

Опыт применения атезолизумаба в первой линии терапии метастатической уротелиальной карциномы

А.А. Грицкевич^{1,2}, Т.П. Байтман^{1✉}, bit.t@mail.ru, С.В. Мишугин³, А.Ю. Попов¹, В.А. Оганян¹, И.Г. Русаков³, А.А. Костин^{2,4}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Москва, 11-я Парковая, д. 32

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Введение. Ингибиторы иммунных контрольных точек произвели революцию в лечении уротелиальной карциномы (УК). Однако несмотря на то что изначально препараты этого ряда показали достаточно высокую эффективность в качестве терапии второй линии при метастатическом раке мочевого пузыря, в настоящее время нет однозначного мнения о верной тактике их применения. Также нет консенсуса относительно прогностической ценности биомаркеров PD-L1 и их значимости в определении лечебной тактики.

Цель. Оценить эффективность и переносимость терапии атезолизумабом в качестве первой линии на примере 22 пациентов с неоперабельными формами УК.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализирован опыт лечения 22 больных с распространенной УК, получавших первую линию терапии атезолизумабом. Эффективность оценивалась по критериям RECIST 1.1.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 19,2 мес. Частота объективных ответов (ЧОО) составила 72,7%, 95% ДИ. Полный ответ по критериям RECIST 1.1 наблюдался у 5 пациентов (22,7%). Среднее время до появления первого ответа составило 2,2 мес. (диапазон 1,5–5,7), более поздние ответы (через 5 и 5,7 мес.) имели место у 2 пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 5,2 мес. (95% ДИ). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 18,5 мес. (95% ДИ). В 10 (45,4%) случаях имели место нежелательные побочные явления, связанные с лечением. Все побочные явления удалось купировать методами стандартной симптоматической терапии. В 7 (32%) случаях была снижена дозировка атезолизумаба. Иммуноопосредованные нежелательные явления были зарегистрированы у 5 (23%) пациентов. Ни один пациент не получал системные некортикостероидные иммуномодулирующие средства по поводу иммуноопосредованных событий. Два (9%) пациента получали кортикостероиды.

Выводы. Атезолизумаб показал высокую эффективность в первой линии терапии распространенной УК.

Ключевые слова: уротелиальная карцинома, метастатический рак мочевого пузыря, ингибиторы иммунных контрольных точек, атезолизумаб

Для цитирования: Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Мишугин С.В., Попов А.Ю., Оганян В.А., Русаков И.Г., Костин А.А. Опыт применения атезолизумаба в первой линии терапии метастатической уротелиальной карциномы. *Медицинский совет.* 2022;16(22):58–64. [hhttps://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-58-64](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-58-64).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Atezolizumab (Tecentriq) as first-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma

Alexander A. Gritskovich^{1,2}, Tatiana P. Baitman^{1✉}, Sergey V. Mishugin³, Anatoly Yu. Popov¹, Vardan A. Oganyan¹, Igor G. Rusakov³, Andrey A. Kostin^{2,4}

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11st Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

⁴ National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Introduction. Nowadays the standard of care for locally advanced and metastatic urothelial carcinoma (UC) is a combination of platinum-based drugs. However, such a therapy is characterized with high toxicity and selective efficacy. So, the question of the optimal alternative to the first line of therapy and the choice of drugs for the second line of therapy is currently relevant. Immune checkpoint inhibitors have revolutionized the treatment of UC. Nevertheless, despite the fact that initially the drugs of this series showed a fairly high efficacy as a second-line therapy for metastatic UC, at present there is no unambiguous opinion about the correct tactics of their use. There is also no consensus on the predictive value of PD-L1 biomarkers and their significance in determining treatment tactics.

Aim. To evaluate the efficacy and tolerability of first-line atezolizumab therapy in 22 patients with unresectable forms of UC.

Materials and methods. The experience of the State Clinical Hospital named after D.D. Pletnev on the example of 22 patients with advanced UC who received first-line therapy with atezolizumab 1200 mg intravenously once every 21 days until progression or intolerable toxicity. Efficacy was assessed according to RECIST 1.1 criteria.

