

Москва, 14 ноября 2016 г.

Резолюция по итогам Совета экспертов по иммунотерапии распространенного рака мочевого пузыря

I. Современные подходы терапии распространенного рака мочевого пузыря

Согласно статистическим данным МНИОИ им. П.А. Герцена рак мочевого пузыря (РМП) занимает 9-е место (4,4 %) в структуре онкологической заболеваемости в России на 2015 г. (7-е место в структуре мужской онкологической заболеваемости) [1]. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2015 г. составил 68,3 на 100 тыс. населения [1]. Прирост заболеваемости РМП среди населения за период с 2004 по 2014 г. был равен 16,7 %, что вывело данную локализацию в 10 самых быстро растущих онкологических заболеваний [2]. Общее число больных с диагнозом РМП, находящихся на учете в 2015 г., составило 99 837 [1]. В структуре смертности населения данное заболевание также занимает 9-е место (2,2 %), в 2014 г. от него умерли 6221 человек [2]. Сложно переоценить медицинскую и социальную значимость проблемы РМП.

Приблизительно 10 % пациентов на момент постановки диагноза уже имеют отдаленные метастазы, и у 30 % больных мышечно-инвазивным РМП развивается рецидив заболевания (местный рецидив и/или отдаленные метастазы) после радикального лечения [1]. До настоящего времени варианты лечения пациентов с этим диагнозом были крайне ограниченными, а прогноз исхода заболевания очень неблагоприятным. Почти 30 лет в мире не регистрировались инновационные препараты для лечения РМП. За это время было одобрено применение только одного препарата, причем не во всех ведущих странах.

РМП относится к химиочувствительным онкологическим заболеваниям. «Золотым стандартом» лечения распространенного РМП считается применение химиотерапии на основе платины (MVAC и GC) [3]. В 1-й линии терапии приоритетными являются комбинации, содержащие цисплатин. Но, согласно статистике, каждому второму пациенту противопоказан такой тип лечения [4, 5]. Критерии, из-за которых больному не может быть назначена терапия с цисплатином, следующие [4]:

- ECOG \geq 2 или индекс Карновского \leq 70 %;
- клиренс креатинина $<$ 60 мл/мин (1 мл/с);
- потеря слуха \geq II степени (СТСАЕ ver 4);
- периферическая нейропатия \geq II степени (СТСАЕ ver 4);
- сердечная недостаточность III класс по NYHA.

У пациентов с данными критериями приходится прибегать к менее эффективным методам терапии — химиотерапии на основе карбоплатина. Во 2-й линии лечения больных распространенным РМП единственным препаратом, который показал свое преимущество в рандомизированном исследовании, до 2015 г. был винфлумин [6].

II. Роль иммунотерапии в лечении рака мочевого пузыря

Онкоиммунология последние 40 лет продолжает быть значимой в лечении РМП. Первое обращение к иммунотерапии в отношении РМП можно отнести к 1976 г., когда Альваро Моралез впервые использовал вакцину бациллы Кальметта—Герена (БЦЖ) для лечения поверхностного РМП [7]. В настоящее время БЦЖ остается «золотым стандартом» лечения мышечно-неинвазивного РМП [3].

Последние 5 лет стали революционными для онкоиммунологии. Произошел прорыв в лечении таких трудно поддающихся терапии опухолей, как меланома, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак и РМП. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования последнего десятилетия утвердили концепцию иммунологического надзора за опухолевым ростом и ясно продемонстрировали, что иммунная система способна распознавать и разрушать клетки возникающих злокачественных опухолей, а также играет значительную роль в онкогенезе, опухолевой прогрессии и ответе на противоопухолевую терапию [8].

В настоящее время разработан ряд моноклональных антител, воздействующих на молекулы, регулирующие иммунный ответ, так называемые «контрольные точки» иммунитета, что приводит к эффективному

противоопухолевому иммунному ответу такие антитела, как CTLA-4, PD-L1, PD-1. Взаимодействие лиганда PD-L1 с рецептором PD-1 играет центральную роль в модуляции активности Т-клеток на периферии (узнавание антигенпрезентирующих клеток и Т-клеток) и в ускользании опухоли от иммунологического надзора (узнавание Т-клетками опухолевых). Антитела к PD-L1 PD-1, блокируя взаимодействие с рецептором PD-1, восстанавливают противоопухолевый иммунный ответ [9].

