



СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ УРОТЕЛИАЛЬНОМ РАКЕ

Р.А.Гафанов, С.В.Гармаш, И.Б.Кравцов, С.В.Фастовец

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, 117485, Российская Федерация, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Резюме

В течение длительного времени химиотерапия являлась основным вариантом лечения метастатической уротелиальной карциномы (mUC). За последний год произошли революционные изменения, связанные с одобрением пяти новых препаратов, нацеленных на блокирование взаимодействия между поверхностным белком Т-лимфоцитов PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, в результате чего происходит активация иммунного ответа организма. Примечательно, что антитело против PD-1 пембролизумаб продемонстрировало увеличение общей выживаемости относительно химиотерапии в рандомизированном исследовании III фазы во второй линии метастатического уротелиального рака. На основании этого исследования пембролизумаб был одобрен к использованию Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). Ниволумаб (анти-PD-1) также продемонстрировал увеличение общей выживаемости по сравнению с историческим контролем и был одобрен FDA для лечения пациентов с метастатическим уротелиальным раком во второй линии терапии. Аналогично антитела, нацеленные на PD-L1, включая атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб, получили ускоренное одобрение FDA в качестве второй линии лечения метастатического уротелиального рака. Некоторые из этих агентов одобрены в первой линии по результатам II фазы исследования (атезолизумаб и пембролизумаб получили ускоренное одобрение для лечения в первой линии у пациентов, не получавших цисплатины). Несмотря на это, клиническое внедрение биомаркеров с целью селекции пациентов, которые могут иметь максимум преимуществ от назначения препаратов данной группы, а также определения оптимальной последовательности терапии остается крайне важным и требующим дальнейшего изучения вопросом.

Ключевые слова:

рак мочевого пузыря, PD-1, PD-L1, иммунотерапия, атезолизумаб, ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб, дурвалумаб

Оформление ссылки для цитирования статьи

Гафанов Р.А., Гармаш С.В., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Современные возможности терапии ингибиторами контрольных точек при метастатическом уротелиальном раке. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(1): 74-81. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-9

Для корреспонденции

Гафанов Рустем Айратович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России

Адрес: 117485, Российская Федерация, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: docgra@mail.ru. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 01.02.2018 г., принята к печати 05.03.2018 г.



MODERN POSSIBILITIES OF THERAPY WITH INHIBITORS OF CONTROL POINTS IN METASTATIC UROTHELIAL CANCER

R.A.Gafanov, S.V.Garmash, I.B.Kravtsov, S.V.Fastovets

Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology, 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117485, Russian Federation

Abstract

For a long time, chemotherapy remained the main treatment option for metastatic urothelial carcinoma (mUC). Over the past year, there have been revolutionary changes associated with the approval of five new drugs aimed at blocking the interaction between the surface protein of T-lymphocytes PD-1 and its ligands PD-L1 and PD-L2, resulting in the activation of the immune response. It is noteworthy that the anti-PD-1 antibody pembrolizumab demonstrated an increase in overall survival relative to chemotherapy in a randomized phase III trial in the second line with mUC. Based on this level 1 evidence pembrolizumab was approved by the US Food and Drug Administration (FDA). Nivolumab (antibody PD-1) also demonstrated an increase in overall survival compared to historical control and was approved by FDA. Likewise, antibodies targeting PD-L1, including atezolizumab, durvalumab and avelumab, received accelerated approval from the FDA as the second line of treatment for mUC. Some of these agents are approved in the first line by the results of phase II study (atezolizumab and pembrolizumab received accelerated approval for first-line treatment in patients not receiving cisplatin). Despite these many endorsements, clinical development of new biomarkers for selection of patients, who can get maximum advantages of immunotherapy and also for development the optimal therapy sequencing still are biggest and critical question for future investigation.

The clinical introduction of biomarkers to determine optimal treatment of patients remains extremely important.

