

Иммунотерапия уротелиального рака: реалии и перспективы

М.И. Волкова, Я.В. Гриднева, А.С. Ольшанская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

У больных уротелиальным раком ингибиторы контрольных точек, блокирующие такие звенья пути передачи иммунного сигнала, как рецептор программируемой смерти 1 (PD-1), его лиганд 1-го типа (PD-L1) и антиген цитотоксического лимфоцита 4 (CTLA-4) в рамках клинических испытаний продемонстрировали существенную противоопухолевую активность, высокую длительность ответов, а также приемлемый профиль токсичности. Недавно разработанные ингибиторы PD-1 — пембролизумаб и ниволумаб, а также ингибиторы PD-L1 — атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб — уже заставили пересмотреть существующие стандарты системной терапии уротелиального рака. Блокаторы CTLA-4 также исследуются при данном виде опухоли. Результаты исследования III фазы KEYNOTE-045 показали убедительное преимущество показателей общей выживаемости у больных резистентным уротелиальным раком, получавших пембролизумаб, по сравнению со стандартной химиотерапией 2-й линии. Атезолизумаб, ниволумаб, авелумаб и дурвалумаб также рекомендованы для лечения цисплатин-рефрактерных опухолей на основании результатов исследований II фазы. В 1-й линии терапии уротелиального рака у пациентов с противопоказаниями к назначению цисплатина доказана активность пембролизумаба и атезолизумаба. Актуальным является изучение биомаркеров, способных выделить когорту пациентов, имеющих высокий шанс ответа на иммунотерапию. Настоящий обзор представляет данные исследований, посвященных системной иммунотерапии уротелиального рака.

Ключевые слова: местно-распространенный и диссеминированный уротелиальный рак, ингибитор контрольных точек, иммунотерапия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-16-24

Immunotherapy in urothelial cancer: recent data and perspectives

M.I. Volkova, Ya.V. Gridneva, A.S. Ol'shanskaya

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Immune-checkpoint inhibitors blocking the programmed death 1/programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L1) and cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) have shown a prominent anti-tumor activity with long-term responses and an acceptable toxicity profile in clinical trials. Pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, avelumab, and durvalumab are anti-PD-1/PD-L1 agents that redefine the standard of care for advanced urothelial carcinoma. CTLA-4 inhibitors are also under investigation in this setting. Phase III trial KEYNOTE-045 has demonstrated significant survival benefit in patients treated with pembrolizumab comparing with the standard second-line chemotherapy. Atezolizumab, nivolumab, avelumab, and durvalumab were also recommended for platinum-pretreated urothelial carcinoma patients based on phase II data. Following investigations of biomarkers such as PD-L1 expression are needed to determine high-responders to immunotherapy. This review article describes the advances in immunotherapy with immune-checkpoint inhibitors.

Key words: locally-advanced and metastatic urothelial carcinoma, immune-checkpoint inhibitor, immunotherapy

Уротелиальный рак, преимущественно развивающийся в мочевом пузыре и гораздо реже в почечной лоханке, мочеточнике или уретре, является распространенной злокачественной опухолью. Заболеваемость раком мочевого пузыря в разных регионах России колеблется от 3,2 до 23,0, а летальность — от 2,4 до 13,4 случаев на 100 тыс. населения. Существенных колебаний показателей заболеваемости и смертности от рака мочевого пузыря в течение последних десятилетий не отмечено. Стандартизованные эпидемиологические данные относительно уротелиального рака других локализаций в России отсутствуют [1].

Основным методом лечения неоперабельных местно-распространенных и диссеминированных форм уротелиального рака в течение долгих лет оставалась химиотерапия. У пациентов, ранее не получавших системного лечения, стандартом 1-й линии терапии является назначение многокомпонентных режимов, основанных на цисплатине: гемцитабин/цисплатин (GC); метотрексат, цисплатин, винбластин с доксорубицином или без него (MCV или MVAC), обеспечивающих ответ на лечение в 46–50 % случаев при медиане общей выживаемости 13,8 мес [2]. Однако около 50 % больных имеют противопоказания к назначению цисплатина: скорость клубочко-

вой фильтрации <60 мл/мин, снижение слуха или периферическая полинейропатия $\geq$ II степени или соматический статус по шкале ECOG $\geq$ 2. Для данной категории пациентов резервируется назначение дуплетных или триплетных режимов с включением карбоплатина, гемцитабина и паклитаксела (гемцитабин, карбоплатин (CarboGem); паклитаксел, карбоплатин; гемцитабин, карбоплатин, паклитаксел), позволяющих добиться лечебного эффекта в 20–65 % наблюдений при медиане общей выживаемости около 7 мес [3]. Факторы риска общей выживаемости больных, получающих 1-ю линию терапии, — низкий соматический статус и наличие висцеральных метастазов [4].

Во 2-й линии лечения стандартным является проведение монотерапии винфлунином, позволяющей добиться объективного ответа в 8,6 % случаев и обеспечивающей медиану общей выживаемости, равную 6,9 мес. По данным J. Bellmunt и соавт. (2009), к факторам риска общей выживаемости на фоне 2-й линии лечения относятся анемия, низкий соматический статус и метастазы в печень [5].

Таким образом, результаты цитотоксического лечения распространенных уротелиальных опухолей оставляют желать лучшего. Более того, старческий возраст, низкий соматический статус и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний нередко существенно затрудняют или делают невозможным проведение химиотерапии из-за развития непереносимой токсичности.

