

Иммунотерапия — новые возможности в онкоурологии

В ходе научно-практической конференции «Достижения и перспективы в онкоурологии, пластической и реконструктивной хирургии мочевыводящих путей», которая состоялась 27-29 апреля в г. Киеве, особое внимание уделялось вопросам иммунотерапии уротелиальных карцином. Поскольку возможности традиционной терапии пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря (РМП) ограничены, иммунотерапия стала настоящей революцией в лечении таких больных.



С докладом «Новые аспекты иммунотерапии в онкологии» выступил заведующий отделом химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, доцент, кандидат медицинских наук **Ярослав Васильевич Шпарик**.

Он напомнил, что основным методом лечения пациентов с РМП является химиотерапия (ХТ). Ранее использовался режим метотрексат + винбластин + адриамицин + цисплатин (MVAC); впоследствии была предложена схема, подразумевающая комбинированное использование гемцитабина и цисплатина (GC), но ее внедрение не дало преимуществ в показателях общей выживаемости (ОВ) и времени до прогрессирования (ВДП). Так, медиана ОВ составляет 15,2 и 14,0 мес для GC и MVAC соответственно, а ВДП всего 7,4 мес (H. von der Maase et al., 2005). При неэффективности этих режимов используется так называемая терапия отчаяния, на ее фоне ВДП достигает нескольких месяцев, а медиана ОВ не превышает 6 мес.

Фактически с 1997 г. для лечения пациентов с РМП не разрабатывались новые препараты, какие-либо значимые достижения в терапии РМП отсутствовали. Наконец, в 2011 г. вышла статья авторов D. Hanahan и R. Weinberg, в которой говорилось, что воздействие на иммунные мишени является многообещающим методом терапии онкологических больных.

В 1973 г. лауреат Нобелевской премии Ральф Стейнман ввел в клиническую практику понятие дендритных клеток — именно на его основе возникла идея «новой иммунотерапии». Опухолевая клетка выделяет антигены (АГ), которые презентуются дендритными клетками макрофагам и другим иммунным клеткам, благодаря чему в дальнейшем в лимфатических узлах происходит созревание Т-лимфоцитов, направленных на борьбу с опухолью. В то же время существует защитный механизм, скрывающий опухолевые клетки от иммунного надзора. На современном этапе иммунотерапии пациентов с РМП одной из основных мишеней являются антигены PD-1, PD-L1. Разработан ряд моноклональных антител, которые способны присоединиться либо к рецептору PD-1 на Т-лимфоцитах, либо к PD-L1 на опухолевых клетках.

Чувствительность опухолей к иммунотерапии зависит от количества мутаций, т.е. количества АГ на опухолевых клетках. РМП относится к опухолям с достаточно большим числом мутаций, а эффект иммунотерапии зависит от экспрессии АГ на их поверхности.

Атезолизумаб стал первым препаратом, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) к применению в терапии пациентов с РМП. Это моноклональное антитело, которое блокирует присоединение PD-L1 к PD-1 (антитело против PD-L1).

Значимыми являются результаты исследования II фазы IMvigor 210, посвященного оценке эффективности и безопасности атезолизумаба в первой и второй линии терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим РМП. В ходе исследования атезолизумаб превысил ранее известный максимальный показатель эффективности (ВБП) во второй линии терапии — 12%, что стало основанием для одобрения FDA в 2016 г. этого препарата к применению в лечении больных уротелиальной карциномой.

В 1-ю когорту вошли пациенты, ранее не получавшие ХТ, а также пациенты, которые не были кандидатами для получения первой линии ХТ на основе цисплатина, 2-я когорта включала пациентов с прогрессированием заболевания во время или после ХТ на основе препаратов платины (J. Rosenberg et al., 2015). По итогам этого исследования пациенты были распределены в 3 группы: с высокой, средней и низкой чувствительностью к иммунотерапии, при этом чувствительность коррелировала с экспрессией PD-L1. Так, у пациентов с высокой экспрессией частота объективного ответа (ЧОО) достигала 26%, а с низкой — всего 8% (J.H. Hoffman-Censits et al., 2016).

