

В поисках Атлантиды: предиктивные биомаркеры ответа на иммунотерапию

А.К. Носов, Н.Ф. Кротов, М.В. Беркут

Хирургическое отделение онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Мария Владимировна Беркут berkutv91@gmail.com

Появление и постоянное развитие терапии с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек (ICI) совершили революцию в истории лечения рака, в том числе уротелиальной карциномы. Ранний точный подбор мишени и адекватное лечение имеют решающее значение для прогноза заболевания и продолжительности общей выживаемости. Для преодоления этих ограничений активно используются 2 стратегии: идентификация прогностических биомаркеров для клинического ответа при ICI-терапии и пролонгированная комбинированная терапия. Биомаркеры могут позволить клиницистам практиковать подходы прецизионной медицины при назначении ICI-терапии (отбор пациентов на основе биомаркеров).

Наибольшее внимание в клинических испытаниях и обзорах уделяется экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках. Несмотря на то что случаи уротелиального рака с положительной экспрессией PD-L1 могут иметь потенциальную выгоду при назначении иммунотерапии, одного тестирования PD-L1 недостаточно для отбора пациентов при большинстве злокачественных новообразований. В данном обзоре мы обсуждаем статус тестирования PD-L1 и представляем новые данные о потенциальных предиктивных биомаркерах при назначении ICI-терапии: факторы противоопухолевого иммунитета, мутационную нагрузку и сигнатуры генов, микросателлитную нестабильность и молекулярные подтипы рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, биомаркер, PD-L1

Для цитирования: Носов А.К., Кротов Н.Ф., Беркут М.В. В поисках Атлантиды: предиктивные биомаркеры ответа на иммунотерапию. Онкоурология 2021;17(1):167–77. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-167-177.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-167-177



Atlantis exploration: predictive biomarkers to immunotherapy response

A.K. Nosov, N.F. Krotov, M.V. Berkut

Department of Oncourology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia

The emergence and continuous development of immune checkpoint inhibitors (ICIs) therapy brings a revolution in cancer therapy history including urothelial carcinoma. Early accurate targeting and adequate treatment are critical to patient prognosis and overall survival. To overcome these limitations, two strategies are actively being pursued: identification of predictive biomarkers for clinical response to ICIs and multi-pronged combination therapies. Biomarkers might allow clinicians to practice a precision medicine approach in ICIs (biomarker-based patient selection). The development of predictive biomarkers is needed to optimize patient benefit, minimize risk of toxicities, and guide combination approaches.

The greatest focus in clinical trials and reviews has been on tumor-cell PD-L1 expression. Although PD-L1 positivity enriches for populations with clinical benefit, PD-L1 testing alone is insufficient for patient selection in most malignancies. In this review, we discuss the status of PD-L1 testing and explore emerging data on new biomarker strategies with tumor-infiltrating lymphocytes, mutational burden, immune gene signatures, microsatellite instability and molecular subtypes.

Key words: bladder cancer, immunotherapy, check-point inhibitors, biomarker, PD-L1

For citation: Nosov A.K., Krotov N.F., Berkut M.V. Atlantis exploration: predictive biomarkers to immunotherapy response. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):167–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-167-177.

Введение

Уротелиальная карцинома мочевого пузыря и верхних мочевыводящих путей — серьезная социально-экономическая проблема: ежегодно в мире регистрируют более 430 тыс. новых случаев заболевания,

а уровень смертности достигает 170 тыс. случаев в год [1]. До 25 % впервые выявленных случаев рака мочевого пузыря (РМП) составляет мышечно-инвазивная форма заболевания (МИРМП) и 4 % случаев — метастатическая. Рак верхних мочевыводящих путей

на момент постановки диагноза характеризуется более агрессивным течением: 50–60 % пациентов имеют стадию \geq T2 с выходом за пределы органа и 25 % пациентов – метастатическое поражение [2]. Основной причиной низкого уровня опухолевоспецифической выживаемости остается распространенная форма уротелиальной карциномы, для которой до недавнего времени существовало лишь несколько вариантов химиотерапевтического лечения.

На протяжении последних 5 десятилетий основой системного лечения уротелиальной карциномы была платиносодержащая химиотерапия. Выявленная высокая мутагенная активность уротелиальной карциномы стала патогенетическим обоснованием ожидаемой эффективности современных онкоиммунологических препаратов. Результаты последующих исследований подтвердили их эффективность, продемонстрировав устойчивый ответ на терапию у ряда больных. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) 18 мая 2016 г. для лечения больных уротелиальным раком было одо-

брено первое средство в классе ингибиторов PD-1/PD-L1 – атезолизумаб [3]. Одномоментное появление специального диагностического теста Ventana PD-L1 (SP142), позволяющего определить уровень экспрессии PD-L1 у таких больных и идентифицировать тех пациентов, кому терапия атезолизумабом более эффективна, предвосхитило эпоху персонифицированной медицины уротелиальной карциномы [4].

Накопленный в настоящее время опыт применения этих препаратов позволяет сделать несколько важных выводов. Далеко не у всех больных уротелиальной карциномой достигается объективный ответ, который стал основным критерием эффективности противоопухолевого лечения, при этом выживаемость больных напрямую зависит от этого эффекта. Достигнутый на фоне современной иммунотерапии регресс опухоли сохраняется на протяжении длительного времени в отличие от более частых, но менее продолжительных эффектов от химиотерапии. Появление в 2016 г. ингибиторов иммунных контрольных точек (immune checkpoint inhibitors, ICI) (см. таблицу) и разработка

Одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США ингибиторы иммунных контрольных точек для лечения уротелиальной карциномы

Immune checkpoint inhibitors approved by the U.S. Food and Drug Administration for the treatment of urothelial carcinoma