Обоснование иммунотерапии уротелиального рака

До недавнего времени не существовало стандартных режимов спасительной системной терапии распространенного уротелиального рака. Появление иммуноонкологических препаратов, относящихся к группе ингибиторов иммунных контрольных точек (прежде всего, рецептора программируемой смерти 1 (PD-1) и его лиганда (PD-L1)), прервало стагнацию в развитии системной терапии многих злокачественных опухолей, не обойдя вниманием и уротелиальный рак.

Уротелиальный рак характеризуется высокой мутационной нагрузкой [6], свидетельствующей о выраженной иммуногенности опухоли. Помимо этого, продемонстрировано, что раку мочевого пузыря свойственна высокая экспрессия PD-L1, прямо коррелирующая со стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли [7]. Эти факты теоретически обосновывают потенциальную эффективность ингибиторов контрольных точек при распространенном уротелиальном раке. Белок PD-1 — поверхностный рецептор Т-клеток, способный связываться со своими лигандами PD-L1 и PD-L2. При связывании PD-1 с опухолевым лигандом PD-L1 и, в меньшей степени, PD-L2 ингибируется противоопухолевый ответ.

Медикаментозная блокада PD-1 и PD-L1 индуцирует восстановление противоопухолевого ответа. Теоретически блок PD-L1 может иметь клиническое преимущество перед ингибированием PD-1 в отношении снижения риска развития аутоиммунных реакций за счет сохранения возможности связывания PD-1 с другим лигандом — PD-L2, экспрессируемым макрофагами и рядом опухолевых клеток. С другой стороны, отсутствие блокады связывания рецептора PD-1 и PD-L2, возможно, оставляет опухолевым клеткам шанс подавить противоопухолевую активность цитотоксических Т-лимфоцитов. В настоящее время разработаны моноклональные антитела к рецептору PD-1 ниволумаб и пембролизумаб, а также ингибиторы PD-L1 атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб [8].

Также проводятся исследования иммуноонкологических препаратов с другим механизмом действия. Антиген цитотоксического лимфоцита 4 (CTLA-4) — экспрессируемый Т-клетками рецептор, активация которого блокирует противоопухолевую активность Т-лимфоцитов. Ингибиторы CTLA-4 ипилимумаб и тремелиумаб способствуют активизации цитотоксических Т-лимфоцитов, индуцируя усиление иммунного ответа [8].

После длительного застоя системная иммунотерапия претендует на то, чтобы считаться настоящим прорывом в области лекарственной терапии распространенного уротелиального рака, способным принципиально изменить существующие терапевтические подходы. В настоящее время целый ряд новых иммунотерапевтических агентов с уникальным механизмом действия изучается в 1-й и 2-й линиях терапии диссеминированного уротелиального рака, мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, а также в качестве нео- и адъювантного лечения и конкурентной опции у кандидатов для лучевой терапии при местно-распространенных опухолях.

Иммунотерапия метастатического резистентного уротелиального рака

Пембролизумаб — иммуноглобулин G4 (IgG4), гуманизированное моноклональное антитело к PD-1, на сегодняшний день разрешенное в России для лечения распространенной меланомы, PD-L1-позитивного немелкоклеточного рака легкого (1-я и 2-я линия) [9].

В исследовании KEYNOTE-012 изучались безопасность, переносимость и противоопухолевая активность пембролизумаба при различных видах злокачественных опухолей, таких как рак желудка, тройной негативный рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, а также рак мочевыводящих путей. Допускалось включение в исследование пациентов с измеряемыми очагами согласно критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

version 1.1 (RECIST v. 1.1) уротелиальных и неуротелиальных опухолей, независимо от количества линий предшествующей терапии, с соматическим статусом по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1, адекватными органными функциями и экспрессией PD–L1 не менее 1 % в опухоли или опухолевой строме свежих биоптатов или архивных тканей. Основными критериями исключения являлись аутоиммунные заболевания, интерстициальная болезнь легких, второй рак, метастазы в центральную нервную систему, активные инфекции и предшествующая терапия костимуляторами Т-клеток и ингибиторами иммунных контрольных точек. Все больные получали пембролизумаб в дозе 10 мг/кг массы тела внутривенно, 1 раз в 2 нед, до полного ответа, прогрессирования или непереносимой токсичности. В исследование были включены 33 больных, 33 % из них ранее получали ≥ 3 предшествующих линий терапии, у 66 % были висцеральные и костные метастазы.

Первичной целью исследования являлась оценка безопасности, переносимости и частоты объективных ответов; вторичные цели включали анализ общей, беспрогрессивной выживаемости и длительности объективных ответов на лечение. При медиане наблюдения 13 мес объективный ответ был зарегистрирован у 25 % пациентов при частоте полных и частичных ответов 3 и 14 % соответственно. Частота объективных ответов у больных с положительной экспрессией PD–L1 достигла 38 %. На момент анализа медиана длительности объективного ответа не была достигнута, 12-месячная беспрогрессивная выживаемость равнялась 19 %. Пембролизумаб очень хорошо переносился больными при частоте нежелательных явлений III–IV степени тяжести 15 % ($n = 5$) [10, 11].

