

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-3-205-216>

# Ингибиторы иммунных контрольных точек при уротелиальной карциноме (обзор литературы)

К.В. Меньшиков<sup>1,2\*</sup>, А.В. Султанбаев<sup>1</sup>, Ш.И. Мусин<sup>1</sup>, А.А. Измайлов<sup>1,2</sup>, О.Н. Липатов<sup>2</sup>, И.А. Меньшикова<sup>2</sup>, Н.И. Султанбаева<sup>1</sup>, Е.В. Попова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

\* **Контакты:** Меньшиков Константин Викторович, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

## Аннотация

Рак мочевого пузыря считается одним из самых агрессивных новообразований во всем мире. Терапия первой линии метастатической уротелиальной карциномы оставалась неизменной на протяжении последних десятилетий и основывалась на комбинациях цисплатина. К сожалению, почти все пациенты в конечном счете прогрессируют и умирают от рака мочевого пузыря, несмотря на первоначальный ответ, связанный с комбинациями на основе цисплатина. Ингибиторы иммунных контрольных точек становятся все более широко используемым терапевтическим вариантом при многих солидных опухолях. При раке мочевого пузыря высокий уровень лиганда запрограммированной смерти связан с быстро прогрессирующими и агрессивными опухолями с неудовлетворительными показателями выживаемости. Хотя ингибиторы контрольных точек эффективны при метастатическом уротелиальном раке мочевого пузыря, лишь небольшая часть пролеченных пациентов получает явную пользу, в то время как большое число пациентов получают значительные побочные эффекты и токсичность без улучшения качества жизни или выживаемости. Ни один имеющийся биомаркер на этот момент не был связан с частотой ответов. Имеются данные о связи между экспрессией PD-L1, эффективностью ингибиторов иммунных контрольных точек и результатами лечения пациентов с раком мочевого пузыря. Серьезный сдвиг парадигмы в медицине рака мочевого пузыря был связан с одобрением FDA авелумаба, пембролизумаба, дурвалумаба, атезолизумаба и ниволюмаба для лечения пациентов с метастатической уротелиальной карциномой, ранее получавших химиотерапию. Сочетание классических клинико-патологических параметров с данными, полученными с помощью информационных технологий, вместе с геномным профилированием может стать будущим персонализированной терапии рака мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** уротелиальная карцинома, рак мочевого пузыря, ингибиторы иммунных контрольных точек, химиотерапия, пембролизумаб, ниволюмаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, цисплатин

**Для цитирования:** Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Липатов О.Н., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И., Попова Е.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек при уротелиальной карциноме (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2022;12(3):205–216. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-3-205-216>

**Меньшиков Константин Викторович** — к.м.н., доцент, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, отдел химиотерапии, [orcid.org/0000-0003-3734-2779](https://orcid.org/0000-0003-3734-2779)

**Султанбаев Александр Валерьевич** — к.м.н., отдел противоопухолевой лекарственной терапии, [orcid.org/0000-0003-0996-5995](https://orcid.org/0000-0003-0996-5995).

**Мусин Шамиль Исмаилович** — к.м.н., хирургическое отделение № 6, [orcid.org/0000-0003-1185-977X](https://orcid.org/0000-0003-1185-977X)

**Измайлов Адель Альбертович** — д.м.н., доцент, кафедра урологии с курсом ИДПО, [orcid.org/0000-0002-8461-9243](https://orcid.org/0000-0002-8461-9243)

**Липатов Олег Николаевич** — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, [orcid.org/0000-0002-8867-504X](https://orcid.org/0000-0002-8867-504X).

**Меньшикова Ирина Асхатовна** — к.м.н., доцент, кафедра биологической химии, [orcid.org/0000-0002-8665-8895](https://orcid.org/0000-0002-8665-8895)

**Султанбаева Надежда Ивановна** — отделение противоопухолевой лекарственной терапии № 1, [orcid.org/0000-0001-5926-0446](https://orcid.org/0000-0001-5926-0446)

**Попова Екатерина Владимировна** — отделение амбулаторной противоопухолевой лекарственной терапии, [orcid.org/0000-0003-1242-759X](https://orcid.org/0000-0003-1242-759X)

# Immune Checkpoint Inhibitors in Urothelial Carcinoma (Literature Review)

**Konstantin V. Menshikov** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, Chemotherapy Unit, [orcid.org/0000-0003-3734-2779](https://orcid.org/0000-0003-3734-2779)

**Alexander V. Sultanbaev** — Cand. Sci. (Med.), Oncology Drug Therapy Unit, [orcid.org/0000-0003-0996-5995](https://orcid.org/0000-0003-0996-5995)

**Shamil I. Musin** — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit No. 6, [orcid.org/0000-0003-1185-977X](https://orcid.org/0000-0003-1185-977X)

**Adel A. Izmailov** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Urology with a course of Advanced Professional Education, [orcid.org/0000-0002-8461-9243](https://orcid.org/0000-0002-8461-9243)

**Oleg N. Lipatov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, [orcid.org/0000-0002-8867-504X](https://orcid.org/0000-0002-8867-504X)

**Irina A. Menshikova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Biological Chemistry, [orcid.org/0000-0002-8665-8895](https://orcid.org/0000-0002-8665-8895)

**Nadezhda I. Sultanbaeva** — Oncology Drug Therapy Unit No. 1, [orcid.org/0000-0001-5926-0446](https://orcid.org/0000-0001-5926-0446)

**Ekaterina V. Popova** — Out-patient Oncology Drug Therapy Unit, [orcid.org/0000-0003-1242-759X](https://orcid.org/0000-0003-1242-759X)

*Konstantin V. Menshikov<sup>1,2\*</sup>, Alexander V. Sultanbaev<sup>1</sup>, Shamil I. Musin<sup>1</sup>, Adel A. Izmailov<sup>1,2</sup>, Oleg N. Lipatov<sup>2</sup>, Irina A. Menshikova<sup>2</sup>, Nadezhda I. Sultanbaeva<sup>1</sup>, Ekaterina V. Popova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

\* **Correspondence to:** Konstantin V. Menshikov, e-mail: [kmenshikov80@bk.ru](mailto:kmenshikov80@bk.ru)

## Abstract

Bladder cancer is globally considered as one of the most aggressive neoplasms. Traditionally, first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma has remained unchanged over the past decades and has been based on combinations of cisplatin. Unfortunately, almost all patients eventually progress and die from bladder cancer, despite the initial response associated with cisplatin-based combinations. Immune checkpoint inhibitors are becoming an increasingly widely used therapeutic option in many solid tumors. In bladder cancer, a high level of programmed death-ligand is determined by rapidly progressive and aggressive tumors and unsatisfactory survival rates. Although checkpoint inhibitors are effective in metastatic urothelial bladder cancer, only a small proportion of treated patients receive a clear benefit, while a large number of patients experience significant side effects and toxicity without improving quality of life or surviving. None of the available biomarkers at this point was associated with response rates. There is evidence of an correlation between PD-L1 expression, the efficacy of immune checkpoint inhibitors, and treatment outcomes in patients with bladder cancer. A major paradigm shift in bladder cancer medicine has followed the FDA approval of avelumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab, and nivolumab for the treatment of patients with metastatic urothelial carcinoma previously treated with chemotherapy. Combining classical clinicopathological parameters with data obtained via information technology, together with genomic profiling, could be the future of personalized therapy for bladder cancer.