Препарат Drug	Рандомизированное контролируемое исследование Randomized controlled trial	Мишень Target	Число пациентов Number of patients	Доза Dose	Фаза Phase	Частота общего ответа, % Overall response rate, %	Частота полного ответа, % Complete response rate, %	Общая выживаемость, мес Overall survival, months	Частота нежелательных явлений III–IV степени тяжести, % Frequency of grade III–IV adverse events, %
2-я линия лечения (платинорефрактерные случаи) Second-line treatment (platinum refractory cases)									
Атезолизумаб Atezolizumab	IMvigor210 Cohort 2 [3]	PD-L1	310	1200 мг, 3W 1200 mg, 3W	II	18,0	6,0	7,9	16,0
Пембролизумаб Pembrolizumab	KEYNOTE-045 [5]	PD-1	521	200 мг, 3W 200 mg, 3W	III	21,1	6,0	10,1	16,5
Ниволумаб Nivolumab	CheckMate-275 [6]	PD-1	265	3 мг/кг, 2W 3 mg/kg, 2W	II	20,7	2,3	8,6	24,8
Дурвалумаб* Durvalumab*	NCT01693562 [7]	PD-L1	191	10 мг/кг, 2W 10 mg/kg, 2W	I/II	17,8	3,7	18,2	6,8
Авелумаб* Avelumab*	NCT01772004 [8]	PD-L1	249	10 мг/кг, 2W 10 mg/kg, 2W	Ib	17,0	6,0	6,5	8,0
1-я линия лечения (случаи, не подходящие для платиносодержащей терапии) First-line treatment (platinum-ineligible cases)									
Атезолизумаб Atezolizumab	IMvigor210 Cohort 1 [9]	PD-L1	119	1200 мг, 3W 1200 mg, 3W	II	24,0	8,0	16,3	16,0
Пембролизумаб Pembrolizumab	KEYNOTE-052 [10]	PD-1	370	200 мг, 3W 200 mg, 3W	II	29,0	9,0	11,3	21,0

* Не зарегистрированы на территории России.

* Not approved in Russia.

новых таргетных агентов (эрдафитиниб, энфортумаб ведотин) изменили тактику лечения распространенного (сT4bN1–3, сT2–4N2–3) и метастатического уротелиального рака. Экономичное применение быстро расширяющегося терапевтического арсенала может быть дополнительно оптимизировано за счет выявления надежных предиктивных биомаркеров, которые используются для прогнозирования онкологических результатов и отбора пациентов [11].

В настоящем обзоре мы обобщили примеры достижений в терапии распространенной уротелиальной карциномы, молекулярные характеристики опухоли мочевого пузыря, а также последнюю информацию о быстро расширяющейся сфере биомаркеров ответа на проводимое лечение, обозначив потенциальные проблемы и возможности.

От цисплатина до эрдафитиниба

Системная платиносодержащая химиотерапия в комбинации с локальным воздействием при МИРМП сыграла ключевую роль в снижении частоты отдаленного метастазирования. Первоначальное использование цисплатина в рамках неoadъювантного подхода основано на работах 1970-х и 1980-х годов, когда была выявлена активность препарата в отношении метастатического РМП. В наши дни в 1-й линии лечения актуальными и приоритетными остаются схемы GP (гемцитабин + цисплатин) и ddMVAC (высокодозная интенсивная схема, включающая метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин) [12, 13]. Непосредственно в качестве неoadъювантной химиотерапии (НХТ) цисплатин был использован в комбинации с MVAC H.I. Scher и соавт. при лечении 50 пациентов с МИРМП [14]. Среди пациентов, подвергнутых радикальной цистэктомии ($n = 30$), частота полного патологического ответа составила 33 %, в 17 % случаев отмечено снижение патоморфологической стадии заболевания (<рT2N0). Именно феномен снижения стадии заболевания на фоне НХТ коррелировал с увеличением показателей выживаемости в регрессионном анализе. Так появился первый биомаркер ответа на проводимую системную терапию – патоморфологический ответ распространенного РМП, определяемый как отсутствие остаточного инвазивного компонента опухоли при окраске гематоксилином и эозином, который стал критерием эффективности проводимого лечения на ближайшие 30 лет.

В последующих работах было оценено значение НХТ для показателей онкологической выживаемости. В одной из крупных работ VA0630894 сочетанное применение цисплатина, метотрексата и винбластина у 976 пациентов с МИРМП сT2–4aN0M0 перед радикальной цистэктомией или лучевой терапией увеличило показатели 10-летней общей выживаемости (ОВ) с 30 до 36 % (отношение рисков (ОР) 0,84; 95 % дове-

рительный интервал (ДИ) 0,72–0,99; $p = 0,037$) [15]. В аналогичном рандомизированном исследовании SWOG-8710 проведение 3 циклов НХТ по схеме MVAC перед радикальной цистэктомией в сравнении только с радикальной цистэктомией у 317 пациентов оказало влияние не только на опухолевоспецифическую выживаемость (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,41–0,82; $p = 0,002$), но и привело к улучшению показателей 5-летней ОВ с 45 до 57 % (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,57–1,00; $p = 0,06$) [16]. Т.А. Splinter и соавт. в 1992 г. при ретроспективном анализе результатов комбинированного лечения 147 пациентов установили крайне высокий уровень полного патологического ответа – 41,5 % (pT0, pTis, pTa или pT1). При этом 5-летняя ОВ среди пациентов, достигших патологического ответа (<рT2), составила 75 % против 20 % при стадии заболевания \geq рT2 [17]. В крупном метаанализе 2005 г., включившем 11 исследований и более 3000 пациентов, также установлено, что применение НХТ способствует увеличению показателей 5-летней ОВ на 5 % и снижает риск смерти от прогрессирования РМП на 14 % (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,77–0,95; $p = 0,003$) [18]. Таким образом, цисплатин в качестве НХТ остается препаратом выбора, входящим в стандартные схемы лечения пациентов с МИРМП, подходящих для платиносодержащей терапии.

Однако успешные случаи полного патологического ответа выявляли среди разнородной группы пациентов, что долгое время не давало возможность предсказать ответ среди всех случаев МИРМП. За последние 10 лет благодаря методике секвенирования нового поколения установлено, что цисплатин образует перекрестные связи ДНК, препятствующие репликации ДНК, транскрипции генов. При этом опухоли с нарушением механизмов репарации ДНК становятся более уязвимы при введении цитостатиков [19, 20]. Так, E.M. van Allen и соавт. при сравнении результатов НХТ обнаружили присутствие гена *ERCC2* (ген эксцизионной репарации нуклеотидов) в подгруппе пациентов с высоким противоопухолевым ответом на терапию цисплатином ($p < 0,001$) [21]. E.R. Plimack и соавт. в 2015 г. установили, что наличие изменений по крайней мере в 1 из 3 генов репарации ДНК – *ATM*, *RBI*, *FANCC* – может быть предиктором ответа на НХТ [22]. При сравнении результатов лечения с использованием схем ddMVAC и GP число пациентов, имеющих ответ на терапию, достигало 87 % против 0 % в случае наличия дефекта в этих генах ($p < 0,001$). Следует отметить, что данное исследование не включало ген *ERCC2* в панель секвенирования и при повторном анализе присутствие гена *ERCC2* в 40 % случаев обуславливало изменения в генах репарации ДНК (40 % против 7 %; $p = 0,01$). Однако ни в одном исследовании не проводился анализ корреляции выявленных генетических нарушений с уровнем полного патологического ответа. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для выяснения прогностической ценности данного гена.