В мае 2014 г. препарат атезолизумаб (анти-PD-L1-антитело) от Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) получил статус «прорыва в терапии» (breakthrough therapy) для лечения распространенного РМП. На ESMO 2015 на суд научного сообщества были представлены первые данные рандомизированного многоцентрового исследования II фазы IMvigor 210 у когорты предлеченных пациентов. Результаты продемонстрировали полный рентгенологический ответ у 11 % больных с высокой экспрессией PD-L1 (период наблюдения 11,7 мес) [10]. После последнего обновления на ESMO 2016 (период наблюдения 21,0 мес) полный ответ бы достигнут у 14 % у пациентов с высокой экспрессией PD-L1; медиана общей выживаемости (ОВ) – 7,9 мес для всей популяции и 11,9 мес для пациентов с высокой экспрессией PD-L1; медиана длительности ответа не достигнута к 21,0 мес наблюдения [11]. В 2016 г. также были опубликованы данные исследования IMvigor 210 пациентов в 1-й линии терапии распространенного РМП, которые не могут перенести лечение цисплатином. Результаты продемонстрировали значимое улучшение основных параметров по сравнению с историческими данными: полный ответ у всей группы пациентов составил 9 % (13 % у больных с высокой экспрессией PD-L1), медиана ОВ – 15,9 мес, медиана длительности ответа не достигнута к 17,2 мес наблюдения [12]. Профиль переносимости был благоприятным, нежелательные явления III–IV степени наблюдались в 16 % случаев у предлеченных пациентов и в 12 % – у пациентов 1-й линии терапии [11, 12].

18 мая 2016 г. можно считать значимой датой в истории лечения РМП – атезолизумаб был одобрен FDA по результатам исследования II фазы IMvigor 210 для лечения распространенного переходно-клеточно-го РМП.

III. Значение клинических исследований онкоиммунологических препаратов в разрезе формирования новой парадигмы лечения пациентов с раком мочевого пузыря

На сегодняшний день остается много нерешенных вопросов в иммунотерапии РМП: стоит ли прекращать иммунотерапию после достижения полного

рентгенологического ответа, какие пациенты смогут получить максимальный эффект от нее, можно ли повторно возвращаться к анти-PD-L1/PD-1-терапии. На все эти и другие вопросы научному сообществу только предстоит ответить, получая все новые данные клинических исследований и обогащая опыт своей клинической практики. Но уже точно можно сказать, что онкоиммунология, какой она предстала перед научным сообществом сегодня, уже изменила представление о лечении злокачественных опухолей и надолго станет стандартом терапии различных онкологических заболеваний, а РМП становится одной из первых нозологий, где это станет возможным.

IV. Роль диагностики PD-L1 в раке мочевого пузыря

Современные варианты терапии могут быть очень эффективными, однако ответ на лечение варьирует в зависимости от пациента. Для оптимизации эффективности мы должны выделить те опухоли/тех пациентов, которые будут отвечать на лечение. Основная задача современной медицины – персонализировать подход к пациентам. Биомаркеры – инструмент, способный сделать подход к терапии индивидуальным, это индикаторы, которые могут и должны быть использованы для прогнозирования ответа на ту или иную терапию и возможных исходов у отдельных пациентов.

Основной маркер, который сегодня принято изучать при терапии анти-PD-L1/PD-1-препаратами, – иммуногистохимическая диагностика уровня экспрессии PD-L1. Для каждого вида лечения существует свой утвержденный тест для определения PD-L1, что создает трудности как для диагностических служб, так и для клиницистов.

При изучении экспрессии PD-L1 в РМП было выяснено, что повышенная экспрессия (> 1 %) в биоптате опухолевых клеток редко превышает 20 % случаев, тогда как высокая экспрессия в иммунных клетках (ИК), инфильтрирующих опухоль, характерна для данного заболевания, и их процентное содержание приближается к 70 % [13]. Таким образом, определение уровня экспрессии PD-L1 в ИК выглядит обоснованным и рациональным. Проведенные исследования продемонстрировали, что, определяя экспрессию только в ИК, можно потерять не более 1–2 % пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 [13], что успешно достигается с помощью набора SP142.

