

Лечение метастатического рака мочевого пузыря: исторические и современные аспекты

А.А. Румянцев, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Стандарт современной терапии метастатического уротелиального рака (рак мочевого пузыря или других отделов мочевыводящих путей) – проведение системной платиносодержащей химиотерапии, однако, несмотря на высокую непосредственную эффективность терапии (до 70% частоты объективного ответа), отдаленные результаты лечения остаются неудовлетворительными: медиана выживаемости без прогрессирования составляет около 6 мес., а общей выживаемости приблизительно 12 мес., пациенты с висцеральными метастазами или ослабленным общим состоянием особенно неблагоприятным прогнозом. Стандарт современного лечения данного заболевания – проведение цисплатин-содержащей химиотерапии, при этом наибольшую эффективность демонстрируют режимы ddMVAC (метотрексат, винбластин, доxorубин, цисплатин) и GC (гемцитабин, цисплатин), однако в реальной клинической практике меньшая часть пациентов может перенести данные варианты лечения. Последние достижения в лечении уротелиального рака связаны с открытиями в области иммунотерапии данного заболевания за счет воздействия на сигнальный путь PD-1/PD-L1. Наиболее перспективные результаты в первой линии лечения данного заболевания демонстрирует стратегия, основанная на последовательном применении цисплатин-содержащей химиотерапии с поддерживающей терапией авелумабом – препаратом, доказанно увеличивающим общую выживаемость пациентов. В данной статье рассмотрены ключевые данные о непосредственной и отдаленной эффективности системной терапии метастатического уротелиального рака, а также потенциальные пути улучшения результатов лечения пациентов с этим заболеванием – в первую очередь за счет внедрения в широкую клиническую практику поддерживающей иммунотерапии и расширения категории пациентов, которым может быть проведена платиносодержащая химиотерапия.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, уротелиальный рак, иммунотерапия, ddMVAC, цисплатин, карбоплатин, авелумаб, PD-1, PD-L1

Для цитирования: Румянцев А.А. Лечение метастатического рака мочевого пузыря: исторические и современные аспекты. *Медицинский совет.* 2022;16(22):52–57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-52-57>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of metastatic bladder cancer: current and historical aspects

Alexey A. Rumyantsev, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

The “state-of-art” treatment approach for patients with metastatic urothelial cancer (eg, bladder cancer or other urothelial tumors of urinary tract) is platinum-containing chemotherapy, however, despite the high immediate efficacy of therapy (up to 70% of the objective response rate), long-term results of treatment remain unsatisfactory, median progression-free and overall survival usually do not exceed 6 and 12 months respectively, patients with visceral metastases or poor performance status have a particularly dismal prognosis. The most effective treatment for this disease is cisplatin-containing chemotherapy, ddMVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) and GC (gemcitabine, cisplatin) regimens are most effective, however, in real world setting a minority of patients can tolerate these treatment options. Recent advances in the treatment of urothelial cancer are associated with discoveries in the field of immunotherapy for this disease by targeting the PD-1/PD-L1 pathway. The most promising results in the first line of treatment for this disease based on the sequential use of cisplatin-containing chemotherapy with maintenance avelumab therapy, the latter drug has been proven to increase the overall survival of patients with metastatic urothelial cancer. This article discusses key data on the immediate and long-term effectiveness of systemic therapy for metastatic urothelial cancer, as well as potential ways to improve the results of treatment of patients with this disease, primarily through the introduction of maintenance immunotherapy into real world clinical practice and expanding the category of patients who are eligible for platinum-containing chemotherapy.

Keywords: bladder cancer, urothelial cancer, immunotherapy, ddMVAC, GC, avelumab, PD-1, PD-L1

