



<sup>1</sup> Иркутский  
областной  
онкологический  
диспансер

<sup>2</sup> Частная клиника  
«Эксперт»

# Применение анти-PD-L1 моноклонального антитела атезолизумаба во второй линии терапии распространенного уротелиального рака мочевого пузыря

С.С. Сидорова<sup>1</sup>, Д.М. Пономаренко<sup>1</sup>, Д.Ю. Юкальчук<sup>1</sup>, С.П. Сидоров<sup>2</sup>,  
Е.А. Рыбкина<sup>1</sup>, З.В. Дьяконенко<sup>1</sup>, Е.В. Середкин<sup>1</sup>, О.В. Бакланова, к.м.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Светлана Сергеевна Сидорова, s\_koninina@mail.ru

Для цитирования: Сидорова С.С., Пономаренко Д.М., Юкальчук Д.Ю. и др. Применение анти-PD-L1 моноклонального антитела атезолизумаба во второй линии терапии распространенного уротелиального рака мочевого пузыря // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 38. С. 30–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-38-30-34

*В статье рассмотрен клинический случай успешного применения атезолизумаба во второй линии терапии у пациента с метастатической уротелиальной карциномой при прогрессировании на фоне цисплатин-содержащей химиотерапии. В последние годы в изучении рака мочевого пузыря произошел существенный прорыв: выявлены новые молекулярно-генетические подтипы опухоли, изучена экспрессия всего генома и молекулярного профилирования, установлены специфические молекулярные признаки, определяющие прогноз и ответ на конкретные виды лечения. В лечении уротелиальной карциномы наступила эра иммунотерапии, зарегистрированы новые препараты для эффективного лечения рака мочевого пузыря.*

**Ключевые слова:** атезолизумаб, уротелиальный рак мочевого пузыря, цисплатин-содержащая химиотерапия

## Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) остается одной из актуальных проблем современной онкологии. В 2018 г. в России зарегистрировано 15 083 новых случая РМП, из них 1999 – в Сибирском федеральном округе (СФО), 245 – в Иркутской области. Несмотря на то что в большинстве случаев на момент

установления диагноза у пациентов имела место первая-вторая стадия заболевания (в Иркутской области зарегистрировано 64,4% пациентов с первой стадией, 12,7% – со второй, в СФО – 45,9 и 27,6% соответственно, в России в целом – 51,2 и 27,6% соответственно), показатель одно-годовой летальности сохраняется на высоком уровне – 14,4% [1].

Частота заболеваемости среди мужчин в три-четыре раза выше, чем среди женщин. В 2017 г. заболеваемость РМП на 100 тыс. мужского населения РФ составила 19,48, женского – 5,01. Грубый показатель общей заболеваемости – 11,72 на 100 тыс. населения. Смертность – 4,15 на 100 тыс. населения РФ, в СФО – 4,45 (мужчины – 7,71, женщины – 1,61), Иркутской области – 3,45 на 100 тыс. населения (мужчины – 6,29, женщины – 1,0) [2].

Рост заболеваемости и неудовлетворительные результаты терапии способствуют увеличению затрат на лечение больных РМП [3]. За последний год появились новые данные о РМП как в экспериментальной медицине, биологии, так и в клинических исследованиях [3]. Особое внимание уделяется молекулярно-биологическим аспектам РМП, выделены молекулярные подтипы. Знание патогенеза каждого из подтипов позволяет выбрать наиболее эффективную тактику лечения [4].



С целью классификации РМП на внутренние подгруппы было проведено исследование экспрессии всего генома и молекулярного профилирования, выявлены специфические молекулярные признаки, определяющие прогноз и ответ на конкретные методы лечения [5–9]. Уротелиальный рак считается наиболее распространенным гистологическим подтипом РМП [10].

Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря включает в себя три геномных подтипа (классы 1–3):

- класс 1: экспрессия генов раннего клеточного цикла. Неинвазивные папиллярные опухоли. Прогноз лучший среди трех классов;
- класс 2: высокий уровень экспрессии KRT20 (активирует сигнальный путь CIS). Характеризуется эпителиально-мезенхимальным переходом, который связан со стволовыми клетками и мутационными сигналами APOBEC, содержит мутации в TP53 и ERCC2. Худший прогноз среди трех классов;
- класс 3: экспрессия базальноподобного гена, включающая экспрессию KRT5, KRT15 и CD44.

