Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении рака мочевого пузыря

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, Р.А. Гафанов, Р.А. Узденов

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Уротелиальный рак (переходноклеточный рак) является наиболее распространенным гистологическим типом злокачественных новообразований верхних и нижних мочевых путей. В настоящее время химиотерапия на основе платины является стандартным методом лечения метастатического рака мочевого пузыря (РМП) и предпочтительным вариантом лечения в периоперационном (неоадъювантном и/или адъювантном) периоде при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря. Кроме того, применяется интратрипузырная иммунотерапия (БЦЖ-вакцина) в качестве адъювантного терапевтического варианта при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря после трансуретральной резекции для предотвращения рецидива и прогрессирования заболевания. В последние годы все чаще стала применяться системная иммунотерапия, направленная на ингибирование иммунных контрольных точек. Запрограммированный рецептор клеточной гибели 1 (PD-1) и его лиганд (PD-L1) являются важными негативными регуляторами иммунной активности, предотвращающими разрушение нормальных тканей и развитие аутоиммунных реакций. На сегодняшний день 5 ингибиторов иммунных контрольных точек, блокирующих PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб) или PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб), одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США для использования в 1-й и 2-й линии лечения метастатического РМП (мРМП). В обзоре рассмотрены данные клинических исследований ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении локализованного РМП и мРМП.

Ключевые слова: уротелиальный рак, иммунотерапия, ингибиторы иммунных точек, PD-1, ниволумаб, пембролизумаб, PD-L1, дурвалумаб, авелумаб.

Для цитирования: Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г. и др. Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении рака мочевого пузыря. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(2):111–117. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-111-117.

Immune checkpoint inhibitors for bladder cancer treatment

V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzariya, R.A. Gafanov, R.A. Uzdenov

Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Urothelial carcinoma (also known as transitional cell carcinoma) is the most common histological type of malignant tumors of the upper and lower urinary tract. Platinum-based chemotherapy is currently the standard treatment for metastatic bladder cancer and the preferred peri-operative (neoadjuvant and/or adjuvant) treatment for muscle invasive bladder cancer. In addition, intravesical immunotherapy (BCG vaccine) is also used for non-muscle invasive bladder cancer as adjuvant therapy after transurethral resection to prevent disease progression and recurrences. In recent years, systemic immunotherapy has been increasingly used to inhibit immune checkpoints. Programmed cell death protein 1 (PD-1) and PD-1 ligand (PD-L1) are important negative regulators of immune activity which prevent the destruction of healthy tissues and auto-immunity. Currently, five inhibitors of immune checkpoints blocking PD-1 (i.e., pembrolizumab, nivolumab) or PD-L1 (i.e., atezolizumab, durvalumab and avelumab) are approved by the US Food and Drug Administration for the first- and second-line treatment in metastatic bladder cancer. This paper reviews clinical studies on immune checkpoint inhibitors for localized and metastatic bladder cancer therapy.

Keywords: urothelial cancer, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, PD-1, nivolumab, pembrolizumab, PD-L1, durvalumab, avelumab.

For citation: Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Dzidzariya A.G. et al. Immune checkpoint inhibitors for bladder cancer treatment. Russian Medical Review. 2020;4(2):111–117. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-111-117.

ВВЕДЕНИЕ

Уротелиальная карцинома (УК), возникающая в мочевом пузыре или верхних мочевых путях, является наиболее распространенным гистологическим типом рака. Ежегодно в Европе диагностируется примерно 151 тыс. новых случаев УК, при этом ежегодная смертность достигает 52 тыс. случаев. Рак мочевого пузыря (РМП) вызывает более чем 165 тыс. смертей ежегодно и яв-

ляется девятым по распространенности раком в мире в соответствии с данными Международного агентства по исследованию рака [1]. Национальный институт рака (США) сообщает, что в 2016 г. было диагностировано более 79 тыс. новых случаев РМП, из этих пациентов только в США умерло более 16 тыс. человек [2]; в 2015 г. в Корее было диагностировано более 5060 новых случаев заболевания [3].

Уже более 30 лет комбинированная химиотерапия на основе цисплатины используется в качестве стандарта лечения нерезектабельных и метастатических/прогрессирующих УК, демонстрируя общую частоту ответа (ОЧО) 40–50% и медиану общей выживаемости (ОВ) в 14–15 мес. [4, 5]. Однако у 50% пациентов с метастатическим РМП (мРМП) имеются клинические противопоказания к химиотерапии на основе платины. В связи с этим данные пациенты в основном получали лечение по схемам на основе карбоплатины с ОЧО 30–40% в течение 9–10 мес. [5, 6]. У пациентов с рецидивом после применения 1-й линии терапии или прогрессии во время лечения прогноз особенно неблагоприятен. К сожалению, химиотерапия 2-й линии (на основе паклитаксела, пеметрекседа, доцетаксела и винфлунина) показала крайне низкую эффективность при ОЧО 12% и медиане ОВ 5–7 мес. [5, 7, 8].