Анализ данных 2-й когорты (вторая линия терапии атезолизумабом) показал, что ответ на терапию среди всех пациентов составил 16%, при этом у 7% больных

наблюдался полный ответ (ПО), а ЧОО была выше у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (28%), чем у пациентов с низкой экспрессией (9%). У больных, получавших атезолизумаб во второй линии, ОВ коррелировала с величиной экспрессии PD-L1, при этом медиана ОВ составила 11,4 мес (R. Dreicer et al., 2016).

По результатам анализа данных, в 1-й когорте при медиане наблюдения 14,4 мес ЧОО составляла 24%, причем ПО получен у 7% пациентов, а частичный ответ — у 17%. Медиана ОВ составила 14,8 мес, а однолетняя выживаемость была достигнута у 57% пациентов. Медиана продолжительности ответа на момент проведения анализа не была достигнута. У 59% больных наблюдалось уменьшение опухолевых очагов, причем у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 оно происходило в 65% случаев, а ЧОО у этих пациентов составила 28%. Было установлено, что ОВ на фоне первой линии терапии атезолизумабом практически не зависит от экспрессии PD-L1 (A.V. Balar et al., 2016).

Как отметил Я.В. Шпарик, иммунотерапия сопряжена с риском иммуноопосредованных или аутоиммунных побочных реакций. Основными иммуноопосредованными побочными эффектами (ПЭ) на фоне терапии атезолизумабом являются пневмония и язвенный колит. У 5% пациентов развиваются иммуноопосредованные осложнения 3 и 4 степени (D. Petrylak et al., 2015).

В то время как побочные явления ХТ достаточно хорошо изучены, иммунозависимые ПЭ зачастую непредсказуемы и разнообразны. Врач должен быть готов к постоянному мониторингу состояния пациента, поскольку очень важно ликвидировать эти эффекты на ранних этапах.

В настоящее время С. Voutros и соавт. разработали следующий алгоритм контроля нежелательных эффектов иммунотерапии:

- при ПЭ 1 степени тяжести иммунотерапию не отменяют и проводят симптоматическую терапию, при ухудшении состояния действуют как при ПЭ 2 и 3-4 степени;
- при ПЭ 2 степени тяжести иммунотерапию прекращают и проводят симптоматическую терапию; если выраженность проявлений уменьшается до 1 степени — терапию возобновляют, возможно введение кортикостероидов (КС) в дозе 0,5-1 мг/кг/сутки, если длительность ПЭ превышает 5-7 дней;
- при ПЭ 3-4 степени тяжести иммунотерапию отменяют (за исключением пациентов с проявлениями токсичности кожи или эндокринной системы), проводят гормональную терапию КС в дозе 1-2 мг/кг/сутки. Введение КС продолжается до уменьшения проявления симптомов с постепенным снижением дозы, возможна госпитализация пациента для дальнейшего лечения.



Об иммунотерапии как новой возможности в онкоурологии рассказал кандидат медицинских наук **Александр Эдуардович Стаховский (Национальный институт рака, г. Киев)**. По его словам, классическая иммунотерапия РМП подразумевает проведение в адьювантном режиме внутривенно вакцины БЦЖ при неинвазивных опухолях мочевого пузыря. Этот подход рекомендован основными урологическими ассоциациями мира.

Как отметил А.Э. Стаховский, в настоящее время иммунотерапия возвращается в онкологическую практику в новом качестве. Это касается всех локализаций злокачественных опухолей. Современная иммунотерапия заключается в воздействии на иммунные контрольные точки. Известно, что взаимодействие PD-1/PD-L1 подавляет функцию Т-клеток; находясь на поверхности опухолевых и инфильтрирующих опухоль иммунных клеток, PD-L1 взаимодействует с рецептором запрограммированной смерти и в итоге угнетает противоопухолевые механизмы. Исследования показали, что повышенная экспрессия PD-L1 наблюдается при многих видах опухолей (R. Herbst et al., 2014; T. Powles et al., 2014).

Присоединение лиганда PD-L1 к его рецепторам PD-1 и B7.1 на активированных Т-клетках может препятствовать уничтожению опухолевых клеток путем подавления

противоопухолевого ответа Т-клеток (W. Zou, 2008; D. Chen, I. Mellman, 2013; R. Herbst et al., 2014).