На основании многообещающих результатов KEYNOTE-012 было инициировано рандомизированное исследование III фазы KEYNOTE-045, направленное на сравнение эффективности пембролизумаба и традиционной химиотерапии у больных неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным уротелиальным раком, прогрессирующим на фоне или в течение 12 мес после завершения цитотоксического лечения, основанного на цисплатине. В исследование были включены 542 пациента, рандомизированные на терапию пембролизумабом (200 мг внутривенно, 1 раз в 3 нед, максимально – в течение 2 лет) или монокимиотерапию (паклитаксел (175 мг/м^2), доцетаксел (75 мг/м^2) или винфлулин (320 мг/м^2) каждые 3 нед в течение 2 лет). Первичной целью являлась оценка общей и беспрогрессивной выживаемости во всей популяции исследования и у больных с комбинированной экспрессией PD–L1 ≥ 10 % по шкале, разработанной для данного исследования – Combined Positive Score (CPS). CPS подразумевала расчет количества клеток, имеющих на поверхности ли-

ганды PD–L1 (опухолевые клетки, лимфоциты, макрофаги) от общего числа клеток в образце опухолевой ткани, выраженное в процентах.

При медиане наблюдения 18,5 мес пембролизумаб обеспечивал достоверное преимущество общей выживаемости по сравнению с химиотерапией независимо от возраста, соматического статуса, предшествующей терапии, наличия метастазов в печени и экспрессии PD–L1. Медиана общей выживаемости в группах составила 10,3 и 7,4 мес (отношение рисков (ОР) 0,70; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,57–0,86; $p = 0,0004$), 18-месячная общая выживаемость – 36,1 и 20,5 % соответственно. Беспрогрессивная выживаемость также была существенно, но недостоверно выше в группе иммунотерапии (медиана – 2,1 мес vs 3,3 мес, 18-месячная – 16,8 % vs 3,5 %; $p = 0,32$). Частота объективных и полных ответов в группе пембролизумаба составила 21,1 и 7,8 %, в группе химиотерапии – 11,0 и 2,9 % соответственно. Медиана длительности ответа на фоне терапии пембролизумабом не достигнута, на фоне химиотерапии – 4,4 мес. Наличие экспрессии PD–L1 (CPS ≥ 10 %) не оказывало влияния на частоту объективных ответов и показатели выживаемости. Вместе с тем данный показатель, возможно, может считаться предиктивным маркером продолжительности объективного ответа, поскольку в группе пациентов с CPS ≥ 10 % доля ответов длительностью более 12 мес составила 77 %, а в общей популяции пациентов – 67 %. Иммунотерапия лучше переносилась пациентами: любые нежелательные явления, связанные с лечением, зарегистрированы у 61,3 % больных в группе пембролизумаба и у 90,2 % пациентов, получавших химиотерапию; токсичность $\geq$ III степени тяжести зарегистрирована у 16,5 и 49,8 % больных соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами пембролизумаба были зуд, слабость и тошнота, как правило, имевшие I–II степени тяжести. Нейтропения практически не развивалась на фоне иммунотерапии, но была нередким (15 %) нежелательным явлением на фоне химиотерапии при частоте фебрильных нейтропений, составившей 7,5 %. Иммуноопосредованные явления токсичности пембролизумаба, включавшие гипотиреоз и гипертиреоз, пневмонит и колит, отмечены у 45 (16,9 %) больных, а III–IV степени тяжести – у 12 (4,5 %) пациентов [12, 13].

Таким образом, пембролизумаб – первый иммуноонкологический препарат, продемонстрировавший увеличение показателей общей выживаемости у больных резистентным распространенным уротелиальным раком в сравнительном исследовании III фазы. В настоящее время проводится ряд исследований, изучающих пембролизумаб при уротелиальных опухолях в комбинации с другими препаратами.

Атезолизумаб (MPDL3280A) – IgG1, моноклональное антитело к PD–L1, продемонстрировавшее

многообещающую активность при распространенном уротелиальном раке в двухкогортном исследовании II фазы IMvigor 210 [14]. Терапия атезолизумабом при резистентных опухолях изучалась во 2-й когорте исследования, включившей 315 больных неоперабельным местно-распространенным или диссеминированным уротелиальным раком, ранее получавших препараты платины, с соматическим статусом по шкале ECOG 0–1, имеющих измеряемые опухолевые очаги согласно критериям RECIST v. 1.1, адекватные функции внутренних органов и костного мозга, а также отсутствие аутоиммунных и активных инфекционных заболеваний. Первичной целью исследования являлась оценка объективного ответа, вторичные цели включали анализ длительности ответа, беспрогрессивной и общей выживаемости.

Большинство (78 %) пациентов имели висцеральные метастазы, в том числе — в печень (22 %), у трети больных было более 1 фактора риска Bellmunt. Цисплатин ранее получали 73 %, карбоплатин — 26 % пациентов. Одну линию предшествующей терапии ранее назначали 40 %, >1 линии — 60 % пациентов. Все больные получали атезолизумаб внутривенно в дозе 1200 мг 1 раз в 3 нед.

Частота объективных ответов составила 16 %, при этом 6 % больных достигли полного ответа. Факторами неблагоприятного прогноза объективного ответа на лечение являлись метастазы в печень (5 % vs 19 %), висцеральные метастазы (10 % vs 31 %) и статус по шкале ECOG 1 (8 % vs 25 %). При медиане наблюдения 21 мес эффект сохранялся у 65 % ответивших на лечение пациентов, а медиана длительности ответа осталась не достигнутой (2,0–13,7 мес). Во всех случаях производили окрашивание опухоли на PD–L1. Статус экспрессии PD–L1 на инфильтрирующих лимфоцитах в микроокружении опухоли определяли как процент положительных иммунных клеток: IC0 (<1 %), IC1 (≥ 1 %, но <5 %) и IC2/3 (≥ 5 %). Частота объективных ответов у пациентов с экспрессией PD–L1 IC2/3 достигла 28 %, полных ответов — 14 %; данные показатели оказались существенно ниже в группе IC1 (11 и 3 % соответственно) и IC0 (9 и 2 % соответственно). Несмотря на уменьшение частоты ответов по мере снижения экспрессии PD–L1 на иммунных клетках, складывается впечатление, что даже пациенты с низкой экспрессией имели преимущество в отношении эффективности при назначении атезолизумаба по сравнению с историческим назначением традиционной химиотерапии 2-й линии. Медиана общей выживаемости в группе IC2/3 равнялась 11,9 мес (95 % ДИ 9,0 — не достигнута), в группе IC0/1 — 6,7 мес (95 % ДИ 5,4–8,0) и во всей когорте исследования — 7,9 мес (95 % ДИ 6,7–9,3). Атезолизумаб хорошо переносился, частота всех нежелательных явлений III–IV степени тяжести составила 18 %, иммуноассоциированные нежелатель-

