

Системная терапия метастатического уротелиального рака: современные стандарты и рекомендации по лечению

К.м.н. Р.А. Гафанов, к.м.н. А.Г. Дзидзария, к.м.н. И.Б. Кравцов, к.м.н. С.В. Фастовец

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Уротелиальный рак занимает одно из лидирующих мест по частоте встречаемости в большинстве развитых стран мира. Хотя в 50–75% случаев впервые выявленных заболеваний диагностируется немусечноинвазивная опухоль, в последующем у большинства пациентов развивается рецидив с переходом в мышечноинвазивную или метастатическую форму. Несмотря на недавние достижения в этой области, клинические исходы лечения остаются неудовлетворительными. В этой публикации обсуждаются основные варианты системной терапии, доступные для лечения пациентов с прогрессирующим заболеванием. Начало обзора посвящено традиционной химиотерапии — первой линии лечения многих пациентов. Далее основное внимание уделено эволюционирующему ландшафту иммунотерапии, в частности утвержденным ингибиторам контрольных точек, и проблемам, связанным с их использованием. Наконец, мы рассмотрим достижения в таргетных методах лечения, включая ингибиторы рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), а также конъюгаты моноклональных антител. Учитывая отсутствие прогностических данных на лечебный ответ, продолжаются исследования, направленные на разработку биомаркеров или молекулярных профилей, которые могли бы оптимизировать выбор лечения пациентов.

По мере разработки новых вариантов лечения текущие исследования будут предлагать оптимальные комбинации и схемы для включения в клиническую практику.

Ключевые слова: метастатическая уротелиальная карцинома, системная терапия, химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия, биомаркеры.

Для цитирования: Гафанов Р.А., Дзидзария А.Г., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Системная терапия метастатического уротелиального рака: современные стандарты и рекомендации по лечению // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 6. С. 28–35.

ABSTRACT

Systemic therapy of metastatic urothelial cancer: current standards and treatment guidelines

R.A. Gafanov, A.G. Dzidzaria, I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets

The Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology, Moscow

Urothelial carcinoma is one of the most common malignancies in the developed countries. Although 50–75% of new cases are diagnosed with non-muscle-invasive malignancy, most patients will develop a recurrent disease, with further development of muscle-invasive or metastatic form. For such patients clinical outcomes remain unsatisfactory, although recent therapeutic advances have brought new hope to the field. This publication will discuss the main systemic treatment options available for the treatment of patients with advanced disease. The review begins with traditional chemotherapy, which remains the first line option for many patients. The second section will focus on the evolving landscape of immunotherapy, in particular, on approved checkpoint inhibitors and the problems associated with the use of these agents. Finally, we address advances in targeted treatments, including angiogenesis and fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitors as well as antibody-drug conjugates. Given the lack of predictive data for the treatment response, studies are continuing to develop biomarkers or molecular profiles that can optimize the choice of treatment for patients.

As the number of available treatment options continues to expand, ongoing trials to investigate the best sequence and combination strategies to incorporate these drugs into clinical practice will help delineate the future.

Key words: metastatic urothelial carcinoma, systemic therapy, chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy, biomarkers.

For citation: Gafanov R.A., Dzidzaria A.G., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Systemic therapy of metastatic urothelial cancer: current standards and treatment guidelines // RMJ. Medical Review. 2018. № 6. P. 28–35.

ВВЕДЕНИЕ

В 2017 г. в Российской Федерации впервые было выявлено 16 633 случая рака мочевого пузыря — это 11-е место среди всех онкологических заболеваний [1]. В Соединенных Штатах Америки, где злокачественное заболевание мо-

чевого пузыря по частоте встречаемости занимает 6-е место, в 2017 г. было диагностировано 79 030 новых случаев [2]. Мужчины болеют в 4 раза чаще, чем женщины [3]. Хотя в 50–75% впервые выявленных заболеваний диагностируется немусечноинвазивный рак, в последующем у боль-

шинства пациентов развивается рецидив заболевания с переходом в мышечноинвазивную или метастатическую форму [4]. Несмотря на успехи в лечении уротелиальной карциномы, клинические исходы при метастатическом заболевании остаются неудовлетворительными, 5-летняя выживаемость составляет менее 15%, а для всех стадий — около 77% [5]. Кроме того, уротелиальный рак чаще встречается у пожилых пациентов, многие из которых имеют целый ряд сопутствующих заболеваний, в результате чего значительный процент вновь выявленных пациентов не могут перенести стандартные режимы химиотерапии. В этом обзоре мы представим стандартные схемы химиотерапии, а затем более новые целевые и иммунотерапевтические варианты для лечения рака мочевого пузыря.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Несмотря на относительные успехи в лечении уротелиальной карциномы, клинические исходы у пациентов с метастатическим заболеванием остаются неудовлетворительными, показывая 5-летнюю выживаемость менее 15%. Таким образом, работа по поиску новых методов лечения не прекращается. Опишем кратко ситуацию в данной области:

- ♦ Первая линия химиотерапии на основе цисплатина остается стандартом лечения для пациентов с метастатическим заболеванием, не имеющих противопоказаний к цисплатину.

- ♦ Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) с мая 2016 г. одобрило 5 ингибиторов PD-1/PD-L1 для применения у пациентов с рецидивирующим заболеванием после первой линии химиотерапии, причем 2 препарата (атеволизумаб, пембролизумаб) одобрены в качестве первой линии для пациентов, не имеющих возможности получить химиотерапию цисплатином.

- ♦ В настоящее время проходят исследования целого ряда перспективных целевых методов лечения уротелиальной карциномы, включая антитела к фактору роста эндотелия сосудов (VEGFR-2), селективные ингибиторы FGFR и конъюгаты моноклональных антител, такие как энфортумаб ведотин, нацеленный на Нектин-4.

- ♦ По мере появления новых препаратов парадигма лечения будет меняться в соответствии с результатами многофазных исследований, которые утвердят оптимальные схемы лечения при различных стадиях заболевания.

СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА

В свое время появление химиотерапевтического агента цисплатина вызвало большие надежды для лечения уротелиального рака, подобно тому оптимизму, который мы сейчас наблюдаем по поводу ингибиторов иммунных контрольных точек. Однако, несмотря на первые обнадеживающие данные крупных рандомизированных исследований, доказано, что плато терапевтического ответа и выживаемости достигается с использованием комбинаций химиопрепаратов. Схема MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин) продемонстрировала клиническую активность [6] и преимущество в выживаемости по сравнению с другими комбинированными методами лечения [7]. Несмотря на долгий, в несколько десятилетий, исследовательский поиск эффективных комбинаций хи-

миопрепаратов, ни одна из них не смогла превзойти MVAC по показателю выживаемости. Основным положительным результатом в химиотерапии стало снижение токсичности с введением в практику комбинации гемцитабина с цисплатином (GC) в качестве стандарта лечения: уменьшилась частота мукозита и нейтропенической лихорадки у пациентов с уротелиальным раком [8].

УПЛОТНЕНИЕ ДОЗЫ (dd) ТЕРАПИИ

Разработка комбинаций, связанных с уплотнением дозы (dd) химиотерапии, привела к снижению токсичности и уменьшению сроков лечения по сравнению с традиционной комбинацией MVAC, но имела ограниченное влияние на клинические результаты. Sternberg et al. [9] сообщили о снижении частоты мукозита и нейтропенической лихорадки при применении dd-MVAC по сравнению с результатами MVAC при уротелиальном раке, что привело к использованию этой комбинации в качестве неоадьювантного лечения при уротелиальном раке. В нескольких других клинических исследованиях по изучению неоадьювантного режима были показаны аналогичные результаты при использовании dd-MVAC: сокращение времени до операции [10–12] и сопоставимые с MVAC показатели общей выживаемости (ОВ) [10]. Bellmunt et al. [13] сообщили об улучшении профиля токсичности при использовании комбинации 3-х препаратов: гемцитабина, паклитаксела и цисплатина в 3-недельном режиме по сравнению с 4-недельной схемой GC. После оценки экспериментальной GC, проводимой в 2-недельном режиме, исследование было досрочно завершено из-за увеличения частоты венозной тромбоэмболии [14]. В текущих исследованиях GC используется в качестве базисной комбинации с добавлением других новых агентов, включая ингибиторы иммунных контрольных точек и бевацизумаб. Исследования с другими лекарственными агентами не показывают каких-либо дополнительных преимуществ. В небольшом рандомизированном исследовании комбинации GC с цетуксимабом или без него при метастатическом уротелиальном раке было продемонстрировано усиление активности и повышение токсичности триплета с высокой частотой тромбоэмболии, что потребовало снижения дозы химиопрепаратов [15]. Еще одно исследование с участием пациентов с HER2-положительным уротелиальным раком показало, что добавление трастузумаба к комбинации гемцитабина, паклитаксела и карбоплатина не имеет клинической пользы ввиду более высоких показателей сердечной токсичности [16].

КОМБИНАЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ С ИММУНОТЕРАПИЕЙ

Ранние попытки включить иммуномодулирующие агенты в системную химиотерапию минимально влияли на результаты лечения. Одно из первых исследований с использованием α -интерферона с фторурацилом и цисплатином свидетельствовало об ответе на лечение, но было более токсичным, чем MVAC [17]. В одном из первых исследований химиопрепаратов с ингибитором иммунной контрольной точки Galsky et al. [18] изучали комбинацию GC с ипилимумабом. Добавление иммунопрепарата не показало увеличения показателей выживаемости по сравнению с историческим контролем, который был показан при использовании только химиотерапии. Несмотря на то что ипилимумаб влияет на иммунную систему, приводя к увеличению уровня циркулирующих CD4 и CD8 Т-клеток, скорость иммунопосредованной токсичности оказалась ниже, чем обычно наблюда-

лось при использовании этой дозы иммунопрепарата. Таким образом, оправдано было бы предположить, что химиотерапия приводит к снижению модуляции иммунного ответа. В настоящее время проводятся многочисленные клинические исследования, в которых системная химиотерапия комбинируется с ингибиторами иммунных контрольных точек при местно-распространенном и метастатическом уротелиальном раке.

ВЫБОР ХИМИОТЕРАПИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Использование химиотерапии на основе цисплатина ограничено токсичностью у пациентов с уротелиальным раком и сопутствующими заболеваниями, снижающими способность переносить агрессивную терапию. На самом деле, только меньшинство больных являются кандидатами на лечение в режиме химиотерапии на основе цисплатина [19]. Поэтому во многих случаях необходимо учитывать клинические факторы при выборе лечения. Неудовлетворительная функция почек часто встречается у пациентов с уротелиальной карциномой либо непосредственно от обструкции, либо от сопутствующего состояния. Экспертами был выработан консенсус по оптимальной скорости клубочковой фильтрации более 60 мл/мин для использования химиотерапии на основе цисплатина [20]. Кроме того, проведены клинические исследования на основе цисплатина при скорости клубочковой фильтрации менее 50 и 55 мл/мин [10, 21]. Таким пациентам обычно необходимо назначать гипергидратацию 3 литрами жидкости после введения цисплатина. Снижение слуха и периферическая нейропатия также ограничивают использование схем на основе цисплатина. Комбинация ифосфамида, доксорубина и гемцитабина не устранила повреждающих нервы эффектов и показала клиническую активность с более низкой частотой объективных ответов и выживаемости, чем показывает неоадъювантная MVAC [22].

ВЫБОР ХИМИОТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МУТАЦИИ

Изменения в пути репарации ДНК влияют на развитие уротелиального рака [23]. Один из вариантов, а именно ERCC2/XPB мутация, была связана как с чувствительностью, так и с резистентностью к цисплатину при плоскоклеточных опухолях головы и шеи [24] и немелкоклеточном раке легкого [25] соответственно. Совсем недавно Van Allen EM et al. [26] сообщили о повышенной чувствительности к цисплатину при ERCC2 мутациях уротелиального рака. Для мутации пути HER2 также была характерна повышенная чувствительность к цисплатину. Groenendijk et al. [27] обнаружили, что мутация ERBB2 присутствовала у 9 из 38 пациентов с полным ответом и ни у одного из 33 пациентов при неоадъювантной химиотерапии на основе цисплатина. Также в публикации было сообщено о мутациях ERCC2 у 6 из 38 пациентов с полным ответом и у 2-х из 33 пациентов, которые не отвечали на лечение, хотя это соотношение не было статистически значимым [27]. Для определения роли ERBB2 и ERCC2 в прогнозировании реакции на химиотерапию на основе цисплатина необходим более широкий набор данных.

ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ УРОТЕЛИАЛЬНОМ РАКЕ

Концепция использования иммунотерапевтических препаратов при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря не является новой. Эти препараты использу-

ются с 1960-х годов, когда иммуноопосредованные терапевтические эффекты (некоторые сохраняются в течение длительного времени) были впервые продемонстрированы при внутрипузырном введении бациллы Calmette — Guérin (БЦЖ) при немышечноинвазивном раке мочевого пузыря [28]. В 1990 г. FDA одобрило БЦЖ для лечения карциномы *in situ* мочевого пузыря и профилактики рецидивов опухоли после трансуретральной резекции. Это породило взрыв интереса к применению новых иммунных методов лечения различных злокачественных новообразований. Рак мочевого пузыря представляет собой гетерогенную опухоль с большой частотой соматических мутаций [29] наравне с другими злокачественными новообразованиями, такими как меланома и немелкоклеточный рак легкого. Этот гипермутационный фенотип приводит к увеличению нагрузки на неоантиген, что, согласно гипотезе, соответствует чувствительности опухоли к блокаде иммунных контрольных точек, которая может быть использована рядом терапевтических агентов [30]. Хотя существует целый ряд белков в контрольных точках, PD-1 и его лиганд-аналог PD-L1 являются наиболее распространенными мишенями для одобренных в настоящее время препаратов. Данная стратегия произвела революцию в лечении пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком, и в мае 2016 г. FDA утвердило 5 лекарственных агентов для применения у пациентов с противопоказаниями к цисплатину, и пациентов ранее получавших химиотерапию на основе платины.

ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ИЛИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ БОЛЕЗНИ: РАННЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТЫ

Химиотерапия на основе платины по-прежнему является стандартом для тех пациентов, которые могут перенести данный вид лечения. При этом у большинства больных со временем развивается прогрессия заболевания. В настоящее время, помимо химиотерапии, доступны эффективные терапевтические варианты, в т. ч. 5 ингибиторов контрольных точек: атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб и авелумаб [31].

1. АТЕЗОЛИЗУМАБ

Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на PD-L1, которое приводит к ингибированию взаимодействия PD-1 и B7.1 [32]. Эффективность препарата продемонстрирована в открытом исследовании II фазы IMvigor 210 [33]. По результатам этого исследования в мае 2016 г. атезолизумаб был ускоренно одобрен FDA. В исследование включались пациенты с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии на основе платины или в течение 12 мес. после завершения неоадъювантной или адъювантной терапии. Частота объективного ответа (ЧОО) по критериям RECIST была первичной конечной точкой исследования. Статус PD-L1 проспективно проанализирован с помощью набора Ventana SP142 фирмы Roche с использованием 5% в качестве отсечки для высокой экспрессии методом иммуногистохимического окрашивания. Атезолизумаб вводили внутривенно инфузионно 1200 мг/сут в течение 3-недельного цикла. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. При медиане наблюдения в 14,4 мес. ЧОО составила 14,8%, в т. ч. 17 (5,5%) пациентов показали полный ответ.

Наибольшая ЧОО отмечена в группе высокой экспрессии PD-L1 (26%), включая 12 случаев полного ответа у пациентов с более чем 5% экспрессией PD-L1, хотя ответы, включая полный, наблюдались даже в подгруппе с отсутствием экспрессии PD-L1. Кроме того, большинство с объективным ответом на лечение показали его долгосрочность. Таких пациентов было 38 (84%) из 45 при медиане наблюдения 12 мес. Побочные эффекты включали усталость, тошноту, лихорадку, снижение аппетита и эффекты, связанные с иммунной системой. Для 6,5% пациентов потребовалось введение кортикостероидов, а у 2,3% использовалась заместительная терапия гормонами щитовидной железы [34]. Рандомизированное исследование III фазы IMvigor 211 [35] было предназначено для подтверждения результатов предыдущего исследования II фазы с использованием атезолизумаба для терапии второй линии. Первичной конечной точкой исследования была определена ОВ. Пациенты были рандомизированы в группы атезолизумаба и химиотерапии на выбор исследователя (паклитаксел, доцетаксел или винфлуин). Подтвержденные объективные ответы были одинаковыми в группах химиотерапии и атезолизумаба. В этом исследовании, к сожалению, не удалось достичь первичной конечной точки — увеличения ОВ при терапии атезолизумабом в сравнении с химиотерапией. В группе атезолизумаба наблюдалось более длительное время объективного ответа. Хотя ответы на лечение атезолизумабом были аналогичны ответам, полученными в исследовании II фазы, результаты в группе химиотерапии были лучше, чем в ранее проведенных исследованиях, что могло повлиять на то, что исследование IMvigor 211 не достигло первичной конечной точки.

2. ПЕМБРОЛИЗУМАБ

Пембролизумаб представляет собой гуманизованное антитело, нацеленное на PD-1, которое приводит к блокаде лигандов PD-L1 и PD-L2. В рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-045 [36] сравнивали пембролизумаб, назначаемый в дозе 200 мг каждые 3 нед. с химиотерапией по выбору исследователя (паклитаксел, доцетаксел или винфлуин) у пациентов с ранее леченым метастатическим уротелиальным раком. Безрецидивная выживаемость (БРВ) и ОВ были первичными конечными точками исследования. ОВ статистически значимо была выше в группе иммунотерапии (10,3 мес.) по сравнению с 7,4 мес. в группе химиотерапии. БРВ была одинаковой в обеих группах, ЧОО — выше в группе иммунотерапии (21% против 11%), в т. ч. у 19 (7%) пациентов получен полный ответ. Продолжительность ответа не менее 12 мес. была выше в группе пембролизумаба по сравнению с химиотерапией (68% против 35%). Анти-PD-1 терапия лучше переносилась, чем химиотерапия, при этом сообщалось о меньшем количестве побочных эффектов (69,1% против 90%) и меньшей частоте прекращения лечения из-за неблагоприятных событий (5,6% с пембролизумабом против 11% с химиотерапией) [36]. Профиль побочных эффектов пембролизумаба был схож с таковым в исследованиях при других злокачественных новообразованиях. Результаты KEYNOTE-045 предоставили первые высокоуровневые данные для ингибиторов иммунных контрольных точек при распространенном уротелиальном раке, подтвердив увеличение общей выживаемости почти на 3 мес. по сравнению с химиотерапией при лучшей переносимости.

