



Экспертный взгляд на подходы к лечению местно-распространенного и метастатического уротелиального рака

Последние достижения иммуноонкологии в терапии распространенного уротелиального рака перевернули представления о перспективах лечения данного вида опухолей. Рассмотрению эффективности и безопасности применения ингибитора PD-L1 атезолизумаба у пациентов с распространенным уротелиальным раком был посвящен сателлитный симпозиум «Экспертный взгляд на подходы к лечению местно-распространенного и метастатического уротелиального рака». Симпозиум при поддержке компании «Рош-Москва» состоялся в рамках XVIII Международного конгресса Российского общества онкоурологов (Москва, 29 сентября 2023 г.).



Д.м.н., профессор
В.Б. Матвеев

Уротелиальный рак (УР), преимущественно развивающийся в мочевом пузыре, является распространенной злокачественной опухолью. Как отметил Всеволод Борисович МАТВЕЕВ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества онкоурологов (РООУ), заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления, заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, УР подразделяется на три основные группы: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП), мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

Неoadъювантная и адъювантная химиотерапия при уротелиальном раке. Какие возможности есть для пациентов с быстрой прогрессией?

(МИРМП), метастатический рак мочевого пузыря (мРМП). Если НМИРМП, как правило, не метастазирует, то МИРМП в половине случаев переходит в мРМП. Для пациентов с высоким риском прогрессирования (Т3–Т4а или N+) пятилетняя выживаемость составляет 10–40%, для пациентов с мРМП – всего 5–6%.

На этапе диагностики рака мочевого пузыря (РМП) необходимо правильно оценить глубину прорастания опухоли в стенку мочевого пузыря с помощью трансуретральной резекции (ТУР). Рецидивы после ТУР поверхностного или немышечно-инвазивного РМП выявляют у 30% больных при наличии одиночной опухоли и у 90% пациентов при мультифокальном поражении мочевого пузыря. По мнению эксперта, для категории пациентов с низкодифференцированным раком после ТУР требуется проведение повторной ТУР, поскольку примерно у 25% пациентов с РМП и у 31% пациентов с уротелиальным РМП происходит недостативание заболевания.

Пациенты с диагностированным МИРМП являются кандидатами для выполнения радикальной цистэктомии (ЦЭ) с обязательным проведением неoadъювантной химиотерапии (НАХТ). Стандартом первой линии терапии является назначение многокомпонентных режимов, основанных на цисплатине: гемцитабин/цисплатин (GC); метотрексат, винбластин с доксорубицином (MVAC) либо метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин, филграстим (MVAC высокодозный). Рандомизированное исследование SWOG-8710 показало, что проведение НАХТ в виде трех курсов MVAC перед радикальной ЦЭ обеспечивало увеличение на 2,6 года медианы общей выживаемости (ОВ), которая составила 77 месяцев¹. Эффективность проведения НАХТ на основе препаратов платины перед ЦЭ была подтверждена метаанализом 17 исследований. После радикальной цистэктомии можно провести адъювантную химиотерапию (АХТ). В мета-

¹ Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M., et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 859–866.



XVIII Международный конгресс Российского общества онкоурологов

анализе, проведенном J. Leow и соавт. (2014), было подтверждено преимущество выполнения платиносодержащей АХТ после радикальной ЦЭ по сравнению с хирургическим лечением². Однако, по мнению эксперта, если пациенты получали НАХТ на основе цисплатина, то проводить АХТ уже нет смысла, поскольку опухоль становится платинорезистентной. Между тем в реальной клинической практике результаты НАХТ и АХТ уротелиальных опухолей оставляют желать лучшего. По данным ретроспективного международного исследования рака уротелиального тракта (RISC), порядка 20% больных прогрессируют в течение 12 месяцев после НАХТ, около 30% больных – после АХТ³.

В этой связи особый интерес представляют результаты двухкогортного исследования II фазы IMvigor 210, в котором атезолизумаб продемонстрировал многообещающую активность при прогрессирующем УР после предшествующей химиотерапии (ХТ) препаратами на основе платины в течение 12 месяцев⁴. Больные

местно-распространенным или метастатическим УР с прогрессированием заболевания во время или после ХТ препаратами на основе платины получали терапию атезолизумабом до потери клинической пользы или до непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой исследования являлась частота объективного ответа (ЧОО), вторичными – выживаемость без прогрессирования (ВБП), длительность ответа (ДО), ЧОО, ОВ и безопасность.