Атезолизумаб является первым препаратом группы ингибиторов PD-L1/PD-1, который одобрен FDA к применению у пациентов с распространенным и метастатическим РМП. Он непосредственно прикрепляется к PD-L1, усиливает Т-клеточный прайминг и возобновляет противоопухолевую активность Т-клеток путем ингибирования взаимодействия PD-L1 с PD-1 и B7.1. Таким образом, атезолизумаб специфично блокирует возможность PD-L1 прикрепляться к своим рецепторам на активированных Т-клетках, убирает иммунную супрессию, но не влияет на PD-L2/PD-1 взаимодействие, сохраняя тем самым иммунный гомеостаз (D. Chen et al., 2012; S.J. Park et al., 2010; H. Akbari et al., 2012; D. Matsumoto et al., 2008). Влияние на функцию PD-L1 путем воздействия на PD-1 является привлекательной стратегией усиления противоопухолевого иммунного ответа.

Благодаря многоцентровому исследованию II фазы (J. Rosenberg et al., 2016), в котором участвовали 315 пациентов с неоперабельным местнораспространенным и метастатическим РМП с прогрессированием заболевания на фоне цисплатинсодержащей ХТ, была впервые получена информация об эффективности атезолизумаба. Исследование показало, что у пациентов, опухоли которых характеризовались высокой экспрессией PD-L1, достигнута наибольшая медиана ОВ (11,4 мес), тогда как при низкой и средней экспрессии медиана не превышала 6,7 мес.

В ходе открытого мультицентрового несравнительного исследования II фазы IMvigor 210 оценивались эффективность и безопасность применения атезолизумаба у пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой независимо от уровня экспрессии PD-L1. В исследовании приняли участие 310 пациентов, которые были разделены на две группы. Все пациенты получали атезолизумаб в дозе 200 мг внутривенно 1 раз в 3 недели. В первую группу были включены пациенты, ранее не получавшие терапии, а также пациенты, которые не были кандидатами для получения первой линии ХТ на основе цисплатина. Вторая группа включала пациентов с прогрессированием заболевания во время или после цисплатинсодержащей ХТ.

Основным критерием эффективности в исследовании была ЧОО. Также оценивались продолжительность ответа, ОВ, выживаемость без прогрессирования и безопасность лечения. Уровень экспрессии PD-L1 на клетках опухоли и иммунных клетках, проникающих в опухоль, оценивался при помощи иммуногистохимического теста VENTANA PD-L1 (SP142).

Медиана ОВ в первой группе составила 14,8 мес, во второй — 7,9 мес. При этом срез данных за сентябрь 2015 г. показал, что во второй группе высокая экспрессия PD-L1 была ассоциирована с хорошим показателем медианы ОВ — 11,4 мес, тогда как при незначительной экспрессии этот показатель составил 6,7 мес. В то же время в первой группе у пациентов, не получавших ХТ, отмечалась хорошая медиана ОВ вне зависимости от экспрессии PD-L1 (15,9 мес) (J.H. Hoffman-Censits et al., 2016).

Согласно метаанализу, во второй линии терапии пациентов, которым не показана ХТ на основе цисплатина, доступными опциями являются сочетания препаратов гемцитабин + таксан и гемцитабин + карбоплатин, но результаты лечения с использованием этих препаратов на сегодняшний день неудовлетворительны (A. Necchi et al., 2016). В то же время добавление во вторую линию терапии новых агентов, в том числе направленных на иммунное звено, будет способствовать значительно увеличению выживаемости пациентов. Ингибитор PD-L1 одобрен FDA и зарегистрирован в Украине.

Таким образом, атезолизумаб остается первым препаратом группы ингибиторов иммунных контрольных точек, получившим одобрение FDA для применения у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РМП и у больных, которые получали цисплатинсодержащую ХТ. Ингибиторы PD-L1/PD-1 улучшают показатели ОВ в сравнении со стандартной терапией второй линии у пациентов, которым ХТ на основе цисплатина не может быть проведена. Необходимы исследования III фазы для определения места данной группы препаратов в лечении пациентов с местнораспространенным и метастатическим РМП.

Подготовила **Екатерина Марушко**