ные явления III–IV степени тяжести развились в 5 % наблюдений. Наиболее частыми проявлениями токсичности были слабость, пневмонит, тошнота, снижение аппетита и диарея. Смертей, ассоциированных с лечением, не зарегистрировано [15].

IMvigor211 — рандомизированное исследование III фазы, сравнивавшее эффективность и безопасность атезолизумаба и химиотерапии (винфлуин, паклитаксел или доцетаксел) у пациентов с диссеминированным уротелиальным раком, прогрессирующим в течение или после как минимум одного цитотоксического режима терапии, основанного на препаратах платины ($n = 931$). Первичной целью исследования была иерархическая оценка общей выживаемости в зависимости от PD–L1-экспрессии, вторичной — анализ частоты объективного ответа, выживаемости без прогрессирования, продолжительности ответа и безопасности. Достоверных различий в общей выживаемости у пациентов, получавших атезолизумаб и химиотерапию согласно намерению лечить, не выявлено (медиана — 8,6 мес vs 8,0 мес (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,73–0,99)). В когорте пациентов с IC2/3 (>5 %) медиана общей выживаемости в лечебных группах составила 11,1 и 10,6 мес соответственно (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,63–1,21). Значения частоты общего ответа были аналогичны зарегистрированным ранее в исследовании II фазы IMvigor210 и сходными в обеих группах исследования. Медиана продолжительности ответа у пациентов, получавших атезолизумаб, составила 21,7 мес по сравнению с 7,4 мес у больных в группе химиотерапии. На момент окончания сбора данных у большинства (63 %) пациентов с ответом на лечение атезолизумабом этот ответ сохранялся, по сравнению с 21 % у тех, кто получал химиотерапию [16].

Дурвалумаб (MEDI4736) — IgG1, модифицированное человеческое моноклональное антитело к PD–L1. В исследование I/II фаз, изучавшее безопасность и эффективность данного препарата при солидных опухолях [17], были включены больные диссеминированным раком мочевого пузыря с противопоказаниями к назначению традиционной химиотерапии или прогрессированием на фоне ее проведения. Критерии включения подразумевали наличие соматического статуса по шкале ECOG 0–1 и удовлетворительных органных функций, окрашивание свежего биоптата или архивного опухолевого материала на PD–L1. Критериями исключения служили активные аутоиммунные заболевания, предшествующая терапия ингибиторами иммунных контрольных точек и метастазы в головной мозг. Дурвалумаб назначали внутривенно, в дозе 10 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед, в течение 12 мес или до прогрессирования, а также до развития непереносимой токсичности. При прогрессировании заболевания на фоне сохранения кли-

нического эффекта разрешалось продолжение терапии дурвалумабом. Кроме того, допускалось повторное назначение 12-месячного курса терапии при отсутствии противопоказаний к лечению и возможности применения других лечебных опций. Первые 20 больных были включены в исследование независимо от статуса PD-L1. Последующие больные включались только при экспрессии PD-L1 не менее чем в 5 % опухолевых клеток. После анализа экспрессии PD-L1 в опухоли первых 20 больных пограничным значением положительной экспрессии считали положительное окрашивание 25 % опухолевых и иммунных клеток.

Первичной целью исследования являлась безопасность, вторичной — оценка частоты объективных ответов (сумма полных и частичных эффектов) и контроля за опухолью в течение 12 нед (сумма полных, частичных эффектов и стабилизаций). В исследование был включен 61 пациент, при этом PD-L1-положительные опухоли были у 40 из них. Большинство (93,4 %) больных ранее получали не менее одной, 31,1 % — 3 и более линии терапии. Метастазы в печень имелись в 29,5 %, анемия — в 23,0 % наблюдений. Безопасность оценивали у 60, ответ на лечение — у 42 больных.

Связанные с лечением нежелательные явления развились у 39 (63,9 %) пациентов. Наиболее частыми из них оказались слабость, диарея и снижение аппетита. Чаще всего явления токсичности имели низкую степень выраженности, достигнув III степени тяжести только в 3 (4,9 %) случаях. Иммуноопосредованные осложнения (диарея, зуд, реакции, связанные с инфузией) были зарегистрированы в 14/61 (23,0 %) наблюдениях.