3. НИВОЛУМАБ

Ниволумаб — полностью человеческое IgG4-антитело, нацеленное на PD-1. Преимущество ниволумаба при распространенном уротелиальном раке было продемонстрировано в двух исследованиях, в которых пациенты ранее получали химиотерапию на основе платины. Результаты исследований CheckMate 032 [37] и CheckMate 275 [38] удовлетворили FDA, и в феврале 2017 г. оно одобрило данный лекарственный агент. В открытом исследовании I/II фазы CheckMate 032 [37] пациенты получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые 2 нед. В качестве первичной конечной точки была принята ЧОО. При среднем периоде наблюдения 15,2 мес. ЧОО составила 24,4%, при этом у 5 (6%) пациентов достигнут полный ответ. Ответы на терапию наблюдались независимо от уровня экспрессии PD-L1. Наиболее частыми нежелательными явлениями были изменения со стороны кожных покровов (42%) и желудочно-кишечного тракта (10%), было зарегистрировано 2 смерти из-за тромбоцитопении и пневмонита [37]. Исследование CheckMate 275 [38], наиболее многочисленное из исследований II фазы, оценивало ниволумаб у пациентов с местно-распространенным, неоперабельным или метастатическим заболеванием после лечения химиотерапией на основе платины. ЧОО была первичной конечной точкой исследования. У 19,6% пациентов зарегистрирован объективный ответ при медиане наблюдения 7,0 мес. Ответы на лечение наблюдались независимо от уровня экспрессии PD-L1. Анализ подгрупп проводился с использованием анализатора Dako с отсечением в 1% и 5%. Медиана ОВ в общей группе пациентов составила 8,7 мес., а ОВ для уровней PD-L1 ниже и выше 1% составила 6,0 и 11,3 мес. соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея и усталость, токсичность III–IV степени отмечалась у 17,8% пациентов.

4. ДУРВАЛУМАБ

Гуманизованное PD-L1 антитело дурвалумаб продемонстрировало эффективность в исследовании I/II фазы [39] у 191 пациента, которые ранее получали химиотерапию на основе платины. Препарат вводился внутривенно каждые 2 нед. в дозе 10 мг/кг. ЧОО была отмечена у 17,8% пациентов, у 3,7% — полный ответ. Объективный ответ был выше при высокой по сравнению с низкой или отрицательной экспрессией PD-L1 (27,6% против 5,1%). Медиана ОВ составила 18,2 мес. (показатели ОВ считались незрелыми на момент среза данных), а 55% пациентов были живы в течение года. Нежелательные явления III–V степени, связанные с иммунной системой, отмечены в 2,1% случаев, включая 2 смерти от иммуноопосредованного пневмонита и гепатита [39]. В мае 2017 г. дурвалумаб ускоренно одобрен FDA для применения во второй линии терапии метастатической уротелиальной карциномы. В настоящее время исследование III фазы DANUBE оценивает дурвалумаб независимо от ранее использованных препаратов платины либо в качестве одного агента, либо в сочетании с тремелимумабом (анти-CTLA-4) по сравнению со стандартной терапией на основе платины.

5. АВЕЛУМАБ

Авелумаб — антитело PD-L1 — получило условное одобрение FDA в мае 2017 г. для лечения пациентов в прогрессирующим заболеванием после химиотерапии на основе платины. Авелумаб был одобрен по результатам однокруп-

пового исследования Ib фазы JAVELIN, в которое включались пациенты с платинорефрактерным метастатическим уротелиальным раком [40]. Лечение проводилось в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые 2 нед., при этом безопасность и переносимость были первичными конечными точками. Ко вторичным конечным точкам относились БРВ, ОБ, ЧОО по критериям RECIST 1.1 и связь экспрессии PD-L1 с ответом на лечение. При медиане наблюдения 16,5 мес. ЧОО составила 18,2%, в т. ч. полный ответ у 5 (11,4%) из 44 пациентов, у 15 пациентов отмечена стабилизация заболевания. Более высокие показатели объективного ответа наблюдались в PD-L1-положительных опухолях (53,8% против 4,2%), причем в большинстве случаев отмечены долгосрочные результаты лечения [41]. Нежелательные явления, связанные с авелумабом, были аналогичны тем, которые наблюдались при применении других иммунотерапевтических агентов, включая усталость (31,8%), тошноту (11,4%), реакцию на инфузию (20%) и иммуноопосредованную токсичность (20,5%, чаще всего гипотиреоз). На основании этого исследования, а также учитывая исторический контроль, FDA одобрило авелумаб для применения во второй линии терапии для пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком мочевого пузыря, ранее получавших химиотерапию с использованием препаратов платины.

ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ К ЦИСПЛАТИНУ

Из одобренных иммунотерапевтических агентов только атезолизумаб и пембролизумаб утверждены в качестве первой линии терапии при противопоказаниях к химиотерапии цисплатином. В исследовании IMvigor 210 в I когорте пациенты при метастатическом уротелиальном раке получали атезолизумаб в первой линии терапии [42]. В этой группе было зарегистрировано 119 больных, не имеющих возможности получить цисплатин, чаще всего из-за почечной дисфункции или неудовлетворительного общего функционального статуса (ECOG 2 или выше). ЧОО для этой когорты составила 23%. Медиана общей выживаемости достигла 15,9 мес., а 21% пациентов продолжали лечение более года. В I когорте в отличие от II когорты показатель ЧОО не зависел от уровня экспрессии PD-L1 (28% при экспрессии PD-L1 >5% и 21% при экспрессии PD-L1 <5%). Медиана общей выживаемости также не зависела от статуса PD-L1 (12,3 мес. против 19,1 мес. при экспрессии >5% и <5% соответственно). Наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении атезолизумабом были усталость, диарея и зуд. В апреле 2017 г. атезолизумаб получил одобрение FDA для использования в первой линии у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой, имеющих противопоказания к применению цисплатина на основе долгосрочных ответов, наблюдаемых в IMvigor 210. В исследовании II фазы KEYNOTE-052 [43] включались пациенты с прогрессирующим метастатическим уротелиальным раком с противопоказаниями к цисплатину, чаще всего из-за нарушения функции почек или низкого уровня функционального статуса. Медиана возраста пациентов составила 74 года, треть были старше 80 лет. Лечение пембролизумабом проводилось 1 р./нед. сроком до 2-х лет, а ЧОО была первичной конечной точкой исследования. При промежуточном срезе данных после 9,5 мес. лечения ЧОО наблюдалась у 29%, в т. ч. у 7% был зарегистрирован полный ответ. Объективные ответы на лечение можно было

