

Опыт использования атезолизумаба в 1-й линии терапии при метастатическом уротелиальном раке

Р.А. Гафанов, А.Г. Дзидзария, В.А. Ребрикова

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

В статье представлены 2 клинических примера применения ингибитора PD-L1 атезолизумаба в терапии уротелиального рака. В 1-м клиническом случае рака мочевого пузыря при невозможности проведения какой-либо платиносодержащей химиотерапии ввиду сопутствующей патологии за 9 мес лечения атезолизумабом достигнуто уменьшение целевых очагов на 55 % и отмечено значительное улучшение со стороны общего состояния пациента: снизилась интенсивность боли, уменьшились проявления дизурии, нормализовался аппетит. Во 2-м клиническом случае уротелиального рака достигнут полный ответ на терапию за 10 мес лечения. Интенсивность болей значительно уменьшилась, дизурические явления купированы. Оба пациента продолжают иммунотерапию атезолизумабом, каких-либо нежелательных явлений не отмечено. Таким образом, применение современных онкоиммунологических препаратов вошло в клиническую практику и позволяет добиться хорошего терапевтического эффекта при сохранении высокой безопасности лечения.

Ключевые слова: иммунотерапия, атезолизумаб, уротелиальный рак, рак мочевого пузыря, анти-PD-L1, ингибитор контрольных точек

Для цитирования: Гафанов Р.А., Дзидзария А.Г., Ребрикова В.А. Опыт использования атезолизумаба в 1-й линии терапии при метастатическом уротелиальном раке. Онкоурология 2019;15(3):113–19.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-113-119

Experience of using atezolizumab in 1st line therapy of metastatic urothelial cancer

R.A. Gafanov, A.G. Dzidzaria, V.A. Rebrikova

Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

The article presents 2 clinical examples of using a PD-L1 inhibitor atezolizumab in treatment of urothelial cancer. In the 1st clinical case of bladder cancer, due to concomitant pathology any platinum-containing therapy was impossible. After 9 months of treatment with atezolizumab target lesions decreased by 55 %, and the patient's condition improved significantly: pain intensity decreased, dysuria frequency decreased, appetite became normal. In the 2nd clinical case of urothelial cancer, complete response to therapy was achieved after 10 months of treatment. Pain intensity decreased significantly, dysuria was cured. Both patients continue atezolizumab immunotherapy without any adverse events. Therefore, use of up-to-date oncoimmunological medications has entered clinical practice and allows to achieve good therapeutic effect with high treatment safety.

Key words: immunotherapy, atezolizumab, urothelial cancer, bladder cancer, anti PD-L1, checkpoint inhibitor

For citation: Gafanov R.A., Dzidzaria A.G., Rebrikova V.A. Experience of using atezolizumab in 1st line therapy of metastatic urothelial cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):113–19.

В течение 30 лет не было сделано значимых прорывов в лечении местно-распространенного и метастатического уротелиального рака (УР). Химиотерапия на основе препаратов платины много лет оставалась стандартом, хотя подобные схемы обеспечивают частоту объективных ответов на уровне 50 % и часто сопровождаются высокой токсичностью [1–3]. Кроме этого, примерно в половине случаев пациенты имеют противопоказания к назначению цисплатинсодержащих схем терапии и вынуждены получать менее эффективные карбоплатинсодержащие режимы [4, 5].

Уротелиальный рак представляет собой иммуночувствительный тип, на что в том числе указывает активность вакцины БЦЖ (бацилла Кальмета–Герена) [6]. Механизмы уклонения УР от иммунного ответа помимо прочего включают использование иммунной контрольной точки PD-L1 (лиганд рецептора программируемой гибели клеток 1), что обуславливает воздействие на PD-1 и B7.1 [7, 8].

Ингибиторы PD-1 и его лиганда (PD-L1) произвели революцию в лечении УР [9, 10]. На сегодняшний день в России для терапии местно-распространенного

и метастатического УР зарегистрированы 3 ингибитора контрольных точек: атезолизумаб (ингибитор PD-L1), а также ниволумаб и пембролизумаб (ингибиторы PD-1) [11]. Эти препараты работают путем блокирования различных звеньев пути PD-1 – PD-L1. Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное анти-PD-L1-антитело, которое селективно воздействует на PD-L1. При этом блокада PD-L1 обладает преимуществами с точки зрения нормализации процесса активации Т-клеток и сохранения механизма защиты нормальных тканей за счет сохранения взаимодействия PD-1 с лигандом PD-L2 [8, 12–15]. Это подтверждается данными метаанализа 125 клинических исследований, включающих 20 128 пациентов, в котором было продемонстрировано, что риск развития нежелательных явлений III степени тяжести и выше на терапии ингибиторами PD-1 на 58 % выше, чем при использовании ингибиторов PD-L1 [16].

