

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-148-149

*Для цитирования:* Консультационный совет по иммунотерапии уротелиального рака. Москва, 23 апреля 2019 г. Онкоурология 2019;15(2):148–9.

*For citation:* Immunotherapy advisory council for urothelial cancer. Moscow, April 23, 2019. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):148–9.

## Консультационный совет по иммунотерапии уротелиального рака

Москва, 23 апреля 2019 г.

23 апреля 2019 в г. Москве состоялось заседание консультационного совета, посвященного вопросам применения иммунотерапии у пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, ранее не получавших лечения или перенесших химиотерапию с включением препаратов платины, а также получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию в периоперационном периоде.

Уротелиальный рак (УР) занимает 3-е место в структуре заболеваемости среди злокачественных опухолей мочеполовой системы, чаще всего поражает мочевой пузырь и гораздо реже — верхние мочевыводящие пути и уретру. У трети пациентов на момент обращения за медицинской помощью выявляют распространенные формы заболевания, требующие проведения системной терапии в составе комбинированного (или комплексного) лечения или в самостоятельном режиме.

Стандартным тактическим подходом к лечению местно-распространенного рака мочевого пузыря является выполнение радикальной цистэктомии в сочетании с проведением неоадъювантной химиотерапии (НХТ) или адъювантной химиотерапии (АХТ) в стандартных режимах, основанных на цисплатине. Частота прогрессирования УР после комбинированного лечения колеблется в зависимости от характеристик опухоли и составляет 30–60 %. Развитие рецидива считается показанием к системному лечению. Традиционно данной категории больных назначают химиотерапию (ХТ), проведение которой ассоциировано с повышенным риском нежелательных явлений (НЯ) и смерти, обусловленным наличием искусственных кишечных мочевых резервуаров, всасывающих цитостатики.

Традиционный подход к лечению неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного

УР — применение ХТ, основанной на цисплатине, обеспечивающей частоту объективных ответов (ЧОО) 46–50 % при медиане беспрогрессивной выживаемости 7,4 мес и медиане общей выживаемости (ОВ) 15 мес [1, 2]. Пациенты с противопоказаниями к цисплатине, составляющие 50 % всей популяции больных, являются кандидатами для назначения режимов, основанных на карбоплатине, обладающих меньшей эффективностью (ЧОО 30–41 %, медиана беспрогрессивной выживаемости 4–6 мес, медиана ОВ 8–9 мес) и сходной токсичностью (гематологическая токсичность III–IV степеней тяжести 47–63 %) [3].

Во 2-й линии терапии применяется моно-ХТ и поли-ХТ, обеспечивающая ЧОО 10–30 %, медиану беспрогрессивной выживаемости 2–4 мес и медиану ОВ 6–8 мес при частоте НЯ III–IV степеней тяжести около 50 % [4].

Значительная доля пациентов старческого возраста, имеющих выраженный коморбидный фон, низкий соматический статус, хроническую мочевую инфекцию и снижение почечной функции, среди больных УР является частой причиной использования режимов с низкой дозовой интенсивностью, перерывов в лечении и отказа от ХТ в 30–50 % случаев.

Привлекательной альтернативой традиционной ХТ в лечении УР является системная иммунотерапия ингибиторами рецептора программируемой клеточной

смерти лимфоцитов PD-1 и его лиганда PD-L1. Атезолизумаб — ингибитор PD-L1, реактивирующий противоопухолевый иммунный ответ, эффективность которого доказана у больных с распространенным УР, ранее получавших НХТ или АХТ, а также в 1-й линии терапии у пациентов с противопоказаниями к цисплатину и во 2-й линии лечения. Пациенты старческого возраста и больные со статусом по шкале ECOG 2 составили около трети участников клинических исследований (КИ) атезолизумаба II—III фаз. В КИ IMVigor210 (когорты 2) у пациентов с прогрессированием УР в течение 12 мес после НХТ или АХТ атезолизумаб позволил добиться ЧОО 25 %, частоты полных ответов 11 % при медиане ОВ 9,6 мес [5]. В когорте 1 КИ IMVigor210 в общей популяции больных УР с противопоказаниями к ХТ цисплатином терапия атезолизумабом была ассоциирована с ЧОО 24 % и медианой ОВ 16,3 мес. В популяции PD-L1-положительных пациентов ЧОО составила 28 % [5]. В КИ IIIb фазы SAUL у больных с прогрессированием УР после ХТ, основанной на препаратах платины, в популяции пациентов, соответствующей критериям включения в КИ IMVigor211 (общая популяция за исключением: статуса по шкале ECOG >1, аутоиммунных заболеваний, симптоматического метастатического поражения центральной нервной системы, неуротелиальной гистологии, неадекватной почечной функции), атезолизумаб обеспечил частоту контроля над опухолью 41 %, медиану длительности ответа 15,9 мес, медиану ОВ 10 мес [6], что согласуется

с ранее полученными данными КИ II—III фаз [5, 7]. Во всех завершенных КИ атезолизумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности: частота любых НЯ составила около 65 % при частоте НЯ III—IV степеней тяжести 15 %; отмена терапии потребовалась 5–6 % пациентов [7, 8].

Согласно данным метаанализа 125 КИ, включающих 20 128 пациентов, применение PD-1-ингибиторов было связано с более высокой частотой НЯ III степени тяжести и более по сравнению с терапией PD-L1-ингибиторами [9].

Согласно имеющимся данным в 1-й линии терапии у больных УР, не экспрессирующим PD-L1, комбинированная ХТ является предпочтительной в отношении ОВ. Поэтому назначение атезолизумаба целесообразно больным УР с противопоказаниями к цисплатину и гиперэкспрессией PD-L1 на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли,  $\geq 5$  % (Ventana PD-L1 (SP142) Assay® (Ventana Medical Systems, Inc.)) [10–12].

Таким образом, атезолизумаб — иммуноонкологический препарат, имеющий доказанную эффективность и благоприятный профиль безопасности при распространенном УР. Атезолизумаб показан пациентам с прогрессированием УР в течение 12 мес после НХТ или АХТ; в 1-й линии терапии УР у пациентов с экспрессией PD-L1  $\geq 5$  %, имеющих противопоказания к цисплатину; во 2-й линии терапии УР у больных, ранее получавших препараты платины.

#### Участники Совета экспертов:

д.м.н. Б.Я. Алексеев, д.м.н. М.И. Волкова, д.м.н. В.Б. Матвеев, д.м.н. Д.А. Носов

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.757.
3. De Santi M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30(2):191–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3571.
4. Raggi D., Miceli R., Sonpavde G. et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27(2):49–61. DOI: 10.1093/annonc/mdv509.
5. Balar A.V. IMVigor210, ASCO 2018. Abstract 4523; poster 349.
6. Merseburger A.S. EAU 2019, Plenary Session — Plenary Session 5 BN: Breaking news session.
7. Powles T. et al. EAS 2017, IMVigor211.
8. Balar A.V. ASCO-GU 2019. Abstract 394.
9. Wang Y., Zhou S., Yang F. et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.
10. NCCN Guidelines for Bladder Cancer 03; 2019.
11. Boyd Z. CRI-CIMT-EATI-AACR 2015. Abstract B001.
12. Petrylak D.P. ASCO 2015.

Статья поступила: 15.05.2019. Принята к публикации: 10.06.2019.

Article received: 15.05.2019. Accepted for publication: 10.06.2019.