



Новые варианты лечения пациентов с раком мочевого пузыря: по материалам конгресса ASCO 2022 и не только

© Илья В. Зятчин¹, Сергей А. Рева^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России

197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

Аннотация

Рак мочевого пузыря занимает 4-е место по распространённости среди онкологических заболеваний, а также 8-е место по частоте причин смерти от рака у мужчин. Появление новых системных методов лечения, в том числе ингибиторов PD-1 и PD-L1, и прогресс в разработке биомаркеров произвели революцию в лечении данного заболевания. Текущие рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) поддерживают включение некоторых из новых терапевтических средств в клиническую практику. За последнее десятилетие получено большое количество разрешений для иммуно-терапевтических средств. В связи с тем, что рак мочевого пузыря характеризуется высокой частотой мутаций, имело место широкое внедрение препаратов группы ингибиторов иммунных контрольных точек. Все исследования этого обзора представлены на недавнем конгрессе Американского общества клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology, ASCO) и опубликованы в крупнейших периодических изданиях.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; ингибиторы иммунных контрольных точек; таргетная терапия; химиотерапия; конъюгаты антитело-препарат

Аббревиатуры: бацилла Calmette—Guérin (БЦЖ); мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП); немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП); общая выживаемость (ОВ); отношение рисков (ОР); рак мочевого пузыря (РМП); химиотерапия (ХТ); National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** И.В. Зятчин — концепция исследования, разработка дизайна исследования, обзор и анализ литературы, написание текста рукописи; С.А. Рева — научное руководство, анализ данных, критический обзор, научное редактирование. ✉ **Корреспондирующий автор:** Илья Владиславович Зятчин; e-mail: ily6102@yandex.ru **Поступила в редакцию:** 27.07.2022. **Принята к публикации:** 13.09.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Зятчин И.В., Рева С.А. Новые варианты лечения пациентов с раком мочевого пузыря: по материалам конгресса ASCO 2022 и не только. *Вестник урологии*. 2022;10(3):151-155. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-151-155.

New treatment options for bladder cancer patients: based on ASCO 2022 materials and beyond

© Ilya V. Zytchin¹, Sergey A. Reva^{1, 2}

¹ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University)
6–8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg 197022, Russian Federation

² Petrov National Medical Research Center of Oncology
68 Leningradskaya St., Pesochnyy, St. Petersburg, 197758, Russian Federation

Abstract

Bladder cancer is the fourth most common cancer worldwide and the eighth leading cause of cancer mortality in men. The advent of new systemic therapies, including PD-1 and PD-L1 inhibitors, and advances in biomarker development have revolutionized the treatment of this disease. The current guidelines of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) support the inclusion of some new therapies in clinical practice. Over the past decade, many approvals

for immuno-therapeutic agents have been obtained. Since bladder cancer is characterized by a high frequency of mutations, there has been a widespread introduction of medicines from the group of immune checkpoint inhibitors. All studies from this review were presented at a recent meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and published in reputable journals.

Keywords: bladder cancer; immune checkpoint inhibitors; targeted therapy; chemotherapy; antibody-drug conjugates

Abbreviations: Bacillus Calmette—Guérin (BCG); bladder cancer (BCa); chemotherapy (CTx); hazard ratio (HR); muscle invasive bladder cancer (MIBC); National Comprehensive Cancer Network (NCCN); non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC); overall survival (OS)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** I.V. Zyatchin — study concept, study design development, literature review, drafting the manuscript, data analysis; S.A. Reva — supervision, scientific editing, drafting the manuscript, critical review, data analysis. ✉ **Corresponding author:** Ilya Vladislavovich Zyatchin; e-mail: ily6102@yandex.ru **Received:** 07/27/2022. **Accepted:** 09/13/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Zyatchin I.V., Reva S.A. New treatment options for bladder cancer patients: based on ASCO 2022 materials and beyond. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):151-155. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-151-155.