Частота объективных ответов составила 31 % (в PD-L1-положительной подгруппе — 46,4 %, в PD-L1-отрицательной подгруппе — 0 %). Частота контроля за опухолью в PD-L1-положительной подгруппе равнялась 57,1 %, в PD-L1-отрицательной подгруппе — 28,6 %. При субанализе частоты ответов в зависимости от экспрессии PD-L1 на опухолевых или иммунных клетках было выявлено, что объективный ответ развился у 46,7 % больных в подгруппе PD-L1-положительных опухолевых клеток и только у 22,2 % пациентов с PD-L1-отрицательными опухолевыми клетками; при PD-L1-положительных иммунных клетках этот показатель составил 55,6 %, при PD-L1-отрицательных иммунных клетках — 12,5 %. При медиане наблюдения 6,5 мес медиана времени до развития ответа равнялась 6,3 нед. Медиана длительности ответа не была достигнута; на момент анализа у 12/13 (92,3 %) ответивших на лечение пациентов ответ продолжался [17].

На основании полученных результатов Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США присвоило дурвалумабу статус «прорыва» в лечении пациентов с PD-L1-положи-

тельным цисплатин-резистентным уротелиальным раком. Дурвалумаб в настоящее время продолжают изучать при уротелиальных опухолях в монорежиме, а также в комбинации с тремелимуабом.

Авелумаб (MSB0010718C) — полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1) к PD-L1. В продолжающемся исследовании I фазы препарат изучают при рецидивных или рефрактерных местнораспространенных и диссеминированных солидных опухолях у больных с соматическим статусом по шкале ECOG 0–1 и адекватными органными функциями. Критериями исключения служат метастазы в центральную нервную систему, трансплантация органов, аутоиммунные и тяжелые сердечно-сосудистые заболевания. Первичными целями исследования являются поиск дозолимитирующей токсичности и анализ частоты объективных ответов по критериям RECIST v. 1.1; ко вторичным целям относятся изучение осложнений, связанных с лечением, оценка иммуноассоциированных онкологических результатов (лучшего общего ответа, беспрогрессивной выживаемости), беспрогрессивной, общей выживаемости, длительности ответа, а также анализ экспрессии PD-L1 опухолью, сывороточных цитокинов и антител к авелумабу.

Все больные независимо от экспрессии PD-L1 получали авелумаб в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед, внутривенно, до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Предварительные результаты, достигнутые в когорте больных уротелиальным раком ($n = 44$) при медиане наблюдения 11 мес, следующие. Ассоциированные с лечением нежелательные явления имели место в 68,2 % случаев и были представлены в основном реакциями на инфузию, слабостью, астенией и тошнотой. Третьей степени тяжести достигли астения, миозит, снижение аппетита и повышение креатининфосфокиназы или аспаратаминотрансферазы. Смертей, обусловленных лечением, не зарегистрировано. Частота объективных ответов составила 18,2 % (2 полных и 6 частичных), стабилизаций — 38,6 %. Экспрессия PD-L1 оценена у 35 больных. Пограничным значением являлось окрашивание ≥ 5 % опухолевых клеток. PD-L1-положительными признаны 12/35 (34,3 %) образцов. Частота объективных ответов в PD-L1-положительной подгруппе равнялась 50,0 %, что существенно выше, чем 4,3 % у PD-L1-отрицательных пациентов. Беспрогрессивная выживаемость на 24-й неделе составила 58,3 % в PD-L1-положительной подгруппе по сравнению с 16,6 % в PD-L1-отрицательной подгруппе. Общая 12-месячная выживаемость независимо от статуса PD-L1 достигла 50,9 % [18]. Проводится рандомизированное исследование III фазы.

Ниволумаб — полностью человеческое моноклональное антитело к PD-1 (IgG4), в России разрешенное к применению в терапии меланомы и рака

почки, а также немелкоклеточного рака легкого (2-я линия) [19].

Ниволумаб был изучен в качестве монотерапии при диссеминированном уротелиальном раке в многоцентровом открытом исследовании I/II фазы CheckMate 032 у пациентов, получавших не менее 1 предшествующей линии лечения, включавшего препараты платины, независимо от статуса PD-L1. Все больные получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг, 1 раз в 2 нед, внутривенно, до прогрессирования заболевания. Первичной целью исследования являлась частота объективных ответов по критериям RECIST v. 1.1, вторичной целью — анализ безопасности, длительности объективного ответа, беспрогрессивной и общей выживаемости. Лечение получили 78 больных, из которых 67 % ранее получили 2 и более линии терапии. Частота объективных ответов составила 24,4 % и не зависела от уровня экспрессии PD-L1. Связанные с лечением нежелательные явления III–IV степени тяжести развились у 22 % пациентов; наиболее частыми из них были повышение уровня сывороточной липазы (5 %) и амилазы (4 %). У 3 % больных также были зарегистрированы слабость, сыпь, диспноэ, снижение уровня лимфоцитов и нейтрофилов. Серьезные осложнения имели место у 46 % больных, 10 % из них были признаны связанными с терапией ниволумабом. В 2 (3 %) случаях токсичность (пневмонит и тромбоцитопения) послужила показанием к перерыву в лечении и привела к смерти пациентов [20, 21].