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП), по мнению большинства исследователей, подразделяется на два основных типа [5, 11]:

1) люминальный:

- ✓ люминально-папиллярный – мутация FGFR3, экспрессия белка KRT20;
- ✓ люминально-инфильтративный – маркеры уротелиальной дифференцировки (GATA3, уроплакин, ERBB2);

2) базальный (кератинизированный). Считается агрессивным и реагирует на неоадьювантную химиотерапию (НАХТ):

- ✓ базально-сквамозный. Характеризуется экспрессией белков CK5/6, CD44, TP63 и EGFR;
- ✓ нейрональный. Характеризуется нейроэндокринной экспрессией генов и высокой пролиферацией.

Кроме того, отдельно выделяют подтип МИРМП, ассоциированный с TP53, устойчивый к НАХТ [9].

Люминально-папиллярный и люминально-инфильтративный типы, вероятно, плохо отвечают на НАХТ, и пациенты с этими типами рака должны подвергаться радикальной цистэктомии. При люминально-папиллярном типе возможен ответ на FGFR3-ингибитор, нейрональный тип должен отвечать на комбинацию химиопрепаратов этопозида/цисплатина при НАХТ, люминально-инфильтративный и базальный типы могут подходить для лечения анти-PD-1/PD-L1-препаратами [3]. Одним из первых представителей класса иммуноонкологических препаратов является атезолизумаб. В рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании II фазы IMvigor 210 атезолизумаб продемонстрировал увеличение частоты объективного ответа у больных с высоким уровнем экспрессии PD-L1 [12]. Атезолизумаб рекомендован для применения в монорежиме местнораспространенного или метастатического уротелиального рака у взрослых пациентов:

- в первой линии при невозможности проведения химиотерапии с включением цисплатина при наличии экспрессии PD-L1  $\geq 5\%$  на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, а также при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1;
- при прогрессировании заболевания в ходе или после окончания любой платиносодержащей химиотерапии (независимо от уровня экспрессии PD-L1);
- прогрессировании заболевания в течение 12 месяцев после неоадьювантной или адьювантной химиотерапии (независимо от уровня экспрессии PD-L1) [13].

### Клинический случай

Пациент С., 71 год, в январе 2017 г. заметил появление крови в моче,

сразу за медицинской помощью не обратился. Однако с нарастанием гематурии обратился в поликлинику по месту жительства. С подозрением на рак мочевого пузыря направлен в Иркутский областной онкологический диспансер.

Выполнено комплексное обследование.

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена опухоль  $25 \times 10 \times 15$  мм по правой боковой стенке мочевого пузыря, неравномерно накапливающая контраст.

Согласно результатам эндоскопического исследования мочевого пузыря, в области устья правого мочеточника папиллярная опухоль на широком основании размером  $1,5 \times 2$  см бледно-розового цвета со сгустком крови на поверхности.

Выполнено хирургическое лечение в объеме трансуретрального иссечения мочевого пузыря с одновременной внутривезикулярной химиотерапией – митомицин 40 мг, экспозиция – 1–2 ч.

Патоморфологическое заключение: фрагменты опухоли мочевого пузыря – общий размер до 1,5 см.

При микроскопии обнаружены структуры папиллярной уротелиальной карциномы с участками высоко и умеренно дифференцированного строения, фокальной плоскоэпителиальной дифференцировкой, инвазией в строму. Далее митомицин один раз в неделю интравезикально шесть доз. Пациент находился на диспансерном наблюдении в течение 12 месяцев.

Через 12 месяцев после лечения констатировано увеличение шейных лимфоузлов. Проведено комплексное обследование органов и систем, другой онкопатологии не выявлено.

По данным МРТ малого таза, на уровне крестцово-копчикового перехода после контрастного усиления – очаг накопления контрастного препарата  $9 \times 6$  мм. Вследствие малых размеров и нечетливой дифференцировки очага при нативном сканировании интерпретация затруд-

Онкология



нена, не исключен mts-генез (метастазирование).

