

## Рак мочевого пузыря: что нового в 2017–2018 гг.

О.Б. Карякин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Олег Борисович Карякин [karyakin@mrrc.obninsk.ru](mailto:karyakin@mrrc.obninsk.ru)

Рак мочевого пузыря остается трудной проблемой для онкологов и урологов. В России имеется тенденция к росту заболеваемости раком мочевого пузыря, а также отмечается большое число больных с поздними стадиями. Так, в 2017 г. III клиническая стадия была зарегистрирована у 12,9 % всех выявленных больных, а IV стадия — у 9,9 %. Остается высокой смертность в течение первого года с момента выявления заболевания — 14,9 %. Целью исследований последних десятилетий является изучение биологии опухоли и ее патогенеза, разработка новых технологий диагностики и лечения. В настоящем обзоре представлены основные направления последних исследований и полученные клинические данные. Проведено сравнение клинических данных с биологическими характеристиками опухоли, что позволило сделать определенные практические выводы. Представлены результаты сравнительных исследований хирургических, лучевых и лекарственных методов. Все больше в литературе уделяется внимание частоте осложнений как непосредственно после радикальной цистэктомии, так и через 30 и 90 дней после операции. От этого зависят затраты и стоимость всего периода лечения. Представлены обновленные данные клинических исследований ингибиторов PD-1/PD-L1 при распространенном уротелиальном раке.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, заболеваемость, молекулярная характеристика опухоли, неоадьювантная химиотерапия, лучевая терапия, стоимость лечения, пембролизумаб, атезолизумаб, ингибиторы PD-1/PD-L1

**Для цитирования:** Карякин О.Б., Иванов С.А., Каприн А.Д. Рак мочевого пузыря: что нового в 2017–2018 гг. Онкоурология 2018;14(4):110–7.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-110-117

### Bladder cancer: what's new in 2017–2018

O.B. Karyakin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

The paper reviews the basic avenues of research and the recent developments in clinical research. Bladder cancer remains a mystery disease, it puts oncologists and urologists a lot of questions that hard to answer. According to epidemiological data of 2017 bladder cancer incidence increased in Russia, and bladder cancer of the late stages was diagnosed in the large amount of patients in 2017: in 12.9 % of all patients with newly detected bladder cancer clinical stage III was diagnosed, and in 9.9 % of patients the cancer of the stage IV was diagnosed. The mortality among patients with newly diagnosed bladder cancer was 14.9 % in the 1<sup>st</sup> year after the disease diagnosis. Cancer research carried out in the last decades focused on the tumor biology, tumor pathogenesis and the development of new diagnostic and treatment methods. Clinical treatment results and biological characteristics of the tumor were compared and some practical conclusions were made. Comparative effectiveness of surgery, radiation therapy and drug therapy for cancer treatment was analyzed. Special attention was paid to the rate of complications developed immediately after the radical cystectomy and in 30 and 90 days after the surgery. This is the problem of great importance because the presence of complications has impact on the cost of the treatment. Clinical studies of PD-1/PD-L1 inhibitors effectiveness in patients with advanced urothelial cancer were described in the paper.

**Key words:** bladder cancer, incidence, molecular characteristics of the tumor, non-adjuvant chemotherapy, immunotherapy, radiation therapy, chemotherapy, treatment cost, atezolizumab, PD-1/PD-L1 inhibitors

**For citation:** Karyakin O.B., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Bladder cancer: what's new in 2017–2018. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):110–7.

Проблема лечения рака мочевого пузыря (РМП) остается актуальной до настоящего времени. Это связано не только с ростом заболеваемости, но и с неудовлетворительными результатами терапии, а также с возрастающими затратами на лечение больных РМП.

В США РМП входит в десятку наиболее дорогостоящих онкологических заболеваний, его лечение считается одним из наиболее затратных [1]. В России основным отрицательным моментом является поздняя диагностика РМП. С этим связано большое число

больных с распространенными стадиями, а также низкая выживаемость в течение первого года с момента выявления заболевания. В 2017 г. зарегистрировано 16 633 новых случая РМП, морфологически диагноз подтвержден у 93,7 % пациентов. Из них I стадию заболевания имели 49,3 % больных, II – 25,7 %, III – 12,9 %, IV – 9,9 %, не установлена стадия у 2,3 % пациентов. Летальность на первом году жизни с момента установления диагноза зарегистрирована в 14,9 % случаев [2].

За последний год появились новые данные по РМП как в экспериментальной медицине, биологии, так и в клинических исследованиях. В одном обзоре сложно привести все новые данные по РМП, появившиеся в течение года, поэтому авторы представляют лишь наиболее значимые и интересные работы.

Европейская ассоциация урологов в 2018 г. утвердила новые рекомендации по урологии в ряде разделов, касающихся диагностики и лечения.