На сегодняшний день были исследованы и/или клинически применены в лечении различных видов рака несколько иммунотерапевтических препаратов, блокирующих иммунные контрольные точки, такие как рецептор программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) (ниволумаб/пембролизумаб), PD-L1 (лиганд) (дурвалумаб/авелумаб) и цитотоксические Т-лимфоцит-ассоциированные белки 4 типа (CTLA-4) (ипилиумаб/тремелиумаб). Среди них 5 ингибиторов иммунных контрольных точек (атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб и авелумаб) уже получили одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration). Кроме того, атезолизумаб и пембролизумаб были одобрены Корейским управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для лечения УК после неэффективности химиотерапии на основе платины. В этой статье мы попытались рассмотреть современные клинические исследования, проводимые при различных клинических вариантах РМП: мышечно-неинвазивном (МНИРМП), мышечно-инвазивном (МИРМП) и мРМП.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Т-клеточный опосредованный иммунитет состоит из нескольких последовательных фаз: клональной селекции антигенпрезентирующих клеток и активации, пролиферации, перехода и реализации прямой результирующей функции. Эти фазы контролируются равновесием между ингибирующими и стимулирующими сигналами [9]. В нормальных условиях иммунные контрольные белки контролируют иммунную систему и предотвращают аутоиммунные реакции. Иммунные контрольные белки путем ингибирования физиологически уравнивают костимулирующие пути и соответствующим образом регулируют иммунные реакции [10].

Как правило, раковые клетки уклоняются от противоопухолевого иммунитета, используя следующие активные стратегии:

- ♦ снижение экспрессии МНС-I и, следовательно, активности CD8⁺ Т-клеток;
- ♦ дефектная обработка и презентация антигена, вызывающие снижение распознавания Т-клетками;
- ♦ повышение экспрессии коингибиторных (т. е. иммунных контрольных точек) молекул [11].

Поскольку большинство раковых опухолей выбирают иммунные контрольные точки, чтобы избежать атаки иммунной системы, путем блокирования эффекторных функций Т-клеток, противоопухолевый иммунитет может быть восстановлен антителами, которые ингибируют взаимодействие рецептор-лиганд и деактивируют иммунные контрольные точки [12]. В настоящее время наиболее изученными молекулами иммунных контрольных точек являются PD-1, PD-L1 и CTLA-4.

Широкий мутационный спектр РМП может быть полезен при создании эффективных методов иммунотерапии этого заболевания, поскольку мутации могут индуцировать больше неоантигенов, которые распознаются циркулирующими Т-клетками как «несамостоятельные», тем самым индуцируя иммунный ответ [13]. Недавнее исследование показало, что высокая мутационная нагрузка, наблюдаемая при РМП, сопоставима с нагрузкой при меланоме и немелкоклеточном раке легкого [14]. Кроме того, было установлено, что клиническая эффективность блокады PD-L1 пропорциональна высокой мутационной нагрузке при опухоли [14, 15]. На основании иммунобиологических данных было разработано и клинически применено несколько моноклональных антител, блокирующих лиганд-рецепторное взаимодействие иммунных контрольных точек и/или его функциональные последствия, для лечения РМП и рака верхних мочевых путей [16–19].

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ПЛАТИНЫ

На сегодняшний день клинические испытания ингибиторов иммунных контрольных точек в терапии РМП были в основном сосредоточены на платино-рефрактерной метастатической группе. В открытом многоцентровом исследовании II фазы IMvigor210 во 2-й когорте пациентов (NCT02108652) оценивались клиническая эффективность и безопасность атезолизумаба у пациентов с местнораспространенным РМП и его метастатическими формами, у которых заболевание прогрессировало во время или после химиотерапии на основе платины или прогрессирование происходило в течение 12 мес. после неoadъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии [20, 21]. В этом исследовании в общей сложности 310 пациентов получали атезолизумаб 1200 мг внутривенно каждые 3 нед. ОЧО у всех пациентов по результатам независимого обследования составила 14,5%. Иммуногистохимическими методами оценивали экспрессию PD-L1 иммунных клеток (ИК) микроокружения опухоли: ИК0 (менее 1% клеток экспрессируют PD-L1), ИК1 ($\geq 1\%$, но $< 5\%$ клеток экспрессируют PD-L1), ИК2/3 ($\geq 5,0\%$ клеток экспрессируют PD-L1). Пациенты с ИК2/3 имели клинически значимую ОЧО 26,0% против 8,0% у пациентов с ИК 0/1. Медиана ОВ составила 7,9 мес. для всей когорты и 11,4 мес. для пациентов с экспрессией IC2/3 PD-L1 при медиане продолжительности наблюдения 14,4 мес. Возникшие во время лечения нежелательные явления (treatment-related adverse events, TRAEs), были зарегистрированы у 16% пациентов. Хотя это исследование было исследованием фазы II, в мае 2016 г. применение атезолизумаба получило одобрение FDA для лечения платино-рефрактерного метастатического РМП [20–22]. В недавнем многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании III фазы IMvigor211 (NCT02302807) клиническая эффективность и безопас-

ность атезолизумаба (1200 мг внутривенно каждые 3 нед.) по сравнению с химиотерапией (применение винфлунина, паклитаксела или доцетаксела по выбору исследователя) были зарегистрированы у 931 пациента с РМП с прогрессией на фоне химиотерапии на основе платины [23]. Первичной конечной точкой в данном исследовании являлась ОВ. При использовании атезолизумаба не было отмечено достоверного улучшения ОВ у 234 пациентов с $\geq 5\%$ экспрессией PD-L1 (медиана 11,1 мес. против 10,6 мес.); ОЧО была аналогичной (23% в группе атезолизумаба против 22% в группе химиотерапии). Хотя у пациентов с повышенным уровнем экспрессии PD-L1 была обнаружена более высокая частота ответа на атезолизумаб по сравнению с таковой у пациентов с более низким уровнем экспрессии PD-L1, эта подгруппа пациентов также имела более высокую частоту ответа на химиотерапию. Анализ безопасности выявил, что частота развития TRAEs 3–4 степени была ниже при использовании атезолизумаба, чем при химиотерапии (20% против 43% соответственно), как и частота прекращения лечения (7% против 18% соответственно). Однако в группе атезолизумаба длительность ответа была больше, чем в группе химиотерапии (15,9 мес. против 8,3 мес. соответственно) [23, 24].