Эффективность и безопасность ингибиторов контрольных точек изучались в большом количестве клинических исследований (КИ). В частности, в КИ атезолизумаба IMvigor210 в популяции PD-L1-положительных пациентов с противопоказаниями к цисплатинсодержащей химиотерапии атезолизумаб позволил добиться частоты объективных ответов на уровне 28 % [17]. В КИ SAUL (фаза IIIb) у пациентов с прогрессированием УР после предшествующей химиотерапии в популяции пациентов, соответствующих критериям включения в КИ IMvigor211 (общая популяция минус симптоматическое метастатическое поражение центральной нервной системы, состояние по шкале ECOG >1, аутоиммунные заболевания, неруротелиальное гистологическое строение, неадекватная функция почек), частота контроля над заболеванием (частота объективного ответа + стабилизация) составила 41 %, медиана общей выживаемости – 10 мес [18].

Приводим 2 клинических примера из реальной практики использования ингибитора PD-L1 атезолизумаба. Оба пациента получали препарат в дозе 1200 мг каждые 3 нед.

Клинический случай 1

Пациент П., 80 лет, обратился в клинику урологии Российского научного центра рентгенорадиологии в июне 2018 г. с жалобами на выраженную слабость, боль в низу живота, примесь крови в моче, учащенное мочеиспускание вялой струей, ночное мочеиспускание до 20 раз, резь в мочеиспускательном канале, потерю массы тела на 15 % за последний месяц. При этом функциональный статус больного был снижен по шкале ECOG до 2–3.

Из анамнеза известно, что в 2013 г. впервые диагностирован рак мочевого пузыря, выполнена операция – трансуретральная резекция мочевого пузыря. Результат гистологического исследования: УР, G₃, с инвазией

в мышечный слой. Дополнительное лечение не проводилось. В 2014 г. диагностирован локализованный рак предстательной железы, проведена криоабляция, в последующем выполнялась андрогендепривационная терапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона. В 2017 г. дважды отмечался рецидив заболевания рака мочевого пузыря, по поводу чего проводилась комбинированная терапия (трансуретральная резекция мочевого пузыря + курс внутривезикулярной химиотерапии митомицином).

У пациента были следующие сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II степени; риск сердечно-сосудистых осложнений IV степени; атеросклеротическая болезнь сердца; атеросклероз аорты, коронарных артерий, проксимальных отделов верхней брыжеечной, почечных, подвздошных артерий; хронический бронхит; эмфизема; посттуберкулезный пневмофиброз; бронхолит; остеопороз; компрессионные переломы тел Th4, L1; чрезвертельный перелом правого бедра в 2017 г.; анемия III степени. Также у больного был длительный стаж (45 лет) курения (15–20 сигарет в день).

При дообследовании по данным остеосцинтиграфии признаков очагового поражения костей скелета не выявлено. При мультиспиральной компьютерной томографии данных о наличии метастатического поражения органов грудной клетки и брюшной полости не получено. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза имелись целевые опухолевые очаги, суммарно составившие 88 мм (передняя стенка мочевого пузыря с распространением на паравезикальную клетчатку и шейку мочевого пузыря с инвазией в предстательную железу) и метастазы в лимфатические узлы малого таза, расцененные как нецелевые.

Анализируя эти данные, мы пришли к выводу о том, что пациенту было показано проведение системной терапии. С учетом общего статуса, сопутствующих заболеваний, анемии III степени он относился к группе больных, которым невозможно проведение любой химиотерапии, в том числе на основе платины (цисплатин, карбоплатин). Пациенту был назначен на тот момент единственно возможный вариант лечения – ингибитор PD-L1 атезолизумаб в дозе 1200 мг внутривенно капельно 1 раз в 3 нед.