Keywords:

bladder cancer, PD-1, PD-L1, immunotherapy, atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab, durvalumab

For citation

Gafanov R.A., Garmash S.V., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Modern possibilities of therapy with inhibitors of control points in metastatic urothelial cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(1): 74-81. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-9

For correspondence

Rustem A. Gafanov, MD, PhD, senior researcher at the department of oncurology, Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology
Address: 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117485, Russian Federation. E-mail: docgra@mail.ru
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 01.02.2018, accepted for publication 05.03.2018

В 2017 г. в США было зарегистрировано около 79 000 новых случаев рака мочевого пузыря и 16 870 смертей от этого заболевания [1]. Во всем мире от уротелиального рака умерли 168 000 человек [2]. У большинства пациентов первично выявляется немышечноинвазивный рак, а в 30–40% — инвазивное заболевание, которое характеризуется худшим течением и прогнозом. Пятилетняя общая выживаемость при всех стадиях уротелиального рака составляет от 15 до 20%. При метастатической уротелиальной карциноме, несмотря на проводимое лечение, выживаемость в течение последних 30 лет существенно не изменилась. И только появление нового класса препаратов, действие которых направлено на иммунные контрольные точки (PD-1/PD-L1), позволило сместить этот показатель в положительную сторону [3–5]. За последние 18 мес было одобрено пять новых иммуноонкологических препаратов во второй линии терапии метастатического уротелиального рака. В этом обзоре представлены основные данные о получивших одобрение FDA анти-PD-1 и анти-PD-L1 препаратах для лечения распространенного и метастатического уротелиального рака и обсуждаются будущие направления развития иммунотерапии.

ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ УРОТЕЛИАЛЬНОМ РАКЕ

Пять иммунотерапевтических агентов, одобренных FDA при метастатическом уротелиальном раке, продемонстрировали сопоставимую частоту объективных ответов (ЧОО) у пациентов во второй линии, которая составила от 15 до 23%. Атезолизумаб, ниволумаб, дурвалумаб и авелумаб были одобрены по результатам одногрупповых исследований, оценивающих общую выживаемость (ОВ) и ЧОО в сравнении с химиотерапией. Пембролизумаб — на данный момент единственный препарат, подтвердивший свою эффективность при метастатическом уротелиальном раке в рандомизированном исследовании III фазы. Атезолизумаб, зарегистрированный FDA по результатам II фазы, не продемонстрировал своего преимущества в сравнении со стандартной химиотерапией в III фазе рандомизированного клинического исследования IMvigor 211.

Атезолизумаб

Атезолизумаб — IgG1, моноклональное антитело к PD-L1, экспрессируемым на клетках опухоли и на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках. PD-L1 взаимодействует с PD-1 и B7.1 на поверхности Т-клеток, в результате чего их активность подавляется. Блокируя это взаимодействие, атезолизумаб