Так, в разделе 5.9 сказано:

- у мужчин, если возможно, используйте гибкий цистоскоп;
- описывайте все макроскопические находки опухоли (сторона, размер, количество) и изменения слизистой оболочки при цистоскопии. Используйте диаграмму мочевого пузыря [3];
- используйте Парижскую систему для гистологии.

В разделе 5.14 говорится: используйте методы для улучшения визуализации опухоли (фотодинамическую цистоскопию, ультраспектровую цистоскопию) во время трансуретральной резекции (ТУР), если возможно [2].

Следовательно, вышеприведенные новые рекомендации направлены на улучшение качества визуализации опухоли мочевого пузыря во время ТУР.

В разделе мышечно-инвазивного РМП одобрен для клинического применения ряд новых лекарственных препаратов, которые прошли различные фазы клинических испытаний.

- Ингибитор PD-1 пембролизумаб на основании результатов исследования III фазы одобрен для лечения пациентов, у которых при проведении платиносодержащей химиотерапии (ХТ) или после нее отмечено прогрессирование заболевания.
- Ингибитор PD-1 ниволумаб на основании результатов исследования II фазы одобрен также для лечения пациентов, у которых при проведении платиносодержащей ХТ или после нее отмечено прогрессирование заболевания.
- Ингибитор PD-1 пембролизумаб на основании результатов исследования II фазы одобрен для лечения пациентов с распространенным

или метастатическим уротелиальным раком, неподходящих для цисплатин-базовой ХТ 1-й линии.

- Ингибитор PD-L1 атезолизумаб на основании результатов исследования II фазы одобрен для лечения больных распространенным или метастатическим уротелиальным раком, неподходящих для цисплатин-базовой ХТ 1-й линии, а также в случае прогрессирования заболевания на фоне платиносодержащей ХТ [4].

Появление новых препаратов для 1-й и 2-й линий терапии больных уротелиальным раком, неподходящих для цисплатин-базовой ХТ, является настоящим прорывом в лекарственном лечении РМП. Ниже приведены результаты ряда клинических исследований, подтверждающих их терапевтическую эффективность.

В лечении рака предстательной железы у лиц пожилого возраста с благоприятным прогнозом течения заболевания применяется активное наблюдение. R. Hurler и соавт. использовали активное наблюдение у пациентов с немышечно-инвазивным РМП с низким риском прогрессирования [5]. Проведено проспективное наблюдательное мультицентровое исследование у 122 больных немышечно-инвазивным РМП стадии pTaG1–2 (85,6 %) или pT1G2 (14,4 %). Использовали активное наблюдение до выявления рецидива. Цитологическое исследование мочи и цистоскопию выполняли амбулаторно каждые 3 мес в течение 1-го года и каждые 6 мес, пока не понадобится дальнейшее лечение. ТУР выполняли в случае увеличения количества и размеров опухолевых узлов, выраженной гематурии или положительной цитологии, подтверждающей опухоль высокой степени злокачественности. После 11 мес (в среднем) наблюдения у 59 больных потребовалось проведение ТУР, и 76 (62,3 %) пациентов находились под активным наблюдением. При моновариантном анализе основным прогностическим показателем было время от выполнения первой диагностической ТУР до начала активного наблюдения, связанного с развитием рецидива. Мультивариантный анализ выявил корреляцию рецидива с возрастом и размером опухоли в период проведения первой ТУР. В результате активного наблюдения достигнута значительная экономия средств. Помимо уменьшения количества выполняемых ТУР, снижаются расходы на введение митомицина С в послеоперационном периоде с профилактической целью.

В литературе обсуждается роль лучевой терапии в лечении инвазивного РМП. Большинство авторов склоняются в пользу радикальной цистэктомии (РЦ) по сравнению с лучевой терапией, хотя прямых рандомизированных исследований не проводилось. Однако у ряда не леченных больных с сопутствующими заболеваниями выполнение радикального хирургического вмешательства сопряжено с риском для жизни.

Так, J. Price и соавт. представили результаты лучевой терапии у пожилых больных мышечно-инвазивным РМП [6]. В исследование был включен 71 больной, средний возраст составил 79 лет (71–93 года). У 81,7 % пациентов отмечена стадия pT2 или более. У 77,5 % пациентов до ХТ была выполнена ТУР, у 97,2 % диагностирован переходно-клеточный рак. Лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 60–64 Гр (30–32 фракциями) была проведена 38 больным, в дозе 52,5–55,0 Гр (20 фракциями) – 33, сопутствующая ХТ – 21,1 % больных. У 23 (32,4 %) пациентов развился местно-распространенный рецидив (у 18 – только в мочевом пузыре, у 4 – в лимфатических узлах таза), у 24 (33,8 %) – отдаленные метастазы. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 17 мес. В заключении авторы сделали вывод о том, что лучевая терапия вполне удовлетворительно переносилась без выраженной токсичности и со вполне приемлемым клиническим результатом у этой сложной группы больных.