С августа 2018 г. больному начата иммунотерапия. На фоне лечения, буквально после первой инфузии атезолизумаба, пациент стал отмечать улучшение общего состояния, снизилась интенсивность боли, уменьшилась дизурия, появился аппетит, пациент стал набирать массу тела. Через 2 мес после начала иммунотерапии выполнена контрольная МРТ органов малого таза, отмечено уменьшение целевых опухолевых очагов на 18 %. После 4 мес лечения целевые очаги уменьшились на 28 %, а через 7 мес – на 55 % (частичный ответ по критериям RECIST 1.1.) (табл. 1, рис. 1). Помимо улучшения клинической картины заболевания и данных МРТ отмечено

Таблица 1. Динамика изменений целевых очагов по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза в процессе лечения

Table 1. Dynamics of target lesions per magnetic resonance imaging of the pelvic organs during treatment

Показатель Characteristic	Значение Value			
	12.06.2018	12.10.2018	24.12.2018	11.03.2019
Размер очагов в передней стенке мочевого пузыря, мм Lesion size in the anterior bladder wall, mm	45	39	36	28
Размер очагов в шейке мочевого пузыря с распространением на предстательную железу, мм Lesion size in the bladder neck with advancement to the prostate, mm	43	32	28	12
Суммарный размер очагов, мм Total lesion size, mm	88	72	64	40
Уменьшение очагов по сравнению с исходными данными, % Decrease in lesion size compared to the baseline, %	0	-18	-28	-55

Таблица 2. Динамика клинических изменений в процессе лечения

Table 2. Dynamics of clinical changes during treatment

Показатель Characteristic	Значение Value	
	Июнь 2018 г. June 2018	Март 2019 г. March 2019
Статус по шкале ECOG ECOG performance status	2–3	1
Общее состояние General condition	Средняя степень тяжести Intermediate severity	Удовлетворительное Satisfactory
Слабость Fatigue	III степень Grade III	I степень Grade I
Боль внизу живота Pain in lower abdomen	Да Yes	Нет No
Учащенное мочеиспускание вялой струей Frequent micturition with weak flow	Да Yes	Нет No
Ночное мочеиспускание Micturition at night	20 раз за ночь 20 times per night	3 раза за ночь 3 times per night
Резь при мочеиспускании Cutting pain during urination	Да Yes	Нет No
Макрогематурия Macrohematuria	Да Yes	Нет No
Изменение массы тела, % Body mass change, %	-15	+20
<i>Показатели крови Blood characteristics</i>		
Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin level, g/l	64	112
Уровень общего простатического специфического антигена, нг/мл Prostate-specific antigen level, ng/ml	9,3	0,1

