП в когорте пациентов с повышенным уровнем экспрессии лиганда PD-L1. Вторичными конечными точками были ОВ и ВБП в общей популяции пациентов, ЧОО и безопасность. Терапию проводили до прогрессирования или развития явлений непереносимой токсичности.

В настоящий момент ОВ не достигнута, однако медиана ВБП оказалась значимо выше в группе авелумаб + акситиниб как в PD-L1⁺-популяции (13,8 мес против 7,0 мес; ОР 0,62; ДИ 95 % 0,490–0,777; $p < 0,0001$), так и в общей популяции пациентов (13,9 мес против 8,5 мес; ОР 0,67; ДИ 95 % 0,568–0,785; $p < 0,0001$). ЧОО также была в 2 раза выше в группе авелумаб + акситиниб, чем в группе сунитиниба (52,5 % против 27,3 %). Серьезные НЯ >III степени тяжести были отмечены у 56,7 % больных, иммуноопосредованные НЯ любой степени – у 38,2 %, >III степени – у 9 %. Частота применения высоких доз глюкокортикостероидов составила всего 11 %, что в 2–3 раза ниже, чем продемонстрировано в клинических исследованиях других комбинаций. Кроме этого, комбинация авелумаб + акситиниб обладала наименьшей гепатотоксичностью [31].

Результаты реальной клинической практики, подтверждающие эффективность терапии комбинацией авелумаб + акситиниб

На конгрессе ASCO GU 2023 были представлены результаты проспективного исследования (Велико-

британия) комбинации авелумаб + акситиниб при медиане периода наблюдения >2 лет. В гетерогенной популяции (превалировали пациенты группы промежуточного/плохого прогноза по критериям IMDC) медиана ОВ пока не достигнута, 2-летняя ОВ составила 60 %, медиана ВБП – 9,1 мес (95 % ДИ 7,9–13,4), 2-летняя ВБП – 31 %, ЧОО – 59 %. Таким образом, данные оказались сопоставимы с результатами исследования JAVELIN Renal 101 [32].

Опыт НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина

В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина комбинированную терапию авелумабом + акситинибом получили 18 пациентов: 6 (33,3 %) – непосредственно в условиях института, 12 (66,7 %) – в регионах России под наблюдением сотрудников института при тесном взаимодействии с лечащими врачами по месту проведения данной терапии. Благоприятный прогноз отмечен у 1 (5,6 %) пациента, промежуточный – у 10 (55,5 %), неблагоприятный – у 7 (38,9 %). Медиана периода наблюдения составила 9 (3–16) мес.

За период наблюдения прогрессирование заболевания отмечено только у 1 (5,6 %) пациента подгруппы неблагоприятного прогноза через 12 мес с момента начала терапии, данному больному рекомендовано проведение последующей терапии препаратом кабозантиниб. У 9 (50 %) больных зарегистрирована стабилизация заболевания. Полный ответ зафиксирован у 2 (11,1 %) больных, частичный ответ – у 6 (33,3 %). Следует отметить, что ответ получен у больных всех групп прогноза, при метастазах в легких больших размеров (>5 см), мягких тканях, лимфатических узлах и костях уже через 3 мес терапии. ОВ за данный период наблюдения составила 100 %, ВБП – $96,4 \pm 11,2$ %.

Нежелательные явления отмечены у 8 (44,4 %) пациентов, при этом у 6 (75 %) из них они были I–II степеней выраженности и не требовали коррекции режимов введения препаратов и редукции дозы акситиниба. Среди наиболее часто наблюдаемых НЯ I–II степеней на фоне терапии авелумабом и акситинибом были гипотиреоз I–II степеней – у 4 (22,2 %) больных, артериальная гипертензия – у 2 (11,1 %). У 2 (11,1 %) больных отмечены НЯ III степени выраженности. Из них у 1 (5,6 %) – гепатит, ассоциированный с приемом акситиниба, в связи с чем после 2-недельного перерыва в использовании таргетного агента и проведенной корректирующей терапии гепатопротекторами проведена редукция дозы акситиниба до 2 мг 2 раза в сутки, далее комбинированная терапия была продолжена. Отмены авелумаба за это время не потребовалось. Аутоиммунный тиреоидит

III степени отмечен у 1 (5,6 %) больного. У данного пациента терапия была отложена на 1 мес, назначено лечение дексаметазоном, L-тироксинам, далее терапия авелумабом и акситинибом с применением стандартных доз препаратов возобновлена на фоне продолжающегося лечения дексаметазоном и L-тироксинам. Токсичности IV–V степеней выраженности не зафиксировано. Следует отметить, что в целом комбинация авелумаба и акситиниба обладает удовлетворительной переносимостью, отмены терапии из-за развития НЯ не потребовалось ни у одного больного.