**Keywords:** urothelial carcinoma, bladder cancer, immune checkpoint inhibitors, chemotherapy, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, cisplatin

**For citation:** Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Izmailov A.A., Lipatov O.N., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I., Popova E.V. Immune checkpoint inhibitors in urothelial carcinoma (Literature Review). *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(3):205–216. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-3-205-216>

## ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) считается одним из самых агрессивных новообразований во всем мире [1]. Тем не менее у большинства пациентов наблюдается менее агрессивный инвазивный рак мочевого пузыря, не прорастающий мышечный слой; около 30 % пациентов имеют мышечно-инвазивное заболевание, которое, как правило, имеет худший прогноз из-за его метастатического потенциала. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) при уротелиальной карциноме на всех стадиях остается около 80 %. Как правило, прогрессирующее заболевание или рецидив после радикальной цистэктомии коррелируют с плохими исходами, которые сопровождают эту группу пациентов. Терапия первой линии метастатической уротелиальной карциномы оставалась неизменной на протяжении последних десятилетий и основывалась на комбинациях цисплатина [2–4]. К сожалению, почти все пациенты в конечном счете прогрессируют и умирают от рака мочевого пузыря, несмотря на первоначальный ответ, связанный с комбинациями на основе цисплатина. Ингибиторы

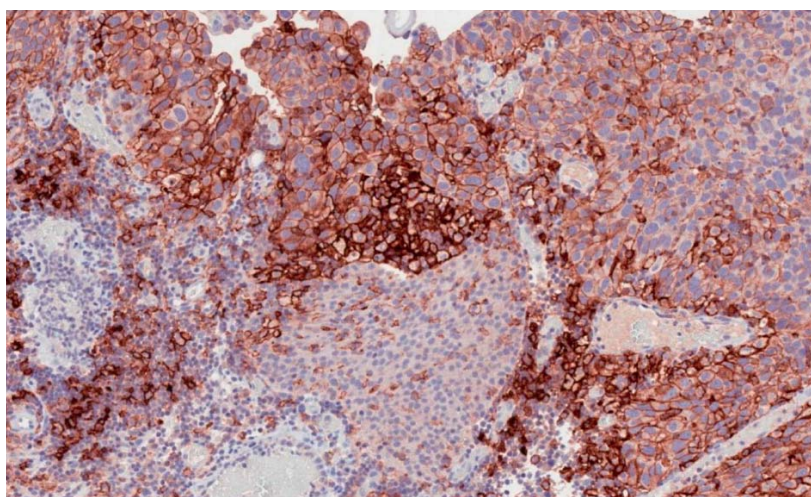
иммунных контрольных точек становятся все более широко используемым терапевтическим вариантом при многих солидных опухолях [5–10]. При раке мочевого пузыря высокий уровень лиганда запрограммированной смерти (PD-L1) (рис. 1) связан с быстро прогрессирующими и агрессивными опухолями с неудовлетворительными показателями выживаемости [11, 12].

Наличие экспрессии PD-L1, выявляемой с помощью иммуногистохимии, по-видимому, связано с устойчивостью к внутрипузырной терапии БЦЖ [14]. Ингибиторы иммунных контрольных точек продемонстрировали более высокую эффективность при опухолях, инфильтрированных тяжелыми CD8-иммунными клетками, и при опухолях с высокой опухолевой мутационной нагрузкой, таких как рак мочевого пузыря. Этот механизм связан с более выраженным Т-клеточно-опосредованным противоопухолевым иммунным ответом, вызываемым большей доступностью неопантигенов, которые способны улучшать противоопухолевый иммунный ответ [15–17].

Атезолизумаб был первым ингибитором PD-L1, который получил ускоренное одобрение со стороны Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в мае 2016 года из-за результатов, полученных в ходе исследования II фазы, которое продемонстрировало лучшие показатели ответа по сравнению с контрольной группой [18–20]. После этого ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб и дурвалумаб продемонстрировали терапевтическую активность при метастатической уротелиальной карциноме, и, следовательно, они получили одобрение FDA в ходе различных клинических исследований, в которых сообщалось о значительных различиях в ответах на ингибиторах контрольных точек по сравнению с химиотерапией [21–27]. Однако в то время как пембролизумаб показал улучшение медианы выживаемости (ОВ) с 7,4 до 10,3 месяца (отношение рисков (ОР) = 0,73, 95 % ДИ 0,59–0,91;  $p = 0,002$ ) по сравнению с химиотерапией, исследование атезолизумаба не достигло своей первичной конечной точки, не продемонстрировав превосходства над химиотерапией (медиана ОВ 11,1 месяца в группе атезолизумаба по сравнению с 10,6 месяца в группе химиотерапии (ОР = 0,87, 95 % ДИ 0,63–1,21;  $p = 0,41$ ) [24, 28]. В качестве дополнительной опции все терапевтические агенты, протестированные в ходе исследований, оценивались по диагностическим тестам на экспрессию PD-L1, но эти методы использовали различные технологические платформы, моноклональные антитела и алгоритмы для определения уровня экспрессии PD-L1 [29–35]. Хотя ингибиторы контрольных точек эффективны при метастатическом уротелиальном раке мочевого пузыря, лишь небольшая часть пролеченных пациентов получает явную пользу, в то время как большое число пациентов получают значительные побочные эффекты и токсичность без улучшения качества жизни или выживаемости. Ни один имеющийся биомаркер на этот момент не был связан с частотой ответов. Имеются данные о связи между экспрессией PD-L1, эффективностью ингибиторов иммунных контрольных точек и результатами лечения пациентов с раком мочевого пузыря. Также рассматривается потенциальная эффективность иммунотерапии в адьювантном или неoadьювантном режимах. Наконец, роль анти-PD-L1 рассматривается в разрезе иммуногистохимических данных и других потенциальных прогностических биомаркеров ингибиторов иммунных контрольных точек.

#### **Обзор одобренных ингибиторов контрольных точек при РМП**

Атезолизумаб представляет собой гуманизированное антитело против PD-L1 IgG1 с минимальным связыванием с Fc-рецепторами. Его применение было одобрено FDA на основании результатов исследования IMvigor210 [18]. Вторая когорта в этом исследовании включала пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после химиотерапии на основе платины либо в течение 12 месяцев после неoadьювантной или адьювантной терапии.



**Рисунок 1.** Иммуногистохимия. Мембранное окрашивание PD-L1 при уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (антитело 22C3) [13]

**Figure 1.** Immunohistochemistry. Membrane staining PD-L1 in high-grade urothelial carcinoma (antibody 22C3) [13]

Экспрессию PD-L1 оценивали на иммунных клетках с использованием моноклонального антитела SP142 на платформе Ventana и выше 5 %. В целом заявленная частота объективного ответа (ЧОО) после применения атезолизумаба составила 14,8 % (ДИ 11,1–19,3) (46 пациентов). Отмеченная ЧОО у пациентов с низкой экспрессией иммунных клеток PD-L1 составила 9,5 % по сравнению с 26 % у пациентов с высокой экспрессией иммунных клеток PD-L1. Медиана ОВ у пациентов, получавших атезолизумаб во второй линии, составила 7,9 месяца (ДИ 6,7–9,3 месяца). При среднем сроке наблюдения 11,7 месяца устойчивые ответы наблюдались у 38 из 45 ответивших пациентов (84 %), что подтверждает длительный эффект по крайней мере у части пациентов. В первую когорту вошли пациенты, не получавшие цисплатин, которые получали атезолизумаб в первой линии по той же схеме дозирования, что и во второй когорте [19]. Нарушение функции почек, которое препятствовало лечению цисплатином, наблюдалось у 70 % пациентов в первой когорте. Медиана ОВ составила 23 % в первой когорте, в отличие от ОВ в 10 % в контрольной группе. Медиана ОВ в первой когорте отмечалась в 15,9 месяца, при этом 21 % пациентов получали терапию более 1 года. В отличие от второй когорты, ЧОО в первой когорте, по-видимому, не зависела от статуса PD-L1 (ЧОО 28 % против 21 % для высокой и низкой экспрессии иммунных клеток PD-L1 соответственно). Медиана ОВ также не зависела от статуса PD-L1 (12,3 против 19,1 месяца для высокой и низкой экспрессии иммунных клеток PD-L1 соответственно). В обеих группах наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были диарея, слабость и/или кожный зуд с нечастыми случаями аутоиммунных НЯ, обычно связанных с ингибиторами PD-L1, включая пневмонию, повышение уровня трансаминаз и гипотиреоз. Пембролизумаб — это гуманизированное антитело IgG4 против PD1, которое связывается с белком запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1)

и блокирует связывание PD-1 с его лигандами PD-L1 и лигандом запрограммированной смерти 2 (PD-L2). Пембролизумаб — одобренный FDA ингибитор контрольных иммунных точек, его одобрение основано на рандомизированном исследовании III фазы [28], известном как Keynote-045, которое представляет собой открытое исследование. В это исследование включено 542 рандомизированных пациента, у которых рецидив или прогрессирование заболевания наблюдались на фоне терапии препаратами платины. Медиана ОВ в группе, получавшей пембролизумаб, составила 10,3 месяца по сравнению с 7,4 месяца в группе химиотерапии ( $p = 0,002$ ). Аналогично результатам других исследований III фазы ингибиторов PD-1, выживаемость без прогрессирования (ВВП) в группе пембролизумаба не превышала выживаемость в группе со стандартной химиотерапией, но ЧОО в группе пембролизумаба была выше, чем в группе химиотерапии (21,1 % против 11,4 %,  $p = 0,001$ ). ЧОО была сопоставима между подгруппами с низкой экспрессией PD-L1 и подгруппами с высокой экспрессией PD-L1. Экспрессию PD-L1 оценивали как на опухолевых, так и на иммунных клетках с использованием моноклонального антитела 22C3 (платформа Dako) и учитывали комбинированный показатель пропорции (CPS). Медиана ОВ в когорте пациентов с высоким CPS PD-L1 (CPS > 10) составила 8,0 месяца (ДИ 5,0–12,3) при применении пембролизумаба в отличие от 5,2 месяца (ДИ 4,0–7,4) в когорте химиотерапии. Нежелательные явления 3-й или 4-й степени были менее частыми в группе пембролизумаба (15 %) по сравнению с 49,4 % в группе получавших химиотерапию. Чаще всего сообщалось о НЯ, таких как кожный зуд, слабость, тошнота или диарея. Пембролизумаб также был одобрен в качестве терапии первой линии у пациентов, которые не переносят терапию цисплатином, на основании данных исследования II фазы Keynote-052 [24].