Продолжаются исследования по органосохраняющей тактике лечения больных РМП. T. Seisen и соавт. сравнили эффективность тримодальной терапии (ТМТ) против РЦ у больных локализованным мышечно-инвазивным уротелиальным раком. За 2004–2011 гг. 1257 (9,8 %) пациентам проведена ТМТ и 11 586 (90,2 %) – РЦ (данные National Cancer Data Base) [7]. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 40 мес при ТМТ (95 % доверительный интервал (ДИ) 34–36) и 43 мес при РЦ (95 % ДИ 41–45;  $p = 0,3$ ). Больше побочных эффектов было отмечено после ТМТ, чем после РЦ, но отдаленные результаты зависели от возраста пациента.

Этой же проблеме посвящено сравнение результатов выполнения РЦ и органосохраняющей ТМТ при РМП в мультидисциплинарной клинике по лечению РМП [8]. Как уже подчеркивалось выше, отсутствуют прямые сравнительные исследования РЦ и ТМТ в лечении инвазивного РМП. Оценены результаты лечения 112 больных мышечно-инвазивным РМП. ТМТ проводили 56 больным, РЦ – 56. Средний возраст пациентов составил 68 лет, 29,5 % больных имели стадию cT3–4. Медиана наблюдения составила 4,51 года. Зарегистрировано 20 (35,7 %) летальных исходов в группе РЦ (13 вследствие РМП) и 22 (39,3 %) – в группе ТМТ (13 вследствие РМП). Опухольспецифическая 5-летняя выживаемость после РЦ и ТМТ соответственно составила 73,2 и 76,6 % ( $p = 0,49$ ). Спасительная цистэктомия была выполнена 6 (10,7 %) из 56 больных, которым проведена ТМТ.

С появлением новых данных в морфологии опухолей мочеполовой системы идет пересмотр гистологической градации уротелиального РМП. В связи с этим возникает вопрос, как опухоли различного гистологического строения будут отвечать на органосох-

раняющую ТМТ. Такое исследование провели R.E. Krasnow и соавт. [9]. Исследование носило ретроспективный характер, в нем оценивали выживаемость в течение 5–10 лет наблюдения. Полная регрессия после ТМТ при уротелиальном раке составила 83 %. При уротелиальном раке 5-, 10-летняя опухольспецифическая выживаемость составила 75 и 67 % соответственно, при других формах рака – 64 и 64 %. При уротелиальном раке 5- и 10-летняя ОВ – 61 и 42 % соответственно, при других формах рака – 52 и 42 %. Таким образом, авторы не нашли различий в отдаленной выживаемости при проведении ТМТ у больных уротелиальным раком и с другими гистологическими формами рака.

Крайне важными в оценке эффективности лечения больных являются мониторинг заболевания и определение рецидива при распространенном РМП путем анализа результата жидкостной биопсии [10]. Из литературы известно, что у 20–80 % пациентов после РЦ отмечается развитие рецидива. Необходим минимально инвазивный метод мониторинга для индивидуализации наблюдения и лечения. Для определения рецидива и эффективности лечения использовалась циркулирующая опухолевая ДНК в плазме крови и моче. Определяли ДНК в образцах опухолевой ткани и 370 жидких биоптатах. Больные с метастазами имели более высокий уровень циркулирующей опухолевой ДНК ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами без рецидива. Средний период между появлением циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови и определением рецидива составил 101 день (0–932 дня) после цистэктомии. Определение опухольспецифической мутации в плазме крови и моче может быть важным инструментом для мониторинга и определения ранних симптомов метастатической болезни.

Роботическая РЦ стала ведущим методом хирургического лечения больных РМП. F. Soria и соавт. провели оценку крупного мультицентрового ретроспективного исследования с применением этой технологии. Оценку осуществляли на основании анализа осложнений, включая периоперационные, качества жизни в сроки 30 и 90 дней [11]. Сравнили открытую и робот-ассистированную цистэктомию у 1552 больных (1197 робот-ассистированных и 355 открытых цистэктомий). В целом у 664 пациентов после робот-ассистированной цистэктомии и у 413 больных после открытой цистэктомии отмечено по крайней мере 1 осложнение в сроки 30 и 90 дней соответственно. Больше осложнений было зафиксировано после открытой цистэктомии. При робот-ассистированной цистэктомии наблюдались меньшие кровопотери ( $p < 0,001$ ) и период госпитализации ( $p = 0,02$ ), большая длительность операции ( $p < 0,001$ ) по сравнению с открытой цистэктомией. Не выявлено увеличения количества осложнений в сроки 30 ( $p = 0,06$ )

и 90 ( $p = 0,5$ ) дней. При робот-ассистированной цистэктомии отмечено возрастание числа повторных госпитализаций в сроки 30 и 90 дней. При открытой цистэктомии наблюдалось меньше повторных госпитализаций. Авторы в заключение подчеркивают отсутствие различий в сроки 30 и 90 дней по осложнениям.