Выполнена расширенная шейная лимфаденэктомия справа. По данным патоморфологического исследования операционного материала – крупный опухолевый узел с ростом крупноклеточной карциномы с разрывом капсулы и переходом инфильтрации на соседние мышечные структуры с прорастанием в стенку крупного венозного сосуда.

Выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря – мультифокальная биопсия. При гистологическом исследовании обнаружены структуры папиллярной уротелиальной карциномы G1 с минимальной инвазией в собственную пластинку, здесь же – фрагменты эрозированной слизистой оболочки мочевого пузыря с умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией стромы, пролиферацией уротелия, гнездами Бруна. Заключение: рак мочевого пузыря (уротелиальная карцинома). M8120/3 G1 pT1.

Проведено шесть курсов лечебной полихимиотерапии по схеме GemCis (гемцитабин 1250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й дни, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день на фоне гипергидратации и антиэметогенной терапии).

Результаты контрольного обследования по окончании лечения показали прогрессирование заболевания.

Цитологически из осадка мочи выделены папиллярные скопления опухолевых элементов уротелиальной карциномы.

По данным патогистологического заключения биоптата опухоли мочевого пузыря, обнаружены структуры неинвазивной папиллярной уротелиальной карциномы high grade.

MPT малого таза: на момент исследования – умеренное неравномерное утолщение стенки мочевого пузыря, в большей степени по передне-правой поверхности (до 12–14 мм) с более

интенсивным накоплением контраста со стороны слизистой оболочки. Экзофитного компонента на стенках пузыря не выявлено, области устьев правого мочеточника без особенностей. Определен уровень экспрессии PD-L1.

Метод исследования – иммуногистохимический.

Окрашенных опухолевых клеток: 30%.

Окрашенных иммунных клеток: 10% (антитело 22C3).

Набор реагентов/система амплификации: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Результат: в исследуемом образце выявлена экспрессия PD-L1. План лечения утвержден консилиумом врачей Иркутского областного онкологического диспансера в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России: иммунотерапия – атезолизумаб 1200 мг каждые три недели с оценкой эффекта после каждых трех введений.

На контрольном обследовании после шести введений (MPT малого таза) достигнут частичный ответ за счет уменьшения инфильтрации стенки мочевого пузыря. Данные цистоскопии: на правой боковой стенке утолщение на протяжении 1 см. По сравнению с предыдущими результатами исследования отмечалась положительная динамика.

На текущий момент проведено 12 циклов иммунотерапии атезолизумабом. Переносимость удовлетворительная. Нежелательных лекарственных явлений не зарегистрировано.

### Обсуждение

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

тивируя Т-клетки. В результате восстанавливается их способность эффективно бороться со злокачественными клетками [12]. Кроме того, атезолизумаб не нарушает взаимодействие PD-L2 (в клетках нормальной ткани) с PD-1 (на Т-клетках), что может способствовать сохранению иммунного гомеостаза в нормальной ткани и предотвращению аутоиммунных реакций [14–19]. Анти-PD-1/PD-L1-антитела – новый класс препаратов, воздействующих на иммунные контрольные точки. PD-L1 – трансмембранный белок, лиганд к рецептору PD-1, при связывании с рецептором PD-1 на цитотоксических лимфоцитах блокирует их цитотоксическую активность. В норме участвует в физиологическом механизме подавления аутоиммунных реакций. При экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками данный лиганд участвует в механизмах ускользания опухоли от иммунного контроля [20].

Согласно полученным данным, риск развития нежелательных явлений ≥ 3-й степени на терапии ингибиторами PD-1 на 58% выше, чем при использовании ингибиторов PD-L1 [21]. Это может свидетельствовать о более высокой безопасности ингибиторов PD-L1.

В рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования II фазы IMvigor 210 пациенты с метастатической уротелиальной карциномой были разделены на две когорты. Первую когорту составили пациенты, не получавшие ранее терапию препаратами платины, чаще по причине почечной недостаточности (противопоказание к проведению терапии цисплатином). Во вторую когорту вошли пациенты с прогрессированием заболевания на фоне платиносодержащей химиотерапии или в течение года после ее проведения. Больные получали атезолизумаб 1200 мг внутривенно один раз в 21 день. Частота объективного ответа в популяции PD-L1+ составила



28% [22], частота контроля заболевания – 34% [23].