Рандомизированное клиническое исследование III фазы по применению пембролизумаба (200 мг каждые 3 нед. в течение 24 мес.) было проведено у пациентов с РМП, у которых заболевание прогрессировало во время или после химиотерапии на основе платины (KEYNOTE-045 или NCT02256436) [25]. Пациенты были включены в исследование независимо от уровня экспрессии PD-L1. В группе пембролизумаба наблюдалась достоверно более длительная и более высокая ОВ (10,3 мес. против 7,4 мес., 21,1% против 11,4%) по сравнению с таковой в группе химиотерапии (паклитаксел, доцетаксел или винфлуин). Было установлено, что 12-месячные показатели ОВ в группах пембролизумаба и химиотерапии составили 43,9% и 30,7% соответственно, а 18-месячные показатели ОВ — 36,1% и 20,5% соответственно. Статистически значимых различий в выживаемости без прогрессирования не было выявлено (медиана 2,1 мес. против 3,3 мес.). Серьезные осложнения были менее частыми при применении пембролизумаба, чем при химиотерапии (15,0% против 43,9% соответственно) [25].

Также интересными были данные многоцентрового исследования II фазы с оценкой эффективности ниволумаба (3 мг/кг каждые 2 нед.) у пациентов с платино-рефрактерным РМП (NCT02387996 или CheckMate-275) [26]. Подтвержденная ОЧО составила 19,6% во всей исследуемой когорте, медиана ОВ — 8,7 мес.; аналогичная ОЧО (28,4%) наблюдалась в группе с высокой экспрессией PD-L1 ($\geq 5\%$). Нежелательные явления 3–4 степени встречались примерно у 18,0% пациентов [26]. Применение ниволумаба (240 мг внутривенно каждые 2 нед.) было одобрено FDA в феврале 2017 г. Впоследствии был утвержден альтернативный график введения (480 мг ниволумаба каждые 4 нед.), основанный на клинических фармакологических анализах и оценках безопасности.

Дурвалумаб (10 мг/кг внутривенно каждые 2 нед.) вводили пациентам с РМП, который прогрессировал во время или после предыдущей химиотерапии на основе платины, либо при метастатическом заболевании, либо при условии прогрессии менее чем за 12 мес. при проведении адъювантной или неадъювантной химиотерапии (NCT01693562).

В I/II фазе исследования ОЧО во всей когорте составляла 17,8%, в т. ч. 9 (3,7%) — с полным ответом, а медиана ОВ достигла 18,2 мес. ОЧО составила 27,6% и 5,1% в группе PD-L1 high и PD-L1 low или отрицательной экспрессии соответственно (при применении значения разделения 25%). Нежелательные явления 3–4 степени наблюдались у 6,8% пациентов [27].

В исследовании фазы Ib авелумаб продемонстрировал клиническую эффективность у пациентов с платино-рефрактерными опухолями (JAVELIN Solid Tumor trial, NCT01772004) [28]. Подтвержденная ОЧО составила 17%, в т. ч. 6% — полный ответ, 11% — частичный ответ, а медиана ОВ равнялась 6,5 мес. Было показано, что ОЧО наблюдалась (24%) в группе с высокой экспрессией PD-L1 (определяемой в данном исследовании как $\geq 5\%$, но только в опухолевых клетках) [28].

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ ПЛАТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

До 50% пациентов с прогрессирующим РМП имеют клинические противопоказания к проведению химиотерапии на основе цисплатина в связи с возрастом или сопутствующей патологией (например, нарушение функции почек, нейропатия и сердечная недостаточность).

В многоцентровом исследовании II фазы атезолизумаб (общая доза 1200 мг каждые 3 нед.) был использован в качестве терапии 1-й линии у 119 пациентов с прогрессирующим РМП или мРМП, которым невозможно было проведение платиносодержащей химиотерапии [29]. При медиане наблюдения 17 мес. ОЧО наблюдалась у 27 пациентов (23%), в т. ч. у 11 (9%) с полным ответом. Медиана продолжительности ответа не была достигнута, 19 из 27 пациентов продолжали отвечать на момент анализа результатов. Медиана ОВ для всей когорты составила 16 мес. [29]. В другом исследовании фазы II была изучена 1-я линия применения пембролизумаба у пациентов с РМП, у которых имелись противопоказания к химиотерапии на основе цисплатина (NCT02335424 и KEYNOTE-052) [30]. ОЧО составила 24% у всех пролеченных пациентов, в т. ч. 5% — полный ответ, 19% — частичный ответ. В частности, группа с высокой экспрессией PD-L1 (положительный балл 10% и более) показала высокую ОЧО (38%). Нежелательные явления 3–4 степени наблюдались у 15% всех пролеченных пациентов. На основании результатов этих испытаний II фазы атезолизумаб и пембролизумаб получили одобрение FDA для использования в 1-й линии в случаях противопоказания к химиотерапии при РМП [6].

КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Несколько ингибиторов PD-1/PD-L1 в сочетании с химиотерапевтическими агентами исследуются для лечения РМП. Теоретически цитотоксическая химиотерапия может вызвать лизис опухолевых клеток, потенциально усиливая иммуногенность за счет снижения продукции опухолевого антигена [9]. Исследовано комбинированное применение пембролизумаба с гемцитабином или доцетакселом (NCT02437370) [31] и ипилимумаба, ингибитора контрольной точки CTLA-4, с химиотерапией гемцитабином и цисплатином в качестве терапии 1-й линии

у пациентов с РМП (NCT01524991) [32]. В настоящее время проводятся 3 исследования III фазы для оценки эффективности применения комбинированной химиоиммунотерапии 1-й линии. В исследовании IMvigor130 (NCT02807636) у пациентов с мРМП сравниваются эффективность и безопасность применения атезолизумаба в режиме монотерапии, атезолизумаба и гемцитабина с карбоплатином/цисплатином или только гемцитабина с карбоплатином/цисплатином [33]. KEYNOTE-361 — это исследование III фазы, в котором сравнивают эффективность и безопасность применения только пембролизумаба, пембролизумаба плюс химиотерапия (цисплатин + гемцитабин или карбоплатин + гемцитабин), а также только химиотерапии у пациентов с РМП, которые не получали предшествующую системную химиотерапию (NCT02853305) [34]. CheckMate-901 также является исследованием III фазы, в котором сравнивается комбинация ниволумаба и ипилимумаба, ниволумаба и стандартной химиотерапии, а также химиотерапия в монорежиме у ранее нелеченных пациентов с РМП (NCT03036098) [35]. На сегодняшний день исследования не окончены, ожидается, что их результаты будут получены в ближайшее время.

Эффективная таргетная терапия, специфичная для опухолей с определенными мутациями, может индуцировать высвобождение неоантигенов, вызывая направленное уничтожение опухолевых клеток, что создает длительный противоопухолевый ответ и повышает чувствительность к ингибированию контрольных точек [13]. В частности, интерес представляют ингибиторы, нацеленные на рецептор фактора роста фибробластов (FGFR) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), которые обычно высоко экспрессируются при РМП [36, 37]. В исследовании фазы I сочетают дурвалумаб с ингибитором FGFR AZD4547 (NCT02546661) [38] и пембролизумаб с анти-VEGFR2 моноклональным антителом рамцирумабом (NCT02443324) [39] в качестве терапии 2-й линии и после нее в платинорезистентной группе РМП.

Еще одним перспективным подходом для повышения эффективности лечения является использование двойной блокады контрольных точек, которая предполагает комбинацию ингибиторов PD-1/PD-L1 и CTLA-4. CheckMate-032, открытое многоцентровое исследование фазы 1/2, объединяющее ниволумаб и ипилимумаб, показало клиническую эффективность этой комбинации в лечении РМП (NCT01928394) [40]. Пациенты получали один из двух комбинированных вариантов: ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг (N1I3) или ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг (N3I1) каждые 3 нед. в течение 4 циклов, затем ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. или монотерапию ниволумабом 3 мг/кг (N3) каждые 2 нед. ОЧО составила 38,5%, 25,7% и 25,6% в группах N1I3, N3I1 и N3 соответственно, после минимального периода наблюдения 3,9 мес. в группе N1I3 (n=26), 13 мес. в группе N3I1 (n=104) и 14,5 мес. в группе N3 (n=78). Частота нежелательных явлений 3–4 степени, связанных с лекарственными препаратами, была одинаковой в обеих группах комбинации (30,8% в N1I3 против 31,7% в N3I1) и выше, чем в группе N3 (23,1%). Нежелательные явления стали причиной прекращения лечения у 7,7% (N1I3), 12,5% (N3I1) и 3,9% (N3) пациентов. Один летальный исход был зарегистрирован в группе N3I1 (пневмонит), два — в группе N3 (пневмонит и тромбоцитопения) [40]. В настоящее время проводит-

ся рандомизированное открытое многоцентровое исследование III фазы (DANUBE NCT02516241) для изучения эффективности и безопасности комбинации дурвалумаба с тремелимумабом (или без него) и стандартной химиотерапии в качестве 1-й линии лечения пациентов с неоперабельным РМП и/или его метастатической формой [41].

Ген активации лимфоцитов 3 (LAG3) — это иммунная контрольная молекула, которая активно экспрессируется на поверхности активированных ИК, включая Т-клетки, В-клетки и НК-клетки. Т-клеточный иммуноглобулин и муцин-3 (TIM-3) являются другими контрольными белками, экспрессируемыми на нескольких ИК, таких как Т-клетки, НК-клетки и моноциты. OX40 является белком, связывающимся с семейством рецепторов фактора некроза опухоли. Он трансдуцирует костимулирующий сигнал во время активации Т-клеток. Пациенты с мРМП активно включаются в несколько исследований фазы I, в которых изучаются антагонисты TIM-3 (NCT02608268) [42], ингибиторы LAG3 (NCT01968109) [43] и агонисты OX40 (NCT02528357) [44], с ингибиторами PD-1/PD-L1 и без них. В настоящее время анти-LAG3 mAb (BMS-986016) изучается в сочетании с ниволумабом в исследовании I фазы (NCT01968109) [43]. Агонист OX40 (GSK3174998) исследуется совместно с пембролизумабом в испытании фазы I (NCT02528357) [44]. Еще один интересный подход к стимулированию иммунного ответа дополнительно нацелен на Т-клеточное микроокружение и связан с индоламин-2,3-диоксигеназой, которая является внутриклеточным ферментом, вырабатываемым опухолевыми клетками, и играет важную роль в путях, генерирующих иммуносупрессивные метаболиты [45]. С учетом того, что высокие внутриклеточные концентрации аденозина оказывают ингибирующее действие на цитотоксическую функцию Т-клеток, рецептор аденозина A2A (A2AR) является потенциальной мишенью для лечения рака [46, 47]. В настоящее время пациенты с мРМП включаются в нескольких клинических исследованиях (NCT02178722 [48], NCT02318277 [49] и NCT02655822 [50]) в отношении ингибиторов IDO или A2AR в сочетании с ингибиторами PD-1 или -L1 контрольной точки.