В клинической практике встречаются случаи лечения онкологических заболеваний, когда после проведенной терапии обнаруживаются 3–5 метастазов при отсутствии их прогрессирования. Такие опухолевые очаги у больных раком предстательной железы были впервые обозначены как олигометастазы. До настоящего времени продолжается дискуссия о том, какая тактика лечения должна быть в этих ситуациях. Такие же вопросы возникают при лечении больных РМП. Так, в исследование К. Ogihara и соавт. были включены 128 больных с рецидивами и/или метастазами после РЦ [12]. Определяли олигометастазы по следующим признакам: солитарный метастаз в орган, 3 или менее метастатических очага, максимальный диаметр метастатического очага 5 см или менее, отсутствие метастазов в печени. Данные характеристики независимо коррелировали с высокой опухолеспецифической выживаемостью и определялись как олигометастазы. В группе олигометастазов 2-летняя опухолеспецифическая выживаемость составила 53,3 %, что было значительно выше, чем в группе не олигометастазов (16,1 %;  $p < 0,001$ ). В подгруппе 83 больных, которым проводилась спасительная ХТ, 30 пациентов были отнесены к группе олигометастазов. В этой группе 2-летняя опухолеспецифическая выживаемость составила 55,0 %, что значительно выше по сравнению с группой не олигометастазов (22 %;  $p = 0,005$ ).

В последнее десятилетие большое значение уделяется молекулярно-биологическому исследованию злокачественных опухолей, что позволяет лучше понять механизмы их прогрессии и гибели клеток, а также создавать новые противоопухолевые препараты. Этой теме посвящено множество работ, наиболее интересные мы приводим в настоящем обзоре. А. G. Robertson и соавт. опубликовали собственные данные по молекулярной характеристике мышечно-инвазивного РМП [13]. Авторы определили 5 экспрессирующих подтипов, которые можно использовать для стратификации пациентов. Кроме этого, учитывали историю заболевания, возраст и предсказывали ответ на неoadъювантную ХТ (НАХТ). Больных подразделяли на основании *FGFR3*-мутации и низкого риска прогрессирования. Подтипы включали люминально-инфильтративный (низкая опухолевая встречаемость с экспрессией маркеров фибробластов и иммунных маркеров), люминальный (KRT20 и SNX31), базально-сквамозный (преимущественно у женщин и экспрессия PD-L1) и нейрональный (нейроэндокринная экспрессия генов и высокий тип пролиферации). Последний отличается

наименьшей выживаемостью. Люминально-папиллярный тип может отвечать на *FGFR3*-ингибитор, люминально-инфильтративный и базально-сквамозный – на анти-PD-1/PD-L1-препараты. В то время как нейрональный и базально-сквамозный типы могут подходить для лечения анти-PD-1/PD-L1-препаратами, нейрональный тип должен отвечать на комбинацию химиопрепаратов эпозид/цисплатин при НАХТ. Люминально-папиллярный и люминально-инфильтративный типы, вероятно, плохо отвечают на НАХТ, и больные с этими типами рака должны подвергаться РЦ.

В близкой по задачам работе R. Seiler и соавт. оценили значение молекулярных подтипов у больных мышечно-инвазивным РМП для определения ответа и выживаемости после НАХТ [14]. Проанализированы результаты лечения 343 больных мышечно-инвазивным РМП. Образцы опухоли со стенок мочевого пузыря получены с помощью ТУР. Определены 4 подтипа: клаудин-низкий, базальный, люминально-инфильтративный, люминальный. ОВ проанализирована с учетом подтипов. Использование этой классификации позволило определить точность ответа на ХТ у 73 % пациентов, и клиническое значение оценено независимо от проведения НАХТ. Люминальный тип характеризовался наилучшей выживаемостью с НАХТ или без нее, клаудин-низкий – низкой ОВ вне зависимости от примененной терапии, базальный тип – наилучшей ОВ при применении НАХТ по сравнению с только хирургией.