активирует Т-клетки, восстанавливая их способность эффективно обнаруживать и атаковать злокачественные клетки. Это первый препарат, который получил одобрение FDA [6, 7] по результатам исследования II фазы IMvigor 210, в котором пациенты с метастатическим уротелиальным раком получали 1200 мг атезолизумаба 1 раз в 3 нед [8]. В этом исследовании было две когорты. Во II когорту включались пациенты, прогрессирующие на фоне или после химиотерапии на основе платины или в течение 12 мес после ранее проведенной неоадьювантной или адьювантной терапии. Частота объективных ответов в общей популяции составила 14,8% (ДИ 11,1–19,3). При низком уровне экспрессии PD-L1 иммунными клетками (ИК) (<5%) ЧОО составила 9,5%, при высоком уровне экспрессии PD-L1 (>5%) ЧОО была выше и составила 26%. Основываясь на коэффициенте ответа 10% (исторический контроль), FDA одобрило применение атезолизумаба у пациентов, которые прогрессируют после терапии на основе платины или которые прогрессировали в течение 1 года после неоадьювантной или адьювантной терапии в платиновом режиме. Медиана общей выживаемости пациентов, получавших вторую линию терапии атезолизумабом, составила 7,9 мес (ДИ 1,7–9,3 м) при медиане наблюдения 11,7 мес. Продолжающиеся ответы наблюдались у 38 из 45 пациентов (84%), что указывало на то, что значительная часть пациентов, ответивших на лечение, имела устойчивое преимущество от проводимой терапии. Другая группа этого исследования, когорта I, включала пациентов, которые ранее не получали цисплатин, а получили в рамках данного исследования атезолизумаб в первой линии в аналогичном режиме, как в когорте II [9]. Большинство пациентов в когорте I страдали почечной недостаточностью, которая препятствовала назначению цисплатина (70%). ЧОО для этой когорты из 123 пациентов составила 23%. Медиана общей выживаемости для всей когорты составила 15,9 мес (95% ДИ: 10,4 мес — не оценивалась), 21% пациентов оставались на лечении более 1 года. В когорте I, в отличие от когорты II, показатель ЧОО не зависел от уровня экспрессии PD-L1 (28% при уровне экспрессии PD-L1 >5% экспрессии и 21% при уровне экспрессии PD-L1 <5%). Медиана общей выживаемости также не зависела от статуса PD-L1 (12,3 против 19,1 мес для экспрессии >5% и <5% соответственно). На том основании, что полученная в исследовании ЧОО превышала результаты исторического контроля, FDA одобрило применение атезолизумаба у пациентов с метастатическим уротелиальным раком, ранее не получавших цисплатин. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при лечении атезолизумабом в когор-

те I и II были усталость, диарея, зуд. Недавно были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы IMvigor 211 (NCT02302807), в котором атезолизумаб сравнивался с различными режимами химиотерапии. В этом исследовании, к сожалению, не удалось достичь первичной конечной точки — увеличения общей выживаемости на терапии атезолизумабом в сравнении с химиотерапией. Этот неожиданный результат подчеркивает необходимость проведения крупных рандомизированных исследований III фазы для подтверждения результатов, полученных в исследованиях I–II фаз.

Ниволумаб

Ниволумаб является полностью человеческим моноклональным антителом к PD-1 (IgG4), блокирующим взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. Препарат получил ускоренное одобрение FDA в качестве монотерапии при распространенном неоперабельном или метастатическом уротелиальном раке у пациентов после предшествующей платиносодержащей терапии, независимо от их статуса по PD-L1. Одобрение было получено по результатам исследования II фазы Checkmate 275. 270 пациентов получали лечение ниволумабом по 3 мг/кг внутривенно каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности [10]. Оценка экспрессии PD-L1 проводилась с помощью тест-системы Dako (Dako PD-L1 IGHX комплект) и отличалась от таковой в исследовании IMvigor 210, в котором оценивалась экспрессия PD-L1 иммунных клеток с использованием другого диагностического антитела и метода окрашивания. В исследовании Checkmate 275 частота объективных ответов составила 19,6% по сравнению с историческим контролем ответа (10%) при медиане времени до ответа 1,9 мес и медиане длительности ответа, не достигнутой на момент проведения оценки результатов. В отличие от когорты II (IMvigor 210) ЧОО увеличивалась по мере нарастания экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках (ЧОО составила 28,4% и 16,1% при экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками $\geq 5\%$ и $< 5\%$ соответственно). Медиана ОВ составила 11,3 мес у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ по сравнению с 5,95 мес у пациентов с экспрессией PD-L1 $\leq 1\%$. Медиана общей выживаемости у всех пациентов, вне зависимости от уровня экспрессии, составила 8,74 мес. Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести, связанные с проводимой терапией, составили 18%. Наиболее частыми НЯ 3–4-й степени, отмеченными при лечении ниволумабом, были слабость, диарея и кожный зуд, которые встречались у 2% пациентов. В феврале 2017 г., на основании данных исследо-

вания Checkmate 275, ниволумаб был одобрен FDA для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после получения платиносодержащих режимов химиотерапии. В декабре 2017 г. ниволумаб был одобрен в РФ в качестве монотерапии пациентов с распространенным неоперабельным или метастатическим раком мочевого пузыря.