CheckMate 275 — исследование II фазы, включившее 270 больных метастатическим уротелиальным раком, прогрессирующим на фоне химиотерапии, основанной на препаратах платины, получавших ниволумаб в дозе 3 мг/кг массы тела, 1 раз в 2 нед, внутривенно, до прогрессирования или непереносимой токсичности. Висцеральные метастазы были у 84 % пациентов, 42 % больных ранее получали одну, 29,3 % — более 1 линии предшествующей терапии. Частота объективных ответов достигла 19,6 % при медиане времени до реализации лечебного эффекта, равной 1,9 мес, и медиане длительности ответа, не достигнутой на момент анализа результатов исследования. Экспрессия PD-L1 ≥ 1 и ≥ 5 % была выявлена в образцах опухолевой ткани у 45,9 и 30,7 % больных соответственно. Частота объективных ответов нарастала по мере увеличения уровня экспрессии PD-L1 и составила 28,4 % при положительном окрашивании ≥ 5 % клеток, и 16,1 % у пациентов с экспрессией PD-L1 < 5 %. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 2 мес (1,87 мес при экспрессии PD-L1 < 1 % ($n = 143$) и 3,55 мес — при экспрессии PD-L1 ≥ 1 % ($n = 122$)). Медиана общей выживаемости равнялась 8,74 мес у всех больных (5,95 мес при экспрессии PD-L1 < 1 % и 11,3 мес — при экспрессии PD-L1 ≥ 1 %). Нежелательные явления III–IV степени тяжести, связанные

с лечением, имели место в 18 % наблюдений. Самыми распространенными из них были слабость (2 %) и диарея (2 %). Трое больных умерли: 1 — от сердечно-сосудистого заболевания, 1 — от пневмонита и 1 — от острой дыхательной недостаточности. Качество жизни пациентов, получавших ниволумаб, улучшалось и сохранялось на более высоком уровне по сравнению с исходным в течение всего курса лечения [22]. Ниволумаб продолжают изучать при уротелиальном раке в ряде клинических исследований, в том числе в комбинации с ипилимумабом.

Ипилимумаб — полностью гуманизированное моноклональное антитело к CTLA-4 (IgG1), зарегистрированное для лечения меланомы [23]. Безопасность монотерапии ипилимумабом в качестве неоадьювантного лечения исследовалась у 12 пациентов с резектабельным уротелиальным раком T1–T2. Применялись 2 дозировки препарата: 3 и 10 мг/кг массы тела. У 4 (33,3 %) больных развилась токсичность III степени тяжести, в 2 (16,7 %) случаях при использовании высокой дозы препарата потребовался перерыв в терапии. У 8 (66,7 %) больных, подвергнутых цистэктомии, уменьшилась стадия рака мочевого пузыря; у 4 (33,3 %) пациентов с ранее выявлявшимися клетками рака в моче цитологическое исследование и флуоресцентная гибридизация *in situ* не обнаружили опухоли после лечения ипилимумабом [24].

Завершилось многоцентровое исследование II фазы, изучавшее эффективность и переносимость 2 циклов стандартной химиотерапии в режиме GC с последующими 4 циклами GC в комбинации с ипилимумабом у больных распространенным уротелиальным раком. Первичной целью исследования являлось изучение процента больных, переживших 1 год. Вторичные цели включали анализ безопасности, частоты объективных ответов и беспрогрессивной выживаемости. В исследование вошли 36 пациентов, 58 % из них имели висцеральные метастазы, в том числе метастазы в печень (20 %). Медиана общей выживаемости составила 14,6 мес, медиана беспрогрессивной выживаемости — 8,0 мес. Нежелательные явления III–IV степени тяжести, зарегистрированные в исследовании, включали нейтропению (36 %), гипонатриемию (31 %), анемию (25 %), тромбоцитопению (19 %), почечную недостаточность (19 %) и тромбоэмболические осложнения (11 %). Иммуноопосредованная токсичность III–IV степени тяжести включала колит (6 %), гипофизит (3 %), гипертиреозидизм (1 %) и сыпь (1 %) [25]. Предложенный режим не позволил добиться хороших онкологических результатов при неприемлемо высокой токсичности и не рекомендован к дальнейшему изучению.

Тем не менее ипилимумаб продолжает исследоваться при уротелиальном раке, в том числе в комбинации с другими ингибиторами контрольных точек.

Комбинация ниволумаба и ипилимумаба. Недавно опубликованы предварительные результаты рандомизированного исследования I/II фазы CheckMate 032, направленного на изучение ниволумаба в монорежиме или в комбинации с ипилимумабом в различных дозовых режимах при диссеминированном раке уротелия. Больные с прогрессией опухоли после химиотерапии, основанной на препаратах платины, получали ниволумаб или ниволумаб в комбинации с ипилимумабом: ипилимумаб 3 мг/кг массы тела в комбинации с ниволумабом 1 мг/кг массы тела (Nivo1/Ipi3) или ипилимумаб 1 мг/кг массы тела и ниволумаб 3 мг/кг массы тела (Nivo3/Ipi1), каждые 3 нед, 4 цикла. В дальнейшем пациенты получали ниволумаб каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Медиана наблюдения составила 15,2 мес в группе ниволумаба, 16,7 мес в группе Nivo3/Ipi1 и 7,8 мес в группе Nivo1/Ipi3. Наиболее высокая (38,5 %) частота объективных ответов была достигнута в группе Nivo1/Ipi3 при частоте полных ответов 4 %. Комбинация Nivo3/Ipi1 обеспечила объективный ответ у 26 %, а полный ответ — у 3 % пациентов. Монотерапия ниволумабом также обеспечивала неплохие показатели эффективности (24,4 и 6,0 соответственно) [20]. Многообещающие результаты терапии в режиме Nivo1/Ipi3 подтолкнули исследователей к ранней инициации рандомизированного исследования III фазы, сравнивающего такую лечебную схему с химиотерапией при диссеминированном уротелиальном раке, не дождавшись данных об эффективности и безопасности Nivo1/Ipi3 при длительных сроках наблюдения.