Параллельно исследованиям значимости генов репарации ДНК, связанных с уровнем ответа на проводимую НХТ, оценка экспрессии матричной РНК на основе цельных геномных данных из Атласа ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA) показала, что РМП можно группировать по молекулярным подтипам, которые отличны друг от друга по клиническому поведению и ответу на проводимое лечение. Первоначальный интегрированный геномный анализ 131 случая МИРМП обнаружил 302 мутации и выделил 2 основных подтипа рака: люминальный (I, II кластеры) и базальный (III, IV кластеры). В последствии был выделен еще один подтип – р53-подобный [23, 24].

Люминальный подтип РМП содержал гены, сходные с высокодифференцированным протоковым раком молочной железы, такие как *FOXA1*, *GATA3* и *PPAR γ* ($p < 0,0001$), и имел схожие морфологические признаки с папиллярной опухолью, частые мутации *FGFR3* ($p = 0,0007$), низкую ассоциацию с опухолью *in situ* [25]. Эти данные дают возможность предположить, что люминальный подтип развивается из немышечно-инвазивного папиллярного РМП, хорошо отвечает на НХТ, поэтому сочетанное использование ИС1 может быть рассмотрено для максимальной эффективности лекарственной терапии.

Для базального подтипа РМП характерна экспрессия паттернов низкодифференцированных стволовых и мезенхимальных клеток, которые могут иметь признаки плоскоклеточного и/или саркоматоидного варианта опухоли. Как правило, базальные опухоли ассоциированы с короткой опухолевоспецифической выживаемостью и ОВ, характеризуются агрессивным поведением и инвазивным типом роста, сопровождаются высокой частотой отдаленных метастазов при первичной постановке диагноза [24]. По мнению Н.В. Grossman и соавт., W. Choi и соавт., раннее агрессивное лечение базального подтипа РМП с помощью НХТ дает наилучшие шансы на увеличение выживаемости таких пациентов. Потенциальный успех могут иметь модуляторы Т-клеточного иммунитета (т.е. анти-CTLA4-терапия), таргетные препараты для EGFR, NF- κ B, HIF-1 α /VEGF и/или STAT-3 [23, 26].

Отдельно выделяют 3-й подтип РМП, ассоциированный с рефрактерными к проводимой НХТ случаями, – люминально-инфильтрирующий, или р53-подобный, содержащий лимфоцитарные инфильтраты в опухолевом микроокружении и экспрессирующий высокий уровень генов гладких мышц и миофибробластов [23]. В мультицентровом исследовании J.E. Rosenberg и соавт. впервые показали корреляцию объективного ответа с подтипом TCGA на фоне терапии ИС1, а также значимость уровня мутационной нагрузки в опухоли как нового биомаркера ответа на проводимое лечение при распространенном РМП (сT4bN1–3, сT1–4N2–3 или сT1–4N1–3M1). В рамках данного исследования

II фазы пациенты получали атезолизумаб в дозе 1200 мг внутривенно каждые 3 нед до прогрессирования заболевания. Экспрессия PD-L1 определялась в инфильтрирующих иммунных клетках (infiltrating immune cell, IC) опухолевого микроокружения по процентному содержанию PD-L1-положительных иммунных клеток: IC0 (<1 %), IC1 (≥ 1 %, но <5 %) и IC2/3 (≥ 5 %). После стратификации пациентов по молекулярным подтипам TCGA экспрессия PD-L1 (≥ 5 %) более выражена при р53-подобном подтипе РМП, а уровень объективного ответа у таких пациентов достигал 34 % ($p = 0,0017$) [3]. Таким образом, еще одним предиктором ответа на терапию ИС1 может стать определение молекулярного подтипа опухоли.

Введение в клиническую практику ИС1 позволило улучшить прогноз пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций. Разработка метода лечения опухолей, основанного на применении моноклональных антител – ИС1, стала существенным прорывом в противоопухолевой терапии в том числе распространенного уротелиального рака. Одобренные FDA PD-1-/PD-L1-ингибиторы произвели революцию в 1-й линии лечения пациентов, не подходящих для платиносодержащей химиотерапии, и во 2-й линии лечения метастатического уротелиального рака после платиносодержащей химиотерапии. Вместе с этим выявление пациентов, склонных к ответу на проводимую терапию ИС1, остается главной проблемой иммуноонкологии, а поиск идеальных биомаркеров ответа является труднодостижимым ввиду сложного взаимодействия между иммунной системой и опухолевыми факторами (опухольпрезентирующие клетки, опухолевое микроокружение, периферический кровоток).

С 2016 по 2019 г. одобрено 9 препаратов для лечения распространенного уротелиального рака (рис. 1). Атезолизумаб, ниволумаб, авелумаб, дурвалумаб и пембролизумаб были одобрены для случаев прогрессирования заболевания на фоне платиносодержащей химиотерапии (прогрессирование на фоне 1-й линии) и в течение 12 мес после НХТ или адъювантной системной химиотерапии. Атезолизумаб и пембролизумаб одобрены в 1-й линии лечения пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1, не подходящих для цисплатинсодержащей терапии. Высокая экспрессия PD-L1 определяется как ≥ 10 (combined positive score, CPS) для назначения пембролизумаба или ≥ 5 % для назначения атезолизумаба. Эрдафитиниб, пероральный низкомолекулярный ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), был одобрен для лечения больных с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком и мутациями гена *FGFR3* или *FGFR2*, которые не имели ответа на платиносодержащую (неадъювантную или адъювантную) химиотерапию. В конце 2019 г. FDA одобрило энфортумаб ведотин (исследование II фазы EV-201) для лечения больных