Согласно данным исследования, медиана ОВ в подгруппе пациентов, получивших терапию препаратом атезолизумаб после прогрессирования на (нео)адьювантной ХТ, составила 9,6 месяца. Каждый третий пациент пережил 18 месяцев на фоне иммунотерапии атезолизумабом. У 34% пациентов отмечалась 1,5-летняя ОВ. В проспективное многоцентровое международное исследование III фазы SAUL были включены 384 пациента, прогрессировавших до метастатической стадии в течение 12 месяцев после НАХТ/АХТ, которым назначалась терапия атезолизумабом в дозе 1200 мг

внутривенно один раз в три недели до утраты клинической эффективности или неприемлемой токсичности. Первичная конечная точка включала безопасность лечения, вторичные точки – ОВ, ВБП, ЧОО, частоту контроля заболевания, продолжительность ответа. Было показано, что в подгруппе пациентов, спрессирировавших после НАХТ/АХТ в течение 12 месяцев и затем получивших лечение атезолизумабом, медиана ОВ составила 9,9 месяца, медиана длительности ответа – 15,9 месяца, частота шестимесячной ОВ – 62%, частота одногодичной ОВ – 45%, контроль заболевания достигнут в 42% случаев⁵.

Таким образом, иммунотерапия представляет собой универсальную возможность в современной парадигме лечения распространенного УР у пациентов, которые прогрессируют в ранние сроки после проведения ХТ препаратами на основе платины. «Атезолизумаб является одним из эффективных препаратов, предназначенных для проведения такой терапии», – подчеркнул профессор В.Б. Матвеев в заключение.

Лекарственная терапия первой и последующих линий при распространенном уротелиальном раке. Как сделать выбор?

В настоящее время наблюдается рост пятилетней выживаемости при распространенном УР, что также обусловлено появлением новых терапевтических опций. По данным, представленным Борисом Яковлевичем АЛЕКСЕЕВЫМ, д.м.н., профессором, ученым секретарем РООУ, заместителем генерального директора по науч-

ной работе НМИЦ радиологии, при УР IV стадии пятилетняя выживаемость мужчин составляет 27%, женщин – 15%.

ХТ на основе цисплатина на протяжении многих лет считается стандартом лечения местно-распространенного и метастатического УР. Между тем около 50% пациентов с распространенным УР имеют противопоказа-



Д.м.н., профессор
В.Б. Алексеев

² Leow J.J., Martin-Doyle W., Rajagopal P.S., et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur. Urol. 2014; 66: 42–54.

³ Bene G.D., Calabrò F., Giannarelli D., et al. Neoadjuvant vs. adjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer (MIBC): analysis from the RISC database. Front. Oncol. 2018; 8: 463.

⁴ Balar A., Galsky M.D., Rosenbergonathan J.E., et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017; 389: 67–76.

⁵ Merseburger A.S. EAU 2019; Plenary session – plenary session 5 BN: Breaking news session.



ния к применению цисплатина из-за плохого соматического статуса, сопутствующих заболеваний или нарушения функции почек^{6, 7}. Эти пациенты, как правило, получают менее эффективные схемы на основе карбоплатина.

Появление иммуноонкологических препаратов полностью изменило парадигму системной терапии УР. На основании исследований IMvigor 210 фазы II и Keynote-052 Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) определили применение атезолизумаба и пембролизумаба при метастатическом УР в первой линии больным с наличием противопоказаний к назначению ХТ на основе цисплатина и высокой экспрессией PD-L1.

В многоцентровом рандомизированном исследовании IMvigor 130 оценивалась эффективность атезолизумаба в монорежиме или в сочетании с ХТ на основе платины по сравнению с комбинацией плацебо и ХТ на основе платины в первой линии лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим УР⁸. Согласно протоколу, противопоказания к назначению цисплатина определялись по критериям Гальского, хотя окончательное решение об использовании цисплатина или карбоплатина принимал исследователь.