Успехи в лечении немышечно-инвазивного РМП

В течение многих лет обсуждались вопросы касательно возможности внутрипузырного использования бациллы Calmette—Guérin (БЦЖ). Согласно текущим рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), пациенты с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП) высокого риска должны быть в приоритете для БЦЖ-терапии. Внутрипузырное введение митомицина, гемцитабина должно быть рассмотрено в качестве допустимой альтернативы [1]. В разгар нехватки вакцины БЦЖ исследовались другие подходы внутрипузырной химиотерапии (ХТ), в частности схемы, включающие гемцитабин + доцетаксел / эпирубицин / валрубицин, а также гемцитабин + митомицин [1]. Режим гемцитабин + доцетаксел оценивался в ретроспективном исследовании у пациентов ранее получавших БЦЖ. Выживаемость без рецидива через 1 и 2 года составила 60% и 46% соответственно [2]. Внутрипузырная ХТ продолжает исследоваться в разных комбинациях. При непереносимости или при наличии резистентности к БЦЖ у пациентов с НМИРМП высокого риска показана цистэктомия или внутрипузырная ХТ. Также в данном случае лечебной опцией может быть пембролизумаб, но только у тщательно отобранных пациентов [1]. На вопрос, кому может быть показана монотерапия пембролизумабом в данном клиническом контексте, отвечает многоцентровое ис-

следование II фазы KEYNOTE 057. Всего 41% и 19 % пациентов с НМИРМП высокого риска резистентным к БЦЖ достигли полного ответа через 3 и 12 месяцев соответственно [3]. После получения этих данных препарат был одобрен FDA для использования в данном клиническом контексте.

Ингибиторы иммунных контрольных точек

В исследовании III фазы KEYNOTE-045 у пациентов с распространённым уротелиальным раком, у которых наблюдалось прогрессирование после платиносодержащей ХТ, было получено статистически значимое улучшение общей выживаемости (ОВ) в группе пембролизумаба по сравнению с группой ХТ (ОР = 0,73; $p = 0,002$). Общая частота ответа на лечение пембролизумабом и ХТ составила 21% и 11% соответственно [3]. Ниволумаб также был интегрирован в лечение РМП. В исследовании III фазы Checkmate 274 адъювантная терапия ниволумабом давала значимое преимущество в выживаемости без признаков заболевания по сравнению с плацебо у всех больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП) (ОР = 0,70; $p < 0,001$) и, в частности, у пациентов с PD-L1-положительным статусом (уровень экспрессии 1% и более) (ОР = 0,55; $p < 0,001$) [4]. Также улучшение ОВ у пациентов с распространённым уротелиальным раком в исследовании III фазы JAVELIN Bladder 100 продемонстрировал авелумаб в качестве поддерживающей терапии после ХТ. Медиана ОВ при приёме авелумаба по сравнению с наилучшей под-

держивающей ХТ составила 21,4 против 14,3 месяцев (OR = 0,69; $p < 0,001$) [5]. Атезолизумаб в исследовании IMvigor210 продемонстрировал свою эффективность в качестве препарата первой линии у пациентов с местно-распространённым и метастатическим РМП, не подходящих для цисплатина. Частота ответа составила 23% с 9% полного ответа, медиана ОВ — 15,9 месяцев [6]. Но результаты исследований IMvigor130 и KEYNOTE-361 показали более низкие результаты выживаемости при монотерапии атезолизумабом или пембролизумабом в качестве первой линии у таких пациентов по сравнению с терапией на основе цисплатина или карбоплатина. В связи с этим показания к использованию ингибиторов иммунных контрольных точек в качестве терапии первой линии были ограничены¹.