Эффективность и переносимость ниволумаба изучаются также в рамках открытого многоцентрового исследования I/II фазы Checkmate 032, где пациенты с уротелиальным раком, ранее получившие не менее одной предшествующей платиносодержащей линии терапии, получали ниволумаб в монотерапии в дозе 3 мг/кг 1 раз в 2 нед либо в комбинации с ипилимумабом (полностью человеческое моноклональное антитело к CTLA-4, IgG 1) в различных дозовых режимах с последующей монотерапией ниволумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности. Первичным критерием оценки эффективности была ЧОО по RECIST 1.1, а вторичными — ВБП, ОВ, оценка безопасности и длительности ответа. В рамках режима монотерапии ниволумабом лечение получили 78 пациентов. Частота объективных ответов в данной когорте составила 24,4%. Данный показатель не зависел от уровня экспрессии PD-L1. При комбинации с ипилимумабом ниволумаб назначался в следующих дозовых режимах: ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг либо ниволумаб 3 мг/кг плюс ипилимумаб 1 мг/кг, внутривенно, каждые 3 нед, 4 цикла подряд. Затем пациенты получали только ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Наибольшая ЧОО была получена в группе ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг и составила 38,5%. Пациенты, получавшие комбинацию ниволумаб 3 мг/кг плюс ипилимумаб 1 мг/кг, достигли ЧОО в 26% случаев. Монотерапия ниволумабом позволила достичь ЧОО в 24,4% случаев. Многообещающие результаты II фазы данного исследования позволили инициировать III фазу клинического исследования по оценке эффективности данной терапии в сравнении со стандартной химиотерапией при распространенном уротелиальном раке.

Пембролизумаб

Пембролизумаб — это гуманизированное моноклональное антитело, которое, подобно ниволумабу, селективно блокирует взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. Пембролизумаб является IgG4 с молекулярной массой около 149 кДа. Это пока единственный агент, получивший

одобрение по результатам рандомизированного исследования III фазы Keynote-045 [11], в котором приняли участие 542 пациента с метастатическим уротелиальным раком, которые прогрессировали на фоне или в течение 12 мес после химиотерапии на основе платины. Пациенты были рандомизированы на 2 группы, в первой проводилась химиотерапия по выбору исследователей (паклитаксел, доцетаксел или винфлунин), во второй группе пациенты получали пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед. Медиана общей выживаемости в группе пембролизумаба была выше по сравнению с группой химиотерапии (10,3 мес, CI 8,0–11,8 против 7,4 мес, ДИ 1,6–8,3 м, $p = 0,002$). Выживаемость без прогрессирования не отличалась в обеих группах, и такая закономерность была ранее отмечена в других исследованиях III фазы PD-1 ингибиторов [12, 13]. ЧОО для пациентов, получавших пембролизумаб, была значительно выше, чем в контрольной группе (21,1% против 11,4%, $p = 0,001$). По аналогии с когортой I в исследовании IMvigor 210, в исследовании Keynote-045 общий коэффициент ответа был одинаковым между группами с низкой и высокой экспрессией PD-L1, оцениваемой в опухолевых и иммунных клетках при использовании тест-системы Dako. ЧОО составила 21,1% в общей когорте пациентов по сравнению с 21,6% в группе с экспрессией PD-L1 >10%. Отсутствие корреляции между частотой ответа и уровнем экспрессии PD-L1 демонстрирует неудовлетворенную потребность в новых биомаркерах, которые могли бы позволить осуществлять селекцию пациентов для выбора оптимального метода терапии. Медиана общей выживаемости в группе с высокой экспрессией PD-L1 (>10%) составила 8,0 мес (ДИ 5,0–12,3) в группе пембролизумаба по сравнению с 5,2 мес (ДИ 4,0–7,4) в группе химиотерапии. Хотя применение пембролизумаба продемонстрировало увеличение выживаемости по сравнению с химиотерапией, более высокий уровень экспрессии PD-L1 не коррелировал с увеличением выживаемости в общей когорте пациентов, получавших исследуемый препарат. В исследовании Keynote-045 нежелательные явления 3-й и 4-й степени встречались реже у пациентов, которые получали пембролизумаб (15% против 49,4% в группе химиотерапии). На фоне терапии пембролизумабом чаще всего отмечались зуд (19,5%), усталость (15,0%), тошнота (11,3%) и диарея (10,1%). Пембролизумаб также был одобрен для применения в качестве первой линии терапии у пациентов, которым противопоказана химиотерапия цисплатином при метастатическом уротелиальном раке, на основе данных исследования II фазы Keynote-052 [9, 14]. ЧОО в исследовании составила 24% для всей когор-