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОМ ИЛИ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Хотя хирургические методы лечения, включая радикальную цистэктомию и трансуретральную резекцию опухоли мочевого пузыря, применяются в качестве основных стандартных вариантов лечения МИРМП и МНИРМП, адъювантная или неоадъювантная терапия с использованием различных противоопухолевых препаратов часто используется для улучшения онкологического исхода. Согласно современным рекомендациям неоадъювантная химиотерапия с использованием комбинированного режима на основе цисплатина рекомендуется пациентам с cT2–4aNOMO МИРМП, а применение адъювантной комбинированной химиотерапии на основе цисплатина селективно рекомендуется пациентам с местнораспространенным (pT3/4) и/или N+ заболеванием [4, 5]. В случае МНИРМП было рекомендовано применение внутривезикулярной терапии вакциной БЦЖ или химиотерапевтическими агентами после трансуретральной резекции мочевого пузыря, основанное на стратификации групп риска по рецидиву и прогрессированию заболевания [51]. С учетом накопления доказательств наличия ингибитора иммунной контрольной точки в мРМП

несколько ингибиторов иммунной контрольной точки также исследуются в условиях МИРМП и МНИРП. Три клинических испытания фазы III посвящены изучению эффективности атезолизумаба (NCT02450331 или IMvigor010) [52], ниволумаба (NCT02632409 или мат-274) [53] и пембролизумаба (NCT03244384) [54] по сравнению с плацебо в качестве адъювантной терапии МИРМП. Ингибиторы иммунных контрольных точек в настоящее время исследуются в неoadъювантном режиме в качестве фазы I или II для ниволумаба и ипилимумаба (NCT03387761) [55], ниволумаба и урелумаба против одного ниволумаба (NCT02845323) [56], пембролизумаба (NCT02736266) [57], пембролизумаба в сочетании с гемцитабином, с цисплатином (или без него) (NCT02365766) [58] и атезолизумабом (nct02662309) [59]. В случае МНИРМП несколько PD-1 и PL-L1 ингибиторов в настоящее время проходят испытания с целью использования в качестве адъювантов (внутривенное и внутривульварное введение) в фазе I или II для пембролизумаба (NCT03167151 [60], NCT02808143 [61], NCT02625961 [62]), атезолизумаба (NCT02844816 [63], NCT02792192 [64]) и дурвалумаба (NCT02901548) [65].

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Хотя клинически используемый коммерческий биомаркер недоступен для прогнозирования ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек, в настоящее время изучаются несколько биомаркеров-кандидатов, включая экспрессию PD-L1, опухолевую мутационную нагрузку (неоантиген), подтип TCGA (Атлас генома рака человека) и сигнатуру экспрессии интерферона γ (IFN- γ).

ЭКСПРЕССИЯ PD-L1

Экспрессия PD-L1 на опухолевых и/или ИК была рассмотрена в качестве потенциального биомаркера, но данные остаются спорными; ОЧО варьируется с сильной ассоциацией с композитным биомаркером, необходимым для включения пациента в исследование KEYNOTE-052 (пембролизумаб), IMvigor210, когорта 2 (атезолизумаб), CheckMate-275 (ниволумаб) [26, 27, 66], и отсутствием ассоциации, как это определено в исследовании IMvigor210 в когорте 1 (атезолизумаб) [20] и в исследовании KEYNOTE-045 (пембролизумаб) [25]. Эти различия могут быть объяснены несколькими факторами, такими как выбор экспрессии PD-L1 либо опухолевой клеткой, либо ИК, применение 4 различных методов иммуногистохимической оценки PD-L1, внутриопухолевая гетерогенность экспрессии PD-L1, несоответствие экспрессии PD-L1 между первичной опухолью и метастазами, а также возможностью непрерывных изменений экспрессии PD-L1 из-за меняющейся природы микроокружения опухоли [67, 68]. Наиболее важно то, что до 10% пациентов с PD-L1-негативными опухолями, как известно, отвечают на анти-PD-L1 терапию, что позволяет предположить, что негативная прогностическая роль PD-L1 как биомаркера недостаточна, чтобы не проводить пациентам потенциально продлевающую жизнь терапию.

ОПУХОЛЕВАЯ МУТАЦИОННАЯ (НЕОАНТИГЕННАЯ) НАГРУЗКА

Высокая мутационная нагрузка указывает на очевидное прогностическое значение ответа на ингибитор контрольной точки, поскольку адаптивный иммунитет рака зависит

от распознавания неоантигенов, кодируемых в опухолевых мутациях [13, 14]. В недавно опубликованном исследовании атезолизумаба при РМП медиана мутационной нагрузки ответивших была выше, чем у неответивших (12,4 мутации на мегабазу [мут/мб] против 6,4 мут/мб) [20]. Однако вопрос о том, может ли мутационная плотность сама по себе предсказать реакцию пациента, все еще нуждается в уточнении. Обнаружена широкая вариабельность в отношении верхнего диапазона у неответивших (более 50 мут/мб), причем многие ответившие имеют менее 10 мут/мб; даже опухоли с относительно меньшим количеством неоантигенов, такие как рак почки, реагируют на иммунотерапию [14, 69].