Больные (n = 1213) были рандомизированы случайным образом (1:1:1) на три группы: атезолизумаб + платина/гемцитабин

(группа А), атезолизумаб в монотерапии (группа В), плацебо + платина/гемцитабин (группа С). Рандомизация была стратифицирована по уровню экспрессии PD-L1 на иммунных клетках, оценке факторов риска Байорина, включая индекс Карновского < 80% против ≥ 80%, наличие висцеральных метастазов. Следует отметить, что группа монотерапии атезолизумабом (n = 362) по исходным характеристикам была прогностически довольно неблагоприятной: 9% пациентов имели статус 2 по шкале ECOG, 21% больных – два фактора риска Байорина и/или метастазы в печени, 24% пациентов имели высокий уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках (IC 2/3) ≥ 5%. Комбинированной первичной конечной точкой эффективности лечения была оценка исследователя ВВП и ОВ (группа А против группы С) и ОВ (группа В против группы С).

Результаты исследования продемонстрировали преимущество монотерапии атезолизумабом цисплатин-неподходящих пациентов с PD-L1 ≥ 5% по сравнению с плацебо + ХТ на основе платины⁸. Медиана ОВ у цисплатин-неподходящих пациентов группы В была почти вдвое больше и составила 18,6 месяца против 10 месяцев в группе С. Атезолизумаб в монорежиме снижал риск смерти на 44% по сравнению с ХТ на основе карбоплатина. Отдаленные расхождения в ОВ были еще более заметными.

В подгруппе цисплатин-неподходящих пациентов с высоким PD-L1 полного ответа на терапию

достигли 12% больных, частично ответа – 28%, стабилизации – 22%. Таким образом, контроль над болезнью продемонстрировали 62% цисплатин-неподходящих больных, рандомизированных в группу монотерапии атезолизумабом. Следовательно, использование атезолизумаба в первой линии терапии метастатического УР практически вдвое увеличивает шансы на ответ.

Оценка безопасности противоопухолевого лечения показала лучшую переносимость монотерапии атезолизумабом по сравнению с комбинированной терапией плацебо + платина/гемцитабин. Нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени токсичности имели место у 16% пациентов в группе В и у 80% пациентов в группе С. НЯ любой степени тяжести, приведшие к прекращению лечения, зарегистрированы у 9% пациентов в группе В и у 34% больных в группе С.

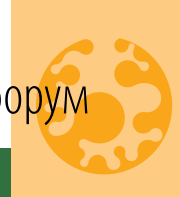
Атезолизумаб утвержден в качестве первой линии терапии при противопоказаниях к ХТ цисплатином. В исследовании фазы II IMvigor 210 в когорте 1 пациенты при метастатическом УР, не имевшие возможности получать ХТ на основе цисплатина, получали атезолизумаб в первой линии терапии⁴. Согласно полученным результатам, медиана ОВ в общей популяции пациентов когорты 1 составила 16,3 месяца, в подгруппе пациентов с PD-L1 ≥ 5% пятилетняя ОВ достигла 27 месяцев. Медиана ДО в общей популяции составила около пяти лет (59,1 месяца), в подгруппе пациентов с PD-L1 ≥ 5% медиана ДО не была достигнута⁹.

⁶ Bamias A., Tzannis K., Harshman L.C., et al. Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a retrospective international study of invasive/advanced cancer of the urothelium (RISC). *Ann. Oncol.* 2018; 29 (2): 361–369.

⁷ Stecca C., Abdeljalil O., Sridhar S.S. Metastatic urothelial cancer: a rapidly changing treatment landscape. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2021; 13: 1–18.

⁸ Bamias A., Davis I.D., Galsky M., et al. Final overall survival analysis of atezolizumab monotherapy vs chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma from the phase III IMvigor 130 study. *ASCO*, 2023. Abstr. LBA441.

⁹ Rosenberg J.E., Galsky M.D., Balar A.V., et al. Atezolizumab monotherapy in cisplatin-ineligible patients with previously untreated metastatic urothelial carcinoma: 5-year response and survival analysis from the phase II IMvigor 210 study (cohort 1). *Ann. Oncol.* 2021; 32 (5): S678–S724.



XVIII Международный конгресс Российского общества онкоурологов

Важно, что атезолизумаб продемонстрировал увеличение медианы ОВ в первой линии терапии у пациентов любых возрастных групп. На основании данных исследований можно сделать вывод, что атезолизумаб имеет доказанную эффективность и преимущества в первой линии терапии УР в следующих группах пациентов:

- получивших терапию атезолизумабом после прогрессии на (нео)адьювантной ХТ в течение 12 месяцев;
- ранее не леченных цисплатин-неподходящих пациентов с PD-L1 \geq 5%;
- ранее не леченных цисплатин-неподходящих пациентов вне зависимости от статуса PD-L.