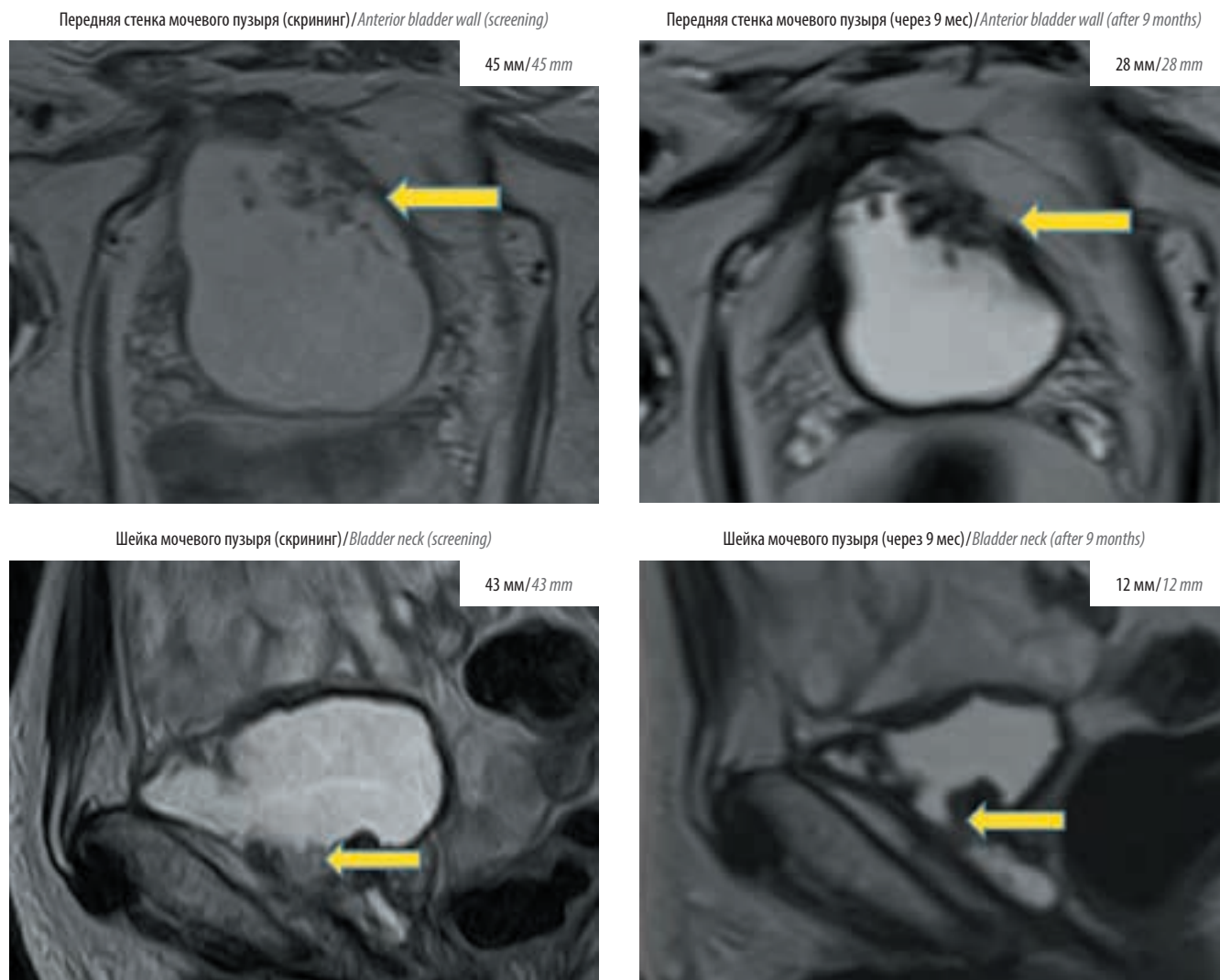


Рис. 1. Изменения целевых очагов (стрелки) по данным магнитно-резонансной томографии малого таза в процессе лечения пациента П.
Fig. 1. Changes in target lesions (arrows) per magnetic resonance imaging of the lower pelvis during treatment of male patient P.

улучшение показателей крови: уровень гемоглобина увеличился с 64 до 112 г/л, уровень общего простатического специфического антигена снизился с 9,3 до 0,1 нг/мл (табл. 2), что косвенно могло говорить о том, что атезолизумаб оказывал лечебный эффект не только на УР, но и на рак предстательной железы.

В настоящее время пациент продолжает иммунотерапию атезолизумабом, лечение переносит хорошо, каких-либо нежелательных явлений не отмечено.

Клинический случай 2

Пациент И., 74 лет, обратился в клинику урологии Российского научного центра рентгенорадиологии в августе 2018 г. с жалобами на учащенное мочеиспускание вялой струей, ночное мочеиспускание до 2 раз, боль в низу живота. В июне 2018 г. при ультразвуковом исследовании выявлены изменения в мочевом пузыре, 21 июня 2018 г. выполнены цистоскопия,

биопсия мочевого пузыря. Результат гистологического исследования: низкодифференцированная уротелиальная карцинома.

У пациента были сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III степени, риск сердечно-сосудистых осложнений IV степени.

При дообследовании по результатам мультиспиральной компьютерной томографии данных о наличии метастатического поражения органов грудной клетки и брюшной полости не получено. По данным МРТ органов малого таза отмечена картина диффузной инфильтративной опухоли мочевого пузыря с инвазией предстательной железы, устьев мочеточника, переходной складки брюшины. Толщина опухоли 20–30 мм, протяженность более 150 мм. Обнаружены метастазы в наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы с обеих сторон. Таким образом, был выявлен 1 целевой очаг размером 30 × 150 мм в мочевом пузыре, измененные

Таблица 3. Динамика изменений целевых очагов по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза в процессе лечения

Table 3. Dynamics of target lesions per magnetic resonance imaging of the pelvic organs during treatment

Показатель Characteristic	Значение Value		
	03.08.2018	24.12.2018	19.06.2019
Размер опухоли мочевого пузыря с инвазией в предстательную железу, устья мочеточников, переходную складку брюшины, паравезикальную клетчатку, мм Size of bladder tumor with invasion into the prostate, ureteral openings, peritoneal reflection, paravesical cellular tissue, mm	150	93	0
Суммарный размер очагов, мм Total lesion size, mm	150	93	0
Уменьшение очагов по сравнению с исходными данными, % Decrease in lesion size compared to the baseline, %	0	-62 %	-100 %