ПОДТИП TCGA

Геномный анализ РМП выявил несколько молекулярных кластеров, в т. ч. люминальный и базальный подтипы или кластеры TCGA I–IV [70, 71]. Интегральные аналитические результаты показали, что подтип TCGA РМП коррелирует с благоприятным ответом на PD-1/PD-L1-таргетную иммунотерапию [71]. Атезолизумаб, вероятно, является наиболее эффективным препаратом при люминальном кластере II подтипа в исследовании IMvigor210, тогда как ниволумаб был наиболее эффективным препаратом при базальном типе I в исследовании CheckMate-275 [20, 26]. Причины этих расхождений в подтипе mUC могут быть связаны с источником ткани. Обе когорты — IMvigor210 и CheckMate-275 — допускали биопсию образцов из первичной опухоли, лимфатических узлов или метастатических очагов для подтипа TCGA, что могло привести к неправильной классификации опухоли. Критерии молекулярного подтипирования варьировали в каждом исследовании, что ставило задачу стандартизировать классификацию TCGA. Тем не менее люминальный I подтип, который связан с повышением регуляции пути FGFR и высокой концентрацией мутаций FGFR3 и/или транслокаций, имел низкую экспрессию PD-L1 в опухолевой клетке и предполагал низкие ответы на атезолизумаб и ниволумаб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нескольких клинических испытаниях ингибиторы иммунных контрольных точек показали долгосрочный стойкий ответ и приемлемые профили безопасности. Однако примерно 70–80% пациентов могут оставаться невосприимчивыми к ингибированию иммунных контрольных точек. Поэтому для усиления эффекта иммунотерапии необходимы дальнейшие исследования сочетания терапии ингибиторами иммунных контрольных точек с другими терапевтическими методами, такими как цитотоксическая химиотерапия. Дополнительные клинические испытания с использованием ингибиторов PD-1/PD-L1 с более длительным клиническим наблюдением необходимы для определения их роли в лечении местнораспространенного РМП и мРМП в условиях 1-й линии, а также для определения их потенциала в неoadъювантной и/или адъювантной терапии. Наконец, отсутствие специфических биомаркеров для прогнозирования реакций на лечение остается главным ограничением использования ингибиторов иммунных контрольных точек в реальной клинической практике. Наличие прогностических биомаркеров позволит более избирательно использовать ингибирование иммунных контрольных точек и прогнозировать ответы. Именно поэтому

идентификация этих биомаркеров должна быть последовательно исследована и подтверждена с помощью дополнительных вспомогательных фундаментальных и клинических исследований.