Ингибиторы контрольных точек, благодаря эффективности и хорошей переносимости, расширяют терапевтические варианты второй линии при распространенной болезни, в том числе у больных с прогрессированием УР после ХТ препаратами на основе платины.

В проспективном международном многоцентровом исследовании ИПб фазы SAUL больных УР с прогрессированием болезни после ХТ назначалась терапия

Согласно результатам исследования, в общей популяции пациентов медиана ОВ составила 8,6 месяца, медиана ДО среди пациентов, ответивших на терапию атезолизумабом, приближается к 2,5 года (27,8 месяца)

атезолизумабом в дозе 1200 мг внутривенно один раз в три недели до утраты клинической эффективности или неприемлемой токсичности⁵. Согласно результатам исследования, в общей популяции пациентов медиана ОВ составила 8,6 месяца, медиана ДО среди пациентов, ответивших на терапию атезолизумабом, приближается к 2,5 года (27,8 месяца)¹⁰.

По данным исследований, проведенных в условиях реальной клинической практики, ЧОО на применение атезолизумаба во второй линии терапии УР примерно вдвое выше (24–31%), чем в рандомизированных клинических исследованиях, при сопоставимой эффективности и безопасности. Средняя продолжительность ответа достигает полутора лет.

Таким образом, препарат атезолизумаб имеет доказанную эффективность в терапии УР после прогрессии на платиносодержащей ХТ: в типичной для исследований популяции практически половина пациентов живут более года, медиана ДО на терапию атезолизумабом приближается к 2,5 года (исследование SAUL); в реальной клинической практике, по данным исследования IMreal, контроль над заболеванием был достигнут у 2/3 пациентов во второй и последующих линиях терапии рецидивирующего УР. Атезолизумаб имеет благоприятный профиль безопасности: частота встречаемости НЯ 3–4-й степени тяжести составила 13% в исследовании SAUL, частота НЯ в реальной клинической практике – 5,2% (IMreal).

Длительный опыт наблюдения пациента с распространенным уротелиальным раком

Клинический пример из реальной практики эффективного использования атезолизумаба привел Максим Петрович ГОЛОВАЩЕНКО, к.м.н., научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии. Больной В., 55 лет (на момент рандомизации в клиническое исследование (КИ) в феврале 2017 г.). Диагноз: РМП III стадии pT3bN0M0, состояние после ТУР от сентября 2015 г. Через три

месяца после ТУР рост опухоли продолжился. В декабре 2015 г. пациенту была выполнена резекция мочевого пузыря с последующим проведением двух курсов адьювантной полихимиотерапии по схеме GC и с развившимся НЯ в виде нефротоксичности 3-й степени.

Спустя пять месяцев, в июле 2016 г., при контрольном обследовании у пациента выявлены метастазы в лимфатических узлах, печени, имел место



К.м.н.
М.П. Головащенко

местный рецидив. Вплоть до января 2017 г. решался вопрос о дальнейшей тактике лечения. 16 января 2017 г. пациенту

¹⁰ Sternberg C.N., Loriot Y., Choy E., et al. Final results from SAUL, a single-arm international real-world study of atezolizumab (atezo) in 1004 patients (pts) with pretreated locally advanced/metastatic urinary tract carcinoma (UTC). J. Clin. Oncol. 2023; 41 (16): 4569–4569.



XVIII Международный конгресс Российского общества онкоурологов

проведена эмболизация метастатического очага в печени. Результаты гистологического исследования: уротелиальный рак, G-3 (high-grade). PD-L-статус на момент включения в КИ неизвестен.

Сопутствующие заболевания: компенсированная артериальная гипертензия 2-й степени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки вне обострения. Стаж курения – 35 лет (10–12 сигарет в день). Функциональный статус больного по шкале ECOG – 0, индекс Карновского – 90%.