Results and discussion. Median follow-up 16.3 months. The objective response rate (ORR) is estimated at 72.7%, 95% CI. A complete response according to RECIST 1.1 criteria was observed in 5 patients (22.7%). Median time to first response was 2.2 months (range 1.5–5.7), late responses (at 5 and 5.7 months) required space in 2 patients. Median progression-free survival was 5.2 months (95% CI) in all patients. Median overall survival (OS) 18.5 months (95% CI). Specific application-related events were required in 10 (45.4%) cases. All the side effects were managed by standard symptomatic therapy. The dosage of atezolizumab was reduced in 7 (32%) cases. Immune-mediated adverse events were reported in 5 (23%) patients. No patient received systemic non-corticosteroid immunomodulatory agents for immune-mediated events. 2 (9%) patients received corticosteroids.

Conclusions. Atezolizumab has shown high efficacy in the first line of treatment for advanced UC.

Keywords: urothelial carcinoma, metastatic bladder cancer, immune checkpoint inhibitors, atezolizumab

For citation: Gritskevich A.A., Baitman T.P., Mishugin S.V., Popov A.Y., Oganyan V.A., Rusakov I.G., Kostin A.A. Atezolizumab as first-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-58-64>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 10-е место по заболеваемости в общемировой структуре злокачественных новообразований (ЗНО). По данным эпидемиологического исследования GLOBOCAN 2021, включающего 185 стран, ежегодно регистрируется более 573 000 новых случаев и 213 000 смертей. РМП более распространен среди мужчин: в 2021 г. коэффициент заболеваемости и смертности составил 9,5 и 3,3 на 100 000 мужчин соответственно [1]. Согласно прогнозам, частота заболеваемости РМП может возрасти к 2050 г. на 42% [2]. В России в 2020 г. РМП составил 2,8% среди всех онкологических заболеваний, заняв 12-е место в структуре онкозаболеваемости обоих полов. Стандартизированный показатель заболеваемости РМП составил 5,55 на 100 000 населения. Средний возраст заболевших составлял 67,2 года [3, 4].

В соответствии с современными стандартами при местнораспространенных и диссеминированных формах РМП в качестве 1-й линии терапии рекомендованы многокомпонентные режимы, основанные на цисплатине: гемцитабин/цисплатин (GC); метотрексат, цисплатин, винбластин с доксорубицином или без него (MCV или MVAC). Цитотоксическая химиотерапия (ХТ) вошла в стандарты лечения РМП в 1980-х годах и в настоящее время остается основным методом консервативного лечения местнораспространенного и метастатического (мРМП) РМП [5]. Схемы на основе цисплатина ассоциируются с относительно высокой частотой объективного ответа (ЧОО) – 45–50% и медианой общей выживаемости (ОВ) 15 мес. [6–8].

При этом терапия на основе цисплатина характеризуется высокой частотой осложнений, в т. ч. летальных исходов. Порядка 50% больных мРМП исходно не могут получать цисплатин по ряду противопоказаний: из-за низкого соматического статуса (ЕСОГ ≥ 2), сопутствующих заболеваний (снижение слуха или периферическая полинейропатия \geq II ст.) или нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин) [9, 10]. Около 73% больных мРМП составляют пациенты старше 65 лет, при этом по данным исследований более половины пред-

ставителей этой выборки не могут получать цисплатин ввиду высокой токсичности последнего [11, 12]. Неудовлетворительный соматический статус и хроническая болезнь почек (ХБП) составляют до 80% причин отказа от ХТ на основе цисплатина [11–14]. Таким пациентам, как правило, проводят терапию карбоплатином, отличающуюся не только меньшей токсичностью, но и низкой эффективностью [10, 15]. Пациенты считаются непригодными для любой ХТ на основе платины, т. е. как для цисплатина, так и для карбоплатина при PS > 2, СКФ < 30 мл/мин или при сочетании PS = 2 и СКФ > 30 мл/мин, но < 60 мл/мин, т. к. исход в этой популяции пациентов неблагоприятен вне зависимости от применения препаратов платины. Пациентам с множественными сопутствующими заболеваниями также не рекомендована ХТ на основе препаратов платины [15].