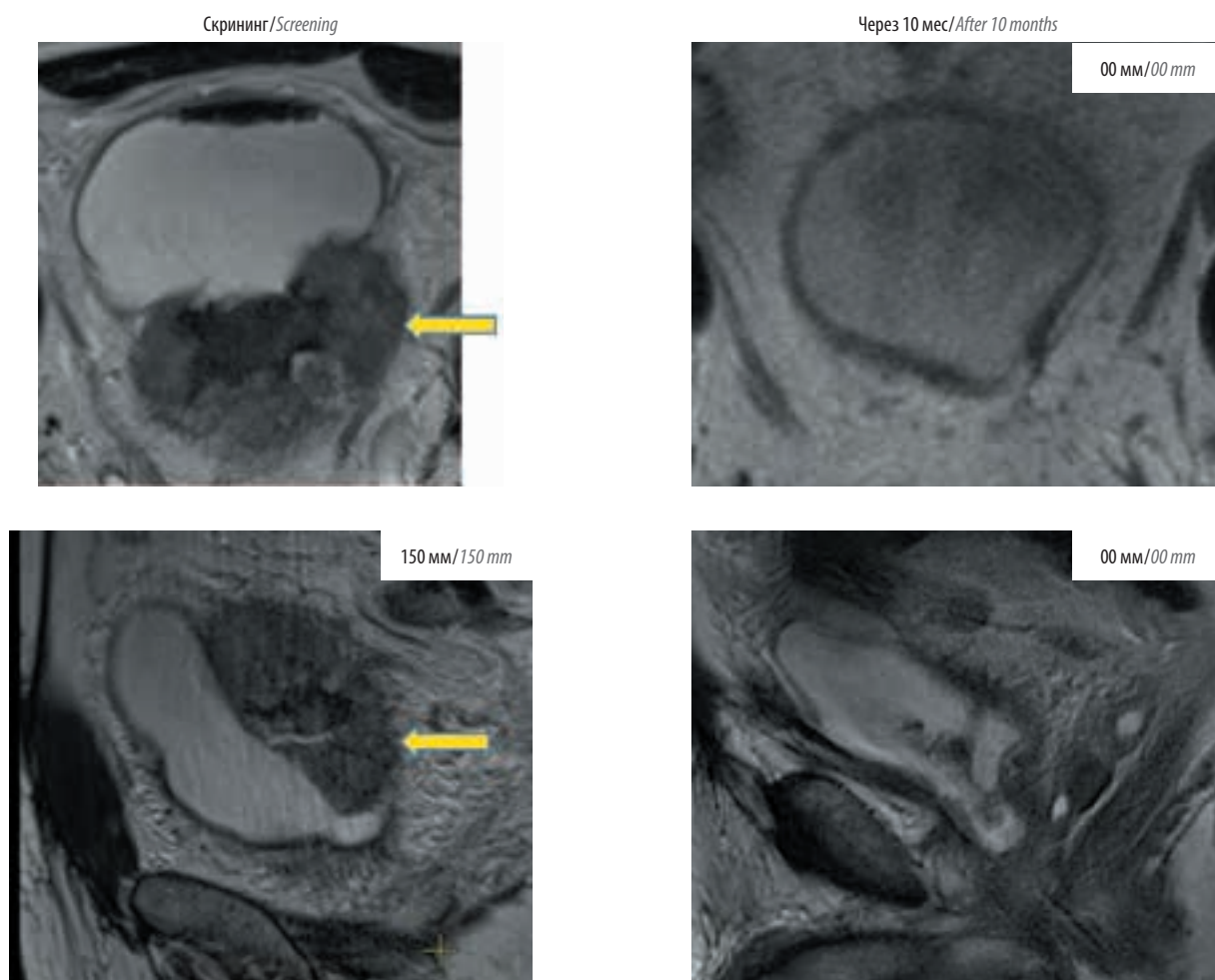


Рис. 2. Изменения целевых очагов (стрелки) по данным магнитно-резонансной томографии малого таза в процессе лечения пациента И.
Fig. 2. Changes in target lesions (arrows) per magnetic resonance imaging of the lower pelvis during treatment of female patient I.

лимфатические узлы малого таза были расценены как не целевые.