При скрининге (15.02.2017) выявлены следующие таргетные очаги: опухоль мочевого пузыря, метастатический очаг левой прямой мышцы живота, метастазы в S3 печени, в паховом лимфоузле справа и наружном подвздошном лимфатическом узле справа. Сумма диаметров всех таргетных очагов – 169 мм. Нетаргетные очаги: мелкие метастатические очаги в печени, солитарный метастатический очаг в левой лобковой кости, метастатические очаги в тазовых лимфатических узлах.

В феврале 2017 г. пациент В. начал получать первый курс терапии атезолизумабом 1200 мг. Через два месяца после начала иммунотерапии (24.04.2017) выполнена контрольная томография (КТ), отмечены уменьшение суммы диаметров таргетных очагов на 40% – с 169 до 101 мм, а также стабилизация заболевания, отсутствие новых очагов и наличие частичного общего ответа. На третий месяц от начала иммунотерапии (15.05.2017) впервые отмечены иммуноопосредованные НЯ: сухость кожи рук 1-й степени, субклинический гипотиреоз 1-й степени.

Контрольная КТ от 28.08.2017 показала, что через шесть месяцев лечения атезолизумабом сумма диаметров таргетных очагов уменьшилась на 61% и соста-

Резюмируя вышесказанное, М.П. Головащенко сформулировал следующий вывод: терапия атезолизумабом привела к уменьшению всех опухолевых очагов, продемонстрировала благоприятный профиль безопасности и обеспечила длительную эффективность (более шести лет)

вила 66 мм, уменьшился размер нетаргетных очагов, отсутствовали новые очаги, сохранился частичный ответ.

Через год после начала терапии атезолизумабом 1200 мг явления сухости кожи рук и гипотиреоз 1-й степени сохранялись, другие НЯ отсутствовали. Контрольная КТ от 05.03.2018 показала частичный ответ и уменьшение суммы диаметров таргетных очагов на 64,5% – до 60 мм, а также уменьшение размеров нетаргетных очагов.

После двух лет лечения, по данным КТ от 18.03.2019, сумма диаметров таргетных очагов уменьшилась на 69%, динамика за год составила 11,7%, наблюдались стабилизация нетаргетных очагов, отсутствие новых очагов и сохраняющийся частичный ответ. На тот момент было проведено 36 курсов монотерапии атезолизумабом 1200 мг. Пациент жалоб не предъявлял, НЯ были прежние.

Спустя 3,5 года от начала терапии КТ грудного отдела от 24.07.2020 выявила иммуноопосредованный пневмонит. Правильно диагностированная ситуация позволила провести пациенту гормональную терапию в течение месяца, что способствовало купированию процесса и исчезновению очагов заболевания. Следует также отметить, что проведенная в октябре 2020 г. КТ определила у пациента наличие частичного ответа в виде уменьшения суммы

диаметров таргетных очагов на 72%, составившей 48 мм, а также стабилизацию нетаргетных очагов.

Через четыре года иммунотерапии атезолизумабом у пациента был зарегистрирован полный ответ на лечение. КТ от 07.09.2021 показала уменьшение суммы диаметров таргетных очагов на 89% – до 18 мм. Динамика за год составила 62,5%. Сохранилось НЯ в виде сухости кожи рук 1-й степени.

К настоящему моменту проведено 116 курсов монотерапии препаратом атезолизумаб 1200 мг. Проведенная в августе 2023 г. КТ показала уменьшение суммы диаметров таргетных очагов на 90%. Длительность ответа составляет 80 месяцев. Таким образом, пациент В. живет более шести лет без прогрессирования. Состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет, НЯ прежние, показатели общего и биохимического анализов крови, коагулограммы в пределах нормы. Пациент продолжает лечение в онкологическом диспансере по месту жительства.

Резюмируя вышесказанное, М.П. Головащенко сформулировал следующий вывод: терапия атезолизумабом привела к уменьшению всех опухолевых очагов, продемонстрировала благоприятный профиль безопасности и обеспечила длительную эффективность (более шести лет). ☺



ЗА РУКУ



zaruku.com – медиа для онкопациентов,
их близких и всех, кто находится
в группе риска развития рака



Рак легкого



Рак мочевого
пузыря



Рак молочной
железы



Рак печени



Меланома



Лимфома

Портал «За руку» посвящен темам:

- Факторы риска
- Современные методы диагностики
- Информация о пациентских организациях и правах пациента
- Существующие подходы к терапии
- Реабилитация
- Полезные ссылки и многое другое