Иммунотерапия распространенного уротелиального рака у больных с противопоказаниями к терапии цисплатином

Пембролизумаб. Эффективность и безопасность пембролизумаба в 1-й линии терапии распространенного уротелиального рака изучались в рамках многоцентрового исследования II фазы KEYNOTE-052. Первичной целью протокола являлась оценка частоты объективных ответов согласно критериям RECIST v. 1.1 у всей когорты пациентов и в зависимости от статуса экспрессии PD—L1 в опухолевых и иммунных клетках (макрофагах, лимфоцитах) биоптата опухоли, полученного на момент включения в исследование (CPS). В исследование вошли 374 больных, не получавших системного лечения по поводу распространенного уротелиального рака и имеющих противопоказания к терапии цисплатином. Около трети (34 %) пациентов были старше 80 лет, 45 % больных имели соматический статус по шкале ECOG 2, висцеральные метастазы были выявлены в 87 % наблюдений. Из 374 пациентов 370 получили не менее 1 внутривенной инфузии пембролизумаба в дозе 200 мг, 1 раз в 3 нед.

Объективный ответ на лечение был зарегистрирован у 89 (24 %) из 370 пациентов. Ответы реализовывались достаточно быстро: медиана времени до ответа составила 2 (2,0—2,1) мес. При медиане наблюдения 5 (3,0—8,6) мес 74 (83 %) из 89 ответов продолжались, медиана продолжительности ответа не была достигнута (95 % ДИ 9,0 мес — не достигнут), а ответы длительностью ≥ 6 мес отмечались у 78 % пациентов (95 % ДИ 63—87). При расчетном пограничном значении экспрессии PD—L1, равном 10 %, гиперэкспрессия PD—L1 оказалась ассоциирована с увеличением частоты объективных ответов (42/110 (38 %)). Эффективность терапии пембролизумабом зависела от локализации метастатических очагов: при поражении только лимфатических узлов частота объективных ответов составила 47 %, а при висцеральных метастазах — 23 %.

Пембролизумаб хорошо переносился больными. Наиболее распространенными нежелательными явлениями III—IV степени тяжести, связанными с лечением, являлись слабость (2 %), повышение уровня сывороточной щелочной фосфатазы (1 %) и снижение мышечной силы (1 %). Серьезные нежелательные явления имели место у 36 (10 %) больных. Только 1 пациент умер от осложнений лечения (миозит в сочетании с тиреоидитом, гепатитом, пневмонией III степени и миокардитом IV степени тяжести). Таким образом, в исследовании KEYNOTE-052 пембролизумаб продемонстрировал удовлетворительную противоопухолевую активность и приемлемую переносимость у больных распространенным уротелиальным раком с противопоказаниями к назначению цисплатина. На основании полученных результатов пембролизумаб стал новой опцией для лечения этой тяжелой категории пациентов [26]. Изучение эффективности пембролизумаба в 1-й линии терапии уротелиального рака продолжается в рамках исследования III фазы KEYNOTE-361.

Атезолизумаб в 1-й линии терапии распространенного уротелиального рака у больных с противопоказаниями к терапии цисплатином изучали в 1-й когорте исследования IMvigor210. Атезолизумаб назначали в дозе 1200 мг, внутривенно, каждые 3 нед, до прогрессирования заболевания. Первичной целью исследования являлась оценка частоты объективного ответа по критериям RECIST v. 1.1. Медиана возраста 119 включенных пациентов составила 73 года, при этом 21 % больных были в возрасте 80 лет и старше. В 10 % случаях ранее проводилась лучевая терапия, 66 % пациентов имели висцеральные метастазы. В большинстве (71 %) случаев исходная скорость клубочковой фильтрации была < 60 мл/мин; 13 % больных имели снижение слуха до 25 дБ и более, в 6 % наблюдений имелась периферическая нейропатия II степени и выше, 20 % пациентов имели соматический статус по шкале ECOG ≥ 2 . Объективный ответ на лечение зарегистрирован у 23 %, полный ответ — у 9 %

больных. При медиане наблюдения 17,2 мес медиана длительности ответа не была достигнута. Атезолизумаб хорошо переносился крайне ослабленными пациентами 1-й когорты: нежелательные явления, связанные с лечением, наблюдались у 66 % (III–IV степени тяжести — у 16 %) больных. Чаще всего регистрировались слабость, зуд и диарея. Один больной умер от сепсиса [27]. Полученные результаты обнадеживают в отношении возможностей лечения пациентов, ранее не имевших перспектив получения переносимого эффективного лечения.

Заключение

После 30-летней стагнации последние достижения иммуноонкологии в терапии распространенного уротелиального рака перевернули существующие представления о перспективах лечения данного вида опухолей. В настоящее время пембролизумаб является единственным препаратом, обеспечившим преимущество общей выживаемости у больных с резистентными опухолями по сравнению с традиционной химиотерапией. Тем не менее впечатляющие результаты применения других ингибиторов контрольных точек, достигнутые в нерандомизированных исследованиях, также позволили рекомендовать атезолизумаб, ниволумаб, дурвалумаб и авелумаб для 2-й линии терапии уротелиального рака, хотя и с меньшей категорией доказательности. Высокая эффективность пембролизумаба и атезолизумаба в сочетании с хорошей переносимостью, наконец, сделала возможным проведение длительного лечения больных распространенными уротелиальными опухолями с противопоказаниями