For citation: Rumyantsev A.A. Treatment of metastatic bladder cancer: current and historical aspects. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):52–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-52-57>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Стандарт современной терапии метастатического уротелиального рака (рак мочевого пузыря или других отделов мочевыводящих путей) – проведение системной платино-содержащей химиотерапии. Такое лечение позволяет достичь впечатляющей непосредственной эффективности терапии – показатель частоты объективного ответа достигает 50–70%, но отдаленные результаты лечения остаются неудовлетворительными – медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в данной категории пациентов составляет около 6 мес., а медиана общей выживаемости (ОВ) – около 12 мес. [1, 2]. Прогноз у пациентов с факторами риска – общим статусом по шкале Карновского <80% и наличием висцеральных метастазов особенно неблагоприятный – в этой категории пациентов медиана ОВ составляет всего 8 мес., а показатель 1-летней выживаемости колеблется на уровне 20% [3, 4]. Ситуация еще более осложняется тем, что менее 20% пациентов получают цисплатин-содержащую химиотерапию в реальной клинической практике [5, 6]. Только половина пациентов получает какое-либо лечение в первой линии терапии, вторую же линию получает всего лишь около 17% пациентов.

Несмотря на то что комбинированная химиотерапия смогла существенно улучшить результаты лечения пациентов с метастатическим уротелиальным раком, существует острая потребность в дальнейшей разработке новых, более эффективных видов терапии для данной категории больных [7]. В данной статье рассмотрены основные исторические вехи и современные достижения терапии метастатического уротелиального рака, в т. ч. дальнейшие перспективные направления развития возможностей лекарственного лечения пациентов с данным заболеванием.

ХИМИОТЕРАПИЯ

Наиболее часто применяемая схема терапии для метастатического уротелиального рака для тех пациентов, которым может быть назначена цисплатин-содержащая химиотерапия, – комбинация гемцитабина и цисплатина (режим GC). Эффективность данного режима лечения была показана в исследовании III фазы (n = 405), чьи результаты были впервые опубликованы в 2000 году [8]. Включались пациенты с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 50 мл/мин, рандомизация осуществлялась в группу гемцитабина 1000 мг/м² день 1, 8, 15 в сочетании с цисплатином 70 мг/м² день 1 – каждые 28 дней или в группу химиотерапии по схеме MVAC (метотрексат 30 мг/м² день 1, 15, 22, винбластин 3 мг/м² день 2, 15, доксорубин 30 мг/м² день 2, цисплатин 70 мг/м² день 2, каждые 28 дней). В соответствии с финальными результатами исследования не было выявлено достоверных различий в эффективности терапии между группами исследования, медиана ОВ составила 14,0 мес. в группе гемцитабина с цисплатином по сравнению с 15,2 мес. в группе MVAC (ОР 1,09; 95% ДИ 0,88–1,34; p = 0,44), при этом режим GC характеризовался гораздо более благоприятным профи-

лем безопасности, в первую очередь – за счет снижения частоты развития фебрильной нейтропении, сепсиса и тяжелых мукозитов [4].

Несколько позднее были опубликованы результаты другого рандомизированного исследования III фазы (n = 236), проведенного исследовательскими центрами группы EORTC по сравнению «традиционного» режима MVAC и его модифицированного дозоинтенсивного варианта (ddMVAC, метотрексат 30 мг/м² день 1, винбластин 3 мг/м² день 2, доксорубин 30 мг/м² день 2, цисплатин 70 мг/м² день 2 с последующей поддержкой гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ), курсы проводились каждые 14 дней). Режим дозирования препаратов, примененный в режиме ddMVAC, позволяет достичь вдвое более высокой дозовой интенсивности доксорубина и цисплатина при меньшей экспозиции к винорелбину и метотрексату, кроме того, он предполагает *обязательное* применение Г-КСФ. По результатам исследования с медианой наблюдения 7,3 года, медиана ВБП составила 9,5 мес. в группе ddMVAC по сравнению с 8,1 мес. в группе MVAC (ОР 0,73; 95% ДИ 0,56–0,95; p = 0,017). Кроме того было отмечено достоверное увеличение общей выживаемости пациентов – медиана ОВ составила 15,1 мес. и 14,9 мес., а 5-летняя ОВ 21,8% и 13,5% соответственно (ОР 0,77; 95% ДИ 0,58–0,99; p = 0,042). При этом наиболее распространенным режимом – стандартом терапии – стал именно режим GC за счет более простой схемы лечения и имплементации в клиническую практику.