ты пациентов. При медиане наблюдения 5 мес 74 (83%) из 89 ответивших пациентов имели продолжающийся ответ, медиана продолжительности ответа на момент проведения оценки не была достигнута, а ответы длительностью ≥ 6 мес отмечались у 75 пациентов. Уровень экспрессии PD-L1 в данном исследовании коррелировал с увеличением ЧОО. У пациентов с экспрессией PD-L1 >10% на момент промежуточного анализа ЧОО составила 51% ($n = 42$) [14, 15]. В попытке создать биомаркер с более высокой прогностической ценностью проводился поиск с использованием метода экспрессии 18-генного анализатора по технологии Nanostring (прямое мультиплексное измерение транскрипционной активности генов и уровня трансляции соответствующих им белков, профилирование экспрессии микроРНК и оценка копийности генов) [15]. Эта методика ранее уже тестировалась у небольшого количества пациентов, получавших пембролизумаб при метастатической меланоме, раке желудка, опухолях головы и шеи [16] и показала лучшую диагностическую ценность, чем PD-L1 экспрессия. Эффективность терапии пембролизумабом зависела от локализации метастазов: при поражении лимфатических узлов ЧОО составила 47%, в то время как при наличии висцеральных метастазов — 23%. Оценка эффективности пембролизумаба в первой линии терапии продолжается в рамках исследования Keynote-361.

Дурвалумаб

Дурвалумаб — IgG1, модифицированное человеческое моноклональное антитело к PD-L1, которое в мае 2017 г. было одобрено по результатам исследования I/II фазы, оценивающего 61 пациента после прогрессии на фоне или после химиотерапии на основе платинового режима при метастатическом уротелиальном раке [17]. В исследование также включались пациенты, у которых имелся рецидив заболевания в течение 1 года после неoadъювантной химиотерапии. Безопасность в рамках данного исследования оценивалась у 60 пациентов, ответ на терапию — у 42. В этом исследовании использовалось определение статуса PD-L1 с помощью набора Ventana SP263. С целью распределения пациентов в исследовании по статусу PD-L1 использовался биомаркер позитивности. Если опухолевые или иммунные клетки демонстрировали $\geq 25\%$ окрашивания при иммуногистохимии, то такие пациенты считались PD-L1 положительными, если выраженность окрашивания составляла $\leq 25\%$, то этих пациентов относили к отрицательным по уровню PD-L1 экспрессии [18]. Используя этот новый комбинированный биомаркер, пациенты с отрицательной экс-

прессией PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках имели ЧОО 0% (0 из 14) по сравнению с ЧОО 46,4% у пациентов с положительным статусом PD-L1. Общий ответ на лечение для всей когорты составил 31%. Недавние результаты еще одного исследования по анализу 191 пациента, получавших дурвалумаб, показали ЧОО 17,8%. При этом у пациентов с высоким уровнем PD-L1 экспрессии частота ответа была выше, чем у пациентов с низким уровнем экспрессии (27,6% против 5,1%) [19]. В мае 2017 г. FDA одобрило дурвалумаб на основании частоты объективного ответа и продолжительности ответа на терапию для пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, ранее получавших лечение.