Продолжается активный поиск различных маркеров для оценки прогноза и ответа на лечение. А. Nasir и соавт. изучили экспрессию VEGFR2 сосудистыми и опухолевыми клетками [15]. Авторы также изучили связь биомаркеров с молекулярными подтипами РМП. Выявлено, что лечебный подход комбинации антиангиогенной терапии и ХТ показал хороший клинический результат у больных метастатическим РМП. Представлены характеристики 112 больных (41 % – мышечно-инвазивный РМП, 50 % – неммышечно-инвазивный РМП, 9 % – другие подтипы). Медиана ОВ была меньше у больных мышечно-инвазивным РМП ( $p < 0,001$ ). Основные молекулярные подтипы включали базальный (11 %), смешанный базально-люминальный (28 %) и люминальный (61 %). По сравнению с люминальным и базально-люминальным подтипами большинство базальных опухолей были инвазивными ( $p = 0,036$ ). Экспрессия VEGFR2 была выше в опухолевых сосудах, но варьировала в опухолевых клетках. Высокий–умеренный уровень VEGFR2 в опухолевых сосудах показали 74 % случаев РМП, высокий–умеренный уровень в опухоли сосудистой плотности – 88 %. В базальном, люминальном и базально-люминальном подтипах 58, 78 и 71 % соответственно имели высокий–умеренный уровень сосудистого VEGFR2 ( $p = 0,52$ ), в то же время 83, 91 и 82 %

имели высокий—умеренный уровень сосудистой плотности ( $p = 0,08$ ). Анализ выживаемости показал, что возраст, более высокая стадия, низкий уровень VEGFR2 являются независимыми предикторами меньшей выживаемости.

Для улучшения результатов лечения инвазивного РМП используется адьювантная ХТ, но чаще — НАХТ. Однако эффект от применения НАХТ бывает различным. В. Bhandi и соавт. изучили онкологические результаты у больных с остаточной опухолью после цистэктомии с последующей НАХТ [16]. Было показано увеличение выживаемости в случаях, когда проводилась НАХТ до РЦ. Ведущим фактором этого увеличения был урТ0-статус у пациентов, т.е. полная патоморфологическая регрессия. Была оценена разница в выживаемости после РЦ ( $n = 324$ ) против РЦ + НАХТ ( $n = 180$ ) на основании рТ и рN, статуса краев и периода проведения РЦ. В сравниваемых группах 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 90 % против 94 % ( $p = 1$ ), опухолеспецифическая выживаемость — 82 % против 93 % ( $p = 0,4$ ) и ОВ — 82 % против 82 % ( $p = 0,5$ ), т.е. не было значительных различий между группами РЦ + НАХТ и РЦ.

Сложной проблемой до настоящего времени остается лекарственная терапия больных распространенным РМП. Прогрессирование заболевания, нерадикальность цистэктомии, снижение общего статуса больного и другие факторы являются причинами последующего ухудшения состояния здоровья пациента. Создание эффективных препаратов 2-й линии — трудная задача. Одним из наиболее эффективных препаратов 2-й линии признан винфлулин. Препарат прошел ряд клинических испытаний II и III фаз и показал свою эффективность во 2-й линии терапии и в случае резистентности к цисплатину. R. Passalacqua и соавт. объединили результаты 7 европейских исследований использования винфлулина при метастатическом уротелиальном раке [17]. С 2014 по 2017 г. в 7 постмаркетинговых исследований включены 750 больных. Уровень объективных ответов составил 13–29 %, медиана ОВ — 6,3–11,9 мес, наибольшая продолжительность жизни — 20,5 мес. Первоначальная доза колебалась от 250 до 320 мг/м<sup>2</sup>. Выживаемость коррелировала с базовыми факторами риска: статус по ECOG >0, уровень гемоглобина <10 г/дл, наличие метастазов в печени. Основные виды токсичности — гематологическая (нейтропения, анемия), со стороны желудочно-кишечного тракта — задержка стула.

J.J. Leow и соавт. изучили вариации стоимости РЦ при РМП в США [1]. В когортное исследование вошли 23 173 больных РМП, которым провели РЦ в 208 больницах США в период с 2003 по 2015 г. Информация получена из базы данных Premier Healthcare Database. Средние 90-дневные госпитальные расходы на РЦ составили 39 651 доллар (стандартное отклонение

34427 долларов), из них стоимость первичной госпитализации (index hospitalization) — 87,8 % (34 803 доллара), повторной госпитализации — 12,2 % (4847 долларов). Наибольшее влияние на изменение стоимости (8,5 %) имели послеоперационные осложнения, затем состояние больного и его сопутствующие заболевания (49,8 %; например, индекс коморбидности Чарлсона (Charlson comorbidity index, CCI), 40,5 %), хирургическая операция (33,2 %; например, год хирургического вмешательства (25,0 %)) и больничные особенности (8,0 %). У больных с осложнениями (CCI 2: отношение рисков (OR) 0,41;  $p < 0,001$ ; 95 % ДИ 0,29–0,59; CCI 1: OR 0,58; 95 % ДИ 0,46–0,75;  $p < 0,001$ ), которым выполняли отведение мочи, по сравнению с больными, которым сделали такую же операцию в более ранние годы, стоимость РЦ была выше (в обратной связи с низкой ценой (inversely associated with low-cost)). Больные с незначительными осложнениями (OR 2,63; 95 % ДИ 2,03–3,40) и серьезными не фатальными осложнениями (OR 12,7; 95 % ДИ 9,63–16,8) имели низкие шансы на low-cost РЦ. У больных, которым не проводили тазовую лимфоаденэктомию, затраты были ниже.