наблюдать вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1, хотя подгруппа с высоким PD-L1 ($\geq 10\%$) продемонстрировала большую частоту ответов. Приблизительно 11% пациентов прекратили лечение из-за побочных эффектов. Учитывая клинически значимые долгосрочные ответы, продемонстрированные в KEYNOTE-052, в мае 2017 г. FDA ускоренно одобрило пембролизумаб для использования пациентами, имеющими противопоказания к цисплатину.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИМУНОТЕРАПИИ

Хотя использование анти-PD-1/PD-L1 препаратов дало обнадеживающие результаты, многие ограничения и проблемы сохраняются до сих пор. Эффект иммунотерапии характерен только для небольшой группы пациентов, которые отвечают на лекарственное воздействие, а средний уровень ответов составляет около 20%. Могут ли быть улучшены эти результаты? На этот вопрос ответ будет получен после завершения ряда клинических исследований, сочетающих иммунотерапию с лучевой терапией, химиотерапией, вакцинами и другими иммунотерапевтическими агентами. Очень важно определить, какие пациенты могут дать долгосрочный ответ на лечение.

В настоящее время различные тесты для определения экспрессии PD-L1 являются наиболее доступными. PD-L1 представляет собой несовершенный биомаркер, не имеющий общепринятого стандарта для определения пороговых значений экспрессии. Кроме того, PD-L1 не является универсальным предиктором для оценки возможной эффективности лечения. В некоторых исследованиях, в частности в IMvigor 211 [35], было продемонстрировано отсутствие прогностической способности PD-L1, т. к. неожиданно были улучшены ответы на лечение вне зависимости от биомаркеров как в группе химиотерапии, так и в группе атезолизумаба, что может частично объяснить некоторые отрицательные результаты в исследовании. Важно отметить, что экспрессия PD-L1 различна в первичной опухоли и метастазах, а поскольку большинство тестируемых образцов были взяты из заархивированных тканей, они могли не отражать динамических изменений, которые могли бы развиваться в результате всех ранее проведенных методов лечения.

Профилирование экспрессии генов используется для классификации молекулярных подтипов уротелиального рака, которые различаются по прогнозу и лежат в основе биологии опухоли. Ранние работы по подтипированию показали, что основной подтип, который связан с плохим прогнозом [44, 45], благоприятен для выживаемости при лечении режимами химиотерапии на основе цисплатина [46]. Подтипы р53-like/люминальный2/люминально-инфильтративный связаны с резистентностью к химиотерапии [46]. Используя интегрированную классификацию подтипов РНК, A. G. Robertson et al. [47] предложили 5 различных подтипов (люминальный, люминально-папиллярный, люминально-инфильтративный, базальный/сквамозный и нейронный) рака мочевого пузыря. Люминальный подтип, который составлял 35% образцов в этом исследовании, демонстрировал меньшую вероятность ответа на неоадьювантную химиотерапию на основе предварительных данных Seiler et al. [48]. Люминально-инфильтративный подтип также может иметь более низкие ответы на неоадьювантную химиотерапию, при этом экспрессирует иммунные маркеры CD270 (PD-L1) и CTLA4 [47], которые могут предсказывать хороший ответ на ингибирование иммун-

ных контрольных точек. При клинических исследованиях с использованием иммунотерапии более высокие ответы наблюдались при люминальном подтипе 2 с атезолизумабом [49] и базальном подтипе 1 с ниволумабом [50], причем оба исследования продемонстрировали более низкие ответы в опухолях с люминальным подтипом 1. Для подтверждения этих данных необходимы дальнейшие исследования. Мутационная нагрузка опухоли также рассматривалась как потенциальный биомаркер с корреляцией между высоким уровнем мутационного бремени и частотой ответа в подгрупповом анализе исследования IMvigor 210 [42]. Хотя такие анализы секвенирования с трудом могут быть стандартизированы, а относительное мутационное бремя может со временем меняться, вызывая изменения в иммунной системе. Мультипараметрическое профилирование экспрессии иммунных генов с использованием технологии NanoString является еще одним способом оценки маркеров при злокачественных новообразованиях [51–53]. Данная методика имеет преимущество, т. к. профилирование РНК из нескольких подтипов клеток позволяет оценить воспалительный статус в микроокружении опухоли.

Для подгруппы пациентов, которые отвечают на терапию, оптимальная продолжительность лечения остается неизвестной. Исходя из опыта клинических исследований, текущий стандарт ведения заболевания заключается в том, чтобы продолжать лечение неограниченно до прогрессирования или неприемлемой токсичности. В настоящее время проводятся исследования для определения важности продолжения лечения. Также необходимо учитывать, что у пациентов, показавших ответ на лечение и прекративших лечение из-за токсичности, в последующем прогрессирование заболевания не отмечалось. В некоторых случаях пациентам с полным, частичным ответом или стабилизацией разумно будет продолжить лечение в течение 1 года — 2-х лет. Повторное лечение также является областью неопределенности. Это касается и полного ответа на лечение, т. к. неизвестно, есть ли целесообразность повторной иммунотерапии в таких случаях. Курс химиотерапии или лучевой терапии может изменить микроокружение опухоли и, возможно, позволит лучше реагировать на повторное лечение, хотя это не доказано.