Лишь у 10% пациентов, получающих ХТ на основе цисплатина, удается достичь длительных ремиссий [16]. Практически у всех больных мРМП, получающих в качестве первой линии цисплатин-содержащую ХТ, со временем происходит прогрессирование основного заболевания. Эффективность стандартной цитотоксической терапии второй линии невелика: общая ЧОО на лечение менее 10%, медиана общей выживаемости (ОВ) – 7 мес. [17].

Таким образом, очевидна потребность в альтернативных вариантах консервативного лечения РМП. Иммунотерапия, а именно ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), стала именно такой альтернативой: это первая группа препаратов, показавших большую эффективность в 1-й линии терапии больных мРМП с противопоказанием к применению цисплатина, и во 2-й линии у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне ХТ на основе платины. В 2016 г. для лечения распространенного РМП был одобрен атезолизумаб, затем в клиническую практику вошли еще 4 ингибитора ИКТ, включая пембролизумаб, ниволумаб, авелумаб и дурвалумаб [18–25].

АТЕЗОЛИЗУМАБ

Атезолизумаб – препарат швейцарской фармацевтической компании Roche, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело из класса иммуно-

глобулинов G1 (IgG1) с видоизмененным Fc-фрагментом, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Таким образом, атезолизумаб способствует прекращению опосредованного PD-L1/PD-1-подавления иммунного ответа и вызывает реактивацию противоопухолевого иммунитета. Атезолизумаб не затрагивает взаимодействие рецептора PD-1 с лигандом PD-L2. Связываясь с PD-L1, препарат предотвращает взаимодействие белков PD-1 и PD-L1, что приводит к уменьшению размеров опухоли. При связывании лиганда PD-L1 с рецепторами PD-1 и B7.1, находящимися на Т-лимфоцитах, происходит угнетение цитотоксической активности Т-лимфоцитов. Данное угнетение происходит посредством ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов и продукции цитокинов. PD-L1 может экспрессироваться на опухолевых клетках и инфильтрирующих опухоль иммунных клетках и участвовать в подавлении противоопухолевого иммунного ответа в микроокружении опухоли.

В 2014 г. в рамках многоцентрового исследования оценено влияние атезолизумаба на когорту из 68 пациентов, ранее получавших лечение по поводу РМП. Помимо благоприятных данных о безопасности применения, сообщалось о беспрецедентной эффективности препарата у пациентов с высокой экспрессией PD-L1: ЧОО составила 40–50%. Эти результаты позволили продолжить клинические исследования возможности применения атезолизумаба [26].

Так были начаты два ключевых на данный момент исследования – IMvigor 210 и IMvigor 211, в которых рассматривалось влияние атезолизумаба на представителей разных популяций. IMvigor 210 представляло собой открытое многоцентровое несравнительное клиническое исследование 2-й фазы, в которое вошли 310 больных с распространенным РМП, разделенных на две когорты. В группу 1 входили пациенты, ранее не получавшие лечения и не подходящие для терапии цисплатином, в группу 2 – пациенты с прогрессированием после ХТ первой линии. Участникам исследования внутривенно вводили атезолизумаб в дозе 1 200 мг в первый день 21-дневного цикла. Терапия продолжалась до появления признаков прогрессирования заболевания. Основным критерием эффективности была оценка ЧОО. Помимо этого, оценивались продолжительность ответа, ОВ, выживаемость без прогрессирования (ВБП), профиль безопасности препарата, а также роль экспрессии PD-L1 в выраженности ответа.

По результатам данного исследования у 14,8% был достигнут частичный ответ, который сохранялся в течение 2,1–13,8 мес. При медиане наблюдения 11,7 (0,2–15,2) мес. медиана ВБП и ОВ во всей группе больных составили 2,1 мес. и 7,9 мес. соответственно. У 26% больных с высоким или средним уровнем экспрессии PD-L1 был достигнут объективный ответ (по сравнению с 9,5% пациентов, у которых не было выявлено данной экспрессии, или она была низкой).

Тот факт, что у больных, у которых была выявлена экспрессия PD-L1, была выше ЧОО, позволяет предположить, что терапия атезолизумабом может быть более эффек-

тивной у пациентов с экспрессией данного белка. В связи с этим одновременно с атезолизумабом FDA одобрило диагностический тест Ventana PD-L1 (SP142), позволяющий определить уровень экспрессии PD-L1 у данных больных и идентифицировать тех пациентов, кому терапия атезолизумабом будет более эффективна.