Интерес к применению режима ddMVAC возвратился с выходом результатов рандомизированного исследования III фазы VESPER, которые были представлены в 2021 году. Исследование VESPER (n = 405) было посвящено изучению эффективности режима ddMVAC в периперитонеальной терапии уротелиального рака, включались цисплатин-подходящие пациенты с мышечно-инвазивным раком, пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группу гемцитабина 1250 мг/м² день 1, 8 в сочетании с цисплатином 70 мг/м² день 1 (GC) каждые 21 день или в группе ddMVAC (метотрексат 30 мг/м² день 1, винбластин 3 мг/м² день 2, доксорубин 30 мг/м² день 2, цисплатин 70 мг/м² день 2) с поддержкой Г-КСФ. Среди пациентов, получавших неоадьювантную терапию, показатель 3-летней ВБП составил 69% в группе ddMVAC и 58% в группе GC (ОР 0,68; 95% ДИ 0,50–0,93; p = 0,014), кроме того было выявлено увеличение общей выживаемости пациентов (ОР 0,74; 95% ДИ 0,47–0,92; p < 0,05). При этом профиль безопасности терапии в обеих группах исследования был достаточно благоприятным [9].

Весь запланированный объем лечения получили 66% и 58% в группе GC (4 курса) и группе ddMVAC (6 курсов) соответственно. Оба режима характеризовались приемлемым профилем безопасности. В *табл. 1* приведено сопоставление профиля безопасности режимов ddMVAC и GC в первой линии терапии метастатического уротелиального рака [10].

Прямых сравнений между режимами GC и ddMVAC в контексте лечения метастатического рака мочевого пузыря не проводилось, но нетрудно заметить, что снижение

риска смерти, наблюдаемое в исследовании VESPER (ddMVAC vs GC – 0,74), равнозначно тому, что было зарегистрировано в упомянутом выше исследовании группы EORTC (ddMVAC vs MVAC – 0,76). Значит ли это, что мы можем рассчитывать на такие же преимущества режима ddMVAC перед «традиционным» GC в первой линии терапии метастатического уротелиального рака? Вероятно да, однако, естественно, нам необходимы дополнительные исследования по изучению данной проблемы. На данный же момент оба режима с последующей поддержкой авелумабом внесены в рекомендации NCCN как предпочтительный вариант лечения метастатического рака мочевого пузыря, присутствуют данные опции и в национальных клинических рекомендациях [11, 12].

Среди других попыток повышения эффективности терапии метастатического уротелиального рака необходимо упомянуть результаты рандомизированного исследования EORTC 30987, в ходе которого оценивалась эффективность добавления паклитаксела к режиму GC. В исследование было включено 312 пациентов, сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. По результатам исследования было отмечено, что хотя применение интенсифицированного режима позволяет добиться повышения частоты объективного ответа (55,5% по сравнению с 43,6%; $p = 0,0031$), это не позволило достоверно увеличить общую (OR 0,85; $p = 0,075$) или беспрогрессивную выживаемость пациентов (OR 0,87; $p = 0,11$) [13].

Таким образом, очевидно было достигнуто своеобразное «плато» возможностей традиционной цитотоксической химиотерапии в лечении диссеминированного рака мочевого пузыря и более десятилетия не происходило никаких существенных подвижек в лечении данного заболевания.

ИММУНОТЕРАПИЯ

Потенциальная чувствительность РМП к воздействию иммунной системы была известна с 1976 г., когда впервые были описаны противоопухолевые эффекты БЦЖ-вакцины [14, 15], в результате чего многие годы уротелиальный рак оставался единственной опухолью с доказанной эффективностью иммунотерапии, однако данный вариант лечения применялся только при самых ранних стадиях опухолевого процесса. Иммунотерапевтические агенты, воздействующие на сигнальный путь программируемой клеточной гибели PD-1/PD-L1, ознаменовали позитивные сдвиги в лечении метастатического уротелиального рака.