По мере роста опыта работы с иммунотерапевтическими агентами оптимальная последовательность методов лечения пересматривается. Имея несколько доступных лекарственных агентов, мы не получили ответа, является ли один лучше другого по эффективности или токсичности, т. к. нет существенных различий между анти-PD-1 и анти-PD-L1 препаратами. Текущими показаниями для блокады PD-1/PD-L1 являются метастатическая болезнь, прогрессирующая при цисплатинсодержащих режимах химиотерапии или у пациентов, слишком ослабленных или непригодных для химиотерапии на основе цисплатина. Однако есть пациенты, у которых применение химиотерапии может быть предпочтительнее иммунотерапии, а появление биомаркеров может помочь в определении оптимального выбора между ними. Учитывая продемонстрированную выгоду в поздних стадиях заболевания, раннее использование анти-PD-1/PD-L1 в периперационном периоде и при неммышечноинвазивном заболевании также оценивается в крупных исследованиях. Неясно, изменит ли ранняя терапия этими агентами последующие ответы при рецидивах заболевания. Наконец, стоимость любого терапевтического вмешательства необходимо учитывать при лечении

пациентов, большинство из которых не получают эффекта от лечения. Необходим поиск новых, более эффективных прогностических маркеров для определения целевых популяций пациентов, которые позволят обеспечить точный выбор лекарственных агентов.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ УРОТЕЛИАЛЬНОМ РАКЕ

Хотя для лечения уротелиального рака имеются иммуноонкологические агенты и цитотоксическая терапия, нам еще многое предстоит изучить и добавить для улучшения результатов лечения. Большое значение имеет комбинация препаратов и последовательность терапии. Однако открытие следующей волны таргетной терапии также может иметь большое значение, поскольку ясно, что впечатляющие, казалось бы, успехи до сих пор не приводят к полному излечению пациентов с метастатическим заболеванием. Далее мы рассмотрим несколько стратегий таргетной терапии в клинических исследованиях при уротелиальной карциноме, которые считаются особенно перспективными.

АНГИОГЕНЕЗ

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его многочисленные рецепторы были подтвержденными мишенями терапии для увеличения выживаемости при большинстве злокачественных опухолей. Для уротелиальной карциномы высокий уровень VEGF коррелирует с худшими результатами выживаемости [54], а ингибирование этого пути приводит к снижению пролиферации и инвазии опухоли [55]. К сожалению, попытки использовать ингибиторы тирозинкиназы семейства VEGF не показали убедительного успеха с сунитинибом [56–59], pazopanibом [60], vandetanibом [62–63] и cabozantinibом [64].

Бевацизумаб — моноклональное антитело против VEGF — продолжает изучаться. В открытое исследование II фазы было включено 64 пациента, которые получали химиотаргетную терапию (гемцитабин, цисплатин и бевацизумаб 15 мг/кг каждые 21 день). Была показана впечатляющая 72% ЧОО, первичная конечная точка, БПВ, была улучшена на 50%, но наблюдение, продолжающееся 8,2 мес., не было достаточным для достижения этой цели. Медиана общей выживаемости составила 19,1 мес., но такой результат трудно интерпретировать, учитывая нерандомизированный характер исследования [65]. Кроме того, у 21% пациентов отмечались тромбоэмболические осложнения. В другом открытом исследовании II фазы Balaz et al. [66] в популяции не переносящих цисплатин комбинировали бевацизумаб с гемцитабином и карбоплатином. Это исследование привело к тому, что ЧОО составила 49%, медиана БРВ — 6,5 мес., медиана ОВ — 13,9 мес. У 20% пациентов были венозные тромбоэмболические нежелательные явления. Тем не менее ответы на вопросы о соотношении риска и пользы бевацизумаба будут даны в рандомизированном исследовании III фазы, где завершился набор и ожидаются первые результаты (NCT00942331).

Совсем недавно рамуцирумаб, полностью гуманизированное моноклональное антитело, которое связывает рецептор 2 типа VEGF, показал пользу в рандомизированных исследованиях II и III фазы. В исследовании II фазы [67] 140 пациентов с метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали препараты платины, были равномерно распределены в 3 группы: доцетаксел против доце-

таксела с рамуцирумабом против доцетаксела с икрукумабом (моноклональное антитело, нацеленное на рецептор VEGF1). Первичная конечная точка, БПВ, была статистически значимо лучше в группе доцетаксела и рамуцирумаба (медиана 5,4 мес.), чем в группе доцетаксела (медиана 2,8 мес.). Икрукумаб не продемонстрировал преимущества, медиана БПВ составила 1,6 мес. Вторичная конечная точка, ОВ, существенно не отличалась между группами. В исследовании III фазы [68] было рандомизировано 530 пациентов с неоперабельным или метастатическим уротелиальным раком, прогрессирующим во время или после предшествующей химиотерапии на основе платины. В первой группе пациенты получали доцетаксел с рамуцирумабом 10 мг/кг, во второй — один доцетаксел. Первичной конечной точкой в исследовании была также БПВ. Этот показатель статистически значимо был лучше в группе доцетаксела с рамуцирумабом по сравнению с группой доцетаксела, 4,07 мес. против 2,76 мес. ($p=0,0118$) соответственно. Данные по общей выживаемости пока не опубликованы, а дискуссии с регулирующими органами о возможном одобрении комбинации продолжаются.

РЕЦЕПТОРЫ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ

Семейство рецепторов фактора роста фибробластов, которые представляют собой протеиновые тирозинкиназы, состоит из 4-х членов (от FGFR1 до FGFR4). После связывания со своими естественными лигандами, членами семейства FGF, в FGFR происходит димеризация и аутофосфорилирование тирозинового остатка в активационной петле киназного домена, после чего они становятся полностью активированными [69]. Передача сигналов по нисходящему пути приводит к функциональной роли в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки, опухолевого генеза, ангиогенеза и миграции. Биология и клиническая применимость FGFR3 описаны наиболее подробно. Активирующие точечные мутации FGFR3 являются общими (86%) в опухолях мочевого пузыря на ранних стадиях заболевания [70]. Тем не менее только в 12% случаев при мышечноинвазивном раке мочевого пузыря выявляется мутация FGFR3 [71]. Мутации FGFR3 встречаются также при уротелиальных опухолях верхних мочевых путей, особенно в мочеточнике [72]. При мышечноинвазивном раке мочевого пузыря наличие мутации FGFR3 связано с более высокой частотой делеции CDKN2A, и вместе они могут быть независимыми предикторами прогрессирования заболевания [73]. Онкогенные гибридные белки FGFR3 более распространены в высокодифференцированных инвазивных опухолях [74]. Лекарственное ингибирование FGFR3 приводит к цитостатическим эффектам с остановкой в G1 или G0 клеточного цикла [75].