Среди нежелательных явлений чаще всего встречались усталость, снижение аппетита, тошнота, инфекции мочевыводящих путей, лихорадка, запор. Помимо этого, применение препарата может привести к развитию ряда иммуноопосредованных нежелательных явлений.

Положительные результаты лечения участников из обеих когорт существенно ускорили разработку атезолизумаба и привели к одобрению препарата с включением его в алгоритмы лечения. В этой работе также было подтверждено, что экспрессия PD-L1 является значимым предиктором ответа на иммунотерапию [22].

Атезолизумаб был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) 18 мая 2016 г. для терапии больных местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком с прогрессированием заболевания на фоне или после проведения ХТ с включением препаратов платины или в течение 12 мес. после получения ХТ с включением препаратов платины [8].

Вторым значимым исследованием атезолизумаба стало рандомизированное исследование 3-й фазы IMvigor 211, сравнивающее эффективность атезолизумаба и ХТ второй линии после лечения препаратами платины при местнораспространенном и метастатическом процессе. Исследование проводилось в соответствии с экспрессией PD-L1, исходя из гипотезы о большей эффективности атезолизумаба у пациентов с более высокой экспрессией PD-L1. По медиане ОВ не было выявлено значимых отличий: этот показатель составил 11,1 мес. в группе терапии ингибитором PD-L1 и 10,6 мес. в группе ХТ. Однако был отмечен более длительный ответ и меньшее количество нежелательных явлений при проведении системной иммунотерапии. Кроме того, достоверно лучшие онкологические показатели были получены у пациентов с опухолевой экспрессией PD-L1 > 5% опухолевых инфильтрирующих иммунных клеток [8, 26].

Как бы то ни было, исследование IMvigor 211 не достигло основной конечной точки ОВ в популяции пациентов с высоким уровнем PD-L1. FDA определило исследование IMvigor 130 в качестве постмаркетингового требования, которое будет продолжаться до окончательного анализа. Однако поскольку ландшафт лечения метастатической уротелиальной карциномы второй линии быстро эволюционирует с появлением новых вариантов лечения, Genentech добровольно отменило это показание в знак признания принципов Программы ускоренного утверждения. 8 марта 2021 г. компания добровольно отменила показания для применения атезолизумаба у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой, ранее леченной платиной¹.

¹ <https://ascopost.com/news/march-2021/atezolizumab-s-indication-in-previously-treated-metastatic-bladder-cancer-is-withdrawn>.

В соответствии с последними на данный момент рекомендациями NCCN от 2022 г., атезолизумаб рекомендован в качестве первой линии терапии всем пациентам, которым противопоказаны препараты платины, а также пациентам с экспрессией PD-L1 \geq 5% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань уротелиальной карциномы. Атезолизумаб исключен из перечня препаратов, рекомендуемых в качестве второй линии системной терапии, несмотря на то что ряд других ингибиторов контрольных точек (пембролизумаб, ниволумаб, авелумаб) сохраняют свои позиции². По рекомендациям ESMO, атезолизумаб или пембролизумаб следует назначать в качестве первой линии терапии мРМП только при противопоказаниях к применению цисплатина и экспрессии PD-L1 \geq 5%. Эксперты ESMO, в отличие от NCCN, при отрицательном или неизвестном PD-L1-статусе предпочитают применение схем на основе карбоплатина (гемцитабин и карбоплатин)³. В России в соответствии с современными стандартами при местнораспространенных и диссеминированных формах РМП в качестве 1-й линии терапии рекомендованы многокомпонентные режимы, основанные на цисплатине: гемцитабин/цисплатин (GC); метотрексат, цисплатин, винбластин с доксорубицином или без него (MCV или MVAC). Иммунотерапия, вошедшая в клиническую практику не так давно, рекомендована в 1-й линии пациентам, которым противопоказаны препараты платины, а также во 2-й линии терапии при прогрессировании заболевания после платиносодержащей ХТ [5].