Исследование позволяет определить факторы, влияющие на стоимость РЦ. Послеоперационные осложнения, сочетанные заболевания и год операции влияют на изменение стоимости в большей степени, в то время как особенности операции и больничные особенности, такие как объем операции, использование роботизированной технологии и тип отведения мочи, в меньшей степени влияют на дополнительные расходы.

При анализе высокой стоимости хирургического вмешательства необходимо учитывать специфические факторы, влияющие на ценообразование каждой операции. В отличие от роботизированной РЦ, в которой хирургические факторы доминируют, высокая стоимость РЦ определяется в первую очередь послеоперационными осложнениями, связанными с сопутствующими болезнями у пациента.

Проведенные клинические исследования позволили сделать вывод об эффективности новых препаратов при распространенном уротелиальном раке.

На ASCO в 2018 г. были озвучены обновленные результаты исследований по изучению ингибиторов PD-1/PD-L1 у пациентов с распространенным уротелиальным раком.

Ранее на основании результатов исследования III фазы KEYNOTE-045 пембролизумаб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) как препарат для терапии 2-й линии у больных распространенным уротелиальным раком при прогрессировании на фоне платиносодержащей ХТ. На ASCO-2018 были представлены обновленные

результаты данного исследования [18]. Пациенты ( $n = 542$ ), которые соответствовали следующим критериям включения: цитологически/гистологически подтвержденный уротелиальный рак, прогрессирующее после 1–2 линий платиносодержащей ХТ, статус по ECOG 0–2, были рандомизированы в соотношении 1:1 для лечения пембролизумабом в дозе 200 мг каждые 3 нед ( $n = 270$ ) или ХТ по выбору исследователя ( $n = 272$ ). Первичными конечными точками были ОВ и выживаемость без прогрессирования, вторичными конечными точками – уровень объективного ответа, длительность ответа, время до ответа и безопасность. Медиана наблюдения составила 27,7 мес. Результаты, полученные на дату последнего среза данных (26.04.2017): медиана ОВ по-прежнему остается значительно выше в группе пембролизумаба по сравнению с группой ХТ (10,3 мес против 7,3 мес; ОР 0,70;  $p < 0,0002$ ). При подгрупповом анализе 2-летняя ОВ в группе пембролизумаба в среднем в 2 раза превышала данный показатель в группе пациентов, получавших классическую ХТ. Преимущество пембролизумаба было отмечено во всех подгруппах, независимо от экспрессии PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (CPS)  $< 1$ , ОР 0,82; CPS  $\geq 1$ , ОР 0,58; CPS  $< 10$ , ОР 0,75; CPS  $\geq 10$ , ОР 0,56), возраста пациента, статуса по ECOG, характера ранее проводимой терапии, наличия метастазов в печени и т. д. Медиана выживаемости без прогрессирования достоверно не различалась между группами (2,1 мес против 3,3 мес; ОР 0,96;  $p = 0,32$ ), однако 18-месячная выживаемость без прогрессирования была в 3 раза выше в группе пембролизумаба по сравнению с ХТ, независимо от уровня экспрессии PD-L1. Уровень объективного ответа был выше в группе пембролизумаба по сравнению с группой ХТ (21,1 % против 11,0 %). Полученные на терапии пембролизумабом ответы были стойкими, в отличие от ответов на ХТ: медиана продолжительности ответа в группе пембролизумаба не была достигнута ( $1,6 \pm 30,3+$  мес), в то время как в группе ХТ данный показатель составил 4,4 мес ( $1,4 \pm 29,9+$  мес). Частота развития нежелательных явлений любой степени тяжести в группе пембролизумаба была ниже по сравнению с группой ХТ (62,0 % против 90,6 %), как и частота нежелательных явлений III–IV степени тяжести (16,5 % против 50,2 %). Таким образом, обновленные результаты подтверждают ранее опубликованные данные и демонстрируют, что при увеличении периода наблюдения пембролизумаб сохраняет свое преимущество по сравнению с ХТ. На сегодняшний день пембролизумаб является единственным ингибитором PD-1/PD-L1, доказавшим достоверное преимущество в показателях ОВ по сравнению с ХТ в исследовании III фазы.