Дурвалумаб является FcR-связанным антителом против PD-L1 [26, 35]. Полученное разрешение на использование основано на однокогортном исследовании I/II фазы, включавшем 61 пациента, получавших препараты платины, с прогрессирующей уротелиальной карциномой. В исследование были включены пациенты, у которых был зарегистрирован рецидив заболевания в течение 1 года после неoadъювантной химиотерапии. ЧОО во всей когорте составила 31,0 %; тем не менее у пациентов с опухолевыми клетками, экспрессирующими PD-L1, наблюдалась ЧОО 46,4 % в отличие от 22 % для PD-L1-негативных карцином. Анализ статуса PD-L1 был проведен методом иммуногистохимии на платформе Ventana с антителом SP263. FDA одобрило дурвалумаб вместе с платформой Ventana и антителом SP263 в качестве сопутствующего диагностического теста. Такой анализ позволяет отобрать пациентов на дурвалумаб с использованием данного биомаркера с экспрессией не менее 25 %. Практически пациенты считались положительными по PD-L1, если либо опухолевые клетки, либо иммунные клетки показали окрашивание  $\geq 25$  % с помощью иммуногистохимии, и они считались

отрицательными, если опухолевые клетки и иммунные клетки экспрессировали  $\leq 25$  % PD-L1.

Ниволумаб — это полностью гуманизированное антитело IgG4 против PD1, одобренное в 2017 году в качестве второй линии лечения платинорезистентной метастатической уротелиальной карциномы на основе данных из исследования Checkmate 275. В этом исследовании II фазы в одной группе приняли участие 270 пациентов, получавших ниволумаб (3 мг/кг каждые 2 недели) [21, 22]. Экспрессию PD-L1 оценивали на опухолевых клетках с помощью иммуногистохимического метода с антителом 28-8 (Dako PD-L1 IHC kit, Dako North America, Carpinteria, США). Экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках не коррелировала с ответом на ниволумаб (ЧОО 28,4, 23,8 и 16,1 % была отмечена для экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках >5, >1 или <1 % соответственно). Тем не менее медиана ОВ была выше у пациентов с положительным PD-L1 по сравнению с пациентами, чьи опухолевые клетки экспрессировали  $\leq 1$  % PD-L1 (11,30 месяца против 5,95 месяца). У 18 % (48 из 270 пациентов) наблюдались нежелательные явления 3-й или 4-й степени тяжести, причем диарея 3-й или 4-й степени была наиболее частой при терапии ниволумабом. В ходе исследования было зарегистрировано три случая смерти, связанных с лечением: по одному случаю острой дыхательной недостаточности, пневмонита и нарушения сердечного ритма.

Активность авелумаба при резистентном к платине метастатическом раке мочевого пузыря была изучена в ходе однокогортного клинического исследования Ib фазы JAVELIN [36]. Авелумаб представляет собой антитело типа IgG1 против PD-L1, которое блокирует связь между PD-1 и его лигандом PD-L1, но не между PD-1 и PD-L2. Медиана ОВ составила 13,7 месяца. К сожалению, у всех 44 участвовавших пациентов развились нежелательные явления, которые включали инфузионные реакции у 20 % пациентов. Тем не менее наблюдалась тенденция к увеличению выживаемости после 12 недель лечения (первичная конечная точка) у пациентов с опухолями, экспрессирующими высокий уровень PD-L1, по сравнению с пациентами с опухолями, экспрессирующими низкий уровень PD-L1 (ЧОО 53,8 % против 9,0 % соответственно).

В исследовании JAVELIN использовалось моноклональное антитело 73-10 на платформе DAKO для иммуногистохимического анализа и уровень в 5 % положительных клеток для рассмотрения случая как положительного (Dako North America, Carpinteria, США) [27]. FDA одобрило авелумаб для терапии во 2-й линии пациентов с местнораспространенной метастатической уротелиальной карциномой, резистентной к препаратам платины. Нежелательные явления, отмеченные более чем у 10 % пациентов на фоне терапии авелумабом, включали инфузионные реакции (22,8 %) и слабость (12,0 %). Важно отметить, что у 11,6 % пациентов наблюдались аутоиммунные нежелательные явления и одна смерть, связанная с лечением, из-за пневмонита. В 2020 году авелумаб получил одобрение FDA для лечения пациентов с местнораспространенным

Исследование (год)	Фаза	Варианты терапии	N	Стадия заболевания	Линия терапии	Результаты
IMvigor210 (2016) [18]	2	Монотерапия атезолизумабом	123	Метастатический мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря	1	ЧОО: 23 % (9 % cRR). Медиана ВБП: 2,7 мес. Медиана ОБ: 15,9 мес.
IMvigor130 (2020) [39]	3	Атезолизумаб + химиотерапия на основе платины (А) по сравнению с монотерапией атезолизумабом (В) по сравнению с химиотерапией на основе платины (С)	1213	Метастатический мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря	1	Медиана ВБП: 8,2 vs. 6,3 мес. (A vs. C) (p = 0,007). Медиана ОБ: 16,0 vs. 13,4 мес. (A vs. C) (p = 0,027). Медиана ОБ: 15,7 vs. 13,1 мес. (B vs. C)
JAVELIN Bladder 100 (2020) [37]	3	Авелумаб (А)+ наилучшая поддерживающая терапия по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией	700	Метастатический мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря	1	Медиана ОБ: 21,4 vs. 14,3 мес. (A vs. наилучшей поддерживающей терапии, все пациенты) (p = 0,001). Медиана ОБ: Нет данных vs. 17,1 мес (A vs. наилучшей поддерживающей терапии, PD-L1 ≥ 5 % TC+) (p < 0,001)
DANUBE (2020) [40]	3	Дурвалумаб в монотерапии по сравнению с дурвалумаб + тремелимуаб по сравнению с химиотерапией на основе платины	1032	Метастатический мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря	1	Медиана ОБ: 14,4 vs. 12,1 мес. (D vs. chemo, PD-L1+) (p = 0,30). Медиана ОБ: 15,1 vs. 12,1 (D + T vs. chemo, all pts) (p = 0,075)
CheckMate275 (2017) [22]	2	Ниволумаб после химиотерапии на основе платины	270	Метастатический мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря	2	ЧОО: 19,6 % (52/265). Не связано с PD-L1 статусом
KEYNOTE-045 (2017) [28]	3	Пембролизумаб по сравнению с химиотерапией	542	Метастатический мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря	2	Медиана ОБ: 10,3 vs. 7,4 (P vs chemo, all pts) (p = 0,002). Медиана ОБ: 8,0 vs. 5,2 (P vs chemo, PD-L1 status CPS ≥ 10 %) (p = 0,005)

**Таблица 1.** Обзор исследований иммунных контрольных точек при раке мочевого пузыря  
**Table 1.** Overview of immune checkpoint studies in bladder cancer

или метастатическим РМП в качестве поддерживающей терапии после первой линии на основе препаратов платины [37]. В исследовании GCISAVE (NCT03324282) будет оценена эффективность авелумаба в комбинации с гемцитабином/цисплатином в первой линии лечения местнораспространенного или метастатического РМП. Авелумаб также в настоящее время исследуется у пациентов с немышечно-инвазивным РМП в комбинации с БЦЖ (NCT03892642), также у пациентов с прогрессирующим РМП в комбинации авелумаба с лучевой терапией (NCT03747419) и КНК2455 (ингибитор индоламин 2,3-диоксигеназы; NCT03915405) [38] (табл. 1).