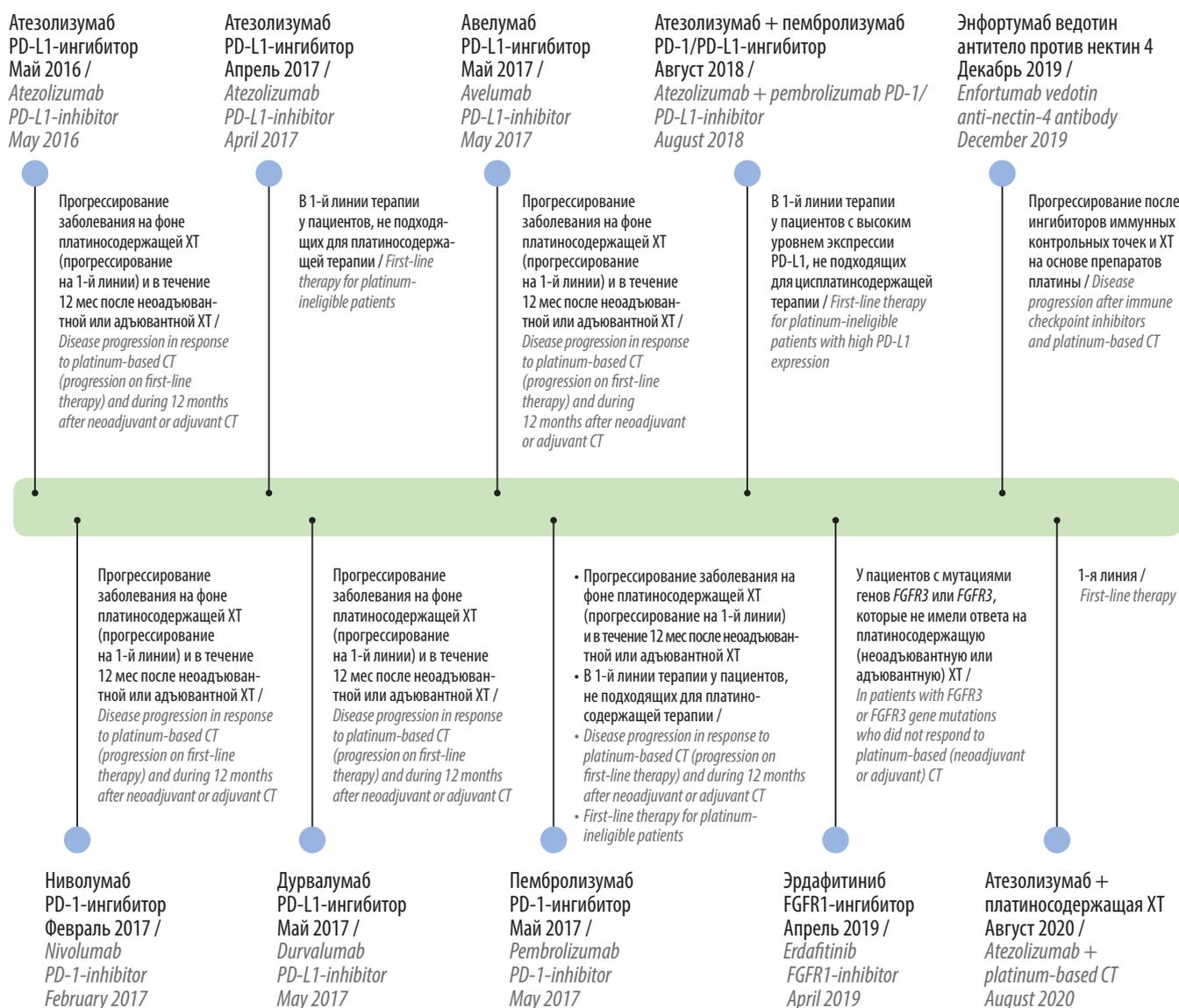


Рис. 1. Схема появления препаратов для иммуно- и таргетной терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. ХТ – химиотерапия (адаптировано из [27] с разрешения авторов)

Fig. 1. Emergence of immunotherapy drugs and targeted therapy drugs for muscle-invasive bladder cancer. CT – chemotherapy (adapted from [27] with permission of the authors)

местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, получавших ранее ИС1 и химиотерапию на основе препаратов платины.

Оценка экспрессии белка PD-L1

Информация о мембранном белке PD-1 и его лигандах, играющих важную роль в дифференцировке иммунных клеток, еще 10 лет назад вызывала недоумение среди практикующих врачей, сегодня знания об уровне экспрессии данного белка становятся обязательными при назначении терапии ИС1 [26]. PD-L1 – один из лигандов белка PD-1, способствующий отрицательной регуляции иммунной системы посредством

предотвращения активации Т-лимфоцитов, снижает клеточную аутоиммунность и повышает аутоотолерантность. При уротелиальном раке от 20 до 30 % образцов опухоли экспрессируют PD-L1, что часто ассоциировано с повышением патологической стадии РМП и смертности от всех причин ввиду того, что высокий уровень экспрессии PD-L1 также может указывать на более агрессивное течение заболевания [27, 28].

В первых исследованиях II и III фазы по лечению распространенного уротелиального рака оценивали конечные точки, связанные с экспрессией PD-L1. Однако типы тестов для определения уровня экспрессии PD-L1 и исходные клинические данные значительно

различались между собой, что подчеркивает трудности использования PD-L1 в качестве изолированного биомаркера. Данные в работах варьировали от сильно выраженной корреляции с уровнем объективного ответа в исследовании MEDI4736 (дурвалумаб) [29] до отсутствия какой-либо связи в исследованиях IMvigor Cohort 2 (атезолизумаб во 2-й линии) [3], KEYNOTE-045 (пембролизумаб) [5] и CheckMate-275 (ниволумаб) [6]. По мнению исследователей, одной из возможных причин этих расхождений является использование различных тест-систем для оценки экспрессии PD-L1 [27].

Первый тест, который используется на практике, основан на определении количества окрашенных PD-L1 клеток (опухолевых и лимфоидных) по отношению к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженного на 100, и называется combined positive score (CPS). Для данного теста используется закрытый набор для фармакодиагностики PD-L1 IHC 22C3 PharmDx (Dako Inc., Дания). При втором способе оценки PD-L1-положительного статуса опухоли определяется наличие 5 % и более окрашенных иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, с помощью моноклональных антител SP142 (Ventana). По мнению Л.Э. Завалишина и соавт., сравнивших вероятность согласия между 2 тестами в случае отрицательной и положительной экспрессии, рекомендации производителей диагностических тестов проведены в основном для немелкоклеточного рака легкого, для уротелиального рака такие исследования немногочисленны либо проведены на ограниченных выборках. Одновременно не все отечественные патологоанатомические лаборатории имеют в наличии платформы для *in vitro* диагностики PD-L1-статуса опухоли, что усложняет процесс отбора пациентов для иммунотерапии уротелиального рака [30].

