

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-8-545-547

Наиболее значимые достижения в лекарственной терапии онкоурологических заболеваний в 2020–2021 гг.

В.А. Солодкий, Р.А. Павлов, А.Г. Дзидзария, А.Н. Ригер, Р.А. Гафанов

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Последние годы ознаменовались серьезными прорывами в лекарственной терапии злокачественных новообразований. Практически в постоянном режиме поступают результаты все новых и новых успешных исследований, которые влияют и на клиническую практику, и на судьбы пациентов. В онкоурологии также активно ведутся работы, и за последние 12 мес. получена очередная порция данных клинических исследований, посвященных, в частности, сравнению различных комбинаций химиопрепаратов, возможностям комбинированной таргетной и иммунной терапии. В статье затронуты вопросы, касающиеся лечения метастатического почечно-клеточного рака, уротелиального рака, использования радиофармпрепаратов в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы, а также адъювантной терапии уротелиального рака, до сих пор не нашедшей однозначного решения. Данные II и III фаз клинических исследований в комплексе с мнениями ведущих экспертов должны помочь усовершенствовать подход к лечению онкоурологических заболеваний, особенно на поздних стадиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: почечно-клеточный рак, уротелиальный рак, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, иммунотаргетная терапия, химиотерапия, нежелательные явления.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Солодкий В.А., Павлов Р.А., Дзидзария А.Г. и др. Наиболее значимые достижения в лекарственной терапии онкоурологических заболеваний в 2020–2021 гг. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(8):545–547. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-8-545-547.

The most significant achievements in the drug therapy of oncology diseases in 2020–2021

V.A. Solodkiy, R.A. Pavlov, A.G. Dzidzaria, A.N. Riger, R.A. Gafanov

Russian Research Center of X-ray Radiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Recent years have been marked by serious breakthroughs in the drug therapy of malignant neoplasms. The results of new successful studies are received almost constantly, which affect both clinical practice and the fate of patients. The studies in oncology are also actively conducted: over the past 12 months, another batch of data from clinical studies has been obtained, in particular, comparing various combinations of chemotherapy drugs, the possibilities of combined targeted and immune therapy. The article deals with issues related to the treatment of metastatic renal cell carcinoma, urothelial cancer, the use of radiopharmaceuticals in the treatment of castration-resistant prostate cancer, as well as adjuvant therapy of urothelial cancer, which has not yet found an unambiguous solution. Phases II and III data of clinical trials in combination with the leading experts' opinions should help to improve the approach to the treatment of oncology diseases, especially in the late stages.

KEYWORDS: renal cell carcinoma, urothelial cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer, immunotargeting therapy, chemotherapy, adverse events.

FOR CITATION: Solodkiy V.A., Pavlov R.A., Dzidzaria A.G. et al. The most significant achievements in the drug therapy of oncology diseases in 2020–2021. Russian Medical Inquiry. 2021;5(8):545–547 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-8-545-547.

Достижения в лечении метастатического почечно-клеточного рака

По мнению ведущих специалистов Американского общества клинической онкологии (ASCO), в области лекарственной терапии онкоурологических заболеваний за последний год были достигнуты впечатляющие успехи. Для начала стоит обратить внимание на два исследования III фазы, целью которых было изучение возможности комбинирования таргетной и иммунотерапии при метастатическом почечно-клеточном раке (ПКР) у пациентов, ранее не получавших лечения данного заболевания. Открытое клиническое исследование CheckMate 9ER было посвящено сравнению комбинации кабозантиниба и ниволумаба с сунитинибом и выявило увеличение общей и беспрогрессивной выживаемости, а также частоты объективных ответов у пациентов с метастатическим ПКР в группе иммунотаргетной терапии [1]. Другое, более позднее, исследование CLEAR

оценивало комбинации ленватиниба и пембролизумаба, ленватиниба и эверолимуса в сравнении с сунитинибом [2]. Прослеживалось улучшение одних и тех же показателей при сравнении комбинации ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба. Однако улучшение показателей качества жизни при использовании комбинации кабозантиниба с ниволумабом, по данным клинического исследования CheckMate 9ER, представленным в 2021 г. на конференции, посвященной урогенитальному раку, делает этот режим предпочтительным при выборе терапии первой линии [3].

Значительный прогресс достигнут в лечении несветлоклеточного метастатического ПКР. За прошедшие годы получено мало данных из рандомизированных исследований. Немногочисленные работы объединяют разнородные данные по неодинаковым гистологическим подтипам опухоли, что не позволяет правильно интерпретировать результаты. В рандомизированном исследовании II фазы SWOG 1500

сравнивались сунитиниб, кабозантиниб, саволитиниб и кризотиниб. Результатом этого исследования было статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования в группе кабозантинива в сравнении с сунитинибом и признание кабозантинива стандартом лечения при данном заболевании. Рассматриваемые в аналогичном исследовании ингибиторы тирозинкиназы MET (саволитиниб и кризотиниб) никак не повлияли на выживаемость без прогрессирования в сравнении с сунитинибом, хотя и соответствовали биологии опухоли [4]. Ввиду отсутствия положительного влияния на выживаемость клинические исследования с использованием саволитинива и кризотинива были приостановлены.

ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА

По результатам работ прошедшего года в терапии метастатического уротелиального рака (УР) также наблюдаются положительные изменения. Вероятно, наиболее впечатляющие данные были получены в международном рандомизированном клиническом исследовании EV-301, в котором определяли эффективность применения энфортумаба ведотина (конъюгат моноклонального антитела к белку Нектин-4) по сравнению со стандартной химиотерапией при лечении платино-рефрактерного метастатического УР. Был констатирован положительный эффект, выражающийся в увеличении общей и беспрогрессивной выживаемости с высокой частотой объективных ответов. Несмотря на наличие нежелательных явлений (сыпь, периферическая нейропатия и т. д.), лечение энфортумаба ведотином было полностью оправданным и переносилось пациентами лучше, чем химиотерапия [5]. Согласно данным некоторых исследований возможна комбинация энфортумаба ведотина с ингибиторами иммунных контрольных точек, об эффективности которой станет больше известно в ближайшем будущем.

За прошедший год появились данные в пользу применения авелумаба в качестве поддерживающей терапии при метастатическом УР. Результаты рандомизированного клинического исследования JAVELIN Bladder 100, в котором сравнивалась поддерживающая терапия авелумабом и плацебо у пациентов после 4–6 циклов платиносодержащей химиотерапии, были представлены на ежегодной конференции ASCO 2020 [6]. На онлайн-конференции ESMO 2020 был освещен ряд исследований, касавшихся использования данной тактики в клинической практике. Предполагалось, что положительный эффект сохранялся в определенных подгруппах в зависимости от уровня экспрессии PD-L1, числа ранее проведенных циклов химиотерапии и клинически значимых характеристик [7]. Другие исследования по применению химиотерапии в комплексе с иммунотерапией не получили признания и не соответствовали требованиям по лечению метастатического УР (KEYNOTE-361, IMvigor130), поэтому платиносодержащая химиотерапия с последующей иммунотерапией авелумабом остается стандартом [8, 9].

ОТКРЫТЫЙ ВОПРОС: АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ УР

Вероятнее всего, адьювантная терапия — самый противоречивый аспект в лечении УР. Результаты III фазы рандомизированного исследования CheckMate 274 были представлены на симпозиуме ASCO GU 2021. Целью III фазы этого исследования было сравнить пациентов, получающих ниволумаб, с пациентами из группы плацебо при локализованном раке мочевого пузыря из группы высокого риска после хирургического лечения. Прослеживалось улучшение

показателей безрецидивной выживаемости на фоне отсутствия данных по общей выживаемости [10]. Результаты этого исследования значительно отличались от ранее опубликованных из исследования IMvigor010, в котором была группа пациентов, получающих атезолизумаб, и контрольная группа. По полученным данным не было выявлено различий ни в общей, ни в безрецидивной выживаемости [11].

Что же тогда можно считать стандартом в терапии УР? Этот вопрос может быть адресован нескольким ключевым исследованиям. Рандомизированное исследование III фазы AMBASSADOR (NCT03244384) продолжается и посвящено сравнению группы пациентов, получающих пембролизумаб, и контрольной группы. Это третье в своем роде исследование, оно может быть рассмотрено как «разграничитель» между исследованиями CheckMate 274 и IMvigor 010. Немаловажным в выборе тактики адьювантного лечения остается определение биомаркеров. В данный момент идут два рандомизированных исследования, направленных на определение предпочтительной терапии в зависимости от наличия или отсутствия соответствующих биомаркеров. Исследование IMvigor 011 (NCT04660344) нацелено на оценку эффективности адьювантной терапии атезолизумабом у пациентов с высоким уровнем циркулирующей опухолевой ДНК по результатам высокочувствительных тестов. В рандомизированном клиническом исследовании PROOF302 (NCT04197986) сравнивают группу пациентов, получающих инфигратиниб (селективный ингибитор тирозинкиназы FGFR 3), и группу плацебо при выявленной FGFR3-мутации [12]. Последнее исследование имеет особое значение, так как, по данным CheckMate 274, адьювантная терапия ниволумабом оказалась менее эффективной у пациентов с опухолями верхних мочевыводящих путей — это область с более часто встречающейся FGFR3-мутацией.

РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Относительно лечения метастатического кастрационного-резистентного рака предстательной железы (мКРППЖ) исследователи и пациенты с нетерпением ждут результатов III фазы рандомизированного исследования VISION trial, в котором сравнивается терапевтический эффект высокоаффинного низкомолекулярного ингибитора PSMA, конъюгированного с изотопом лютеция-177 (LuPSMA), и стандартные схемы лечения. Впечатляющие результаты применения LuPSMA будут доступны в скором времени [13]. Полученный результат также мог быть предсказан на основании убедительных данных рандомизированного исследования ANZUP-led TheraP trail, представленного в 2021 г. на конференции по лечению УР. Вторая фаза данного исследования была посвящена оценке результатов применения LuPSMA против кабазитаксела у пациентов с мКРППЖ. Оба исследования показали значительный клинический эффект [14]. Радиофармпрепараты, такие как дихлорид радия-233 (Ra-233) и LuPSMA, стали активно применяться в онкологической практике и являются хорошим дополнением к уже имеющемуся арсеналу.