На ASCO-2018 также были представлены результаты долгосрочного наблюдения в исследовании

KEYNOTE-052 [19]. В данное исследование включались больные с противопоказаниями к терапии цисплатином (статус по ECOG 2, клиренс креатинина  $< 60$  мл/мин, нейропатия/снижение слуха  $\geq$  II степени, наличие сердечной недостаточности класса III по NYHA), ранее не получавшие ХТ. В рамках данного исследования все пациенты получали пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед (максимально – в течение 24 мес). Первичной конечной точкой являлся уровень объективного ответа. В анализ эффективности/безопасности были включены 370 пациентов. Необычен контингент больных, включенных в исследование: медиана возраста составила 74 года, при этом каждый 9-й больной (10,8 %) был старше 85 лет, 42,2 % пациентов имели статус по ECOG 2 и у 81,1 % пациентов отмечались висцеральные метастазы. Как известно, пациенты со статусом по ECOG 2 крайне редко принимают участие в клинических исследованиях, поскольку, как правило, данный показатель является критерием исключения. На момент последнего сбора данных (30.11.2017) медиана наблюдения в исследовании составила 11,5 мес (0,1–31,3 мес). Уровень объективного ответа в общей популяции – 28,9 % (95 % ДИ 24,3–33,8); у 30 (8,1 %) и 77 (20,8 %) больных отмечался полный и частичный ответ соответственно. Медиана продолжительности ответа не была достигнута. У 82 и 68 % больных продолжительность ответа составила более 6 и 12 мес соответственно. Медиана ОВ во всей популяции пациентов была равна 11,5 мес (95 % ДИ 10,0–13,3 мес), а 6-месячная и 1-летняя ОВ – 67,2 и 47,5 % соответственно. Наличие экспрессии PD-L1 определяло более высокую эффективность пембролизумаба. Так, у больных с CPS  $\geq 10$  ( $n = 110$ ) уровень объективного ответа оказался 47,3 % (95 % ДИ 37,7–57,0), а медиана ОВ составила 18,5 мес (95 % ДИ 12,2 мес–не достигнута). Локализация метастазов также оказывала влияние на выживаемость: у больных с метастазами только в лимфатических узлах (без висцерального поражения) медиана ОВ не была достигнута. Терапия пембролизумабом была более эффективна у больных со статусом по ECOG 0/1 по сравнению с пациентами со статусом по ECOG 2 – медиана ОВ в указанных подгруппах составила 13,1 мес (95 % ДИ 11,0–16,8 мес) и 9,7 мес (95 % ДИ 5,7–11,6 мес) соответственно. Частота нежелательных явлений, связанных с терапией, составила 67,6 %. Иммуноопосредованные нежелательные явления любой степени тяжести отмечались у 29 %, а III–IV степени – только у 9 % пациентов. Таким образом, пембролизумаб при увеличении длительности наблюдения продолжает сохранять высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности.

На ASCO-2018 были представлены результаты долгосрочного наблюдения за пациентами, принимавшими участие в двухкогортном исследовании II фазы

Imvigog-210. В когорте 2 данного исследования оценивались эффективность и безопасность терапии атезолизумабом у 310 больных метастатическим уротелиальным раком с прогрессированием заболевания на фоне платиносодержащей ХТ.

Первичной конечной точкой в этом исследовании был уровень объективного ответа; вторичные конечные точки – ОВ и длительность ответов, а также безопасность. При медиане наблюдения 32,9 мес уровень объективного ответа составил 16 %, частота полных ответов – 7 %. Медиана продолжительности ответов составила 24,8 мес (95 % ДИ 13,8–30,4). Медиана ОВ при увеличении длительности наблюдения не увеличилась и составила 7,9 мес.

В когорту 1 данного исследования включались больные с противопоказаниями к терапии цисплатином (статус по ECOG 2, клиренс креатинина <60 мл/мин, нейропатия/снижение слуха ≥II степени, наличие сердечной недостаточности класса III по NYHA), ранее не получавшие ХТ. Пациенты когорты 1 ( $n = 119$ ) получали атезолизумаб в дозе 1200 мг каждые 3 нед. Конечные точки были идентичными оцениваемым в когорте 2. Медиана возраста пациентов составила 73 года, 21 % пациентов имели статус по ECOG 2, и у 66 % пациентов отмечались висцеральные метастазы. В когорте 1 при медиане наблюдения 29,3 мес уровень объективного ответа в общей популяции составил 24 % (95 % ДИ 16–32); у 8 % больных отмечался полный ответ. Медиана продолжительности ответа не была достигнута

(95 % ДИ 30,4 мес—не достигнута). Медиана ОВ в общей популяции пациентов была равна 16,3 мес, а 1-и 2-летняя ОВ – 58 и 41 % соответственно. При подгрупповом анализе эффективности атезолизумаба в зависимости от статуса экспрессии PD-L1 было показано, что наличие экспрессии PD-L1 не увеличивало эффективность терапии атезолизумабом, а напротив, определяло меньшую его эффективность: у больных с IC2/3 медиана ОВ составила только 12,3 мес (95 % ДИ 6,0 мес—не достигнута), в то время как в общей популяции медиана ОВ была равна 16,3 мес. В когорте 1 пациенты с наличием неблагоприятных прогностических факторов, таких как висцеральные метастазы и метастазы в печени, статус по ECOG 2, имели меньшую медиану ОВ.