Тем не менее по результатам исследований терапия ИСІ стала стандартом при платинорезистентном уротелиальном раке и в 1-й линии у пациентов с высокой экспрессией PD-L1, не подходящих для платиносодержащей терапии [31]. По результатам исследования KEYNOTE-057, пембролизумаб был также одобрен для лечения карциномы *in situ*, РМП, рефрактерного к бацилле Кальмета–Герена, а также для пациентов, не подходящих или не желающих подвергнуться радикальной цистэктомии [32]. Однако частота объективного ответа при назначении терапии ИСІ в среднем колеблется от 20 до 23 %, что указывает на то, что значительная часть пациентов не получают пользы от иммунотерапии в монорежиме [32].

Общепринято, частота ответа на терапию ИСІ связана с высокой экспрессией PD-L1 в опухолевой ткани в условиях резистентности к платине, но ответы на проводимое лечение не ограничиваются повышенной экспрессией PD-L1 [32]. Так, в исследованиях II фазы по эффективности пембролизумаба или атезолизумаба у пациентов,

не подходящих для платиносодержащей терапии, было показано наличие объективного ответа на проводимую терапию при любом типе экспрессии PD-L1. Промежуточный анализ исследования III фазы KEYNOTE-361 выявил снижение показателей ОВ при назначении пембролизумаба в монорежиме у пациентов с низкой экспрессией PD-L1 [33]. Однако в исследовании IMvigor130, несмотря на то, что наибольшее влияние на ОВ установлено в подгруппе пациентов с PD-L1 IC2/3, при проведении монотерапии атезолизумабом получены сопоставимые показатели ОВ с группой GP для пациентов с низкой экспрессией PD-L1 IC0/1 [3, 34, 35].

Очевидно, оценка связи экспрессии PD-L1 с клиническими результатами крайне осложняется различиями в использованных тест-системах и методах подсчета экспрессии белка.

При рандомизации пациентов в IMvigor130 на 3 группы (атезолизумаб + GP, атезолизумаб в монорежиме, плацебо + GP) исследователи предполагали незначительное влияние уровня экспрессии PD-L1 на показатели ОВ в группах. Однако при первом промежуточном анализе было отмечено увеличение ОВ в группе монотерапии атезолизумабом, которое связано с повышенной экспрессией (IC2/3) PD-L1 (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,36–0,96; *log-rank* $p = 0,015$) (рис. 2) [34, 35]. В аналогичном исследовании III фазы DANUBE, представленном на конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (European Society of Medical Oncology, ESMO) в 2020 г., не выявлено улучшений показателей выживаемости при монотерапии дурвалумабом в популяции пациентов с высоким уровнем PD-L1 (60 % пациентов во всех группах имели высокий статус PD-L1) по сравнению с группой больных, получающих только химиотерапию (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,71–1,11; $p = 0,3039$) [36]. Появление подобных отрицательных результатов исследований эффективности ИСІ при высокой экспрессии PD-L1 требует более продолжительного наблюдения за пациентами, а также демонстрирует ограниченность изолированного применения экспрессии PD-L1 как предиктора ответа на проводимое лечение.

Мутационная нагрузка

Мутационная нагрузка – новый биомаркер чувствительности опухоли к иммунотерапии, обусловленный способностью генома опухоли накапливать соматические мутации, которые образуются со временем и отличаются от зародышевых мутаций ДНК. Высокий уровень мутационной нагрузки предполагает биосинтез большого количества мутантных белков, неоантигенов, которые, в свою очередь, дополнительно активируют иммунную систему и провоцируют противоопухолевый ответ. Уротелиальный рак занимает 3-е место по уровню соматических мутаций после рака легкого и меланомы.

В ретроспективном анализе A.N. Rizvi и соавт. из Мемориального онкологического центра им. Слоуна–

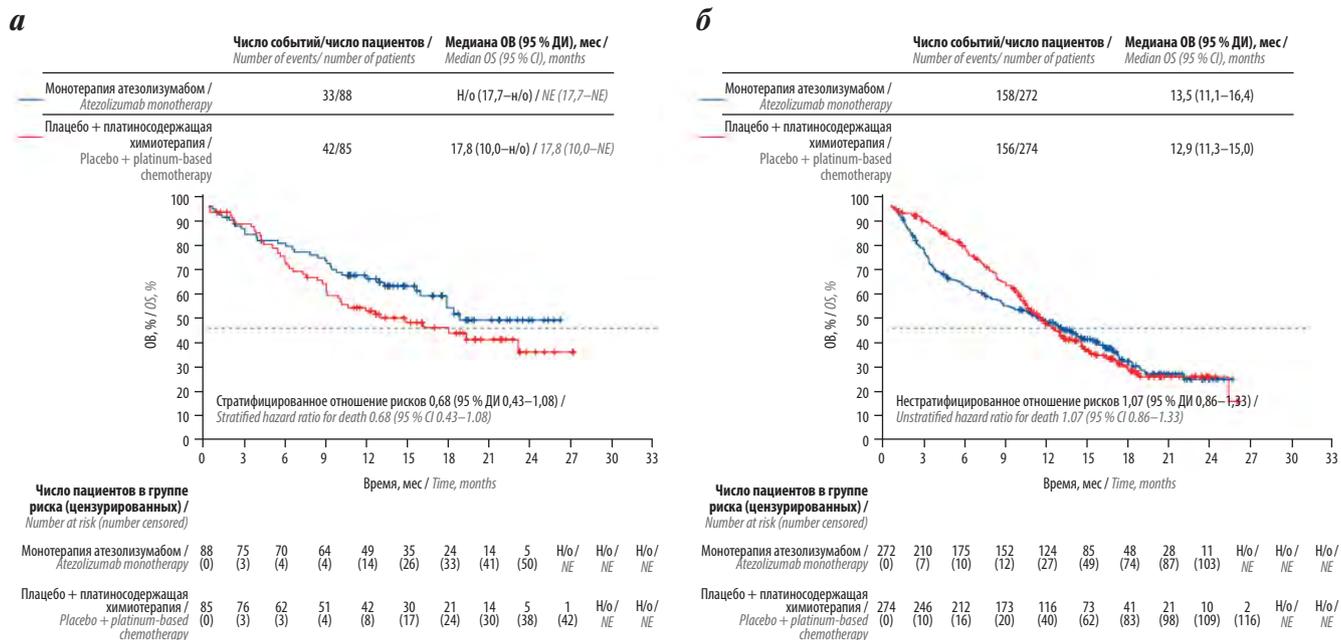


Рис. 2. Промежуточный анализ общей выживаемости (ОВ) (группа монотерапии атезолизумабом против группы плацебо + платиносодержащая химиотерапия) в зависимости от экспрессии PD-L1: а – IC0/1; б – IC2/3. Медиана периода последующего наблюдения в отношении выживаемости 11,8 мес (все пациенты). ДИ – доверительный интервал; н/о – не оценено (воспроизведено из [34])