#### Ингибиторы иммунных контрольных точек при раке мочевого пузыря в адъювантном режиме

Адъювантная терапия на основе ингибиторов контрольных точек стала широко распространенной клинической практикой у пациентов с высоким риском в некоторых странах, в частности у пациентов, которые не получали неoadъювантную химиотерапию. Эта практика по большей части основана на пациентах с меланомой, у которых адъювантная терапия пембролизумабом продемонстрировала лучшую 1-летнюю безрецидивную выживаемость (75,4 % против 61,0 %; ОР = 0,57; 98,4 % ДИ 0,43—0,74; p < 0,001) в рандомизированном исследовании III фазы [41–43]. Обоснование использования этой схемы связано с гипотезой о том, что адъювантная терапия ингибиторами

контрольных точек может также работать при других высокоиммуногенных опухолях, таких как рак мочевого пузыря [42, 44]. В настоящее время продолжаются несколько исследований как после радикальной цистэктомии, так и после органосохраняющих операций с химиолучевой терапией, чтобы изучить потенциальную пользу адъювантной терапии ингибиторами контрольных точек в плане отдаленных результатов (табл. 2) [31].

#### Ингибиторы иммунных контрольных точек при раке мочевого пузыря в качестве неoadъювантной терапии

В настоящее время продолжаются клинические исследования по изучению ингибиторов контрольных точек в неoadъювантной терапии. По крайней мере, опубликованы результаты двух исследований [45]. В исследовании II фазы AVACUS атезолизумаб пациенты получали в течение двух курсов перед операцией. В этом исследовании было набрано 69 пациентов; 62 из них перенесли цистэктомию после неoadъювантной химиотерапии. Частота полных ответов в рамках этого исследования составила 29 %. У 12 % пациентов отмечались серьезные нежелательные явления; также сообщалось о возможной смерти пациента, связанной с лечением [46]. Клиническое исследование PURE было посвящено пембролизумабу с проведением трех курсов у 50 пациентов после трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря,

Исследование	Фаза	Линия терапии	N	
NCT02632409	3	После операции и/или неоадьювантной химиотерапии	640	Адьювантная терапия ниволумабом (Check-Mate 274)
NCT02450331	3	После операции и/или неоадьювантной химиотерапии	700	Адьювантная терапия атезолизумабом (IMvigor 010/WO29636)
NCT02736266	2	Неоадьювантная терапия перед химиолучевой терапией	90	Неоадьювантная терапия пембролизумабом при мышечно инвазивном раке мочевого пузыря (PURE-01)
NCT02365766	1/2	Неоадьювантная	81	Неоадьювантная терапия пембролизумаб + гемцитабин против пембролизумаба + гемцитабин/цисплатин
NCT02845323	2	Неоадьювантная	44	Неоадьювантная терапия ниволумаб + урелумаб по сравнению с монотерапией ниволумабом
NCT02690558	2	Неоадьювантная	39	Неоадьювантная терапия пембролизумаб + гемцитабин/цисплатин
NCT02662309	2	Неоадьювантная	85	Неоадьювантная терапия атезолизумабом (ABACUS)

Таблица 2. Исследования, посвященные неоадьювантной и адьювантной терапии рака мочевого пузыря  
Table 2. Studies on neoadjuvant and adjuvant therapy for bladder cancer

но до проведения радикальной цистэктомии. Пациенты включались со стадией T2-T4AN0 (оценивалась с помощью КТ, МРТ или ПЭТ/КТ), что являлось наиболее важным критерием включения вместе с морфологическим вариантом — уротелиальной карциномой, остаточной опухолью после трансуретральной резекции и хорошим общим состоянием (ECOG PS 0-1). Полный ответ (pT0) по данным морфологического исследования на момент операции был основной целью (конечной точкой). После патолого-анатомической оценки у 42 % (21 пациента) из них после радикальной цистэктомии был выявлен pT0. Necchi и соавт. [47] пришли к выводу, что пембролизумаб в качестве неоадьювантной терапии был безопасной опцией для пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря и что пембролизумаб может быть эффективным в неоадьювантной терапии у пациентов с PD-L1-позитивными опухолями. В исследовании PURE сообщалось о трех пациентах с нежелательными явлениями 3-й степени, и только одному пациенту пришлось прервать терапию пембролизумабом. В ряде активно набираемых неоадьювантных исследований изучаются возможности сочетания ингибиторов иммунных контрольных точек со стандартной химиотерапией, но в настоящее время не все данные опубликованы (см. табл. 2).

Рассмотрим роль комбинированной иммунотерапии при раке мочевого пузыря. Текущие клинические исследования посвящены изучению новых комбинаций препаратов, например анти-PD-1/PD-L1-терапии в сочетании с более классическими препаратами, включая внутривезикулярное введение БЦЖ или химиотерапию [48, 49]. В этом качестве комбинации ниволумаба, ипилимумаба и кабозантиниба были признаны безопасными для лечения различных злокачественных новообразований мочеполовой системы [50]. Важно отметить, что ингибиторы контрольных точек при резистентном к БЦЖ немусечно-инвазивном раке мочевого пузыря

являются темой некоторых текущих исследований, что открывает новый способ лечения немусечно-инвазивного рака мочевого пузыря [51].

Исследования, посвященные оценке эффективности пембролизумаба [49] (NCT02324582, NCT02808143) или атезолизумаба [52] (NCT02792192) в комбинации с БЦЖ, все еще набирают пациентов. В настоящее время проводятся испытания по изучению комбинации ингибиторов контрольных точек с химиотерапией. В основе этих исследований лежит тот факт, что химиотерапия индуцирует иммуногенную гибель клеток с сопутствующим высвобождением опухолевых антигенов и увеличением презентации опухолевых антигенов. Это может усилить действие иммунной системы в пределах опухоли. Другой механизм заключается в прямой модуляции количества и/или активности иммуносупрессивных клеточных популяций [53, 54].

IMvigor130 представляет собой двойное слепое многоцентровое исследование III фазы с тремя группами: атезолизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией на основе платины по сравнению с химиотерапией плюс плацебо у пациентов с нелеченой карциномой мочевого пузыря с местнораспространенным или метастатическим заболеванием [39]. Аналогичное многоцентровое клиническое исследование первой линии III фазы было проведено для изучения пембролизумаба (KEYNOTE-36) в монотерапии или в комбинации с химиотерапией на основе платины против стандартной химиотерапии плюс плацебо.

В дополнение к этому вопрос о химиотерапии как биомодуляторе ответа после ингибиторов иммунных контрольных точек был рассмотрен в двух недавних публикациях. Gomez de Liaño et al. [55] проанализированы результаты лечения 270 пациентов с уротелиальной карциномой и прогрессирующим заболеванием (БП), получавших ингибиторы контрольных точек (69 на первой линии, 201 на более поздней линии). 57 %

пациентов после первой линии, получивших анти-PD, и 34 % пациентов с более поздней линией анти-PD получили последующую системную терапию, которая в конечном счете оказала влияние на общую выживаемость, как продемонстрировал многофакторный анализ (первая линия: ОР 0,22, 95 % ДИ 0,10–0,51,  $p < 0,001$ ; последняя линия: ОР 0,22, 95 % ДИ 0,13–0,36,  $p < 0,001$ ). В этом конкретном исследовании более высокая опухолевая нагрузка была определена как метастазы в трех или более различных анатомических участках, и это предсказывало худшую выживаемость (ОР 2,49,  $p = 0,03$ ; одновременные метастазы в печень/кости: ОР 3,93,  $p = 0,03$ ). В группе прогрессирующего заболевания после ингибиторов контрольных точек последней линии предикторы выживаемости включали ответ на ингибиторы контрольных точек (ОР 0,37,  $p = 0,03$ ), более длительный эффект этой терапии (ОР 0,89,  $p = 0,002$ ) и/или метастазирование в кости (ОР 2,42,  $p < 0,001$ ). Следовательно, большая опухолевая нагрузка может быть клиническим фактором, который является основанием для отсутствия эффекта от иммунотерапии в первой линии [55].

Потенциальная польза химиотерапии как метода лечения у пациентов, получавших ингибитор PD-1, по сравнению с одной только химиотерапией была недавно исследована Kato et al. [56]. В исследовании были включены 243 пациента, получавших химиотерапию после терапии анти-PD-1, и 1196 пациентов в контрольной группе. ЧОО составила 18,9 % для пациентов, получавших химиотерапию после ингибиторов контрольных точек, и 11,0 % для контрольной группы (отношение ОР 1,71; 95 % ДИ 1,19–2,46;  $p = 0,004$ ). Авторы пришли к выводу, что синергический противоопухолевый эффект может наблюдаться при назначении химиотерапии пациентам, ранее получавшим PD-1 ингибиторы, и что синергический эффект, по-видимому, является временным и, следовательно, имеет ограниченную клиническую ценность. Аналогичные синергические наблюдения получены при лучевой терапии в соответствии с потенциалом лучевой терапии как биомодулятора для индуцирования экспрессии PD-L1 в некоторых опухолях; эти предположения нуждаются в дальнейших исследованиях [57, 58].