При медиане наблюдения 29,3 месяца у 67% пациентов сохранялся ответ на терапию [22]. Согласно данным исследования IMvigor 210, наиболее частыми нежелательными явлениями при использовании атезолизумаба были усталость, диарея, зуд.

В рандомизированном исследовании III фазы IMvigor 211 (NCT02302807) атезолизумаб сравнивали с различными режимами химиотерапии. По итогам проведенного исследования не удалось достичь увеличения общей выживаемости на терапии атезолизумабом по сравнению с химиотерапией [24].

В крупнейшем проспективном международном многоцентровом исследовании III фазы SAUL изучали безопасность и эффективность атезолизумаба при метастатическом и местнораспространенном уротелиальном раке у 997 пациентов во второй линии терапии. В исследование входила более широкая популяция пациентов с неблагоприятными факторами прогноза: почечная недостаточность (клиренс креатинина  $\geq 15$  мл/мин), тяжелое общее состояние по ECOG (2 балла и более), метастазы в центральной нервной системе, аутоиммунные заболевания и т.д., которая максимально соответствует реальной клинической практике. Медиана общей выживаемости составила

8,7 месяца, контроль заболевания был достигнут в 40% случаев [25]. В Иркутском областном онкологическом диспансере с 2018 г. уровень экспрессии PD-L1 определяют иммуногистохимическим методом. Оценка осуществляется путем подсчета соотношения опухолевых клеток с позитивным окрашиванием мембраны к общему количеству опухолевых клеток (TPS – tumor proportion score). Результат выражается в процентах – от 0 до 100. Используется диагностический набор для определения экспрессии PD-L1 производства Dako – PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Тестирование проводится на платформе Dako Autostainer Link 48 [24].

Для определения необходим биопсийный материал опухоли, фиксированный в формалине и залитый в парафин. В зависимости от количества окрашенных клеток выделяют две группы: с отрицательной экспрессией PD-L1 ( $< 1\%$ ) и положительной ( $> 1\%$ ), в том числе с выраженной ( $\geq 50\%$ ).

Определение уровня экспрессии PD-L1 у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой необходимо только в первой линии. Во второй линии терапии определение экспрессии не является обязательным, поскольку преимущество от терапии было продемонстрировано в общей популяции пациентов.

## Выводы

Более глубокое изучение сложных механизмов опухолевой иммунологии приводит к выделению новых молекулярных подтипов опухоли, новых подходов к лечению онкологических заболеваний, появлению новых опций лекарственной терапии. В последние годы широкое применение получают ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как ниволизумаб, атезолизумаб, пембролизумаб. Моноклональные антитела к PD-1/PD-L1 показали схожую эффективность и безопасность во всех подгруппах пациентов с уротелиальной карциномой, в том числе с неблагоприятным прогнозом.

Благодаря иммуноонкологическим препаратам лечение пациентов с местнораспространенным или метастатическим РМП стало более эффективным. Использование собственной иммунной системы макроорганизма в борьбе с опухолью оказалось эффективной стратегией. Однако, несмотря на современные достижения, невозможно предсказать, какие пациенты получат максимальную выгоду от использования блокаторов иммунных контрольных точек. Актуальным остается поиск прогностических маркеров для иммунотерапии, изучение новых комбинаций препаратов, проведение дальнейших рандомизированных исследований [26]. ☺

## Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
3. Карякин О.Б., Иванов С.А., Каприн А.Д. Рак мочевого пузыря: что нового в 2017–2018 гг. // Онкоурология. 2018. Т. 14. № 4. С. 110–117.
4. Дзидзария А.Г., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А. и др. Современные вопросы молекулярной диагностики рака мочевого пузыря // РМЖ. 2019. Т. 27. № 2. С. 56–60.
5. Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H. et al. Comprehensive molecular characterization of muscle invasive bladder cancer // Cell. 2017. Vol. 171. № 3. P. 540–556.
6. Kim J., Akbani R., Creighton C.J. et al. Invasive bladder cancer: genomic insights and therapeutic promise // Clin. Cancer Res. 2015. Vol. 21. № 20. P. 4514–4524.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma // Nature. 2014. Vol. 507. № 7492. P. 315–322.
8. Seiler R., Ashab H.A.D., Erho N. et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting



- response and survival after neoadjuvant chemotherapy // Eur. Urol. 2017. Vol. 72. № 4. P. 544–554.
9. Choi W., Porten S., Kim S. et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy // Cancer Cell. 2014. Vol. 25. № 2. P. 152–165.
  10. Chalasani V., Chin J.L., Izawa J.I. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer // Can. Urol. Assoc. J. 2009. Vol. 3. № 6. Suppl. 4. P. S193–S198.
  11. Lindgren D., Frigyesi A., Gudjonsson S. et al. Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome // Cancer Res. 2010. Vol. 70. № 9. P. 3463–3472.
  12. Ning Y.M., Suzman D., Maher V.E. et al. FDA approval summary: atezolizumab for the treatment of patients with progressive advanced urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy // Oncologist. 2017. Vol. 22. № 6. P. 743–749.
  13. Официальная инструкция по применению Тецентрик лиофилизат (атеволизумаб) – показания.
  14. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation // Nat. Immunol. 2001. Vol. 2. № 3. P. 261–268.
  15. Akbari O., Stock P., Singh A.K. et al. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions // Mucosal Immunol. 2010. Vol. 3. № 1. P. 81–91.
  16. Brown J.A., Dorfman D.M., Ma F.-R. et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production // J. Immunol. 2003. Vol. 170. № 3. P. 1257–1266.
  17. Matsumoto K., Fukuyama S., Eguchi-Tsuda M. et al. B7-DC induced by IL-13 works as a feedback regulator in the effector phase of allergic asthma // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008. Vol. 365. № 1. P. 170–175.
  18. Chen D.S., Irving B.A., Hodi F.S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy – inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1 // Clin. Cancer Res. 2012. Vol. 18. № 24. P. 6580–6587.
  19. Schmid P., Hegde P. S., Zou W. et al. Association of PD-L2 expression in human tumors with atezolizumab activity // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. № 15. Suppl. P. 11506–11506.
  20. Prendergast G., Jaffee E. Cancer Immunotherapy. 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier, 2013. P. 101–113.
  21. Wang Y., Zhou S., Yang F. et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis // JAMA Oncol. 2019. Vol. 5. № 7. P. 1008–1019.
  22. Balar A.V., Dreicer R., Loriot Y. et al. Atezolizumab in first-line cisplatin – ineligible or platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial cancer: long-term efficacy from phase II Study IMvigor210. ASCO 2018. Abstr. 4523. Poster 349.
  23. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. 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. Vol. 389. № 10064. P. 67–76.
  24. Данные патоморфологической лаборатории Иркутского областного онкологического диспансера.
  25. Merseburger A.S. EAU 2019, Plenary Session – Plenary Session 5 BN: Breaking news session.
  26. Гафанов Р.А., Гармаш С.В., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Современные возможности терапии ингибиторами контрольных точек при метастатическом уротелиальном раке // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. № 1. С. 74–81.

### Application of Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody Atezolizumab in Second Line Therapy of Common Urothelial Bladder Cancer

S.S. Sidorova<sup>1</sup>, D.M. Ponomarenko<sup>1</sup>, D.Yu. Yukalchuk<sup>1</sup>, S.P. Sidorov<sup>2</sup>, Ye.A. Rybkina<sup>1</sup>, Z.V. Dyakonenko<sup>1</sup>, Ye.V. Seredkin<sup>1</sup>, O.V. Baklanova, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk Regional Oncology Center

<sup>2</sup> 'Expert' Private Clinic

Contact person: Svetlana S. Sidorova, s\_koninina@mail.ru

*The article describes the clinical case of atezolizumab successful use in the second line in a patient with metastatic urothelial carcinoma with progression on the background of cisplatin-containing chemotherapy. In recent years in the studies of bladder cancer, there took place a significant breakthrough: new molecular genetic subtypes of tumor were identified, expression of the entire genome and molecular profiling were examined, specific molecular features that determine prognosis and response to certain types of treatment were identified. The era of immunotherapy in the treatment of urothelial carcinoma has come; new drugs for the effective treatment of bladder cancer have been registered.*

**Key words:** atezolizumab, urothelial bladder cancer, cisplatin-containing chemotherapy