Менее изученный FGFR1 характеризуется повышенной экспрессией на уровне РНК и широкой распространенностью на уровне белка [76]. Высокая экспрессия FGFR1 характерна для клеточных линий рака мочевого пузыря с мезенхимальным фенотипом, что указывает на ее роль в инвазии опухоли и распространении метастазов [77]. Напротив, FGFR3 (высокоэкспрессирующие) и FGFR1 (низкоэкспрессирующие клетки) имеют эпителиальный фенотип [78]. Таким образом, мышечноинвазивный рак мочевого пузыря может быть более FGFR1-зависимым, с лучшим эффектом при эпителиально-мезенхимальном переходе и метастатическом фенотипе, а не при пролиферации клеток.

Первоначальные усилия по ингибированию FGFR в клинических исследованиях были связаны с мультикиназными ингибиторами. Довитиниб был изучен во II фазе исследования у пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком мочевого пузыря, которые получали химиотерапию на основе платины. В исследовании не было получено ответов в популяции с мутацией FGFR3, тогда как только один ответ был замечен в фенотипе дикого типа [79]. Таким образом, исследование было досрочно завершено из-за отсутствия эффекта. Аналогичным образом исследование II фазы [80] в популяции пациентов с БЦЖ-резистентным раком с мутацией или гиперэкспрессией FGFR3 было также закрыто досрочно в связи с ограниченной активностью и значительной токсичностью. Еще один агент (Дебио 1347), относящийся к ингибиторам FGFR3, несущий генетические изменения FGFR1–3, обеспечил долговременный ответ у пациентов [81].

Селективные ингибиторы FGFR могут вызывать выраженный ответ опухоли с меньшей неспецифической токсичностью, связанной с киназными эффектами. Однако FGFR-селективные агенты характеризуются различным профилем токсичности, включая гиперфосфатемию, кальцификацию тканей и изменения в ногтях и волосах на коже [82]. Ранние результаты применения эрдафитиниба (JNJ-42756493, ингибитор FGFR1–4) показали долгосрочные ответы у 3-х пациентов с уротелиальной карциномой, у одного — с FGFR3 транслокацией и у других — с FGFR2 усечением. Применение этого агента позволило обеспечить непрерывное дозирование с повышением титрования на основе уровня фосфора. В исследовании I фазы препарата BGJ398 у 3-х из 8 пациентов был отмечен объективный ответ, у 3-х — стабилизация (все — с мутацией FGFR3) [83]. AZD4547 продемонстрировал долговременный ответ у 2-х из 3-х пациентов, первые 2 характеризовались высокой экспрессией FGFR1 и FGFR3 и у третьего была дополнительная мутация в лигандсвязывающем домене FGFR3 [84]. В исследовании I фазы при применении Дебио 1347 получено 5 ответов в группе из 56 пациентов, один из ответивших на лечение имел уротелиальную карциному с FGFR3-слиянием [85].

КОНЬЮГАТЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

В данной группе агентов, воздействующих на опухолевый рост, выделены методы и препараты, обладающие высокой специфичностью в отношении конкретных антигенов опухолевых клеток. Конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело, воздействующее на высокоэкспрессирующие мишени опухолевой клетки, с расщепляющими протеазами-линкерами с цитотоксическим агентом. Химиотерапевтический агент высвобождается только внутри клетки, экспрессирующей белковые мишени, после интернализации конъюгата антитело-лекарственное средство и лизосомального расщепления. Brentuxимаб ведотин и трастузумаб эмтанзин являются примерами таких агентов, которые уже были одобрены для лечения некоторых форм лимфом и рака молочной железы. При уротелиальном раке несколько агентов показали хорошую эффективность с использованием антитела, связанного с разрушающим микротрубочки агентом (монометил ауристатин E).

ASG-15ME, нацеленный на SLITRK6, — трансмембранный нейронный рецептор типа I. При иммуногистохимическом исследовании экспрессия SLITRK6 определяется в 90% уротелиальных карцином [86]. В исследовании

I фазы [87] пациентам с метастатической уротелиальной карциномой была определена максимально переносимая доза исследуемого препарата (ASG-15ME) 1 мг/кг. Токсичность терапии была предсказуемой, причем обратимые нежелательные явления со стороны органов зрения встречались у 29,4% пациентов. Среди 51 пациента при различных дозах препарата у одного отмечался полный объективный ответ, у 17 — частичный, а ЧОО составила 37,5%. Однако в некоторых подгруппах были показаны впечатляющие результаты: ЧОО достигала 50% при максимальной переносимой дозе, 53% в комбинации с ингибиторами контрольных точек и 46% у пациентов с метастазами в печени.

Другим конъюгатом моноклональных антител, продемонстрировавшим многообещающие результаты в исследовании I фазы, является энфортумаб ведотин. Препарат воздействует на китин-4 — высокоэкспрессирующий белок при многих злокачественных новообразованиях, в т. ч. при уротелиальной карциноме [88]. Из 68 пациентов с ранее леченым метастатическим уротелиальным раком энфортумаб ведотин хорошо переносился, а уровень гиперфосфатемии III степени и выше был отмечен в 9% случаев. В исследовании показана выраженная противоопухолевая активность с ЧОО 40% для всего диапазона дозы (3 случая — с полным ответом). С перспективой получить одобрение FDA на применение препарата при метастатическом заболевании идет исследование II фазы (NCT03219333). Кроме того, недавно инициирован первый этап исследования (NCT03299545) сочетания энфортумаба ведотина с атезолизумабом или пембролизумабом.