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость терапии атезолизумабом в качестве первой линии на примере 22 пациентов с неоперабельными формами УК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование были включены 22 пациента, прошедшие лечение атезолизумабом в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева ДЗМ» за период с января 2019 г. по декабрь 2021 г. Критерии включения представляли собой возраст старше 18 лет, статус ECOG $>$ 2, гистологически верифицированный диагноз УК с экспрессией PD-L1 \geq 5%. Ни один из пациентов ранее не получал терапию, в т. ч. стандартную химиотерапию производными платины. У всех пациентов имелось отдаленное метастатическое поражение. Все пациенты ранее получили хирургическое лечение.

У пациентов оценивались показатели общего и биохимического анализов крови (в т. ч. уровень общего холестерина и триглицеридов), показатели электрокардиографии (ЭКГ), динамика артериального давления. Все пациенты получали препарат атезолизумаб в стандартной дозировке 1 200 мг внутривенно 1 раз в 21 день до прогрессирования или до развития непереносимой токсичности. На этапе включения все пациенты были обследованы в объеме компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости (или магнитно-

резонансной диффузии всего тела), магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, сканирования костей скелета. Дальнейшее наблюдение за пациентами и контрольные обследования осуществлялись 1 раз в 6 мес. или чаще при наличии показаний.

Оценка эффективности лечения проводилась на основании данных объективного обследования, а также с использованием мультифазной КТ с контрастированием по критериям RECIST 1.1. Анализ и визуализация данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде среднего (стандартное отклонение) и медианы (1–3-й квартили), для категориальных – в виде абсолютного числа наблюдений (процент).

Характеристика пациентов

В исследование были включены 22 пациента, большинство из которых составили мужчины (15 (68%)), женщин было 7 (32%). Средний возраст больных составил 65,6 (47–85) лет.

У всех пациентов, вошедших в выборку, верифицирована морфологически метастатическая УК высокой степени злокачественности (G2-3), pT1-3b, pN0-1, M1. В исследование вошли 3 (14%) больных первично-многожественным синхронным раком (РМП и рак предстательной железы), в 1 (4,5%) случае имел место рак почечной лоханки с поражением устья мочеточника, у 1 (4,5%) пациента через год после радикальной цистэктомии выявлено прогрессирование: опухолевый процесс в мочеточнике и лоханке почки. Выявлено отдаленное метастазирование в кости (10 (45%)), печень (5 (23%)), легкие (7 (32%)).

Все пациенты ранее получили хирургическое лечение в объеме радикальной цистэктомии (18 (77%)), цистпростатэктомии (3 (14%)), нефроуретерэктомии с резекцией мочевого пузыря (1 (4,5%)), нефроуретерэктомии (1 (4,5%)). Во всех случаях имело место прогрессирование заболевания после хирургического лечения. Представителям рассматриваемой выборки была противопоказана терапия производными платины: у 12 (54,5%) участников исследования невозможность применения цисплатина была связана с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин), у 10 (45,5%) статус ECOG превышал 2. В выборку вошли пациенты, ранее не получавшие системную терапию по поводу РМП. Всем пациентам перед началом терапии определяли уровень экспрессии PD-L1, при этом во всех случаях он превышал 5%, что послужило одним из основных критериев выбора кандидатов для терапии ИКТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На декабрь 2021 г. непосредственная эффективность атезолизумаба проанализирована у 22 пациентов (табл. 1). Среднее время до появления первого ответа составило 2,2 мес. (диапазон 1,5–5,7), более поздние ответы (через 5,0 и 5,7 мес.) имели место у 2 пациентов. Полная регрессия

² https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.

³ <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer>.

опухоли по критериям RECIST 1.1 достигнута у 5 пациентов (22,7%), частичная – у 11 (50%). Таким образом, в 16 (72,7%) случаев удалось добиться объективного ответа на проводимую терапию. При этом у 6 больных (27,3%) отмечена стабилизация опухолевого процесса.

В настоящее время максимальный период наблюдения за участниками исследования составляет 21 мес. Медиана длительности наблюдения составила 19,2 мес., медиана длительности приема атезолизумаба – 18,3 мес. Медиана ВБП в нашей выборке пациентов составила 5,2 (4,0–8,5 мес.). Медиана ОВ составила 18,5 (13,0–20,6) мес. В 1 (4,5%) случае пациент погиб через 5 мес. терапии в связи с развитием вирусной пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией.