Fig. 2. Interim analysis of overall survival (OS) (atezolizumab group versus placebo + platinum-containing chemotherapy group) depending on PD-L1 expression: а – IC0/1; б – IC2/3. Median follow-up survival equals 11.8 months (all patients). CI – confidence interval; NE – not estimate (reproduced from [34])

Кеттеринга (MSKCC) доказано, что мутационная нагрузка обладает потенциально большим прогностическим значением при определении ответа на терапию ICI по сравнению только с клиническими данными или степенью окрашивания образцов на PD-L1-рецепторы [37]. М. Yatchoan и соавт. выявили значимый коэффициент корреляции ($R = 0,74$; $p < 0,001$) уровня объективного ответа на проводимую терапию с мутационной нагрузкой, объяснив это тем, что до 55 % различий в объективном ответе между типами опухолей обусловлены разным уровнем мутационной нагрузки. Позже этой же группой исследователей была предложена экспериментальная формула линейного расчета для прогнозирования скорости ответа на основе кодирования соматических мутаций [38].

Значимость мутационной нагрузки для уротелиального рака также была изучена в клинических исследованиях IMvigor210, CheckMate-275 и IMvigor130. В исследовании IMvigor210 при анализе 119 образцов опухолей высокий уровень мутационной нагрузки был ассоциирован с более продолжительной ОВ, при этом он не зависел от молекулярного подтипа опухоли или уровня экспрессии PD-L1 [3]. Оценка мутационной нагрузки 139 образцов МИРМП в исследовании CheckMate-275 также выявила значительную корреляцию высокого уровня мутационной нагрузки с более высокой частотой объективного ответа ($p = 0,0006$), выживаемостью без прогрессирования ($p = 0,0001$) и ОВ

($p = 0,003$) при сравнительном анализе с клиническими данными пациентов и PD-L1-статусом опухоли [6]. Обновленные данные по валидации мутационной нагрузки были представлены в 2020 г. в рандомизированном клиническом исследовании IMvigor310 (атезолизумаб в сравнении с химиотерапией) [34, 35].

В 1990-х годах в ряде работ установлено, что результатом появления соматических мутаций в геноме опухолевой ткани становится экспрессия белков, специфичных только для самой опухоли и отсутствующих в нормальных тканях. Эти белки стали называть неоантигенами. Неоантигены провоцируют иммунный ответ против самой опухоли из-за отсутствия толерантности к ним, в результате чего происходит дополнительное привлечение Т-клеток в опухолевое микроокружение. Одной из таких специфичных для РМП является мутационная сигнатура АРОВЕС, которая коррелирует с иммунным ответом за счет повышенной экспрессии неоантигенов и притока в опухолевое микроокружение Т-лимфоцитов CD8⁺ [39].

В исследовании IMvigor130 по оценке эффективности комбинированной схемы лечения (атезолизумаб + GP) ДНК-секвенирование более 1000 образцов опухоли РМП показало, что высокий уровень мутационной нагрузки (>10 мутаций/мегабайт) ассоциирован с наличием мутационной сигнатуры АРОВЕС. У пациентов с распространенным РМП, получивших терапию атезолизумабом в монорежиме или в комбинации

с химиотерапией, сочетание высокого уровня мутационной нагрузки и мутационной сигнатуры APOBEC было связано со значимым увеличением ОВ по сравнению с группой плацебо + GP. Так, в группе комбинированного лечения (атезолизумаб + GP) и наличием мутационной сигнатуры APOBEC показатель ОВ достиг 23,6 мес против 12,6 мес в группе плацебо + GP (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,26–0,84; *log-rank p* = 0,08). Несколько меньшие различия выявлены в пользу монотерапии атезолизумабом при анализе ОВ в зависимости от наличия мутационной сигнатуры APOBEC: 15,6 мес против 12,6 мес (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,23–0,78; *log-rank p* = 0,01). В то же время, если использовать сочетано определение PD-L1-статуса и мутационной нагрузки, то почти у 15 % пациентов группы монотерапии атезолизумабом (*n* = 47) с PD-L1 более 5 % и высоким уровнем мутационной нагрузки ОВ вовсе не достигнута (ОР 0,22; 95 % ДИ 0,08–0,63, *log-rank p* = 0,009) [34]. В данном исследовании было продемонстрировано применение мутационной нагрузки как предиктивного биомаркера ответа на терапию ICI. Однако перед широким внедрением мутационной нагрузки остается много нерешенных вопросов, касающихся определения ее порогового значения, вариабельности применяемых методов и тестов для оценки уровня мутационной нагрузки опухоли, а также необходимости проспективной оценки категориальных, порядковых или непрерывных переменных.

Микросателлитная нестабильность

В первоначальных исследованиях у пациентов с колоректальным раком предполагался минимальный ответ на анти-PD-1-/PD-L1-терапию. Тем не менее опухоли с установленным высоким уровнем микросателлитной нестабильности имели сочетание с высокой экспрессией PD-1/PD-L1 и демонстрировали продолжительный ответ на терапию ICI. Считается, что генетическая изменчивость опухолей обусловлена мутациями в генах репарации ошибочно спаренных нуклеотидов, благодаря чему микросателлитную нестабильность стали использовать как еще один биомаркер ответа на проводимую иммунотерапию [40].

Позже многочисленные биологические исследования привели к открытию, что большая часть опухолей с высоким уровнем мутационной нагрузки также имеет признаки микросателлитной нестабильности [41]. В 2016 г. на конгрессе ESMO были представлены результаты анализа секвенирования генома более 40 тыс. образцов опухолей, среди которых до 85 % случаев высокого уровня микросателлитной нестабильности сочетано имели высокий уровень мутационной нагрузки. Такая корреляция привела к тому, что в 2017 г. FDA одобрило препарат пембролизумаб для противоопухолевого лечения не на основании типа опухоли и ее локализации, а для типов опухолей с высоким уровнем

микросателлитной нестабильности или с нарушениями в системе репарации ДНК. Определение показаний препарата было основано на проценте пациентов с полным или частичным уменьшением опухоли (частота общего ответа) и длительности ответа. Среди 149 пациентов, получивших пембролизумаб, у трети больных наблюдался полный или частичный ответ на лечение и у 78 % больных этой группы эффект длился в течение 6 мес и более [42].