Кроме того, комбинированная терапия с использованием как анти-PD1, так и антицитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4 (CTLA4) представляется механистически адекватной. CTLA-4 представляет собой белковый рецептор, экспрессируемый на активированных Т-клетках, который связывает B7-1 и B7-2 на антигенпредставляющих клетках [59]. Передача сигналов, активируемых обоими рецепторами, CTLA-4 и PD-1, приводит к ингибированию АКТ: CTLA-4 через протеинфосфатазу PP2A, сохраняющую активацию пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), и PD-1 через путь PI3K АКТ регулируют выработку IL-2, который является ключевым регулятором активности и выживания лимфоцитов [60].

В исследовании 1/2 фазы CheckMate-032 изучалась безопасность и эффективность комбинации

ипилимумаба и ниволумаба по сравнению с монотерапией ниволумабом при различных метастатических солидных опухолях, включая когорту пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря. Самая высокая частота ответа (38 %) была достигнута в комбинированной группе (ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг) по сравнению с 25,6 и 26,9 % при применении только ниволумаба (3 мг/кг) и ниволумаба 3 мг/кг плюс ипилимумаб 1 мг/кг соответственно. Частота ответов возросла до 58 %, когда рассматривались только пациенты с положительным PD-L1. Медиана ОВ в этой группе составила 15,3 месяца (95 % ДИ 10,1–27,6) и 9,9 месяца в группе, получавшей только ниволумаб (3 мг/кг) (95 % ДИ 7,3–21,1). Однако нежелательные явления 3–4-й степени были более частыми в комбинированной группе по сравнению с монотерапией ниволумабом (39 % случаев нежелательных явлений 3–4-й степени против 27 % соответственно) [61].

В рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании CheckMate-901 III фазы исследована комбинация ниволумаба и ипилимумаба в первой линии против комбинации ниволумаба плюс стандартная химиотерапия или только химиотерапия при ранее не леченном неоперабельном или метастатическом уротелиальном раке. Целью исследования было охватить 897 пациентов, и оно продолжается до сих пор. Недавно были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы DANUBE (NCT02516241). Исследовалась ОВ у пациентов, получавших дурвалумаб (ингибитор PD-L1), с тремелимумабом (ингибитор CTLA-4) или без него, по сравнению со стандартной химиотерапией в качестве первой линии лечения метастатической уротелиальной карциномы. Результаты исследования не достигли соответствующих первичных конечных точек, поскольку только дурвалумаб и комбинированная терапия не показали значительного преимущества с точки зрения ОВ по сравнению со стандартной химиотерапией у PD-L1-позитивных пациентов [40]. В исследовании II фазы также изучалась комбинация гемцитабина и цисплатина плюс ипилимумаб по сравнению с монотерапией у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой. ЧОО составила 69 %, при этом 17 % пациентов достигли полного ответа. Однако химиотерапия + ипилимумаб не достигли первичной конечной точки [62].

Другие исследуемые мишени для иммунотерапии включают CD73, иммуномодулятор, недавно идентифицированный как потенциальная мишень, которая является частью продолжающегося клинического исследования Ib фазы «комбинация пембролизумаба и анти-CD73» при различных злокачественных новообразованиях, включая уротелиальный рак [63]. Недавнее интересное наблюдение связано с улучшением ОВ с терапией анти-CTLA-4 у мужчин по сравнению с женщинами (ОР 0,65, 95 % ДИ 0,55–0,77 против ОР 0,79, 95 % ДИ 0,65–0,96,  $p = 0,078$ ). Однако результаты, наблюдаемые при использовании анти-PD-1, не были статистически значимыми ни для ОВ (мужчины против женщин), ни для ВВП (мужчины против женщин) [64].

Какие же биомаркеры блокады PD-1/PD-L1 при раке мочевого пузыря в настоящее время актуальны? Экспрессия PD-L1, обнаруженная с помощью иммуногистохимии, наблюдается примерно в 20–30 % уротелиальных карцином мочевого пузыря [65]. Отмечено, что высокие уровни экспрессии PD-L1, оцененные с помощью иммуногистохимии, на самом деле могут указывать на более агрессивные опухоли мочевого пузыря, о чем свидетельствует его связь с более плохими как непосредственными, так и отдаленными результатами. Это фактически указывает на то, что экспрессия PD-L1 является прогностической [11]. Следовательно этот факт, необходимо учитывать при оценке роли PD-1/PD-L1 в качестве предиктора терапии ингибиторами контрольных точек. При раке мочевого пузыря сообщалось о вариабельности результатов с использованием различных иммуногистохимических систем. Диапазон результатов сильно варьирует и демонстрирует связь с общим ответом, как в случае с дурвалумабом с использованием биомаркера PD-L1. Оценка PD-L1 проводилась с использованием требуемого комплексного анализа для отбора пациентов [24] (табл. 3) и не выявила никакой связи. Ранее подобная связь была отмечена в исследовании с атезолизумабом в качестве терапии второй линии в исследовании IMvigor Cohort 2 [16], в Keynote-045 (пембролизумаб [26]) и в Checkmate-275 (ниволумаб [20]). Причина сообщенных расхождений, по-видимому, связана с использованием четырех доступных анализов для оценки PD-L1 с использованием иммуногистохимии, каждый из которых имеет свой собственный алгоритм интерпретации и различные технологические платформы для оценки. Например, иммуногистохимический анализ Dako с клонами антител 22C3 и 28-8 используется для клинических испытаний пембролизумаба и ниволумаба соответственно. Тем не менее в исследованиях с дурвалумабом и атезолизумабом использовались клоны антител SP263 и SP142 соответственно, а также анализ на иммуногистохимической платформе Ventana [30, 66, 67]. Как сообщается, иммуногистохимический анализ SP142 показал значительно меньшее количество PD-L1-положительных опухолевых клеток; между тем PD-L1, оцененный на опухолевых клетках, был сопоставим с результатами с использованием

22C3, 28-8 и SP263 [68, 69]. Следовательно, представляется маловероятным, что PD-L1 как единый биомаркер будет эффективно определять решения о лечении из-за ограничений, связанных с его положительной или отрицательной прогностической ценностью.

**Варианты молекулярного подтипа рака мочевого пузыря**

Молекулярная классификация подтипов уротелиального рака, основанная на недавней разработке так называемого «Атласа генома рака» (TCGA), недавно была оценена в нескольких исследованиях как предиктор ответа на иммунотерапию, опосредованную PD-1/PD-L1 [70]. Например, когорта 2 исследования IMvigor210 (после химиотерапии) классифицировала когорту пациентов на люминальные ( $n = 73$ ) или базальные ( $n = 122$ ) молекулярные подтипы в соответствии с TCGA. Обогащение PD-L1-положительными иммунными клетками было характерно для базального подтипа (60 % против 23 %), как и экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках (39 % против 4 %) [70, 71]. Ответ на лечение атезолизумабом присутствовал во всех молекулярных подтипах TCGA, но более высокая частота ответа была отмечена в подтипе, определяемом про-светным подтипом 2 ( $p = 0,0017$ , ORR = 34 %), по сравнению с другими подтипами: люминальный подтип 1, базальный подтип 1 и базальный подтип 2 (ORR 10, 16 и 20 % соответственно). Последующий анализ когорты 1 IMvigor показал самую высокую частоту ответов в группе люминального подтипа 2 ( $n = 11/37$ , семь частичных ответов и четыре полных ответа) после лечения атезолизумабом [38]. Следуя тому же обоснованию, молекулярные подтипы, связанные с TCGA, также были проверены в исследовании II фазы ниволумаба Checkmate-275; и наоборот, опухоли базального подтипа 1 имели самую высокую частоту ответа в этом исследовании (7/23, ORR 30 %), за которыми следовали опухоли люминального подтипа 2 на фоне терапии ниволумабом, которые показали около 25 % ЧОО. Проблемы, связанные с предварительным анализом, включая качество сохранения тканей, фиксации и источников образцов, являются предполагаемыми причинами для объяснения расхождений в молекулярных подтипах метастатического рака мочевого пузыря.