Согласно одобрению FDA в 2018 г. в международных руководства были внесены важные дополнения: для назначения атезолизумаба и пембролизумаба в 1-й линии терапии при невозможности применения цисплатинсодержащей ХТ требуется обязательное определение экспрессии PD-L1. Для выбора атезолизумаба пороговым значением является экспрессия PD-L1 ≥5 % иммунных клеток (соответствует показателю IC2/3), для пембролизумаба – CPS ≥10.

Атезолизумаб и пембролизумаб зарегистрированы в России для клинического применения при распространенной уротелиальной карциноме как в 1-й, так и во 2-й линии терапии, что позволит российским онкологам повысить эффективность лечения у пациентов с данным заболеванием.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Leow J.J., Cole A.P., Seisen T. Variations in the costs of radical cystectomy for bladder cancer in the USA. *Eur Urol* 2018;73(3):374–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.07.016. PMID: 28803034.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
3. European Association of Urology. Guidelines 2017 edn. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer. Pp. 5, 16.
4. European Association of Urology. Guidelines 2017 edn. Guidelines on muscle-invasive bladder cancer. P. 6.
5. Hurler R., Lazzeri M., Vanni E. et al. Active surveillance for low-risk nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC): a confirmatory and resource consumption study from bladder cancer Italian active surveillance (BIAS) project. *J Urol* 2018;199(2):401–6. DOI: 10.1016/j.juro.2017.08.091. PMID: 28847481.
6. Price J., Sivanandan M., Rania Elmusharaf R. et al. Is radical radiotherapy effective for elderly patients with muscle invasive bladder cancer? *J Clin Oncol* 2018;36(6):506. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6\_suppl.506.
7. Seisen T., Sun M., Lipsitz S.R. et al. Comparative effectiveness of trimodal therapy versus radical cystectomy for localized muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2017;72(4):483–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.038. PMID: 28412065.
8. Kulkarni G.S., Hermanns T., Wei Y. et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. *J Clin Oncol* 2017;35(20):2299–305. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.2327. PMID: 28410011.
9. Krasnow R.E., Drumm M., Roberts H.J. et al. Clinical outcomes of patients with histologic variants of urothelial cancer treated with trimodality bladder-sparing therapy. *Eur Urol* 2017;72(1):54–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.002. PMID: 28040351.
10. Birkenkamp-Demtröder K., Christensen E., Nordentoft I. et al. Monitoring treatment response and metastatic relapse in advanced bladder cancer by liquid biopsy analysis. *Eur Urol* 2018;73(4):535–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.09.011. PMID: 28958829.
11. Soria F., Moschini M., Mathieu R. et al. Robotic radical cystectomy is associated with shorter length of stay and less blood loss than open radical cystectomy: results from a large multicenter retrospective cohort. *J Urol* 2018;199(4):812–13. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.1949.
12. Ogihara K., Kikuchi E., Watanabe K. et al. Can urologists introduce the concept of “oligometastasis” for metastatic bladder cancer after radical cystectomy? *J Urol* 2018;199(45):1043. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.2563.

13. Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H. et al. Comprehensive molecular characterization of muscle invasive bladder cancer. *Cell* 2017;171(3):540–56. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.007. PMID: 28988769.
14. Seiler R., Ashab H.A.D., Erho N. et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017;72(4):544–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.030. PMID: 28390739.
15. Nasir A., Falcon B.L., Dan Wang et al. Vascular and tumor cell expression of VEGFR2 and molecular subtyping: an innovative biomarker approach in bladder cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(6):497. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6\_suppl.497.
16. Bhindi B., Frank I., Mason R.J. et al. Oncologic outcomes for patients with residual cancer at cystectomy following neoadjuvant chemotherapy: a pathologic stage-matched analysis. *Eur Urol* 2017;72(5):660–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.05.016. PMID: 28545841.
17. Passalacqua R., Medioni J., Castellano D.E. Real-world (RW) evidence of vinflunine in metastatic urothelial cancer (mUC): a systematic review of seven European studies. *J Clin Oncol* 2018;36(6):463. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6\_suppl.463.
18. Bellmunt J., Wit R.D., Vaughn D.J. et al. Two-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab (pembro) vs investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 2018;36(6):410. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6\_suppl.410.
19. Vuky J., Balar A.V., Castellano D.E. et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-052: a single-arm phase 2 study investigating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 2018;36(15):4524. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.4524.

#### Вклад авторов

О.Б. Карякин: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; С.А. Иванов, А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования.

#### Authors' contributions

O. B. Karyakin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme; S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: developing the research design.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

О.Б. Карякин/O. B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

С.А. Иванов/S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

Статья поступила: 28.11.2018. Принята к публикации: 24.12.2018.

Article received: 28.11.2018. Accepted for publication: 24.12.2018.