Первым представителем анти-PD-1/PD-L1 препаратов, продемонстрировавшим эффективность при метастатическом уротелиальном раке, стал атезолизумаб. В однорукавом исследовании II фазы ($n = 315$) у пациентов с прогрессированием уротелиального рака после стандартной платиносодержащей химиотерапии на фоне монотерапии атезолизумабом объективный ответ был достигнут у 15% пациентов (с высокой экспрессией PD-L1 – у 27% пациентов), при этом при медиане наблюдения 11,7 мес. медиана длительности ответа достигнута не была [16]. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании

● **Таблица 1.** Сопоставление безопасности режимов терапии GC и ddMVAC в исследовании VESPER

● **Table 1.** Comparison of the safety of GC and ddMVAC regimens in the VESPER trial

| Нежелательное явление степени $\geq 3^*$ | GC (n = 245) | ddMVAC (n = 248) | Значимость (p) |
|--|--------------|------------------|----------------|
| Анемия | 19 (7,8%) | 52 (22%) | <0,0001 |
| Нейтропения | 113 (46%) | 97 (39%) | 0,14 |
| ФН | 6 (2,4%) | 16 (6,5%) | 0,053 |
| Тромбоцитопения | 41 (17%) | 49 (20%) | 0,5 |
| Тошнота/рвота | 7 (2,9%) | 24 (9,7%) | 0,003 |
| Диарея | 2 (0,81%) | 3 (1,2%) | - |
| Астения | 10 (4,1%) | 35 (14%) | <0,001 |
| Кардиоваскулярные НЯ | 17 (6,9%) | 16 (6,5%) | 0,9 |
| Нефротоксичность | 13 (5,3%) | 15 (6,0%) | 0,9 |
| Гепатотоксичность | 13 (5,3%) | 7 (2,8%) | 0,2 |
| Нейропатия | 0 (0%) | 2 (0,81%) | - |
| Летальный исход | 1 (0,4%) | 3 (1,2%) | - |

Примечание. *По классификации СТСАЕ v4.0; НЯ – нежелательное явление; GC – гемцитабин / цисплатин, ddMVAC – дозоинтенсивная химиотерапия: метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин; ФН – фебрильная нейтропения

II фазы, изучавшем атезолизумаб в первой линии терапии метастатического уротелиального рака – в популяции пациентов, которым была не показана цисплатин-содержащая химиотерапия, объективный ответ на терапию был отмечен у 23% пациентов, медиана длительности ответа не была достигнута [17]. При этом в рандомизированном исследовании III фазы IMvigor 130 иммунотерапия атезолизумабом не смогла улучшить результаты лечения пациентов в данной категории по сравнению с карбоплатин-содержащей химиотерапией [18].

Несколько позднее аналогичные результаты были получены при изучении другого антагониста обсуждаемого сигнального пути – пембролизумаба. В исследовании II фазы KEYNOTE-052 ($n = 370$) у 28,6% пациентов был достигнут объективный ответ на терапию пембролизумабом, при этом медиана длительности ответа составила 30,1 мес. [19]. При этом среди пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 10) соответствующий показатель составил 47,3%.

Самые же большие достижения иммунотерапии в лечении метастатического уротелиального рака связаны с ее использованием режима поддерживающей терапии. Эффективность поддерживающей терапии авелумабом при уротелиальном раке была продемонстрирована в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы Javelin Bladder 100 [20]. В исследование включались пациенты с морфологически подтвержденным местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, у которых после завершения стандартной химиотерапии не было отмечено признаков прогрессирования опухолевого процесса (стабилизация, частичный или полный регресс по критериям RECIST1.1). Участие пациентов

с общим статусом по шкале ECOG ≥ 2 баллов или с прогрессированием опухолевого процесса в течение ≤ 12 мес. с момента завершения адьювантной или неоадьювантной химиотерапии не допускалось. Терапия авелумабом должна была быть начата в период от 4 до 10 нед. с момента завершения начата химиотерапии. Основным оцениваемым показателем исследования была ОВ пациентов, вторичные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования, частоту объективного ответа и профиль безопасности терапии. Дополнительно изучалась эффективность терапии в зависимости от статуса экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани, для оценки была использована тест-система Ventana SP263. В исследовании принимали участие исследователи из 197 центров в 29 странах мира [20].

Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группу авелумаба в дозе 10 мг/кг в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией или в группу наилучшей поддерживающей терапии (антибактериальная терапия, нутриционная поддержка, обезболивающие препараты). Стратификация осуществлялась в соответствии с ответом на первую линию терапии (полная/частичная регрессия или стабилизация) и характером метастатического поражения (висцеральные или невисцеральные метастазы). Для профилактики инфузионных реакций перед введением авелумаба проводилась премедикация антигистаминными препаратами и парацетамолом. Терапия авелумабом проводилась до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

Всего в исследование было включено 700 пациентов, сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам, медиана возраста пациентов составила 68 лет, у $\approx 70\%$ пациентов первичная опухоль локализовалась в мочевом пузыре, у 55% пациентов были отдаленные висцеральные метастазы. Позитивная экспрессия PD-L1 была выявлена у 54% пациентов в группе авелумаба и 48,3% в группе плацебо. Большинство пациентов до начала этапа поддерживающей терапии получало терапию гемцитабином и цисплатином (55,6%). У 72% пациентов была достигнута полная или частичная регрессия опухолевого процесса после завершения химиотерапии. Медиана наблюдения составила 19 мес.

По результатам исследования медиана ОВ составила 21,4 мес. в группе авелумаба по сравнению с 14,3 мес. в контрольной группе (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56–0,86; $p = 0,001$), аналогичные результаты были получены среди пациентов с PD-L1 позитивными опухолями (ОР 0,56; 95%

ДИ 0,40–0,79; $p < 0,001$). Среди PD-L1 негативных пациентов медиана выживаемости также была выше в группе авелумаба (18,8 мес. по сравнению с 13,7 мес. в контрольной группе), однако различия не достигли статистической значимости (ОР 0,85; 95% ДИ 0,61–1,18). Основные результаты исследования суммированы в *табл. 2*. Обновленные результаты данной работы, представленные в 2022 г., подтвердили сохраняющееся долговременное преимущество авелумаба – при медиане наблюдения 38 мес. медиана ОВ в группе авелумаба и контроля составила 23,8 мес. и 15,0 мес. соответственно (ОР 0,76; 95% ДИ 0,63–0,92; $p = 0,0036$), медиана ВБП – 5,5 и 2,1 мес. соответственно (ОР 0,54; 95% ДИ 0,46–0,65; $p < 0,0001$) [21].

В целом терапия авелумабом хорошо переносилась пациентами, при этом развитие нежелательных явлений любой степени было отмечено у 98% в группе авелумаба по сравнению с 77,7% в контрольной группе, в т. ч. 3–4 степени – у 47,4% и 25,2% соответственно. Наиболее часто отмечались астения, кожный зуд, инфекции мочевыводящих путей, диарея, артралгии, астения, запоры, боль в спине и тошнота. Суммарно у 29,4% пациентов в группе авелумаба нежелательные явления были классифицированы как иммуноопосредованные (3 степени – 7,0%), явлений 4 или 5 степени зарегистрировано не было. Кроме того, у 73 (21,5%) пациентов в группе авелумаба были отмечены инфузионные реакции. При этом только у 41 (11,9%) пациента возникла необходимость в прерывании терапии авелумабом по причине развития нежелательных явлений.

Отдельно необходимо обратить внимание, что указанные преимущества в ОВ пациентов были отмечены, несмотря на тот факт, что у 43,7% пациентов в контрольной группе по сравнению с всего 6,3% в группе авелумаба при последующем прогрессировании применялись иммунотерапевтические препараты, воздействующие на сигнальный путь PD-1/PD-L1.

Дополнительно в многовариантном анализе было изучено влияние различных факторов на ОВ пациентов, основные результаты которого суммированы в *табл. 3*. Отметим, что ОВ пациентов, получавших цисплатин-содержащую химиотерапию, была достоверно выше, по сравнению с теми, кто получал режимы с карбоплатином (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,97; $p = 0,0312$), после поправки на все проанализированные факторы, в т. ч. на статус по шкале ECOG, возраст пациентов, статус экспрессии PD-L1 и наличие метастазов в печени. Несложные математические действия позволяют понять, что относительный риск смерти