Механизм действия	Авелумаб	Дурвалумаб	Атезолизумаб	Ниволумаб	Пембролизумаб	
Анализ PD-L1 (антитело)	Dako 73-10	Ventana SP263	Ventana SP142	Dako 28.8	Dako 22C3	
Оцененные типы клеток	TC	IC and TC	IC	TC	IC and TC	
Оценка экспрессии PD-L1: Высокий/положительный Низкий/отрицательный	≥5 % TC No visible staining	≥25 % TC or IC <25 % TC and IC	≥5 % IC <1 % IC	≥1 % TC <1 % TC	≥1 %, ≥5 % TC <1 % TC	≥10 % CPS NA <10 % CPS
Исследование (Фаза)	JAVELIN-UC cohort (phase 1b)	Study 1108-UC cohort (phase 1/2)	IMvigor210 (phase 2)	IMvigor210 (phase 2)	CM-032 UC cohort (phase 1/2) CM-275 (phase 2) KN-045 (phase 3) KN-052 (phase 2)	
Линия терапии	≥2L	≥1L	≥2L	1L	≥2L ≥2L 2L 1L	

Таблица 3. Используемые антитела к PD1-PDL1 для проведения терапии ингибиторами иммунных контрольных точек при раке мочевого пузыря  
Table 3. Antibodies to PD1-PDL1 used for immune checkpoint inhibitor therapy in bladder cancer



Достаточно важным аспектом является мутационная нагрузка опухоли. Длительный ответ на ингибиторы контрольных точек при метастатическом раке мочевого пузыря связан с мутационной нагрузкой, присутствующим в данной опухоли, а также с количеством родственных неоантигенов [13, 16]. Имеющиеся данные указывают на то, что мутационная нагрузка на самом деле является более надежным биомаркером, чем другие, включая иммуногистохимию на экспрессию PD-L1, наличие TILs (лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль) или некоторые клинико-патологические переменные [13, 16]. Связанные с опухолью неоантигены традиционно идентифицируются с помощью метода секвенирования и могут быть подтверждены с использованием методов активации Т-клеток. Имеющиеся данные указывают на то, что общих неоантигенов было немного и большинство идентифицированных неоантигенов, по-видимому, специфичны для данного пациента; следовательно, высокий несинонимичный уровень мутационной нагрузки, как правило, связан с увеличением числа неоантигенов; это первоначально объясняет представленные данные секвенирования экзома, показывающие корреляцию между уровнем мутационной нагрузки и положительной реакцией на иммунотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек.

Подгруппа 2-й когорты IMvigor210, в которой было проанализировано 315 генов, связанных с раком, показала более высокую нагрузку опухолевых мутаций у пациентов, которые ответили, по сравнению с теми, кто не ответил ( $p < 0,0001$ ; 12,4 на мегабазу против 6,4 на мегабазу) [16]. Однако другие соответствующие анализы подгруппы из 150 пациентов из 2-й когорты IMvigor не показали положительной корреляции между уровнем мутационной нагрузки, молекулярным таксономическим подтипом или статусом курения пациентов, что позволяет предположить, что уровень мутационной нагрузки может лучше прогнозировать ответ на ингибиторы контрольных точек, связанный с экспрессией PD-L1, у пациентов с уротелиальным раком независимо от этих факторов. С другой стороны, данные из 119 образцов в когорте IMvigor210, в которых был определен уровень мутационной нагрузки, привели к положительной корреляции в сторону лучшей ОВ в самом высоком квартиле уровня мутационной нагрузки (от  $>16$  до  $<62,2$  мутации на мегабазу) по сравнению с квартилями от 1 до 3 [17].

Кроме того, пациенты с более высоким уровнем мутационной нагрузки благоприятно реагировали на терапию ниволумабом, а пациенты с низкими или средними значениями, получавшие ниволумаб, имели более низкую выживаемость без прогрессирования по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию, что подтверждает роль мутационной нагрузки как предиктора терапии, опосредованной ингибиторами контрольных точек. С практической точки зрения пациенты, имеющие комбинацию двух биомаркеров, включая высокий PD-L1 и высокую мутационную нагрузку, имеют более длительный ответ на терапию ингибиторами контрольных точек.

Клинически важное ограничение при использовании статуса PD-L1 в качестве биомаркера в процессе прогнозирования ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек связано с тем фактом, что он предоставляет информацию о микроокружении опухоли на основе одного параметра только для отделения так называемых «горячих» от «холодных» опухолей [60]. Профилирование экспрессии иммунных генов на основе РНК имеет преимущество в предоставлении и количественной оценке данных из нескольких опухолевых клеток в данном образце, что обеспечивает более полную репрезентативную информацию о микроокружении опухоли. Следовательно, профилирование экспрессии иммунных генов более точно определяет воспалительный статус опухоли путем количественного определения мРНК для косвенной оценки статуса белков клеточной поверхности, цитокинов и хемокинов, которые лучше определяют «горячие» опухоли, чем использование только экспрессии PD-L1 с помощью иммуногистохимии [38]. В одном исследовании изучалась сигнатура, связанная с интерфероном-гамма (IFN- $\gamma$ ), включающая 25 генов, связанных с IFN- $\gamma$ , в 177 образцах метастатического рака мочевого пузыря, полученных при биопсии до лечения ингибитором контрольных точек в исследовании Checkmate 275 с применением ниволумаба. Более высокие и более низкие значения показателя сигнатуры гена IFN- $\gamma$  хорошо коррелировали с ответом на ниволумаб ( $p = 0,0003$ , 20/59 пациентов с высокой сигнатурой IFN- $\gamma$  с полным или частичным ответом относительно аналогичных параметров только у 19/118 пациентов, демонстрирующих среднюю или низкую сигнатуру экспрессии IFN- $\gamma$ ) [72].

Подобно тому, что наблюдалось в исследованиях, связанных с мутационной нагрузкой, наблюдаемая отрицательная прогностическая ценность панели, связанной с иммунными генами, остается проблематичной и трудной для понимания.

Микросателлитная нестабильность (MSI) была связана с более высокой чувствительностью к ингибиторам контрольных точек независимо от гистотипа и органа происхождения. Это привело к одобрению пембролизумаба для первого независимого от ткани/места назначения показания [73]. Опухоли с MSI и с повреждающими репарацию ДНК мутациями имеют более высокую нагрузку вставок/делеций, которые делают эти опухоли более чувствительными к ингибиторам контрольных точек.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Серьезный сдвиг парадигмы в медицине рака мочевого пузыря был связан с одобрением FDA авелумаба, пембролизумаба, дурвалумаба, атезолизумаба и ниволумаба для лечения пациентов с метастатической уротелиальной карциномой, ранее получавших химиотерапию. Использование лекарственных комбинаций анти-PD-L1/PD-1 и анти-CTLA4, по-видимому, особенно важно при метастатическом раке мочевого пузыря и в настоящее время является предметом нескольких

клинических исследований. Высокая опухолевая нагрузка определяется как большое количество пораженных метастатической опухолью зон и специфические закономерности прогрессирования заболевания, которые являются клинически доступными параметрами, предсказывающими неудачу иммунотерапии первой линии на основе ингибиторов контрольных точек. То есть три или более зоны метастатического поражения или одновременные метастазы в печень/кости могут предсказывать худшую общую выживаемость. Между тем более длительное воздействие ингибиторов иммунных контрольных точек и только метастазы в кости могут быть предиктором лучшей выживаемости.

Стандартизированные и воспроизводимые биомаркеры также важны при выборе правильного терапевтического варианта. Фактически у доступных индивидуальных биомаркеров выявлена недостаточная мощность и воспроизводимость для прогнозирования ответа на иммунотерапию на основе ингибиторов контрольных точек у конкретного пациента. Следует отметить наблюдение, сделанное в ходе клинического исследования Checkmate 026, что некоторые пациенты, опухоли которых демонстрируют низкий уровень мутационной нагрузки, могут лучше отвечать на системную химиотерапию, что может быть полезно для дальнейших исследований.

Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TILs) при уротелиальной карциноме коррелировали с ответом, улучшением ОВ и ВВП [74]. Согласно Vidotto и соавт., наличие базального подтипа, CD8<sup>+</sup> высоких TILs и высокой экспрессии PD-1, LAG-3, IDO1, CTLA-4 и PD-L1 было связано с лучшим прогнозом и уменьшением частоты рецидива заболевания [75]. С другой стороны, опухоли с более высокой экспрессией TGF- $\beta$  и его рецепторов и отсутствием CD8<sup>+</sup> TILs не реагировали на терапию атезолизумабом, что подтверждает гипотезу о том, что высокая экспрессия TGF- $\beta$  приводит к иммунному исключению [76].

В литературе имеются данные, что несколько типов урологических и неврологических опухолей, с dMMR, более чувствительны к терапии пембролизумабом и это не зависит от происхождения опухоли. К сожалению, низкое число случаев рака мочевого пузыря с такими изменениями ограничивает применение на практике. Другим сценарием, представляющим потенциальный клинический интерес, может быть сосредоточение исследований, связанных с ингибиторами контрольных точек, не только на положительных прогностических, но и на отрицательных биомаркерах ответа. Клинически сложные ситуации, иногда наблюдаемые у больных раком мочевого пузыря, такие как гипопрогрессия и псевдопрогрессия, заслуживают внимания исследователей [77, 78].