Несмотря на явный успех и быстрое повсеместное внедрение диагностики PD-L1, остается много вопросов, на которые эксперты не могут дать однозначный ответ: будет ли решающим для назначения онкоиммунологических препаратов определение статуса PD-L1 при РМП, в какой момент должно проводиться определение PD-L1 у пациентов с РМП, насколько жестко тест должен соответствовать препарату? Возможно,

на эти вопросы поможет ответить проект по изучению диагностических наборов SP142, SP262 и 22С3 при РМП, организованный Российским обществом патологоанатомов и Российским обществом клинической онкологии при поддержке компании Рош.

V. Дальнейшее клиническое развитие атезолизумаба в России

На территории России с успехом продолжается ряд клинических исследований атезолизумаба в онкоурологии. Так, в лечении РМП проводятся исследования IMvigor 211 (пациенты 2-й линии терапии распространенного РМП), IMvigor 130 (изучение комбинации атезолизумаба с химиотерапией на основе платины (гемцитабин + карбо/цис у пациентов в 1-й линии терапии распространенного РМП)) и IMvigor 010 (адьювантная терапия мышечно-инвазивного РМП высокого риска). У ранее нелеченых

пациентов с распространенным почечно-клеточным раком изучается комбинация атезолизумаба с бевацизумабом (IMmotion 151). При раке предстательной железы исследуется атезолизумаб в комбинации с энзалутамидом у пациентов с кастрационно-резистентным раком во 2-й линии терапии.

В связи с вышеупомянутым участники Совета экспертов считают целесообразным:

- актуализировать проблему терапии РМП как на федеральном, так и на региональном уровнях;
- развивать онкоиммунологические подходы у больных РМП, которые уже доказали свое преимущество у пациентов в 1-й и 2-й линиях терапии;
- регламентировать взаимоотношение иммунотерапии и диагностики на уровне национальных рекомендаций по лечению РМП;
- руководствоваться мультидисциплинарным подходом к лечению больных РМП.

Эксперты:

д.м.н. Andrea Nacci, проф., д.м.н. Б.Я. Алексеев, проф., д.м.н. Ю.Ю. Андреева, д.м.н. Е.В. Артамонова, проф., д.м.н. В.А. Андруев, д.м.н. М.И. Волкова, к.м.н. Р.А. Гафанов, проф., д.м.н. В.Б. Матвеев, проф., д.м.н. Д.А. Носов, к.м.н. К.М. Нюшко, к.м.н. Д.Г. Прохоров, проф., д.м.н. И.Г. Русаков, к.м.н. И.В. Тимофеев

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. State of oncological care in Russia in 2015. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)]. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 p. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
- Носов Д.А., Болотина Л.В., Воробьев Н.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли 2016;4(2): 338–42. [Nosov D.A., Bolotina L.V., Vorob'ev N.A. et al. Practical recommendations on drug therapy of bladder cancer. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2016;4(2):338–42. (In Russ.)].
- 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.2011.34.8433. PMID: 21555688.
- Necchi A., Sonpavde G., Lo Vullo S. et al. Nomogram-based prediction of overall survival in patients with metastatic urothelial carcinoma receiving first-line platinum-based chemotherapy: retrospective international study of invasive/advanced cancer of the urothelium (RISC). Eur Urol 2016;1–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.09.042. PMID: 27726966.
- Bellmunt J., Théodore C., Demkov T. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2009;27(27):4454–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534. PMID: 19687335.
- Herr H.W., Morales A. History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. J Urol 2008;179(1):53–6.
- Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity 2013;39(1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012. PMID: 23890059.
- Chen D.S., Irving B.A., Hodi F.S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy-inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. Clin Cancer Res 2012;18(24):6580–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1362. PMID: 23087408.
- Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase II trial. Lancet 2016;387(10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4. PMID: 26952546.
- Loriot Y. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): updated OS, safety and biomarkers from the phase II IMvigor210 Study. ESMO 2016.
- Bellmunt J. IMvigor210: updated analyses of first-line atezolizumab in cisplatin-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma. ESMO 2016.
- Rosenberg J., Petrylak D., Abidoye O. et al. Atezolizumab in patients (pts) with locally-advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Results from a pivotal multicenter phase II study (IMvigor 210). Eur J Cancer 2015;51(Suppl 3):S720. DOI: 10.1016/S0959-8049(15)30073-3.