Авелумаб

Авелумаб — полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1) к PD-L1, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, но не PD-1 и PD-L2. В одногрупповом исследовании Ib фазы JAVELIN, в которое были включены пациенты с платинорефрактерным метастатическим уротелиальным раком, ЧОО составила 18,2%, а медиана ОВ — 13,7 мес [20]. Из 44 пациентов, включенных в исследование, у 20% пациентов отмечались реакции, связанные с инфузией препарата. Через 12 нед лечения была отмечена тенденция к улучшению выживаемости у пациентов с высоким уровнем PD-L1. Позитивными по экспрессии PD-L1 в данном исследовании были приняты образцы, в которых окрашенными были $\geq 5\%$ опухолевых клеток. ЧОО достигла 50% у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках, по сравнению с ЧОО, равной 4,3% при низко экспрессирующей опухоли (отсечка 5%). Результаты последних данных, с включением дополнительной когорты из 241 пациента с платинорефрактерным метастатическим уротелиальным раком, продемонстрировали ЧОО в 17,6% случаев [21]. Медиана ОВ для общей когорты пациентов составила 7,0 мес (ДИ:5,6–11,1). Используя аналогичную отсечку 5% экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками, ЧОО составила 25% против 14,7% при высоком и низком PD-L1 статусе соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением авелумабом, были реакция на инфузию (22,8%) и слабость (12,0%). На основании этого исследования, а также учитывая исторический контроль, FDA одобрило авелумаб для применения во 2-й линии терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком мочевого пузыря, ранее получавших химиотерапию с использованием препаратов платины.

КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ УРОТЕЛИАЛЬНОМ РАКЕ

Результаты, полученные в рамках клинических исследований комбинации препаратов ниволумаб и ипилимумаб в лечении метастатической меланомы [22], немелкоклеточного рака легкого [23] и метастатическом раке почки нашли свое подтверждение и в терапии уротелиального рака. Предварительные данные рандомизированного исследования I/II фазы Checkmate-032 показали хорошую переносимость и эффективность комбинации в 2 режимах. В комбинации с ипилимумабом ниволумаб назначался в следующих дозовых режимах: ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг либо ниволумаб 3 мг/кг плюс ипилимумаб 1 мг/кг, внутривенно, каждые 3 нед, 4 цикла подряд. Затем пациенты получали только ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. ЧОО составила 38,5% в группе ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг и 26% в группе ниволумаб 3 мг/кг плюс ипилимумаб 1 мг/кг. Монотерапия ниволумабом также продемонстрировала хорошие показатели ЧОО — 24,4% [24]. Учитывая максимальный показатель ЧОО, который был достигнут в комбинации с ниволумабом (1 мг/кг) и ипилимумабом (3 мг/кг) по сравнению с монотерапией ниволумабом, в исследовании III фазы планируется оценить эффективность комбинации двух иммунопрепаратов (Checkmate-901, NCT03036098). Частота полных ответов составила 4% при назначении комбинации в режиме ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг, 3% при применении схемы ниволумаб 3 мг/кг плюс ипилимумаб 1 мг/кг и 6% при монотерапии ниволумабом. Другое исследование I фазы, оценивающее безопасность комбинации ниволумаба, ипилимумаба и тирозинкиназного ингибитора кабозантиниба при метастатическом уротелиальном раке, продемонстрировало хорошую переносимость [25].