Конъюгаты антитело-препарат

Терапия РМП данными препаратами постепенно приобретает всё большее значение. В исследовании III фазы T. Powles et al. (2021) продемонстрировали, что энфортумаб ведотин увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) (5,55 против 3,71 месяца; OR = 0,62; $p < 0,001$) и медиану ОВ (12,88 против 8,97 месяцев; OR = 0,70; $p = 0,001$) по сравнению с ХТ у ранее пролеченных пациентов с местно-распространённым или метастатическим уротелиальным раком [7]. В исследовании II фазы TROPHY-U-01 пациентам с нерезектабельной или метастатической уротелиальной карциномой, у которых наблюдалось прогрессирование после цисплатин-содержащей ХТ и терапии ингибиторами иммунных контрольных точек, назначали анти-Trop-2 конъюгат сацитумаб говитекан. Частота ответа составила 27%, полный ответ наблюдался у 5% пациентов. Медиана ОВ составила 10,9 месяцев [8].

Таргетная терапия

В дополнение к конъюгатам антитело-препарат и ингибиторам иммунных

контрольных точек таргетная терапия также играет роль в лечении РМП. Тирозинкиназный ингибитор FGFR эрдафитиниб оценивался в исследовании Y. Loriot et al. (2019), в котором принимали участие пациенты после ХТ с нерезектабельной или метастатической уротелиальной карциномой и имеющие мутацию FGFR2/3. Частота ответа составила 40%, у 3% пациентов достигнут полный ответ. Медиана ОВ при приёме эрдафитиниба составила 13,8 месяцев [9]. Следует подчеркнуть необходимость предварительного генетического исследования для выявления мутации FGFR с помощью одобренного FDA диагностического теста².

Ключевые моменты

Ранее пациентам с метастатическим РМП рекомендовались комбинированные варианты ХТ с применением цисплатина при отсутствии противопоказаний к назначению этого препарата. При наличии противопоказаний рекомендовались комбинации карбоплатина. Во второй и третьей линиях не было рекомендуемых методов лечения. Всё более широкое использование ингибиторов иммунных контрольных точек, а также внедрение в клиническую практику конъюгатов антитело-препарат и таргетной терапии меняют мышление и подходы к лечению метастатического уротелиального рака [1]. Согласно второй версии рекомендаций NCCN 2015 года, первой линией терапии при метастатическом РМП были гемцитабин + цисплатин или высокодозный режим MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин). Текущие рекомендации по-прежнему включают эти методы лечения для пациентов, не имеющих противопоказаний к цисплатину, однако есть возможность назначения поддерживающей терапии авелумабом [1]. Схема гемцитабин + карбоплатин остаётся методом лечения при наличии противопоказаний к цисплатину, но ингибиторы иммунных контрольных точек (а именно атезолизумаб) появились как альтернатива для пациентов с PD-L1-положительным

¹ U. S. Food and Drug Administration. FDA Alerts Health Care Professionals and Oncology Clinical Investigators about an Efficacy Issue Identified in Clinical Trials for Some Patients Taking pembrolizumab or atezolizumab as Monotherapy to Treat Urothelial Cancer with Low Expression of PD-L1. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm>

² U.S. Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to erdafitinib for metastatic urothelial carcinoma. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-erdafitinib-metastatic-urothelial-carcinoma>

статусом, не подходящих для терапии цисплатином, а также для пациентов, не подходящих к терапии препаратами платины. Последней группе пациентов также может быть назначен в качестве первой линии терапии пембролизумаб³. В качестве второй линии терапии пациентов с распространённым уротелиальным раком после ХТ, согласно текущим рекомендациям, включён пембролизумаб. Альтернативные предпочтительные схемы включают ниво-

лумаб, авелумаб, эрдафитиниб, энфортумаб ведотин. Пациентам, ранее получавшим ингибиторы иммунных контрольных точек, в качестве терапии второй линии рекомендованы энфортумаб, гемцитабин + карбоплатин [1]. В качестве последующей линии терапии в текущих рекомендациях NCCN предпочтительными схемами лечения являются энфортумаб ведотин и эрдафитиниб [1].