Новые потенциальные направления исследований могут включать применение искусственного интеллекта для интеграции клинической информации с молекулярными данными (анализ больших данных), что может внести вклад в эту новую область исследований путем выявления клинически значимых биомаркеров, которые

предсказывают ответ, или отсутствие ответа, или, возможно, предсказание побочных эффектов, связанных с иммунитетом. Естественно, еще предстоит много исследований; тем не менее сочетание классических клинико-патологических параметров с данными, полученными с помощью информационных технологий, вместе с геномным профилированием может стать будущим персонализированной терапии рака мочевого пузыря.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

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

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

**Sponsorship Data.** This work is not funded.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder cancer incidence and mortality: A global overview and recent trends. *Eur Urol*. 2017;71(1):96–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010
- 2 Polo S.H., Gonzalez del Alba A., Perez-Valderrama B., Villa Guzman J.C., Climent M.A., Lainez N., et al. Vinflunine maintenance therapy versus best supportive care after platinum combination in advanced bladder cancer: A phase II, randomized, open label, study (MAJA study, SOGUG 2011-02)—Interim analysis on safety. *J Clin Oncol*. 2014;32(4):359. DOI: 10.1200/jco.2014.32.4\_suppl.359
- 3 Bellmunt J, Théodore C., Demkov T., Komyakov B., Sengelov L., Daaugard G., et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4454–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534
- 4 Qing C., Rink M., Oechsle K., Seidel C., von Amsberg G., Bokemeyer C. Second line chemotherapy for advanced and metastatic urothelial carcinoma: vinflunine and beyond—A comprehensive review of the current literature. *J Urol*. 2016;195(2):254–63. DOI: 10.1016/j.juro.2015.06.115
- 5 Bellmunt J, Powles T, Vogelzang N.J. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev*. 2017;54:58–67. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.01.007
- 6 Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csösz T., Fülöp A., et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774
- 7 Bellmunt J, Mullane S.A., Werner L., Fay A.P., Callea M., Leow J.J., et al. Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2015;26(4):812–7. DOI: 10.1093/annonc/mdv009
- 8 Ferris R.L., Blumenschein G. Jr, Fayette J., Guigay J., Colevas A.D., Licitra L., et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1856–67. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252
- 9 Zibelman M., Ramamurthy C., Plimack E.R. Emerging role of immunotherapy in urothelial carcinoma-advanced disease. *Urol Oncol*. 2016;34(12):538–47. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.10.017
- 10 Pierantoni F., Maruzzo M., Gardi M., Bezzon E., Gardiman M.P., Porreca A., et al. Immunotherapy and urothelial carcinoma: An overview and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;143:46–55. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.08.005
- 11 Nakanishi J., Wada Y., Matsumoto K., Azuma M., Kikuchi K., Ueda S. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunol Immunother*. 2007;56(8):1173–82. DOI: 10.1007/s00262-006-0266-z
- 12 Inman B.A., Sebo T.J., Frigola X., Dong H., Bergstralh E.J., Frank I., et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer*. 2007;109(8):1499–505. DOI: 10.1002/cncr.22588

- 13 Lopez-Beltran A., Cimadamore A., Blanca A., Massari F., Vau N., Scarpelli M., et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of bladder cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(1):131. DOI: 10.3390/cancers13010131
- 14 Mahmoud A.M., Frank I., Orme J.J., Lavoie R.R., Thapa P., Costello B.A., et al. Evaluation of PD-L1 and B7-H3 expression as a predictor of response to adjuvant chemotherapy in bladder cancer. *BMC Urol*. 2022;22(1):90. DOI: 10.1186/s12894-022-01044-1
- 15 Samstein R.M., Lee C.H., Shoushtari A.N., Hellmann M.D., Shen R., Janjigian Y.Y., et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet*. 2019;51(2):202–6. DOI: 10.1038/s41588-018-0312-8
- 16 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
- 17 Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C., Aparicio S.A., Behjati S., Biankin A.V., et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415–21. DOI: 10.1038/nature12477
- 18 Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., van der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A., 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
- 19 Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E., Powles T., Petrylak D.P., Bellmunt J., 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
- 20 Powles T., Durán I., van der Heijden M.S., Loriot Y., Vogelzang N.J., De Giorgi U., et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10122):748–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X
- 21 Sharma P., Callahan M.K., Bono P., Kim J., Spiliopoulos P., Calvo E., et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1590–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30496-X
- 22 Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., Baron A., Necchi A., Bedke J., 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
- 23 Ciccarese C., Iacovelli R., Bria E., Mosillo C., Bimbatti D., Fantinel E., et al. Second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Defining the best treatment option among immunotherapy, chemotherapy, and antiangiogenic targeted therapies. A systematic review and meta-analysis. *Semin Oncol*. 2019;46(1):65–72. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2019.01.001
- 24 Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H., Grivas P., Vuky J., Powles T., et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1483–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2
- 25 Plimack E.R., Bellmunt J., Gupta S., Berger R., Chow L.Q., Juco J., et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):212–20. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30007-4
- 26 Massari F., Gordon M.S., Sharma S., Rafii S., Wainberg Z.A., Luke J., et al. Safety and efficacy of durvalumab (MED14736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3119–25. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9761
- 27 Apolo A.B., Infante J.R., Balmanoukian A., Patel M.R., Wang D., Kelly K., et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase 1b study. *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2117–24. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6795
- 28 Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., Fradet Y., Lee J.L., Fong L., et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
- 29 Gaule P., Smithy J.W., Toki M., Rehman J., Patell-Socha F., Cougot D., et al. A quantitative comparison of antibodies to programmed cell death 1 ligand 1. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):256–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3015
- 30 Rijnders M., van der Veldt A.A.M., Zuiverloon T.C.M., Grünberg K., Thunnissen E., de Wit R., et al. PD-L1 antibody comparison in urothelial carcinoma. *Eur Urol*. 2019;75(3):538–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.11.002
- 31 Hodgson A., Slodkowska E., Jungbluth A., Liu S.K., Vesprini D., Enepekides D., et al. PD-L1 immunohistochemistry assay concordance in urothelial carcinoma of the bladder and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(8):1059–66. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001084
- 32 Gevaert T., Cimadamore A., Eckstein M., Scarpelli M., Lopez-Beltran A., Cheng L., et al. Predictive biomarkers for immunotherapy in the treatment of advanced urothelial carcinoma: where we stand and where we go. *Future Oncol*. 2019;15(19):2199–202. DOI: 10.2217/fon-2019-0217
- 33 Eckstein M., Cimadamore A., Hartmann A., Lopez-Beltran A., Cheng L., Scarpelli M., et al. PD-L1 assessment in urothelial carcinoma: a practical approach. *Ann Transl Med*. 2019;7(22):690. DOI: 10.21037/atm.2019.10.24
- 34 Eckstein M., Erben P., Kriegmair M.C., Worst T.S., Weiß C.A., Wirtz R.M., et al. Performance of the Food and Drug Administration/EMA-approved programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma with emphasis on therapy stratification for first-line use of atezolizumab and pembrolizumab. *Eur J Cancer*. 2019;106:234–43. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.11.007
- 35 Powles T., Walker J., Andrew Williams J., Bellmunt J. The evolving role of PD-L1 testing in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2020;82:101925. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.101925
- 36 Patel M.R., Ellerton J., Infante J.R., Agrawal M., Gordon M., Aljumaily 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
- 37 Powles T., Park S.H., Voog E., Caserta C., Valderrama B.P., Gurney H., et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383:1218–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788
- 38 Bednova O., Leyton J.V. Targeted molecular therapeutics for bladder cancer—a new option beyond the mixed fortunes of immune checkpoint inhibitors? *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7268. DOI: 10.3390/ijms21197268
- 39 Galsky M.D., Arijia J.Á.A., Bamias A., Davis I.D., De Santis M., Kikuchi E., 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
- 40 Powles T., van der Heijden M.S., Castellano D., Galsky M.D., Loriot Y., Petrylak D.P., 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
- 41 Yu S.S., Ballas L.K., Skinner E.C., Dorff T.B., Sadeghi S., Quinn D.I. Immunotherapy in urothelial cancer, part 2: adjuvant, neoadjuvant, and adjuvant treatment. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017;15(7):543–51. PMID: 28749918
- 42 Massari F., Santoni M., di Nunno V., Cheng L., Lopez-Beltran A., Cimadamore A., et al. Adjuvant and neoadjuvant approaches for urothelial cancer: Updated indications and controversies. *Cancer Treat Rev*. 2018;68:80–85. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.06.002
- 43 Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandalà M., Long G.V., Atkinson V.G., Dalle S., et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):643–54. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00065-6
- 44 Massari F., Di Nunno V., Cubelli M., Santoni M., Fiorentino M., Montironi R., et al. Immune checkpoint inhibitors for metastatic bladder cancer. *Cancer Treat Rev*. 2018;64:11–20. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.12.007
- 45 Rouanne M., Bajorin D.F., Hannan R., Galsky M.D., Williams S.B., Necchi A., et al. Rationale and outcomes for neoadjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(6):728–38. DOI: 10.1016/j.euo.2020.06.009
- 46 Powles T., Rodriguez-Vida A., Duran I., Crabb S.J., Van Der Heijden M.S., Font Pous A., et al. A phase II study investigating the safety and efficacy of neoadjuvant Atezolizumab in muscle invasive bladder cancer (ABACUS). *J Clin Oncol*. 2018;36:4506. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.4506