● **Таблица 2.** Основные результаты исследования Javelin Bladder 100

● **Table 2.** Main outcomes from the JAVELIN Bladder 100 study

| Параметр | Все пациенты | | PD-L1+ пациенты | | PD-L1- пациенты | |
|----------------------|--------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|------------|
| | Авелумаб | Контроль | Авелумаб | Контроль | Авелумаб | Контроль |
| Количество пациентов | 350 | 350 | 189 | 169 | 139 | 131 |
| ОВ, медиана | 21,4 мес.* | 14,3 мес. | Н/Д* | 17,1 мес. | 18,8 мес. | 13,7 мес. |
| ВБП, медиана | 3,7 мес.* | 2,0 мес. | 5,7 мес.* | 2,1 мес. | 3,0 мес. | 1,9 мес. |
| ЧОО, % | 9,7 | 1,4 | 13,8 | 1,2 | Нет данных | Нет данных |

Примечание. *Различия статистически достоверны; Н/Д – медиана не достигнута.

● **Таблица 3.** Результаты многофакторного анализа – общая выживаемость

● **Table 3.** Results of multivariate analysis – overall survival

| Группа | Параметр | ОР, 95% ДИ | p |
|--------------------|--------------------------|--------------------|---------|
| Группа лечения | Авелумаб vs контроль | 0,69 (0,552–0,865) | 0,0012 |
| Ответ на терапию | Ответ vs стабилизация | 0,92 (0,724–1,179) | 0,524 |
| Метастазы | Висцеральные | 1,21 (0,950–1,533) | 0,124 |
| Возраст | ≥65 | 0,81 (0,635–1,026) | 0,079 |
| Раса | Азиатская | 0,78 (0,583–1,036) | 0,085 |
| | Другие | 0,56 (0,360–0,855) | 0,0076 |
| Статус PD-L1 | Негативный | 1,34 (1,058–1,701) | 0,0154 |
| Терапия | Гемцитабин / карбоплатин | 1,30 (1,024–1,651) | 0,0312 |
| Статус ECOG | ≥1 балла | 1,59 (1,267–1,988) | <0,0001 |
| Метастазы в печени | Нет | 0,66 (0,478–0,902) | 0,0095 |

у пациентов, получавших цисплатин-содержащую химиотерапию и авелумаб, на 48% ниже по сравнению с пациентами, получившими карбоплатин-содержащую комбинацию без последующего поддерживающего лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований реальной клинической практики показывают, что только 17% пациентов получают вторую линию системной терапии при метастатическом уротелиальном раке, что говорит о критической важности применения наиболее эффективных режимов лечения в качестве первоначального лечения – второго шанса не будет у большинства пациентов с этим заболеванием.

Что следует считать таким лечением? Очевидно, для «цисплатин-подходящих» пациентов наиболее активные режимы первой линии химиотерапии – ddMVAC и GC. Именно эти режимы должны применяться у всех пациентов с метастатической формой заболевания, способных перенести данный вид терапии. Последующая поддерживающая терапия авелумабом позволит «закрепить» достигнутые успехи и обеспечит максимальные шансы на последующую долговременную ремиссию опухолевого процесса.

Сложнее вопрос оптимального выбора терапии обстоит при лечении пациентов, которые не являются кандидатами для цисплатин-содержащей химиотерапии, – пациентов со скоростью клубочковой фильтрации ≤60 мл/мин, неудовлетворительным общим статусом (ECOG ≥2 баллов), нарушениями слуха, предшествующей полинейропатией или хронической сердечной недостаточностью [22, 23]. Возможные опции для таких пациентов включают проведение карбоплатин-содержащей химиотерапии или назначение иммунотерапии (например, атезолизумаб или пембролизумаб), при этом первый подход представляется предпочтительным по следующим основным соображениям:

■ по результатам исследования IMVigor 130 иммунотерапия атезолизумабом не смогла продемонстрировать улучшения результатов лечения по сравнению с химиотерапией;

■ проведение химиотерапии по схеме гемцитабин/карбоплатин значительно чаще позволяет достичь объективного ответа на терапию, что потенциально может достичь улучшения общего статуса пациента, а в результате – перейти на более активную цисплатин-содержащую химиотерапию [18];

■ проведение платиновой химиотерапии позволит в последующем перевести пациента на иммунотерапию в поддерживающем режиме – опции, доказанно увеличивающей ОВ пациентов [20].