Литература

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374–1403.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:7–30.
3. Jung K.W., Won Y.J., Kong H.J., Lee E.S. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2015. *Cancer Res Treat*. 2018;50:303–316.
4. Clark P.E., Spiess P.E., Aggarwal N. et al. NCCN guidelines insights: bladder cancer, version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14:1213–1224.
5. Alfred Witjes J., Lebre T., Compérat E.M. et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol*. 2017;71:462–475.
6. De Santis M., Bellmunt J., Mead G. 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;30:191–199.
7. Galsky M.D., Pal S.K., Lin S.W. et al. Real-world effectiveness of chemotherapy in elderly patients with metastatic bladder cancer in the United States. *Bladder Cancer*. 2018;4:227–238.
8. Niegisch G., Gerullis H., Lin S.W. et al. A real-world data study to evaluate treatment patterns, clinical characteristics and survival outcomes for first- and second-line treatment in locally advanced and metastatic urothelial cancer patients in Germany. *J Cancer*. 2018;9:1337–1348.
9. Lichtenegger F.S., Rothe M., Schnorfeil F.M. et al. Targeting LAG-3 and PD-1 to enhance T cell activation by antigen-presenting cells. *Front Immunol*. 2018;9:385.
10. Baksh K., Weber J. Immune checkpoint protein inhibition for cancer: preclinical justification for CTLA-4 and PD-1 blockade and new combinations. *Semin Oncol*. 2015;42:363–377.
11. Marin-Acevedo J.A., Soyano A.E., Dholaria B. et al. Cancer immunotherapy beyond immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol*. 2018;11:8.
12. Sharma P., Allison J.P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell*. 2015;161:205–214.
13. Efremova M., Finotello F., Rieder D., Trajanoski Z. Neoantigens generated by individual mutations and their role in cancer immunity and immunotherapy. *Front Immunol*. 2017;8:1679.
14. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500:415–421.
15. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A. et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348:124–128.
16. Kates M., Sopko N.A., Matsui H. et al. Immune checkpoint inhibitors: a new frontier in bladder cancer. *World J Urol*. 2016;34:49–55.
17. Kim J. Immune checkpoint blockade therapy for bladder cancer treatment. *Investig Clin Urol*. 2016;57 Suppl 1: S98–S105.
18. Chism D.D. Urothelial carcinoma of the bladder and the rise of immunotherapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:1277–1284.
19. Donin N.M., Lenis A.T., Holden S. et al. Immunotherapy for the treatment of urothelial carcinoma. *J Uro*. 2017;197:14–22.
20. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. 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;387:1909–1920.
21. Perez-Gracia J.L., Loriot Y., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: outcomes by prior number of regimens. *Eur Urol*. 2018;73:462–468.
22. Inman B.A., Longo B.A., Ramalingam S., Harrison M.R. Atezolizumab: a PD-L1-blocking antibody for bladder cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23:1886–1890.
23. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S., Loriot Y. 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;391:748–757.
24. Necchi A., Joseph R.W., Loriot Y. et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: postprogression outcomes from the phase II IMvigor210 study. *Ann Oncol*. 2017;28:3044–3050.
25. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376:1015–1026.
26. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:312–322.
27. Powles T., O'Donnell P.H., Massard C. et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol*. 2017;3: e172411.
28. Patel M.R., Ellerton J., Infante J.R. et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:51–64.
29. 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;389:67–76.
30. Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H. 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;18:1483–1492.
31. Lara P., Beckett L., Li Y. et al. Combination checkpoint immunotherapy and cytotoxic chemotherapy: pembrolizumab (pembro) plus either docetaxel or gemcitabine in patients with advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:398.
32. Galsky M.D., Wang H., Hahn N.M. et al. Phase 2 trial of gemcitabine, cisplatin, plus ipilimumab in patients with metastatic urothelial cancer and impact of DNA Damage response gene mutations on outcomes. *Eur Urol*. 2018;73:751–759.
33. U.S. National Library of Medicine. Study of atezolizumab as monotherapy and in combination with platinum-based chemotherapy in participants with untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130). (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02807636> (access date 23.03.2020).
34. Powles T., Gschwend J., Loriot Y. et al. Phase 3 KEYNOTE-361 trial: pembrolizumab (pembro) with or without chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35: TPS4590-TPS.
35. Galsky M.D., Powles T., Li S. et al. A phase 3, open-label, randomized study of nivolumab plus ipilimumab or standard of care (SOC) versus SOC alone in patients (pts) with previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma (mUC; CheckMate 901). *J Clin Oncol*. 2018;36: TPS539-TPS.
36. Brown L.F., Berse B., Jackman R.W. et al. Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in kidney and bladder carcinomas. *Am J Pathol*. 1993;143:1255–1262.
37. Lamy A., Gobet F., Laurent M. et al. Molecular profiling of bladder tumors based on the detection of FGFR3 and TP53 mutations. *J Urol*. 2006;176:2686–2689.
38. U.S. National Library of Medicine. Open-label, randomised, multi-drug, biomarker-directed, phase 1b study in pts w/muscle invasive bladder cancer (BISCAY). (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02546661> (access date 22.03.2020).
39. U.S. National Library of Medicine. A study of ramucirumab plus pembrolizumab in participants with gastric or GEJ adenocarcinoma, NSCLC, transitional cell carcinoma of the urothelium, or biliary tract cancer (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02443324> (access date 22.03.2020).
40. U.S. National Library of Medicine. A study of nivolumab by itself or nivolumab combined with ipilimumab in patients with advanced or metastatic solid tumors of High Tumor Mutational Burden (TMB-H) (CheckMate 848) (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03668119> (access date 23.03.2020).
41. Powles T., Galsky M.D., Castellano D. et al. A phase 3 study of first-line durvalumab (MEDI4736) ± tremelimumab versus standard of care (SoC) chemotherapy (CT) in patients (pts) with unresectable Stage IV urothelial bladder cancer (UBC): DANUBE. *J Clin Oncol*. 2016;34: TPS4574-TPS.
42. U.S. National Library of Medicine. Safety and efficacy of MBG453 as single agent and in combination with PDR001 in patients with advanced malignancies. (Electronic resource). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02608268> (access date 20.03.2020).
43. Ascierto P.A., Bono P., Bhatia S. et al. LBA18 Efficacy of BMS-986016, a monoclonal antibody that targets lymphocyte activation gene-3 (LAG-3), in combination with nivolumab in pts with melanoma who progressed during prior anti-PD-1/PD-L1 therapy (mel prior IO) in all-comer and biomarker-enriched populations. *Ann Oncol*. 2017;28: mdx440.011-mdx440.011.
44. Infante J., Ahlers C.M., Hodi F.S. et al. Abstract CT027: A phase I, open-label study of GSK3174998 administered alone and in combination with pembrolizumab in patients (pts) with selected advanced solid tumors (ENGAGE-1). *Cancer Res*. 2016;76: CT027-CT.
45. Pedersen A.W., Kopp K.L., Andersen M.H., Zocca M.B. Immunoregulatory antigens: novel targets for cancer immunotherapy. *Chin Clin Oncol*. 2018;7:19.
46. Cekic C., Day Y.J., Sag D., Linden J. Myeloid expression of adenosine A2A receptor suppresses T and NK cell responses in the solid tumor microenvironment. *Cancer Res*. 2014;74:7250–7259.
47. McCaffery I., Laport G., Hotson A. et al. Biomarker and clinical activity of CPI-444, a novel small molecule inhibitor of A2A receptor (A2AR), in a Phlb study in advanced cancers. *Ann Oncol*. 2016;27 Suppl 6: vi114–vi135.
48. Smith D.C., Gajewski T., Hamid O. et al. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced urothelial carcinoma: preliminary phase I/II results of ECHO-202/KEYNOTE-037. *J Clin Oncol*. 2017;35:4503.
49. US National Library of Medicine. A study of epacadostat (INCB024360) in combination with durvalumab (MEDI4736) in subjects with selected advanced solid tumors (ECHO-203). (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318277> (access date 23.03.2020).
50. U.S. National Library of Medicine. Phase 1/1b study to evaluate the safety and tolerability of CPI-444 alone and in combination with atezolizumab in advanced cancers. (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02655822> (access date 22.03.2020).
51. Babjuk M., Böhle A., Burger M. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol*. 2017;71:447–461.
52. U.S. National Library of Medicine. A study of atezolizumab versus observation as adjuvant therapy in participants with highrisk muscle-invasive urothelial carcinoma (UC) after surgical resection (IMvigor010). (URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02450331> (access date 23.03.2020)).
53. U.S. National Library of Medicine. An investigational immunotherapy study of nivolumab, compared to placebo, in patients with bladder or upper urinary tract cancer, following surgery to remove the cancer (CheckMate 274). (URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02632409> (access date 23.03.2020)).