У 10 (45,4%) пациентов имели место нежелательные побочные явления, связанные с лечением (табл. 2). Наиболее частыми (встречались у $\geq 10\%$ пациентов) были чувство усталости, диарея, зуд. Все побочные явления удалось купировать методами стандартной симптоматической терапии. Показания для снижения дозировки атезолизумаба, связанные преимущественно с развитием артериальной гипертензии, возникли в 4 (18,2%) случаях. Ни один пациент не получал системные некортикостероидные иммуномодулирующие средства (например, инфликсимаб, тоцилизумаб) по поводу иммуопосредованных событий. Два (9%) пациента получали кортикостероиды.

● **Таблица 1.** Ответ на терапию атезолизумабом

● **Table 1.** Response to atezolizumab therapy

Ответ на терапию	Число пациентов, n	%
Полный ответ	5	22,7
Частичный ответ	11	50,0
Стабилизация	6	27,3
Прогрессирование	0	0
Всего	22	100,0

● **Таблица 2.** Нежелательные побочные явления при терапии атезолизумабом

● **Table 2.** NAverse side effects occurring during therapy with atezolizumab

Нежелательные, побочные явления терапии	Частота развития, n (%)	Осложнения 3–4-й ст., n (%)
Всего	10 (45,5%)	4 (18,1%)
Усталость	7 (31,8%)	0
Артериальная гипертензия	5 (22,7%)	3 (13,6%)
Диарея	5 (22,7%)	0
Гипотиреоз	4 (18,2%)	0
Зуд	4 (18,2%)	0
Анорексия	3 (13,6%)	0
Гипербилирубинемия	3 (13,6%)	0
Тромбоцитопения	2 (9%)	0
Острое повреждение почек	1 (4,5%)	1 (4,5%)

ОБСУЖДЕНИЕ

Сегодня терапия атезолизумабом с некоторыми вариациями, описанными ранее, зарегистрирована FDA, ESMO и Министерством здравоохранения РФ в качестве 1-й линии лечения распространенной УК.

По результатам IMvigor 210, ЧОО составила 23% (95% ДИ), полный ответ был достигнут в 9% (n = 11) случаев. Медиана ВБП составила 2,7 мес. (2,1–4,2). Медиана ОВ – 15,9 мес. Нежелательные побочные явления, связанные с терапией, имели место в 66% случаев, при этом в 8% случаев возникла необходимость в прерывании терапии. По данным исследования IMvigor 130, медиана ОВ для пациентов, получавших монотерапию атезолизумабом, составила 15,7 (13,1–17,8) мес. При этом в IMvigor 130 нежелательные побочные явления, потребовавшие отмены препарата, имели место в 6% случаев, а также 6% пациентов пришлось временно отменить атезолизумаб. В нашем исследовании медиана ОВ достигла 18,5 (13,0–20,6) мес., медиана ВБП – 4,2 мес. (95% ДИ 2,1–4,5). В нашем наблюдении нежелательные побочные явления, зарегистрированные у 10 (45,4%) пациентов, были менее выражены: ни в одном из случаев не пришлось отменять препарат и лишь в 4 (18%) случаев, преимущественно в связи с развитием гипертонических кризов, была снижена дозировка препарата.

В целом результаты нашего исследования соответствуют полученным на большей выборке в ходе исследований IMvigor 210 и IMvigor 130 [19, 27]. Атезолизумаб продемонстрировал стойкий ответ и относительно высокие показатели выживаемости. При этом, несмотря на наличие коморбидных заболеваний у большей части популяции пациентов, имеющих потребность в терапии ингибиторами ИКТ, применение атезолизумаба характеризуется более низкой частотой клинически значимых нежелательных побочных явлений в отличие от платиносодержащих схем. Таким образом, можно отметить, что полученные в нашем центре результаты, несмотря на ограниченную выборку пациентов, не противоречат данным, полученным в ходе клинического исследования.

ВЫВОДЫ

Полученные данные указывают на непосредственно высокую эффективность атезолизумаба у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ при недопустимости стандартной терапии препаратами платины. Полученные данные не противоречат результатам опубликованных клинических исследований. Профиль токсичности является предсказуемым и хорошо управляемым, в большинстве случаев не требующим отмены терапии атезолизумабом.