При лечении пациентов с дисфункцией почек безопасность цисплатин-содержащей химиотерапии можно повысить путем соблюдения ряда несложных мер, включающих проведение интенсивной гидратации перед введением цисплатина с контролем количества выделяемой мочи, назначение препаратов магния [24, 25]. Не стоит забывать про такой вариант проведения цисплатин-содержащей химиотерапии, как “split-dose” терапия – лечение с разделением дозы цисплатина на 2 дозы, например, 35–40 мг/м² в 1 и 8 дни курса противоопухолевой терапии. Впервые данные об эффективности такого подхода были представлены в 2012 году в нерандомизированном исследовании, включившем 23 пациента с мышечно-инвазивным уротелиальным раком, при этом допускалось участие пациентов с клиренсом креатинина >40 мл/мин. По результатам исследования полный ответ на терапию (по данным цистоскопии) был отмечен у 47,8% пациентов, случаев развития тяжелой нефротоксичности зарегистрировано не было [26]. В дальнейшем еще несколько авторов продемонстрировали аналогичные результаты [27]. Кроме того, стоит учитывать дискордантность между различными формулами для расчета клиренса креатинина перед планированием платиносодержащей химиотерапии [28, 29], в некоторых ситуациях может быть предпочтительным использование альтернативных формул расчета данного показателя, например СКД-ЕР1. Описан и ряд клинических факторов, повышающих риски развития острого повреждения почек на фоне цисплатин-содержащей химиотерапии, включая наличие гипоальбуминемии, артериальной гипертензии, а также использование суммарной дозы цисплатина >100 м [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение платиносодержащей химиотерапии с последующей поддерживающей терапией авелумабом – современный стандарт лечения для пациентов с метастатическим уротелиальным раком, позволяющий обеспечить наилучшие достижимые результаты для этой категории пациентов.



Поступила / Received 26.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 18.10.2022
Принята в печать / Accepted 22.11.2022