Выводы

Комбинированная лекарственная терапия с применением авелумаба и акситиниба у больных метастатическим почечно-клеточным раком является эффективным и безопасным методом лечения, позволяет получить быстрый объективный ответ и обладает хорошей переносимостью у пациентов независимо от группы прогноза и локализации метастазов.

Эффективность и безопасность комбинации авелумаб + акситиниб были доказаны в условиях рутинной клинической практики, при этом новых сигналов безопасности не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Ger-tsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(3s2):589–606. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-32 Gladkov O.A., Zukov R.A., Matveev V.B. et al. Practical recommendations for the drug treatment of bladder cancer. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2022;12(3s2):589–606. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-32
3. SEER Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>.
4. 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
5. Dogliotti L., Carteni G., Siena S. et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. Eur Urol 2007 Jul;52(1):134–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.12.029
6. De Santis 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
7. Bajorin D.F., Dodd P.M., Mazumdar M. et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 1999;17(10):3173–81. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.10.3173
8. Dreicer R., Manola J., Roth B.J. et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. Cancer 2004;100(8):1639–45. DOI: 10.1002/cncr.20123
9. Galsky M.D., Chen G.J., Oh W.K. et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol 2012;23(2):406–10. DOI: 10.1093/annonc/mdr156
10. 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
11. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2018;391(10122):748–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X
12. Von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18(17):3068–77. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068
13. NCCN. Clinical Guidelines. Bladder cancer. 3.2022. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
14. Powles T., Bellmunt J., Comperat E. et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022;33(3):244–58. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.11.012
15. Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for CISplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 2011; 29(17):2432–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.84331
16. De Santis 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 “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: phase II – results of EORTC study 30986. J Clin Oncol 2009;27(33):5634–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4924
17. EAU Guidelines. Available at: <https://uroweb.org/guidelines>.
18. 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
19. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): long-term follow-up results from the JAVELIN Bladder 100 trial. J Clin Oncol 2022;40(6_suppl):487. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.487
20. Aragon-Ching J.B., Grivas P., Liorot Y. et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): results from patients with ≥12 mo of treatment in JAVELIN Bladder 100. Ann Oncol 2022;33(suppl 7):S1343. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.1838

21. Sridhar S. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): long-term follow-up from the JAVELIN Bladder 100 trial in subgroups defined by 1L chemotherapy regimen and analysis of overall survival (OS) from start of 1L chemotherapy. *J Clin Oncol* 2023;41(6_suppl):508. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.508
22. Barthélémy P. Full analysis from AVENANCE: a real-world study of avelumab first-line (1L) maintenance treatment in patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (aUC). *J Clin Oncol* 2023;41(6_suppl):471. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.471
23. Antonuzzo L., Maruzzo M., De Giorgi U. et al. READY: real-world data from an Italian compassionate use program of avelumab first-line maintenance treatment for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2023;41(6_suppl):469. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.469
24. Клинические рекомендации Минздрава России. Доступно по: cr.minzdrav.gov.ru. Ministry of Health of Russia Clinical Guidelines. Available at: cr.minzdrav.gov.ru. (In Russ.).
25. Инструкция по применению медицинского препарата Бавенцио®. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Bavencio® instructions for use. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. (In Russ.).
26. Инструкция по применению медицинского препарата Инлита®. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Inlyta® instructions for use. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. (In Russ.).
27. Инструкция по применению медицинского препарата Китруда®. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Keytruda® instructions for use. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. (In Russ.).
28. Инструкция по применению медицинского препарата Опдиво®. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Opdivo® instructions for use. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. (In Russ.).
29. Инструкция по применению медицинского препарата Ленвима®. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Lenvima® instructions for use. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. (In Russ.).
30. Инструкция по применению медицинского препарата Кабометикс®. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Cabometyx® instructions for use. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. (In Russ.).
31. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047
32. Nathan P. A UK real-world observational study of avelumab + axitinib (A + Ax) in advanced renal cell carcinoma (aRCC): 24-month interim results. *J Clin Oncol* 2023;41(6_suppl):631. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.631

Вклад авторов

И.М. Шевчук, К.М. Ньюшко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, проведение клинического исследования;
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

I.M. Shevchuk, K.M. Nyushko: reviewing of publications of the article's theme, article writing, conducting a clinical trial;
B.Ya. Alekseev: developing the research design, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>
К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 21.03.2023. Принята к публикации: 10.04.2023.

Article submitted: 21.03.2023. Accepted for publication: 10.04.2023.