Эти результаты делают возможным эффективное и относительно безопасное лечение распространенного РМП у больных, которым противопоказана терапия препаратами на основе платины. При правильном подборе кандидатов на лечение, мониторинге потенциальных осложнений противоопухолевого лечения и сопутствующих заболеваний этот режим может стать золотым

стандартом лечения распространенных форм УК. Препарат атезолизумаб получил регистрацию на территории РФ для терапии местнораспространенных и диссеминированных форм РМП в качестве 1-й линии пациентам, которым противопоказаны препараты платины, а также во 2-й линии терапии при прогрессировании заболевания после платиносодержащей ХТ. По мере вне-

дрения препарата в широкую клиническую практику стоит ожидать значимых улучшений отдаленных результатов лечения, особенно у пациентов, имеющих высокий уровень экспрессии PD-L1.



Поступила / Received 16.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2022
Принята в печать / Accepted 15.09.2022

Список литературы / References

- Sung H, Jacques F, Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Weir H.K., Thompson T.D., Stewart S.L., White M.C. Cancer Incidence Projections in the United States Between 2015 and 2050. *Prev Chronic Dis.* 2021;18:210006. <https://doi.org/10.5888/pcd18.210006>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2021. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2020_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf?ysclid=l8a4kq3325405581054.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2021. 252 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2020_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf?ysclid=l8a4kq3325405581054.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году*. М.; 2021. 239 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomoshh-2020-el-versiya.pdf?ysclid=l8a4o1u31a34150796>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (eds.). *The state of cancer care for the population of Russia in 2020*. Moscow; 2021. 239 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomoshh-2020-el-versiya.pdf?ysclid=l8a4o1u31a34150796>.
- Гладков О.А., Зюков Р.А., Матвеев В.Б., Митин Т., Носов Д.А., Попов А.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. *Злокачественные опухоли*. 2021;(3s2):523–539. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/2021-32.pdf?ysclid=l8a4rqkev5678511618>.
- Gladkov O.A., Zukov R.A., Matveev V.B., Mitin T., Nosov D.A., Popov A.M. Practical recommendations for the medicinal treatment of bladder cancer. *Malignant Tumors*. 2021;(3s2):523–539. (In Russ.) Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/2021-32.pdf?ysclid=l8a4rqkev5678511618>.
- Kacew A., Sweis R.F. *FGFR3* Alterations in the Era of Immunotherapy for Urothelial Bladder Cancer. *Front Immunol.* 2020;11:575258. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575258>.
- 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>.
- Sotelo M., Alonso-Gordoa T., Gajate P., Gallardo E., Morales-Barrera R., Pérez-Gracia J.L. et al. Atezolizumab in locally advanced or metastatic urothelial cancer: a pooled analysis from the Spanish patients of the IMvigor 210 cohort 2 and 211 studies. *Clin Transl Oncol.* 2021;23(4):882–891. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02482-9>.
- Bamias A., Tzannis K., Harshman L.C., Crabb S.J., Wong Y.-N., Kumar Pal S. 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx692>.
- Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J., Sonpavde G., Hutson T., Oh W.K. et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):211–214. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70275-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70275-8).
- Dash A., Galsky M.D., Vickers A.J., Serio A.M., Koppie T.M., Dalbagni G., Bochner B.H. 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>.
- Galsky M.D., Esprit M., Shah-Manek B., Mills R., Ha L., Krebsbach C. et al. Cisplatin Ineligibility for Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma: A Survey of Clinical Practice Perspectives Among US Oncologists. *Bladder Cancer.* 2019;5(5):1–8. <https://doi.org/10.3233/BLC-190235>.
- Sonpavde G., Watson D., Tourtellott M., Cowey C.L., Hellerstedt B., Hutson T.E. et al. Administration of cisplatin-based chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in the community. *Clin Genitourin Cancer.* 2012;10(1):1–5. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2011.11.005>.
- Galsky M.D., Pal S.K., Lin S.-W., Ogale S., Zivkovic M., Simpson J. et al. Real-world effectiveness of chemotherapy in elderly patients with metastatic bladder cancer in the United States. *Bladder Cancer.* 2018;4(2):227–238. <https://doi.org/10.3233/BLC-170149>.
- De Santis M., Bellmunt J., Mead G., Kerst J.M., Leahy M., Maroto P. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191–199. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571>.
- Loehrer P.J.Sr., 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>.
- Gómez De Liaño A., Duran I. The continuing role of chemotherapy in the management of advanced urothelial cancer. *Ther Adv Urol.* 2018;10(12):455–480. <https://doi.org/10.1177/1756287218814100>.
- Gartrell B.A., He T., Sharma J., Sonpavde G. Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Urol Oncol.* 2017;35(12):678–686. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.09.021>.
- 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. *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).
- Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H., Grivas P., Vuky J., Powles T. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1483–1492. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2).
- Powles T., Durán I., van der Heijden M.S., Loriot Y., Vogelzang N.J., De Giorgi U. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10122):748–757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X).
- 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. *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).
- Massard C., Gordon M.S., Sharma S., Rafii S., Wainberg Z.A., 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;34(26):3119–3125. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9761>.
- 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;18(3):312–322. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7).
- Apolo A.B., Infante J.R., Balmanoukian A., Patel M.R., 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;35(19):2117–2124. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.6795>.
- Powles T., Eder J.P., Fine G.D., Braiteh F.S., Loriot Y., Cruz C. et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature.* 2014;515(7528):558–562. <https://doi.org/10.1038/nature13904>.
- 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).