Список литературы / References

- Omland L.H., Lindberg H., Carus A., Als A.B., Jensen N.V., Taarnhøj G.A. et al. Real-world Treatment Patterns and Overall Survival in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Tract Cancer Patients Treated with Chemotherapy in Denmark in the Preimmunotherapy Era: A Nationwide, Population-based Study. *Eur Urol Open Sci.* 2020;(24):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2020.12.002>.
- Niegisch G., Gerullis H., Lin S-W, Pavlova J., Gondos A., Rudolph A. et al. A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. *J Cancer.* 2018;9(8):1337–1348. <https://doi.org/10.7150/jca.23162>.
- Bajorin D.F., Dodd P.M., Mazumdar M., Fazzari M., McCaffrey J.A., Scher H.I. et al. Long-Term Survival in Metastatic Transitional-Cell Carcinoma and Prognostic Factors Predicting Outcome of Therapy. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3173–3181. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.10.3173>.
- von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T., Ricci S., Dogliotti L., Oliver T. et al. Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients With Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4602–4608. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.757>.
- Swami U., Grivas P., Pal S.K., Agarwal N. Utilization of systemic therapy for treatment of advanced urothelial carcinoma: Lessons from real world experience. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;(27):100325. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100325>.
- Sonpavde G.P., Galsky M.D., Wright P., Hepp Z., Chang N.N., Willmon C. et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes with first-line therapy in cisplatin-eligible and ineligible patients with advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(16):4565–4565. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4565.
- Loehrer P.J., Einhorn L.H., Elson P.J., Crawford E.D., Kuebler P., Tannock I. et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol.* 1992;10(7):1066–1073. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.7.1066>.
- von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T., Dogliotti L., Oliver T., Moore M.J. et al. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3068–3077. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3068>.
- Pfister C., Gravis G., Fléchon A., Chevreau C., Mahammedi H., Laguerre B. et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(18):2013–2022. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02051>.
- Pfister C., Gravis G., Fléchon A., Soulié M., Guy L., Laguerre B. et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol.* 2021;79(2):214–221. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.024>.
- Flaig T.W., Spiess P.E., Abern M., Agarwal N., Bangs R., Boorjian S.A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines. Bladder cancer. Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(8):866–878. <https://doi.org/10.6004/jcncc.2022.0041>.
- Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б., Митин Т., Носов Д.А., Попов А.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. *Злокачественные опухоли.* 2021;(11):17. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-32>.
- Gladkov O.A., Zukov R.A., Matveev V.B., Mitin T., Nosov D.A., Popov A.M. Practice guidelines for drug therapy of bladder cancer. *Malignant Tumors.* 2021;(11):17. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-32>.
- Bellmunt J., von der Maase H., Mead G.M., Skoneczna I., De Santis M., Daugaard G. et al. Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel/ Cisplatin/ Gemcitabine and Gemcitabine/Cisplatin in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Without Prior Systemic Therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1107–1113. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.6979>.
- Morales A., Eidinger D., Bruce A.W. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976;116(2):180–183. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)58737-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58737-6).
- Martínez-Piñero J.A., Muntañola P. Nonspecific Immunotherapy with BCG Vaccine in Bladder Tumors. *Eur Urol.* 1977;3(1):11–22. <https://doi.org/10.1159/000472047>.
- Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., van der Heijden M.S., Balar A.V., 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. *The Lancet.* 2016;387(10031):1909–1920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4).
- Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E., Powles T., Petrylak D.P., 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. *The Lancet.* 2017;389(10064):67–76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2).
- Galsky M.D., Arija J.A.A., Bamias A., Davis I.D., De Santis M., Kikuchi E. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1547–1557. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30230-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30230-0).
- Vuky J., Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H., Grivas P., Bellmunt J. et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2658–2666. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01213>.
- Powles T., Park S.H., Voog E., Caserta C., Valderrama B.P., Gurney H. et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218–1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>.
- Powles T., Park S.H., Voog E., Caserta C., Pérez-Valderrama B., Gurney H. et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): Long-term follow-up results from the JAVELIN Bladder 100 trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):487–487. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.487.
- Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J., Sonpavde G., Hutson T., Oh W.K. et al. Treatment of Patients With Metastatic Urothelial Cancer "Unfit" for Cisplatin-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2432–2438. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8433>.
- Dash A., Galsky M.D., Vickers A.J., Serio A.M., Koppie T.M., Dalbagni G. et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer.* 2006;107(3):506–513. <https://doi.org/10.1002/cncr.22031>.
- Jiang D.M., Gupta S., Kitchlu A., Meraz-Munoz A., North S.A., Alimohamed N.S. et al. Defining cisplatin eligibility in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol.* 2021;18(2):104–114. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-00404-6>.
- Casanova A.G., Hernández-Sánchez M.T., López-Hernández F.J., Martínez-Salgado C., Prieto M., Vicente-Vicente L. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of clinically tested protectants of cisplatin nephrotoxicity. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(1):23–33. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02771-5>.
- Hussain S., Palmer D.H., Lloyd B., Collins S.L., Barton D., Ansari J., James N.D. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett.* 2012;3(4):855–859. <https://doi.org/10.3892/ol.2012.563>.
- Gonzalez C.M., Jordan E., Zabor E.C., Kania B.E., Regazzi A.M., Ostrovskaya I. et al. Split-dose cisplatin as an alternative to every-3-week dosing when using cisplatin/gemcitabine to treat advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):373. https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.373.
- Raj G.V., Iasonos A., Herr H., Donat S.M. Formulas Calculating Creatinine Clearance Are Inadequate for Determining Eligibility for Cisplatin-Based Chemotherapy in Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3095–3100. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.3091>.
- Tsao C-K, Moshier E., Seng S.M., Godbold J., Grossman S., Winston J. et al. Impact of the CKD-EPI Equation for Estimating Renal Function on Eligibility for Cisplatin-based Chemotherapy in Patients With Urothelial Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2012;10(1):15–20. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2011.10.004>.
- Motwani S.S., McMahon G.M., Humphreys B.D., Partridge A.H., Waikar S.S., Curhan G.C. Development and Validation of a Risk Prediction Model for Acute Kidney Injury After the First Course of Cisplatin. *J Clin Oncol.* 2018;36(7):682–688. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.7161>.

Информация об авторе:

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №4 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; alexeymma@gmail.com

Information about the author:

Alexey A. Rumyantsev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 4, Medication-Based Treatment Unit, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; alexeymma@gmail.com