- 47 Necchi A., Anichini A., Raggi D., Briganti A., Massa S., Lucianò R., et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): An open-label, single-arm, phase II study. *J Clin Oncol.* 2018;36:3353–60. DOI: 10.1200/JCO.18.01148
- 48 Powles T., Gschwend J.E., Loriot Y., Bellmunt J., Geczi L., Vulsteke C., et al. Phase 3 KEYNOTE-361 trial: Pembrolizumab (pembro) with or without chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35:TPS4590. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.TPS4590
- 49 Kamat A.M., Bellmunt J., Choueiri T.K., Nam K., De Santis M., Dreicer R., et al. KEYNOTE-057: Phase 2 study of Pembrolizumab for patients (pts) with Bacillus Calmette Guerin (BCG)-unresponsive, high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *J Clin Oncol.* 2016;34:TPS4576. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7\_suppl.350
- 50 Apolo A.B., Nadal R., Girardi D.M., Niglio S.A., Ley L., Cordes L.M., et al. Phase I study of cabozantinib and nivolumab alone or with ipilimumab for advanced or metastatic urothelial carcinoma and other genitourinary tumors. *J Clin Oncol.* 2020;38(31):3672–84. DOI: 10.1200/JCO.20.01652
- 51 Rebola J., Aguiar P., Blanca A., Montironi R., Cimadamore A., Cheng L., et al. Predicting outcomes in non-muscle invasive (Ta/T1) bladder cancer: the role of molecular grade based on luminal/basal phenotype. *Virchows Arch.* 2019;475(4):445–55. DOI: 10.1007/s00428-019-02593-x
- 52 Black P.C., Catherine T., Lerner S.P., McConkey D.J., Lucia M.S., Woods M., et al. Phase II trial of Atezolizumab in BCG-unresponsive nonmuscle invasive bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36:TPS527. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6\_suppl.TPS527
- 53 Emens L.A., Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(5):436–43. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0064
- 54 Correale P., Del Vecchio M.T., La Placa M., Montagnani F., Di Genova G., Savellini G.G., et al. Chemotherapeutic drugs may be used to enhance the killing efficacy of human tumor antigen peptide-specific CTLs. *J Immunother.* 2008;31(2):132–47. DOI: 10.1097/CJI.0b013e31815b69c8
- 55 Gómez de Liaño Lista A., van Dijk N., de Velasco Oria de Rueda G., Necchi A., Lavaud P., Morales-Barrera R., et al. Clinical outcome after progressing to frontline and second-line Anti-PD-1/PD-L1 in advanced urothelial cancer. *Eur Urol.* 2020;77(2):269–76. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.10.004
- 56 Kato R., Hayashi H., Chiba Y., Miyawaki E., Shimizu J., Ozaki T., et al. Propensity score-weighted analysis of chemotherapy after PD-1 inhibitors versus chemotherapy alone in patients with non-small cell lung cancer (WJOG10217L). *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):e000350. DOI: 10.1136/jitc-2019-000350
- 57 Narits J., Tamm H., Jaal J. PD-L1 induction in tumor tissue after hypofractionated thoracic radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2020;22:83–7. DOI: 10.1016/j.ctro.2020.04.003
- 58 Jamal S., Hudson M., Fifi-Mah A., Ye C. Immune-related adverse events associated with cancer immunotherapy: a review for the practicing rheumatologist. *J Rheumatol.* 2020;47(2):166–75. DOI: 10.3899/jrheum.190084
- 59 Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239
- 60 Sweis R.F., Spranger S., Bao R., Paner G.P., Stadler W.M., Steinberg G., et al. Molecular drivers of the non-T-cell-inflamed tumor microenvironment in urothelial bladder cancer. *Cancer Immunol Res.* 2016;4(7):563–8. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0274
- 61 Sharma P., Siefker-Radtke A., de Braud F., Basso U., Calvo E., Bono P., et al. Nivolumab alone and with ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: CheckMate 032 nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg expansion cohort results. *J Clin Oncol.* 2019;37(19):1608–16. DOI: 10.1200/JCO.19.00538
- 62 Galsky M.D., Wang H., Hahn N.M., Twardowski P., Pal S.K., Albany C., et al. Phase 2 Trial of gemcitabine, cisplatin, plus ipilimumab in patients with metastatic urothelial cancer and impact of DNA damage response gene mutations on outcomes. *Eur Urol.* 2018;73(5):751–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.12.001
- 63 Allard D., Chrobak P., Allard B., Messaoui N., Stagg J. Targeting the CD73-adenosine axis in immuno-oncology. *Immunol Lett.* 2019;205:31–9. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.05.001
- 64 Botticelli A., Onesti C.E., Zizzari I., Cerbelli B., Sciattella P., Occhipinti M., et al. The sexist behaviour of immune checkpoint inhibitors in cancer therapy? *Oncotarget.* 2017;8(59):99336–46. DOI: 10.18632/oncotarget.22242
- 65 Faraj S.F., Munari E., Guner G., Taube J., Anders R., Hicks J., 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
- 66 Cimadamore A., Scarpelli M., Santoni M., Massari F., Tartari F., Cerqueti R., et al. Genitourinary tumors: update on molecular biomarkers for diagnosis, prognosis and prediction of response to therapy. *Curr Drug Metab.* 2019;20(4):305–12. DOI: 10.2174/1389200220666190225124352
- 67 Reis H., Serrette R., Posada J., Lu V., Chen Y.B., Gopalan A., et al. PD-L1 Expression in urothelial carcinoma with predominant or pure variant histology: concordance among 3 commonly used and commercially available antibodies. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(7):920–7. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001264
- 68 Gevaert T., Montironi R., Lopez-Beltran A., Van Leenders G., Allory Y., De Ridder D., et al. Genito-urinary genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatment. *Semin Cancer Biol.* 2018;52(Pt 2):216–27. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.10.004
- 69 Lopez-Beltran A., Santoni M., Massari F., Ciccicarese C., Tortora G., Cheng L., et al. Bladder cancer: molecular determinants of personalized therapy. *Curr Drug Targets.* 2015;16(2):115–24. DOI: 10.2174/1389450116666150204115756
- 70 Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H., Bellmunt J., Guo G., Cherniack A.D., et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell.* 2017;171(3):540–56.e25. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.007
- 71 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 2014;507(7492):315–22. DOI: 10.1038/nature12965
- 72 Roviello G., Catalano M., Nobili S., Santi R., Mini E., Nesi G. Focus on biochemical and clinical predictors of response to immune checkpoint inhibitors in metastatic urothelial carcinoma: where do we stand? *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7935. DOI: 10.3390/ijms21217935
- 73 Lemery S., Keegan P., Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site — when a biomarker defines the indication. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1409–12. DOI: 10.1056/NEJMp1709968
- 74 Sharma P., Shen Y., Wen S., Yamada S., Jungbluth A.A., Gnjatic S., et al. CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(10):3967–72. DOI: 10.1073/pnas.0611618104
- 75 Vidotto T., Nersesian S., Graham C., Siemens D.R., Koti M. DNA damage repair gene mutations and their association with tumor immune regulatory gene expression in muscle invasive bladder cancer subtypes. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):148. DOI: 10.1186/s40425-019-0619-8
- 76 Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., Castiglioni A., Yuen K., Wang Y., 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
- 77 Blanca A., Cheng L., Montironi R., Moch H., Massari F., Fiorentino M., et al. Mirna expression in bladder cancer and their potential role in clinical practice. *Curr Drug Metab.* 2017;18(8):712–22. DOI: 10.2174/1389200218666170518164507
- 78 Ciccicarese C., Massari F., Blanca A., Tortora G., Montironi R., Cheng L., et al. Tp53 and its potential therapeutic role as a target in bladder cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2017;21(4):401–14. DOI: 10.1080/14728222.2017.1297798