В настоящий момент также проводится исследование III фазы, с включением 525 пациентов с использованием комбинации дурвалумаба и тремелиумаба по сравнению со стандартной первой линией химиотерапии [26]. Ряд других текущих исследований оценивает эффективность различных комбинаций с анти-PD-1/PD-L1 терапией, включая традиционную химиотерапию [27, 28], внутрипузырную БЦЖ-терапию, IDO ингибиторы, такие как эпакдаостат [29], CD27 [30], CD137, OX-40 [31] и CSF1-R [32].

ВЫВОДЫ

Результаты терапии пациентов с распространенным нерезектабельным или метастатическим уротелиальным раком иммуноонкологическими препаратами, такими как атезолизумаб, ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб и дурвалумаб, изменили существующую парадигму, последующие перспективы и терапевтические подходы к ведению этих пациентов. Более глубокое понимание сложных механизмов опухолевой иммунологии привело к интенсивному изучению новых опций лекарственной терапии в этой области. Использование собственной иммунной системы пациента в борьбе с опухолью явилось многообещающей терапевтической стратегией при обширном опухолевом поражении и может обеспечить долгосрочную выживаемость

у определенных групп пациентов. Моноклональные антитела к PD-1/PD-L1 показали эффективность и безопасность во всех подгруппах пациентов с уротелиальной карциномой, в том числе с неблагоприятными прогностическими факторами. Несмотря на то что иммуноонкологические препараты, зарегистрированные в терапии распространенного уротелиального рака, демонстрируют схожую эффективность, в настоящее время трудно предсказать, какие пациенты могут извлечь максимальную выгоду от назначения блокаторов иммунных контрольных точек. Необходимы поиск новых и более эффективных прогностических маркеров для определения целевых популяций пациентов для иммунотерапии, а также проведение дальнейших рандомизированных исследований с целью определения оптимальных последовательностей и комбинаций.

Список литературы/References

1. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER stat fact sheets: kidney and renal pelvis cancer. Bethesda: National Cancer Institute; 2017. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67 (1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
3. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A; ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3: iii40–8. DOI: 10.1093/annonc/mdu223
4. Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, Gilligan T, Eapen LJ, Hauke RJ, et al. Guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer (European Association of Urology guideline): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 1;34 (16):1945–52. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9797
5. Ghasemzadeh A, Bivalacqua TJ, Hahn NM, Drake CG. New strategies in bladder cancer: a second coming for immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2016 Feb 15;22 (4):793–801. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1135.
6. Ning YM, Suzman D, Maher VE, Zhang L, Tang S, Ricks T, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab for the Treatment of Patients with Progressive Advanced Urothelial Carcinoma after Platinum-Containing Chemotherapy. *Oncologist*. 2017 Jun;22 (6):743–749. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0087
7. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braithwaite FS, Loriot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*. 2014 Nov 27;515 (7528):558–62. DOI: 10.1038/nature13904.
8. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016 May 7;387 (10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16)00561-4.
9. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, 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 Jan 7;389 (10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16)32455-2
10. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18 (3):312–322. DOI: 10.1016/S1470-2045 (17)30065-7.
11. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced Urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376 (11):1015–1026. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683.
12. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387 (10027):1540–50. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15)01281-7
13. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373 (19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665
14. Balar A, Bellmunt J, O'Donnell PH, et al. Pembrolizumab (pembro) as firstline therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. *Ann Oncol*. 2016; 27: LBA32_PR-LBA_PR.
15. O'Donnell PH, Grivas P, Balar AV, et al. Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol*. 2017;35:4502.
16. Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, Murphy E, Loboda A, Kaufman DR, et al. IFN-gamma-related mRNA profile predicts

clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest.* 2017 Aug 1;127(8):2930–2940. DOI: 10.1172/JCI91190.

17. Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, Luke J, 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 Sep 10;34(26):3119–25. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9761.