к терапии цисплатином. Оба препарата вошли в стандарты лечения этой тяжелой категории пациентов наряду с режимами терапии, основанными на карбоплатине. Несмотря на то, что экспрессия PD–L1 явно коррелирует с более высокой частотой ответов на терапию ингибиторами контрольных точек, в настоящее время назначение лечения препаратами данной группы не требует тестирования PD–L1. Дальнейшее изучение экспрессии PD–L1 и выделение критериев отбора больных с наибольшей ожидаемой эффективностью ингибиторов иммунных контрольных точек — лишь один из многочисленных вопросов иммуноонкологии, требующих ответа. Текущие и запланированные клинические исследования должны помочь выявить оптимальную последовательность, возможность комбинации и наилучшую продолжительность лечения ингибиторами контрольных точек при уротелиальном раке. Огромный интерес представляет изучение данной группы препаратов в нео- и адъювантном режиме у операбельных больных и у кандидатов для лучевой терапии. Использование иммунотерапии начинает продвигаться в направлении лечения более ранних стадий опухолей уротелия. Не исключено, что через некоторое время остроту приобретет вопрос возможности повторного назначения иммуноонкологических агентов при рецидивах заболевания у пациентов, ранее получавших ингибиторы иммунных контрольных точек. Хотя на эти вопросы еще предстоит ответить, мы действительно далеко продвинулись в лечении уротелиального рака, и широкий спектр новых иммунотерапевтических агентов принес надежды нашим пациентам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2016. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017. 236 p. (In Russ.)].
2. 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. PMID: 11001674.
3. Sonpavde G., Sternberg C.N., Rosenberg J.E. et al. Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium. *Lancet Oncol* 2010;11(9):861–70. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70086-3. PMID: 20537950.
4. 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. PMID: 10506615.
5. 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 urothe-

- lial tract. *J Clin Oncol* 2009;27(27): 4454–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534. PMID: 19687335.
6. Kandath C., McLellan M.D., Vandin F. et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* 2013;502(7471):333–9. DOI: 10.1038/nature12634. PMID: 24132290.
7. Inman B.A., Sebo T.J., Frigola X. et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer* 2007;109(8):1499–505. DOI: 10.1002/cncr.22588. PMID: 17340590.
8. Gupta S., Gill D., Poole A., Agarwal N. Systemic immunotherapy for urothelial cancer: current trends and future directions. *Cancers (Basel)* 2017;9(2):15. DOI: 10.3390/cancers9020015. PMID: 28134806.
9. Merck Sharp & Dohme Corp; County Cork, Ireland: 2014. Pembrolizumab [package insert].
10. Plimack E.R., Bellmunt J., Gupta S. et al. Pembrolizumab (MK-3475) for advanced urothelial cancer: updated results and biomarker analysis from KEYNOTE-012. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl. S15):4502. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4502.
11. Gupta S., O'Donnell P.H., Plimack E.R. et al. A phase 1b study of pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer; Proceedings of the 2015 AUA Annual Meeting; New Orleans, LA, USA. 15–19 May 2015; abstract MP68-11.
12. Bellmunt J., De Wit R., Vaughn D.J. et al. KEYNOTE-045: open-label, phase III study of pembrolizumab versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for previously treated advanced urothelial cancer; Proceedings of the 2016 SITC Annual Meeting; National Harbor, MD, USA. 9–13 November 2016.
13. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683. PMID: 28212060.
14. Powles T., Eder J.P., Fine G.D. et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515(7528): 558–62. DOI: 10.1038/nature13904. PMID: 25428503.
15. Loriot Y., Rosenberg J.E., Powles T.B. et al. Atezolizumab (atezo) in platinum (plat)-treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): updated OS, safety and biomarkers from the Ph II IMvigor210 study. *Ann Oncol* 2016;27(6):266–95.
16. Powles T. IMvigor211: A phase III randomized study examining Atezolizumab versus chemotherapy for platinum-treated advanced urothelial carcinoma. Presented at the Second special conference of the European Association for Cancer Research (EACR), the American Association for Cancer Research (AACR) and the Italian Cancer Society (SIC), in Florence, Italy. June, 2017.
17. Massard C., Gordon M.S., Sharma S. et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(26):3119–25. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9761. PMID: 27269937.
18. Apolo A.B., Infante J.R., Hamid O. et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic urothelial carcinoma from the JAVELIN solid tumor phase 1b trial: analysis of safety, clinical activity, and PD-L1 expression. *J Clin Oncol* 2016;34:4514.
19. Инструкция по медицинскому применению препарата ниволумаб (Опдиво) (ЛП-004026 от 22.12.2016). [Instructions for the medical use of the drug nivolumab (Opdivo) (LP-004026 dated December 22, 2016). (In Russ.)].
20. Sharma P., Bono P., Kim J.W. et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in metastatic urothelial cancer (mUC): results from the phase I/II CheckMate 032 study. *J Clin Oncol* 2016;34:4501.
21. Sharma P., Callahan M.K., Bono P. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1590–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30496-X. PMID: 27733243.
22. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7. PMID: 28131785.
23. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030. PMID: 26027431.
24. Carthon B.C., Wolchok J.D., Yuan J. et al. Preoperative ctla-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. *Clin Cancer Res* 2010;16(10):2861–71. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0569. PMID: 20460488.
25. Galsky M.D., Hahn N.M., Albany C. et al. Phase II trial of gemcitabine + cisplatin + ipilimumab in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:abstract 357.
26. Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;1470–2045(17):30616–2. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2. PMID: 28967485.
27. Balar A.V., Galsky M.D., Loriot Y. et al. Atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in cisplatin-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): primary analysis of IMvigor210 cohort 1. *J Clin Oncol* 2016. Abstract LBA4500.

Статья поступила: 20.11.2017. Принята в печать: 20.12.2017.

Article received: 20.11.2017. Accepted for publication: 20.12.2017.