Литература / References

1. Flaig TW, Spiess PE, Abern M, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Chan K, Chang S, Friedlander T, Greenberg RE, Guru KA, Herr HW, Hoffman-Censits J, Kishan A, Kundu S, Lele SM, Mamtani R, Margulis V, Mian OY, Michalski J, Montgomery JS, Nandagopal L, Pagliaro LC, Parikh M, Patterson A, Plimack ER, Pohar KS, Preston MA, Richards K, Sexton WJ, Siefker-Radtke AO, Tollefson M, Tward J, Wright JL, Dwyer MA, Cassara CJ, Gurski LA. NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(8):866-878. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0041>
2. Steinberg RL, Thomas LJ, Brooks N, Mott SL, Vitale A, Crump T, Rao MY, Daniels MJ, Wang J, Nagaraju S, DeWolf WC, Lamm DL, Kates M, Hyndman ME, Kamat AM, Bivalacqua TJ, Nepple KG, O'Donnell MA. Multi-Institution Evaluation of Sequential Gemcitabine and Docetaxel as Rescue Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*. 2020;203(5):902-909. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000688>
3. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Roumiguié M, Krieger LEM, Singer EA, Bajorin DF, Grivas P, Seo HK, Nishiyama H, Konety BR, Li H, Nam K, Kapadia E, Frenkl T, de Wit R. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):919-930. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00147-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00147-9)
4. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderama BP, Tomita Y, Bamias A, Lebrecht T, Shariat SF, Park SH, Ye D, Agerbaek M, Enting D, McDermott R, Gajate P, Peer A, Milowsky MI, Nosov A, Neif Antonio J Jr, Tupikowski K, Toms L, Fischer BS, Qureshi A, Collette S, Unsal-Kacmaz K, Broughton E, Zardavas D, Koon HB, Galsky MD. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2102-2114. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034442>
5. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Kalofonos H, Radulović S, Demey W, Ullén A, Loriot Y, Sridhar SS, Tsuchiya N, Kopyltsov E, Sternberg CN, Bellmunt J, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Laliberte R, Wang J, Huang B, Davis C, Fowst C, Costa N, Blake-Haskins JA, di Pietro A, Grivas P. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218-1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>
6. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, Loriot Y, Necchi A, Hoffman-Censits J, Perez-Gracia JL, Dawson NA, van der Heijden MS, Dreicer R, Srinivas S, Retz MM, Joseph RW, Drakaki A, Vaishampayan UN, Sridhar SS, Quinn DI, Durán I, Shaffer DR, Eigl BJ, Grivas PD, Yu EY, Li S, Kadel EE 3rd, Boyd Z, Bourgon R, Hegde PS, Mariathasan S, Thåström A, Abidoye OO, Fine GD, Bajorin DF; IMvigor210 Study Group. 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)
7. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Wu C, Campbell M, Matsangou M, Petrylak DP. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1125-1135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035807>
8. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, Kalebasty AR, Loriot Y, Fléchon A, Jain RK, Agarwal N, Bupathi M, Barthelemy P, Beuzeboc P, Palmboos P, Kyriakopoulos CE, Pouessel D, Sternberg CN, Hong Q, Goswami T, Itri LM, Grivas P. TROPY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2474-2485. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03489>

³ ASCO Post. FDA Revises Label for Pembrolizumab in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. 2021. Available at: <https://ascopost.com/issues/september-25-2021/fda-revises-label-for-pembrolizumab-in-patients-with-advanced-urothelial-carcinoma/>

Сведения об авторах

Илья Владиславович Зятчин — клинический ординатор кафедры урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург Россия

<https://orcid.org/0000-0003-2587-0902>

e-mail: ily6102@yandex.ru

Сергей Александрович Рева — кандидат медицинских наук; заведующий онкологическим отделением №6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

г. Санкт-Петербург Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

e-mail: sgreva79@mail.ru

Information about the authors

Ilya V. Zyatchin — Resident, Dept. of Urology with a Course of Clinical Urology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University)

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2587-0902>

e-mail: ily6102@yandex.ru

Sergey A. Reva — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Oncology Division No. 6 (Andrology and Oncological Urology), Research Center of Urology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University); Researcher, Petrov National Medical Research Center of Oncology

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

e-mail: sgreva79@mail.ru