54. Pembrolizumab in treating patients with locally advanced bladder cancer. (Electronic resource). URL: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2019/asco-gu-2019-bladder-cancer/110421-asco-gu-2019-pembrolizumab-in-treating-patients-with-locally-advanced-bladder-cancer.html> (access date 23.03.2020).
55. U.S. National Library of Medicine. Neo-adjuvant bladder urothelial carcinoma combination-immunotherapy (NABUCCO). (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03387761> (access date 23.02.2020).
56. U.S. National Library of Medicine. Neoadjuvant nivolumab with and without urelumab in patients with cisplatin-ineligible muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02845323> (access date 23.03.2020).
57. U.S. National Library of Medicine. Neoadjuvant pembrolizumab for muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02736266> (access date 24.03.2020).
58. U.S. National Library of Medicine. Neoadjuvant pembrolizumab in combination with gemcitabine therapy in cis-eligible/ineligible UC subjects. (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02365766> (access date 17.03.2020).
59. U.S. National Library of Medicine. Preoperative MPDL3280A in transitional cell carcinoma of the bladder (ABACUS). (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02662309> (access date 17.03.2020).
60. U.S. National Library of Medicine. Pembrolizumab in intermediate risk recurrent non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) (PembLa) (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03167151> (access date 24.03.2020).
61. U.S. National Library of Medicine. Pembrolizumab and BCG solution in treating patients with recurrent non-muscleinvasive bladder cancer. (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02808143> (access date 24.03.2020).
62. U.S. National Library of Medicine. Study of pembrolizumab (MK-3475) in participants with high risk non-muscle invasive bladder cancer (MK-3475-057/KEYNOTE-057). (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02625961> (access date 24.03.2020).
63. U.S. National Library of Medicine. Atezolizumab in treating patients with recurrent BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer. (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02844816> (access date 23.03.2020).
64. U.S. National Library of Medicine. Safety and pharmacology study of atezolizumab alone and in combination with bacille calmette-guérin (BCG) in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) participants. (Electronic resource). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792192> (access date 21.03.2020).
65. U.S. National Library of Medicine. Phase 2 durvalumab (Medi4736) for bacillus calmette-guérin (BCG) refractory urothelial carcinoma in situ of the bladder. (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02901548> (access date 24.03.2020).
66. Massard C., Gordon M.S., Sharma S. 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;34:3119–3125.
67. Aggen D.H., Drake C.G. Biomarkers for immunotherapy in bladder cancer: a moving target. *J Immunother Cancer.* 2017;5:94.
68. Drake C.G., Bivalacqua T.J., Hahn N.M. Programmed cell death ligand-1 blockade in urothelial bladder cancer: to select or not to select. *J Clin Oncol.* 2016;34:3115–3116.
69. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373:1803–1813.
70. 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;25:152–165.
71. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 2014;507:315–322.
72. Sweis R.F., Spranger S., Bao R. et al. Molecular drivers of the non-T-cell-inflamed tumor microenvironment in urothelial bladder cancer. *Cancer Immunol Res.* 2016;4:563–568.
73. Gajewski T.F. The next hurdle in cancer immunotherapy: overcoming the non-T-cell-inflamed tumor microenvironment. *Semin Oncol.* 2015;42:663–671.

Сведения об авторах:

Солодкий Владимир Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID iD 0000-0002-1641-6452;

Павлов Андрей Юрьевич — заместитель директора по научно-лечебной работе, д.м.н., профессор, ORCID iD 0000-0002-2905-7735;

Дзидзария Александр Гудисович — к.м.н., заведующий отделением онкоурологии, ORCID iD 0000-0001-5789-375X;

Гафанов Рустем Айратович — к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ORCID iD 0000-0002-7592-0392;

Узденев Расул Анзорович — клинический ординатор отделения онкоурологии, ORCID iD 0000-0003-2401-9518.

ФГБУ «РНЦПР» Минздрава России. Россия, 117485, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Контактная информация: Гафанов Рустем Айратович, e-mail: docgra@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.01.2020.

About the authors:

Vladimir A. Solodkiy — MD, PhD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, ORCID iD 0000-0002-1641-6452;

Andrey Yu. Pavlov — MD, PhD, Professor, Deputy Director for Scientific & Medical Work, ORCID iD 0000-0002-2905-7735;

Aleksandr G. Dzidzariya — MD, PhD, Head of the Department of Oncourology, ORCID iD 0000-0001-5789-375X;

Rustem A. Gafanov — MD, PhD, senior researcher of the Department of Oncourology, ORCID iD 0000-0002-7592-0392;

Rasul A. Uzdenov — MD, resident of the Department of Oncourology, ORCID iD 0000-0003-2401-9518.

Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology. 86, Profsovnaya str., Moscow, 117837, Russian Federation.

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 15.01.2020.