Факторы противоопухолевого иммунитета

Выявление детерминанты ответа и резистентности к ICI – основное требование для современных исследований по улучшению результатов лечения распространенного уротелиального рака. Активность Т-клеток может играть важную роль не только для прогнозирования эффективности терапии, но и для понимания механизмов резистентности опухоли. Как уже ранее было отмечено, активность Т-клеток может играть важную роль в прогнозировании эффективности ICI. Так, в работе А.С. Huang и соавт. сообщалось, что у пациентов с меланомой более быстрый клинический ответ на проводимую терапию ICI коррелировал с привлечением Т-клеток CD8⁺ в опухоль через 3 нед от момента начала лечения [43].

В исследовании 2019 г. ABACUS (2 введения атезолизумаба в неoadьювантном режиме перед цистэктомией) продемонстрировано достижение объективного ответа в 31 % случаев, который четко коррелировал с инфильтрацией опухоли Т-лимфоцитами CD8⁺, тогда как экспрессия PD-L1, мутационная нагрузка и дефекты в генах репарации ДНК не были связаны с патологическим ответом [44]. Морфологически ответ на 2 введения атезолизумаба характеризовался полным отсутствием опухолевых клеток и наличием участков некроза, окруженных Т-лимфоцитами CD8⁺. Определяя уровень плотности инфильтрации Т-лимфоцитами CD8⁺ (на мм³ опухолевого ложа), исследователи смогли сопоставить одногодичную выживаемость без прогрессирования для PD-L1 и CD8⁺: 75 (53–87) % против 85 (67–94) %.

В крупном исследовании II фазы IMvigor210 по эффективности атезолизумаба у пациентов с распространенным уротелиальным раком, в том числе после прогрессирования на фоне терапии предыдущих линий, отмечено, что ответ на лечение (полный или частичный) был значимо более связан с фенотипом Т-клеток CD8⁺, чем с мутационной нагрузкой: полный регресс против стабилизации (*p* = 0,0668), полный регресс против частичного регресса опухоли (*p* = 0,0003) [3]. Отсутствие ответа было связано с мутацией фактора передачи сигналов – трансформирующего фактора роста β (TGF-β) в фибробластах, что способствовало, наоборот, миграции Т-клеток CD8⁺ из паренхимы опухоли в перитуморальную строму, богатую фибробластами и коллагеном. Используя мышиную модель, которая воспроизводит этот фенотип опухоли,

исследователи обнаружили, что введение блокирующего TGF- β -антитела вместе с анти-PD-L1 снижает передачу сигналов TGF- β в стромальных клетках, способствует проникновению Т-клеток в центр опухоли и в конечном итоге стимулирует сильный противоопухолевый иммунитет и регресс опухоли [45]. Аналогичные результаты удалось установить в исследовании IMvigor130, в котором наличие мутации TGF- β также было связано с ухудшением показателей ОБ при монотерапии атезолизумабом и мутация TGF- β еще раз продемонстрировала себя как предиктор иммунорезистентности опухоли: ОБ в группе монотерапии атезолизумабом (и мутация TGF- β) составила 7,7 мес, в группе атезолизумаба + GP – 14,3 мес, в группе плацебо + GP – 13,1 мес (ОР 1,92; 95 % ДИ 1,24–2,99; $p = 0,018$). Таким образом, подтверждается гипотеза, что комбинированное использование биомаркеров может помочь предсказать, какие пациенты с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком получают больший эффект от проводимой терапии ICI [34].

В целом IMvigor130 стало первым крупным исследованием, демонстрирующим перспективное направление по персонализации медицины и подбору ICI в зависимости от выявленного типа нескольких предиктивных биомаркеров. Комбинация подходов ICI и платиносодержащей химиотерапии в исследовании IMvigor130 (атезолизумаб + GP) продемонстрировала значимо лучшие результаты комбинированной терапии по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с уротелиальным раком ($p = 0,007$) [34].

Добавление атезолизумаба к платиносодержащей химиотерапии ассоциировано со значительным увеличением выживаемости без прогрессирования, ОБ и почти вдвое (13 % vs 7 %) большей частотой полных ответов на фоне приемлемого профиля токсичности [35]. По мнению отечественного эксперта в онкоурологии Б.Я. Алексева, эффективность и безопасность комбинированной иммунохимиотерапии с препаратом атезолизумаба (IMvigor130) уже сейчас могут оказать значимое влияние не только на существующую практику лечения пациентов с местно-распространенным

и метастатическим уротелиальным раком, но и на переход к комплексному анализу предиктивных факторов ответа на проводимую терапию.

Заключение

Ежегодное появление с 2016 г. новых исследований по оценке эффективности иммунотерапии для уротелиального рака – рак мочевого пузыря или рак верхних мочевыводящих путей – спровоцировало спрос на идентификацию биомаркеров ответа на проводимую терапию. Для работы клинициста уже сегодня выделяют 5 типов биомаркеров:

- диагностические, определяющие наличие злокачественного образования;
- прогностические, выделяющие клинические характеристики пациентов, которые определяют продолжительность выживаемости;
- предиктивные, позволяющие выделять подгруппу среди пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от проводимого лечения;
- фармакодинамические, отслеживающие реакцию опухоли на лечение;
- суррогатные, которые служат промежуточной точкой при оценке продолжительности выживаемости.

Появление иммунотерапии подчеркнуло важность предиктивных биомаркеров при выборе оптимального лечения для каждого пациента.

Сегодня потенциальными предиктивными биомаркерами, которые связаны с ответом на проводимую иммунотерапию, можно считать экспрессию PD-L1, инфильтрацию Т-лимфоцитами CD8⁺, нарушения в генах репарации ДНК, опухолевую мутационную нагрузку, а также появление сигнатур экспрессии иммунных и стромальных генов. При изолированном использовании биомаркеров наиболее часто предпочтение отдается определению уровня экспрессии PD-L1. Однако замечена тенденция последних исследований по комбинированному анализу биомаркеров, которая выражается в оценке структуры иммунограммы опухоли и может иметь потенциальное значение для выбора иммунотерапии и персонализации лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.
2. Petros F.G. Epidemiology, clinical presentation, and evaluation of upper-tract urothelial carcinoma. *Transl Androl Urol* 2020;9(4):1794–8. DOI: 10.21037/tau.2019.11.22.
3. 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(10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
4. Powles T., Eder J.P., Fine G.D. et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515(7528):558–62. DOI: 10.1038/nature13904.
5. 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(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683.
6. 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(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.