Выводы

В последние годы начали развиваться новые стратегии лечения метастатического уротелиального рака, включающие традиционную химиотерапию, иммунотерапию и таргетное воздействие. С учетом множества недавно одобренных лекарственных агентов парадигма лечения продолжает меняться, при этом проводимые исследования направлены на то, чтобы наилучшим образом включить эти препараты в текущую хорошо налаженную систему терапии или в новые комбинации с другими методами лечения при разных стадиях заболевания. Учитывая отсутствие прогностических данных на лечебный ответ, продолжают исследования, направленные на разработку биомаркеров или молекулярных профилей, которые могут оптимизировать выбор лечения пациентов.

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018. 236 с. [Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2017 godu / pod red. Kaprina A. D., Starinskogo V. V., Petrovoj G. V., M.: MNI OI im. P. A. Gercena — filial FG BU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. 2018. 236 s. (in Russian)].
2. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2017 // *CA Cancer J Clin.* 2017. Vol. 67. P.7–30.
3. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines In Oncology: Bladder Cancer, Version 5 [Electronic resource] // URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed February 19, 2018.
4. Park J. C., Citrin D. E., Agarwal P. K. et al. Multimodal management of muscle-invasive bladder cancer // *Curr Probl Cancer.* 2014. 38. P.80–108.
5. American Cancer Society. Survival Rates for Bladder Cancer [Electronic resource] // URL: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Accessed February 19, 2018.
6. Sternberg C. N., Yagoda A., Scher H. I. et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium // *J Urol.* 1985. Vol. 133. P.403–407.

7. Logothetis C. J., Dexeus F. H., Finn L. et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors // *J Clin Oncol.* 1990. Vol. 8. P.1050–1055.
8. Von der Maase H., Hansen S. W., Roberts J. T. et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study // *J Clin Oncol.* 2000. Vol. 18. P.3068–3077.
9. Sternberg C. N., de Mulder P. H., Schornagel J. H. et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924 // *J Clin Oncol.* 2001. Vol. 19. P.2638–2646.
10. McConkey D. J., Choi W., Shen Y. et al. A prognostic gene expression signature in the molecular classification of chemotherapy-naïve urothelial cancer is predictive of clinical outcomes from neoadjuvant chemotherapy: a phase 2 trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with bevacizumab in urothelial cancer // *Eur Urol.* 2016. Vol. 69. P.855–862.
11. Plimack E. R., Hoffman-Censits J. H., Viterbo R. et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity // *J Clin Oncol.* 2014. Vol. 32. P.1895–1901.
12. Choueiri T. K., Jacobus S., Bellmunt J. et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates // *J Clin Oncol.* 2014. Vol. 32. P.1889–1894.
13. Bellmunt J., von der Maase H., Mead G. M. et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987 // *J Clin Oncol.* 2012. Vol. 30. P.1107–1113.
14. Plimack E. R., Hoffman-Censits J. H., Kutikov A. et al. Neoadjuvant dose-dense gemcitabine and cisplatin (DDGC) in patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Final results of a multicenter phase II study // *J Clin Oncol.* 2014. Vol. 32. 15s. (suppl; abstr 4513). doi:10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4513
15. Hussain M., Daignault S., Agarwal N. et al. A randomized phase 2 trial of gemcitabine/cisplatin with or without cetuximab in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer.* 2014. Vol. 120. P.2684–2693.
16. Hussain M., Petrylak D., Dunn R. et al. Trastuzumab (T), paclitaxel (P), carboplatin (C) and gemcitabine (G) in advanced HER2-positive urothelial carcinoma: results of a multi-center phase II NCI trial // *J Clin Oncol.* 2005. Vol. 23 (16_suppl). 379s. doi: 10.1200/jco.2005.23.16_suppl.4507
17. Siefker-Radtke A. O., Millikan R. E., Tu S.- M. et al. Phase III trial of fluorouracil, interferon alpha-2b, and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in metastatic or unresectable urothelial cancer // *J Clin Oncol.* 2002. Vol. 20. P.1361–1367.
18. Galsky M. D., Hahn N. M., Albany C. et al. Phase II trial of gemcitabine + cisplatin + ipilimumab in patients with metastatic urothelial cancer // *J Clin Oncol.* 2016. Vol. 34 (2 suppl). P.357–357.
19. Sonpavde G., Galsky M. D., Latini D. et al. Cisplatin-ineligible and chemotherapy-ineligible patients should be the focus of new drug development in patients with advanced bladder cancer // *Clin Genitourin Cancer.* 2014. Vol. 12. P.71–73.
20. Galsky M. D., Hahn N. M., Rosenberg J. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer «unfit» for cisplatin-based chemotherapy // *J Clin Oncol.* 2011. Vol. 29. P.2432–2438.
21. Bellmunt J., Guillem V., Paz-Ares L. et al. Spanish Oncology Genitourinary Group. Phase I–II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium // *J Clin Oncol.* 2000. Vol. 18. P.3247–3255.
22. Siefker-Radtke A., Dinney C., Shen Y. et al. A phase 2 clinical trial of sequential neoadjuvant chemotherapy with ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine followed by cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide, in locally advanced urothelial cancer // *Cancer.* 2013. Vol. 119. P.540–547.
23. Chen M., Kamat A. M., Huang M. et al. High-order interactions among genetic polymorphisms in nucleotide excision repair pathway genes and smoking in modulating bladder cancer risk // *Carcinogenesis.* 2007. Vol. 28. P.2160–2165.
24. Quintela-Fandino M., Hitt R., Medina P. P. et al. DNA-repair gene polymorphisms predict favorable clinical outcome among patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated with cisplatin-based induction chemotherapy // *J Clin Oncol.* 2006. Vol. 24. P.4333–4339.
25. Gurubhagavatula S., Liu G., Park S. et al. XPD and XRCC1 genetic polymorphisms are prognostic factors in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with platinum chemotherapy // *J Clin Oncol.* 2004. Vol. 22. P.2594–2601.
26. Van Allen E. M., Mouw K. W., Kim P. et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma // *Cancer Discov.* 2014. Vol. 4. P.1140–1153.
27. Groenendijk F. H., de Jong J., Fransen van de Putte E. et al. ERBB2 mutations characterize a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with excellent response to neoadjuvant chemotherapy // *Eur Urol.* 2016. Vol. 69. P.384–388.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>