Также есть дополнительные данные в поддержку персонализированного подхода относительно терапии мКРППЖ. Ранее наблюдался клинический эффект от лечения PARP-ингибитором олапарибом пациентов с выявленным нарушением репарации ДНК при мКРППЖ. За последние годы были получены данные об улучшении общей выживаемости па-

циентов с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* [15]. С учетом того, что еще 15 лет назад единственной опцией для лечения таких пациентов был доцетаксел, новые подходы в терапии мКРПРЖ все чаще применяются в клинической практике.

В заключение можно сказать, что последние 12 мес. были продуктивными в части исследований по лекарственной терапии уrogenитального рака. Данные, полученные из последних клинических исследований, в комплексе с мнениями ведущих экспертов должны помочь усовершенствовать подход к лечению онкоурологических заболеваний, особенно на поздних стадиях.

Литература/References

- Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al. 696O_PR: Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. *Ann Oncol.* 2020;31(suppl 4):S1159. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2257.
- Motzer R., Alekseev B., Rha S.-Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384:1289–1300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716.
- Cella D., Choueiri T.K., Blum S.I. et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib: The CheckMate 9ER trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(6 suppl):285–285. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.285.
- Pal S.K., Tangen C., Thompson I.M. et al. Sunitinib versus cabozantinib, crizotinib, or savolitinib in metastatic papillary renal cell carcinoma: Results from the randomized phase II SWOG 1500 study. *J Clin Oncol.* 2021;39(6 suppl):270–270. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.270.
- Powles T., Rosenberg J.E., Sonpavde G. et al. Primary results of EV-301: A phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(6 suppl):393–393. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.393.
- Powles T., Se Hoon Park, Voog E. et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. *J Clin Oncol.* 2020;38(18 Suppl):LBA1. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA1.
- Grivas P., Park S., Voog E. et al. 704MO Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone with 1L chemotherapy for advanced urothelial carcinoma: Subgroup analyses from JAVELIN Bladder 100. *Ann Oncol.* 2020;31(suppl 4):S555–S556.
- Alva A., Csöszösi T., Özgüroglu M. et al. LBA23 Pembrolizumab combined with chemotherapy (C) vs C alone as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma: KEYNOTE-361. *Ann Oncol.* 2020;31(suppl 4):S1155.
- Galsky M.D., Arija J.A.A., Bamias A. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): A multicentre, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2020;395:1547–1557. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0.
- Bajorin D.F., Witjes J.A., Gschwend J. et al. First results from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab vs placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC). *J Clin Oncol.* 2021;39(suppl 6):391–391. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.391.
- Hussain M.H.A., Powles T., Albers P. et al. IMvigor010: Primary analysis from a phase III randomized study of adjuvant atezolizumab versus observation in high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl):5000–5000. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5000.
- Pal S.K., Daneshmand S., Matin S.F. et al. PROOF302: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of infirgratinib as adjuvant therapy in patients with invasive urothelial carcinoma harboring FGFR3 alterations. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl):TPS5095. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.TPS5095.
- Novartis: Novartis announces positive result of phase III study with radioligand therapy 177Lu-PSMA-617 in patients with advanced prostate cancer. (Electronic resource.) URL: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-positive-result-phase-iii-study-radioligand-therapy-177lu-psma-617-patients-advanced-prostate-cancer>. (access date: 04.16.2021).
- Hofman M.S., Emmett L., Sandhu S.K. et al. 177Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: Updated results including progression-free survival and patient-reported outcomes (TheraP ANZUP). *J Clin Oncol.* 2021;39(suppl 6):6–6. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.6.
- De Bono J., Mateo J., Fizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:2091–2102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Солодкий Владимир Алексеевич — академик РАН, профессор, директор ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0002-1641-6452.

Павлов Андрей Юрьевич — д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-лечебной работе ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117485, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0002-2905-7735.

Дзидзария Александр Гудисович — к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117485, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0001-5789-375X.

Ригер Александра Николаевна — клинический ординатор ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117485, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0002-2076-2016.

Гафанов Рустем Айратович — к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117485, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0002-7592-0392.

Контактная информация: Гафанов Рустем Айратович, e-mail: docgra@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 31.05.2021.

Поступила после рецензирования 24.06.2021.

Принята в печать 19.07.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Vladimir A. Solodkiy — Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the Russian Research Center of X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1641-6452.

Andrey Yu. Pavlov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Therapeutic Work, Russian Research Center of X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2905-7735.

Alexander G. Dzidzaria — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Oncology, Russian Research Center of X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5789-375X.

Alexandra N. Riger — Clinical Resident of the Russian Research Center of X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2076-2016.

Rustem A. Gafanov — C. Sc. (Med.), Senior Researcher of the Department of Oncology, Russian Research Center of X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7592-0392.

Contact information: Rustem A. Gafanov, e-mail: docgra@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 31.05.2021.

Revised 24.06.2021.

Accepted 19.07.2021.