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Русаков И.Г., Костин А.А.**

Концепция и дизайн исследования – **Грицкевич А.А., Попов А.Ю., Мишугин С.В.**

Написание текста – **Байтман Т.П.**

Сбор и обработка материала – **Мишугин С.В., Байтман Т.П.**

Обзор литературы – **Байтман Т.П.**

Перевод на английский язык – **Байтман Т.П.**

Анализ материала – **Попов А.Ю., Байтман Т.П.**

Статистическая обработка – **Байтман Т.П., Оганян В.А.**

Редактирование – **Грицкевич А.А., Попов А.Ю.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Грицкевич А.А., Попов А.Ю.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Igor G. Rusakov, Andrey A. Kostin**

Study concept and design – **Alexander A. Gritskevich, Anatoly Yu. Popov, Sergey V. Mishugin**

Text development – **Tatiana P. Baitman**

Collection and processing of material – **Sergey V. Mishugin, Tatiana P. Baitman**

Literature review – **Tatiana P. Baitman**

Translation into English – **Tatiana P. Baitman**

Material analysis – **Anatoly Yu. Popov, Tatiana P. Baitman**

Statistical processing – **Tatiana P. Baitman, Vardan A. Oganyan**

Editing – **Alexander A. Gritskevich, Anatoly Yu. Popov**

Approval of the final version of the article – **Alexander A. Gritskevich, Anatoly Yu. Popov**

Информация об авторах:

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>; grekaa@mail.ru

Байтман Татьяна Павловна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>; bit.t@mail.ru

Мишугин Сергей Владимирович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Москва, 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-6751-2399>; sergeymishugin@yandex.ru

Попов Анатолий Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-6267-8237>; popov_63@mail.ru

Оганян Вardan Аршавирович, младший научный сотрудник отделения урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-2059-8703>; vardan_94@mail.ru

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Москва, 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-0945-2498>; igorrusakov@mail.ru

Костин Андрей Александрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; заместитель генерального директора, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1330-1756>; andocrey@mail.ru

Information about the authors:

Alexander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Urology, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of Oncourology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>; grekaa@mail.ru

Tatiana P. Baitman, Postgraduate Student, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>; bit.t@mail.ru

Sergey V. Mishugin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncourology Department, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11st Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6751-2399>; sergeymishugin@yandex.ru

Anatoly Yu. Popov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6267-8237>; popov_63@mail.ru

Vardan A. Oganyan, Junior Researcher of the Department of Urology, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2059-8703>; vardan_94@mail.ru

Igor G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Oncology, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11st Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0945-2498>; igorrusakov@mail.ru

Andrey A. Kostin, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of Oncourology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Deputy General Director, National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1330-1756>; andocrey@mail.ru