7. 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(9):e172411. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2411.
8. 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(1):51–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30900-2.
9. 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(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2.
10. Vuky J., Balar A.V., Castellano D. et al. Long-term outcomes in KEYNOTE-052: phase II study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(23):2658–66. DOI: 10.1200/JCO.19.01213.
11. Yagoda A., Watson R.C., Gonzalez-Vitale J.C. et al. Cis-dichlorodiammineplatinum(II) in advanced bladder cancer. *Cancer Treat Rep* 1976;60(7):917–23.
12. Moore M.J., Winquist E.W., Murray N. et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2876–81. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.9.2876.
13. 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;32(18):1889–94. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4785.
14. Scher H.I., Yagoda A., Herr H.W. et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* 1988;139(3):470–4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)42495-5.
15. International Collaboration of Trialists; Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group); European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2171–7. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.3139.
16. Sternberg C.N. Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy of bladder cancer: Is there a role? *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 4):273–9. DOI: 10.1093/annonc/mdf670.
17. Splinter T.A., Scher H.I., Denis L. et al. The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. European Organization for Research on Treatment of Cancer – Genitourinary Group. *J Urol* 1992;147(3):606–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37318-4.
18. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):202–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.04.006.
19. Bouwman P., Jonkers J. The effects of deregulated DNA damage signalling on cancer chemotherapy response and resistance. *Nat Rev Cancer* 2012;12(9):587–98. DOI: 10.1038/nrc3342.
20. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(2):401–5. DOI: 10.1007/s10549-014-3100-x.
21. 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;4(10):1140–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0623.
22. Plimack E.R., Dunbrack R.L., Brennan T.A. et al. Defects in DNA repair genes predict response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2015;68(6):959–67. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.009.
23. 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(2):152–65. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.01.009.
24. Patel V.G., Oh W.K., Galsky M.D. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(5):404–23. DOI: 10.3322/caac.21631.
25. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490(7418):61–70. DOI: 10.1038/nature11412.
26. Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M. et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349(9):859–66. DOI: 10.1056/NEJMoa022148.
27. Aggen D.H., Drake C.G. Biomarkers for immunotherapy in bladder cancer: a moving target. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):94. DOI: 10.1186/s40425-017-0299-1.
28. Faraj S.F., Munari E., Guner G. et al. Assessment of tumoral PD-L1 expression and intratumoral CD8+ T cells in urothelial carcinoma. *Urology* 2015;85(3):703.e1–6. DOI: 10.1016/j.urology.2014.10.020.
29. 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;34:3119–25. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9761.
30. Завалишина Л.Э., Повилайтис П.Е., Раскин Г.А. и др. Оценка экспрессии PD-L1 у пациентов с уротелиальным раком, имеющих противопоказания к назначению препаратов платины. Злокачественные опухоли 2019;9(1):10–5. [Zavalishina L.E., Povilayte P.E., Raskin G.A. et al. Evaluation of PD-L1 expression in patients with urothelial cancer who have contraindications to the administration of platinum preparations. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2019;9(1):10–5. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-10-15.
31. Andreatos N., Iyer G., Grivas P. Emerging biomarkers in urothelial carcinoma: Challenges and opportunities. *Cancer Treat Res Commun* 2020;25:100179. DOI: 10.1016/j.ctarc.2020.100179.
32. Balar A.V., Kulkarni G.S., Uchio E.M. et al. KEYNOTE-057: phase II trial of Pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with high-risk (HR) nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette–Guérin (BCG). *J Clin Oncol* 2019;37. DOI: 10.1200/jco.2019.37.7_suppl.350.
33. Powles T., Loriot Y., Gschwend J.E. et al. KEYNOTE-361: phase 3 trial of pembrolizumab ± chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced urothelial cancer. *Eur Urol* 2018;17(2):e1147–8.
34. Galsky M.D., Arijia J.Á.A., Bamias A. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10236):1547–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0.
35. Алексеев Б.Я., Шевчук И.М. Новые возможности терапии распространен

- ного уротелиального рака: комбинация атезолизумаба с химиотерапией. Онкоурология 2020;16(2):104–17. [Aleksiev B.Ya., Shevchuk I.M. New treatment options for advanced urothelial cancer: a combination of atezolizumab with chemotherapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(2):104–17. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-104-117.
36. Powles T., van der Heijden M.S., Castellano D. et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab *versus* chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1574–88. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30541-6.
37. 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(6230):124–8. DOI: 10.1126/science.aaa1348.
38. Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med* 2017;377(25):2500–1. DOI: 10.1056/NEJMc1713444.
39. Rodriguez-Vida A., Lerner S.P., Bellmunt J. The Cancer Genome Atlas project in bladder cancer. *Cancer Treat Res* 2018;175:259–71. DOI: 10.1007/978-3-319-93339-9_12.
40. Chang L., Chang M., Chang H.M., Chang F. Microsatellite instability: a predictive biomarker for cancer immunotherapy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2018;26(2):e15–21. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000575.
41. Frampton G.M., Fabrizio D.A., Chalmers Z.R. et al. Assessment and comparison of tumor mutational burden and microsatellite instability status in >40,000 cancer genomes. *Ann Oncol* 2016;27:15–42. DOI: 10.1093/annonc/mdw363.01.
42. Pembrolizumab package insert. Available at: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf. Accessed 15 Jan 2018.
43. Huang A.C., Orlowski R.J., Xu X. et al. A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma. *Nat Med* 2019;25(3):454–61. DOI: 10.1038/s41591-019-0357-y.
44. Powles T., Kockx M., Rodriguez-Vida A. et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med* 2019;25(11):1706–14. DOI: 10.1038/s41591-019-0628-7.
45. Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D. et al. TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature* 2018;554(7693):544–8. DOI: 10.1038/nature25501.

Вклад авторов

А.К. Носов: сбор, анализ и интерпретация результатов исследований для обзора литературы;
Н.Ф. Кротов: разработка концепции работы;
М.В. Беркут: разработка концепции, написание текста работы.

Authors' contributions

A.K. Nosov: collection, analysis and interpretation of clinical researches for a literature review;
N.F. Krotov: contribution to work concepts;
M.V. Berkut: contribution to work concepts, writing the text.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>
Н.Ф. Кротов / N.F. Krotov: <https://orcid.org/0000-0002-5590-8804>
М.В. Беркут / M.V. Berkut: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.01.2021. **Принята к публикации:** 02.03.2021.

Article submitted: 26.01.2021. **Accepted for publication:** 02.03.2021.