В отличие от клинического случая 1 пациент был более сохранный, в удовлетворительном состоянии, но у него

имелись противопоказания для проведения режимов химиотерапии на основе цисплатина (сердечная недостаточность III степени). Стоял выбор проводить химиотерапию на основе режима с карбоплатином или

назначить лечение атезолизумабом. Также нами были получены результаты исследования опухолевых блоков, где была выявлена положительная экспрессия PD-L1 в 10 % иммунных клеток, что повлияло на выбор характера терапии. Пациенту был назначен ингибитор PD-L1 атезолизумаб в дозе 1200 мг внутривенно капельно 1 раз в 3 нед.

С сентября 2018 г. больному начата иммунотерапия. На фоне лечения у пациента уменьшился болевой синдром, перестало беспокоить расстройство мочеиспускания. По данным контрольных МРТ органов малого таза отмечалось постепенное уменьшение размера целевого опухолевого очага в мочевом пузыре (табл. 3). При исследовании в июне 2019 г. был зарегистрирован полный ответ, опухолевый очаг в мочевом пузыре не определялся, лимфатические узлы в малом тазу имели нормальные размеры, без признаков опухолевого поражения (рис. 2).

Этот пациент также продолжает иммунотерапию атезолизумабом, лечение переносит хорошо, каких-либо нежелательных явлений не отмечено.

Таким образом, назначение атезолизумаба было обосновано и являлось единственно правильным решением у обоих больных. Первый случай пациента с плохим функциональным статусом и невозможностью проведения любой химиотерапии привел сначала к стабилизации опухоли, а в последующем к частичному ответу. Это значительно улучшило качество жизни и привело к увеличению возможной продолжительности жизни пациента.

Во втором случае решался вопрос о выборе между химиотерапией на основе режимов с карбоплатином и иммунотерапией атезолизумабом. Определяющим фактором в выборе лечения была положительная экспрессия PD-L1 в 10 % иммунных клеток. На фоне лечения атезолизумабом был отмечен полный ответ со стороны опухоли.

Атезолизумаб показал благоприятный профиль переносимости в обоих случаях. Нежелательных явлений, связанных с терапией, не зафиксировано.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Choueiri T.K., Ross R.W., Jacobus S. et al. Double-blind, randomized trial of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel plus placebo in platinum-pretreated metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(5):507–12. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.7002.
- Bellmunt J., Théodore C., Demkov T. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4454–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534.
- von der Maase H.J., Hansen S.W., Robert 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. *Clin Oncol* 2000;18(17):3068–77. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068.
- Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2432–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8433.
- 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.
- Herr H.W., Morales A. History of bacillus Calmette–Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol* 2008;179(1):53–6. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.122.
- Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39(1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- Chen D.S., Irving B.A., Hodi F.S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy-inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res* 2012;18(24):6580–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1362.
- Li X., Shao C., Shi Y., Han W. Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):31. DOI: 10.1186/s13045-018-0578-4.
- Seidel J.A., Otsuka A., Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Front Oncol* 2018;8:86. DOI: 10.3389/fonc.2018.00086.
- Данные Государственного реестра лекарственных средств (по состоянию на 25.07.2019). [Data from the State Register of Medicines (07.25.2019). (In Russ.)].
- Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I. et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3167–75. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7609.
- 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.
- Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515(7528):563–7. DOI: 10.1038/nature14011.
- Schmid P., Hegde P., Zou W. et al. Association of PD-L2 expression in human tumors with atezolizumab activity. *J Clin Oncol* 2016(abstr 11506).
- 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;5(7):1008–19. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.
- Balar A.V. Atezolizumab (atezo) in first-line cisplatin-ineligible or platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC): Long-term efficacy from phase 2 study IMvigor210. ASCO 2018(abstr 4523):poster 349.
- Merseburger A.S. Primary results from SAUL, a prospective multinational single-arm study of atezolizumab for locally advanced or metastatic urothelial or non-urothelial carcinoma of the urinary tract. EAU 2019. Plenary Session – Plenary Session 5 BN: Breaking news session.

Вклад авторов

Р.А. Гафанов: написание текста рукописи;
А.Г. Дзидзария: обзор публикаций по теме статьи;
В.А. Ребрикова: анализ полученных данных.

Authors' contributions

R.A. Gafanov: article writing;
A.G. Dzidzaria: reviewing of publications of the article's theme;
V.A. Rebrikova: analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Р.А. Гафанов/R.A. Gafanov: <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>
А.Г. Дзидзария/A.G. Dzidzaria: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>

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.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.