18. Drake CG, Bivalacqua TJ, Hahn NM. Programmed cell death Ligand-1 blockade in Urothelial bladder cancer: to select or not to select. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 10;34(26):3115–6. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.4696

19. Hahn NM, Powles T, Massard C, et al. Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol.* 2017;35:4525. Aggen and Drake Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2017).

20. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, Patel MR, Wang D, Kelly K, et al. Avelumab, an anti-programmed death-Ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic Urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol.* 2017 Jul 1;35(19):2117–2124. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6795

21. Patel MR, Ellerton JA, Infante JR, et al. Avelumab in patients with metastatic urothelial carcinoma: pooled results from two cohorts of the phase 1b JAVELIN solid tumor trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:330.

22. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030.

23. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, Gettinger SN, Borghaei H, Brahmer JR, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol.* 2017 Jan;18(1):31–41. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30624-6

24. Sharma PCM, Calvo E, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: first results from the phase I/II CheckMate 032 study. *J*

Clin Oncol. 2016;34(15 suppl): 2016. 2016 SITC Annual Meeting; National Harbor, MD.

25. Apolo AB, Mortazavi A, Stein MN, et al. A phase I study of cabozantinib plus nivolumab (CaboNivo) and cabonivo plus ipilimumab (CaboNivolpi) in patients (pts) with refractory metastatic (m) urothelial carcinoma (UC) and other genitourinary (GU) tumors. *J Clin Oncol.* 2017;35:4562.

26. Powles T, Galsky MD, Castellano D, et al. A phase 3 study of first-line durvalumab (MEDI4736) ± tremelimumab versus standard of care (SoC) chemotherapy (CT) in patients (pts) with unresectable stage IV urothelial bladder cancer (UBC): DANUBE. *J Clin Oncol.* 2016;34: TPS4574–TPS.

27. Powles T, Gschwend JE, Lortet Y, et al. Phase 3 KEYNOTE-361 trial: Pembrolizumab (pembro) with or without chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35: TPS4590–TPS.

28. Powles T, Gschwend JE, Lortet Y, et al. Pembrolizumab ± chemotherapy versus chemotherapy in advanced urothelial cancer: Phase 3 KEYNOTE-361 trial. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl_5, 1 September 2017, mdx371.073.

29. Smith DC, Gajewski T, Hamid O, et al. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced urothelial carcinoma: preliminary phase I/II results of ECHO-202/KEYNOTE-037. *J Clin Oncol.* 2017;35:4503.

30. Rachel E, Sanborn MJP, Harriet M, Kluger, Callahan MK, Weise AM, et al. Clinical results with combination of anti-CD27 agonist antibody, varlilumab, with anti-PD1 antibody nivolumab in advanced cancer patients. Chicago: ASCO Annual Meeting 2017; 2017.

31. Infante JR, Ahlers CM, Hodi FS, et al. ENGAGE-1: a first in human study of the OX40 agonist GSK3174998 alone and in combination with pembrolizumab in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2016;34: TPS3107–TPS.

32. Wainberg ZA, Eisenberg PD, Sachdev JC, et al. Phase 1/2a study of double immune suppression blockade by combining a CSF1R inhibitor (pexidartinib/PLX3397) with an anti PD-1 antibody (pembrolizumab) to treat advanced melanoma and other solid tumors. *J Clin Oncol.* 2016;34: TPS465–TPS.

Информация об авторах:

Гафанов Рустем Айратович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>

Гармаш Сергей Владимирович, к.м.н., заведующий урологическим отделением ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России

Кравцов Игорь Борисович, к.м.н., младший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России

Фастовец Сергей Владимирович, к.м.н., младший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России

Information about authors:

Rustem A. Gafanov, MD, PhD, senior researcher at the department of oncology, Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology

Sergey V. Garmash, MD, PhD, head of the urology department, Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology

Igor B. Kravtsov, MD, PhD, junior researcher at the department of oncology, Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology

Sergey V. Fastovets, MD, PhD, junior researcher at the department of oncology, Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology