

Федеральное
государственное
бюджетное
образовательное
учреждение высшего
образования «Первый
Санкт-Петербургский
государственный

ИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

медицинский университет
им. академика
И.П. Павлова» Минздрава
России, НИЦ урологии,
онкологическое
отделение 6
(андрологии и
онкоурологии)
(Санкт-Петербург, Россия)

С.А. Рева, В.Д. Яковлев, А.В. Арнаутов, К.А. Никулина, С.Б. Петров

IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF UROLOGICAL TUMORS

С.А. Рева

Доктор медицинских наук; заведующий онкологическим отделением № 6
(андрологии и онкоурологии) НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России,
197022, Санкт-Петербург, пл. Льва Толстого, 6-8.
ORCID: 0000-0001-5183-5153.

В.Д. Яковлев

Кандидат медицинских наук; врач-онкоуролог онкологического отделения № 6
(андрологии и онкоурологии).

А.В. Арнаутов

Врач-онкоуролог онкологического отделения № 6 (андрологии и онкоурологии).
ORCID: 0000-0003-3550-0067.

К.А. Никулина

Клинический ординатор кафедры ФПО онкологии ВО ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.
ORCID: 0009-0003-9123-2113.

С.Б. Петров

Доктор медицинских наук, профессор; руководитель НИЦ урологии
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.
ORCID: 0000-0003-3460-3427.

S.A. Reva

Doctor of Medical Sciences; Head of the Oncological Department № 6 (Andrology and
Oncourology) SIC of Urology of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
197022, Saint Petersburg, Leo Tolstoy square, 6-8.
ORCID: 0000-0001-5183-5153.

V.D. Yakovlev

Candidate of Medical Sciences; oncurologist of Oncological department № 6 (andrology
and oncurology) SIC of Urology of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical
University, Saint Petersburg, Russia.

A.V. Arnautov

Oncurologist of oncological department No. 6 (andrology and oncurology) SIC of
Urology of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
ORCID: 0000-0003-3550-0067.

K.A. Nikulina

Clinical resident of the Department of the Faculty of Postgraduate Education of Oncology at
the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
ORCID: 0009-0003-9123-2113.

B.P. Sergey

Doctor of Medical Sciences, Professor; Head of the Scientific Research Center of Urology of
the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: 0000-0003-3460-3427.

С каждым годом возрастает актуальность иммунотерапии при лечении опухолей мочеполовой системы, что связано со вновь появляющимися данными молекулярно-генетических исследований, изменениями классификаций и большим количеством проводимых клинических исследований.

Цель исследования

Оценка текущего статуса иммунотерапии в лечении рака мочевого пузыря, почки, предстательной железы.

Материалы и методы

В данный литературный обзор включены оригинальные статьи, системные обзоры и метаанализы, посвященные лечению опухолей мочеполовой системы с использованием иммунотерапии. Поиск производился в базе данных Pubmed по заранее определенным ключевым словам в 2001–2024 гг.

Результаты

Внедрение препаратов группы ICPI (immune check-point inhibitors) является наиболее важным достижением в лечении уротелиальных опухолей за последние 30 лет вследствие их относительно хорошей переносимости и эффективности. В настоящее время FDA одобрено 5 препаратов из группы ICPI в качестве системной терапии.

В лечении метастатического почечно-клеточного рака имеют преимущество комбинированные подходы, однако до сих пор не проводилось сравнительных исследований, в которых можно было бы оценить превосходство той или иной схемы лечения.

Иммунотерапия не является стандартом лечения РПЖ; тем не менее активно ведутся разработки новых препаратов. В этом направлении потенциальными эффектами при раке предстательной железы могут обладать не только ингибиторы контрольных точек, но и различные вакцины, CAR T-клеточная терапия и прочие варианты проведения иммунотерапии.

Заключение

Иммунотерапия продолжает занимать все большее место в лечении опухолей мочеполовой системы, однако необходимо дальнейшее изучение ее эффективности.

Ключевые слова: иммунотерапия, уротелиальный рак, рак предстательной железы, почечно-клеточный рак, противоопухолевые вакцины, FGFR, PD-1, PD-L1, TKI, ICPI, CAR-T-клеточная терапия.

The relevance of immunotherapy in treatment of tumors of the genitourinary system is increasing every year, which is due to the emerging data of molecular genetic studies, changes in classifications and a large number of ongoing clinical studies.

The purpose of the study

Assessment of the current status of immunotherapy in treatment of bladder, kidney, and prostate cancer.

Materials and methods

This literature review includes original articles, systematic reviews and meta-analyses devoted to the treatment of tumors of genitourinary system using immunotherapy. The search was performed in the Pubmed database using predefined keywords in the period from 2001 to 2024.

Results

The introduction of ICPI group drugs (immune check-point inhibitors) is the most important achievement in the treatment of urothelial tumors over the past 30 years, due to their relatively good tolerability and effectiveness. Currently, the FDA has approved 5 drugs from the ICPI group as the 2nd line of systemic therapy.

Combined approaches have an advantage in the treatment of metastatic renal cell carcinoma, but no comparative studies have been conducted evaluating the superiority of a particular treatment regimen.

Immunotherapy is not the standard treatment for prostate cancer, however, new drugs are being actively developed. In this direction, not only checkpoint inhibitors can have potential effects, but also various vaccines, CAR T-cell therapy and other variants of immunotherapy for prostate cancer.

Conclusion

Immunotherapy continues to occupy new places in the treatment of tumors of the genitourinary system, however, further study of its effectiveness is necessary.

Key words: immunotherapy, urothelial cancer, prostate cancer, renal cell carcinoma, anticancer vaccines, FGFR, PD-1, PD-L1, TKI, ICPI, CAR-T-cell therapy.

Введение

В последнее время растет интерес к использованию иммунотерапии при опухолях мочеполовой системы. Прежде всего, это относится к опухолям мочевого пузыря и почки, однако разработка новых иммунных препаратов ведется и при раке простаты. В первую очередь, это связано с новыми данными молекулярно-генетических исследований, предложениями к изменениям классификаций. В данный обзор включены оригинальные статьи, системные обзоры и метаанализы, посвященные лечению опухолей мочеполовой системы с использованием иммунотерапии, включенные в базу данных Pubmed с

2001 по 2024 годы по ключевым словам «иммунотерапия», «уротелиальный рак», «рак простаты», «почечно-клеточный рак», а также опубликованные абстракты конгрессов ASCO и ESMO в последние годы.

I. Иммунотерапия при уротелиальном раке

Недавно была опубликована модифицированная классификация Всемирной Организации Здравоохранения (World Health Organization, WHO) [1]. Ее активно обсуждали и признали приемлемой. При этом было подчеркнуто, что данные современных

стандартов представлены на основании классификации 2004 года и не учитывают развившейся и валидированной в последние годы данных генетической классификации РМП, выделившей люминальный, базальный типы рака и их подтипы. Одной из основных задач генетической классификации является нахождение баланса между преимуществами и вредом периоперационного лечения – химио- и иммунотерапии. В современных стандартах отмечено, что для стадирования по системе TNM сегодня используется классификация 2017 года (8-е издание) [2]. Тем не менее намечаются изменения в классификации, так как данные о роли молекулярных маркеров за последние годы были обновлены и систематизированы; в 2018 году представлены обновленные классификации TCGA и университета Lund [3]. Согласно современным представлениям о молекулярных маркерах, уротелиальная карцинома по-разному отвечает на различные виды терапии. J.I. Warrick et al. выявили, что внутриопуховая гетерогенность (такие опухоли выявляются в 39% случаев и чаще всего – до 78%, – при базально-сквамозном типе) и большая соматическая мутационная нагрузка также могут быть связаны с ответом на лечение. Несколько маркеров – таких, как мутационная нагрузка опухоли (tumour mutation burden, TMB), дефект генов повреждения ДНК (DNA damage response, DDR) и микросателлитная нестабильность, – в настоящее время исследуются в отношении возможности клинического использования [4].

1.1. Немышечноинвазивный рак мочевого пузыря

Несмотря на все многообразие вариантов применения иммунотерапии в лечении онкоурологических заболеваний, из всех используемых на сегодняшний день подходов самую давнюю историю имеет именно внутрипузырная терапия (БЦЖ-терапия) при немышечноинвазивном раке мочевого пузыря (НМИРМП). Данный вид лечения берет свое начало с 1970-х годов, когда А. Morales и соавт. впервые предложили проводить лечение НМИРМП с помощью живой ослабленной *Mycobacterium bovis*. Первоначальная схема, описанная А. Morales, включала чрескожную дозу, которую S. Brosman (1982) изменил после успеха аналогичной внутрипузырной схемы. Использование этого метода лечения в течение почти полувека доказало его эффективность и преимущество перед применением внутрипузырной химиотерапии (ХТ), поскольку в отличие от ХТ, он достоверно снижает не только риск развития рецидива заболевания, но и риск прогрессирования [5]. Так, в пяти метаанализах было показано, что проведение БЦЖ-терапии после трансуретральной резекции (ТУР) превосходит ТУР, предпринятую в комбинации с ХТ или без таковой в профилактике рецидива НМИРМП [6]. В двух метаанализах сообщается о том, что БЦЖ-терапия позво-

ляет снизить риск прогрессирования опухоли или по меньшей мере отсрочить его [7].

Сегодня ведется активный поиск альтернатив внутрипузырной БЦЖ-терапии при НМИРМП. Если эффективность ингибиторов контрольных точек в отношении метастатического рака мочевого пузыря (мРМП) исследуется уже несколько лет, и в этом направлении есть значимые результаты (о чем речь пойдет ниже), то для больных с неметастатическим процессом и РМП пусть и без инвазии, зато с высоким риском прогрессирования в последнее время отмечается настоящий шквал исследований, ориентированных, среди прочего, на выявление способа лечения пациентов, не ответивших на внутрипузырную БЦЖ-терапию или таких, у кого наблюдалось прогрессирование заболевания после нее. Пембролизумаб (Keynote-057), атезолизумаб (S1605), ниволизумаб (CA209-9UT), ALT-803 – вот неполный список препаратов, потенциально претендующих на изменение парадигмы лечения пациентов с НМИРМП, ранее подвергавшихся цистэктомии.

Результаты одного из передовых исследований в этой области – Keynote-057, – были представлены на недавних конгрессах ASCO GU и ASCO (2019). В этой работе была проведена оценка эффективности пембролизумаба у пациентов, не ответивших на внутрипузырную БЦЖ-терапию. Актуальность проблемы определяется прежде всего тем, что НМИРМП ежегодно выявляется примерно у 300 000 человек во всем мире; из них у многих изначально отмечаются опухоли высокого риска (карцинома *in situ*, опухоли T1 и/или high-grade Ta). Современное определение отсутствия ответа на БЦЖ-терапию подразумевает:

- БЦЖ-рефрактерность
 - увеличение стадии в течение 3-х месяцев после адекватно проведенного индукционного курса БЦЖ-терапии (high-grade T1 в течение 3 месяцев после исходной карциномы *in situ* или high-grade Ta);
 - персистирующий НМИРМП высокого риска в течение 6 месяцев после адекватно проведенного индукционного курса БЦЖ-терапии.
- БЦЖ-релапс – рецидив НМИРМП высокого риска после достижения состояния без заболевания в течение 12 месяцев после адекватно проведенного индукционного курса БЦЖ-терапии.

При отсутствии лечения карцинома *in situ*, не ответившая на БЦЖ-терапию, неизбежно будет прогрессировать, однако многие пациенты в этом случае или не подходят для стандартного лечения – радикальной цистэктомии (РЦЭ), – или отказываются от нее. В этой ситуации, основываясь на данных исследований, показывающих нарушение регуляции пути PD-1 у пациентов с НМИРМП, резистентных к БЦЖ-терапии, может быть эффективным проведение терапии ингибиторами анти-PD-1.

Первые данные об эффективности такой терапии были представлены на конгрессе ESMO в 2018 году –

исследование KEYNOTE-057 (NCT02625961) показало частоту полного ответа 38,8% при наблюдении в течение 12,4 недель за пациентами с НИМРМП, не ответившим на внутривезикулярную БЦЖ-терапию. Arjun Balar на конгрессе GU ASCO 2019 представил результаты II фазы исследования одной группы пациентов с карциномой *in situ* папиллярная опухоль. Эти больные получали внутривезикулярную БЦЖ-терапию и пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели (Q3W) в течение 24 месяцев или до прогрессирования, рецидива или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой была частота полного ответа, вторичной – длительность ответа и безопасность. Всего в группу было включено 102 пациента, соответствовавших критериям включения; 63,7% из них имели карциному *in situ*. В среднем число предшествующих инстилляций вакцины БЦЖ было 12. Полный ответ в течение 3-х месяцев был отмечен у 40,2% пациентов (95% CI 30,6%–50,4%). Более того, у 58,5% из 41 пациента с полным ответом в течение 3-х месяцев отсутствие опухоли было отмечено в среднем в течение 16,7 (от 5,9 до 28,2) месяцев наблюдения, а у 36,6% из 15 пациентов с рецидивом после полного ответа не было отмечено прогрессии до мышечноинвазивных форм [8].

Нежелательные явления (НЯ), ассоциированные с лечением, отмечались у 66 (64,7%) пациентов. Наиболее частыми были зуд (10,7%), слабость (9,7%), диарея (8,7%), гипотиреозидизм (5,8%) и макропапулярная сыпь (5,8%). Только у 13 (12,7%) пациентов было отмечено развитие НЯ 3/4 степени. В целом, частота иммуноассоциированных НЯ составила 18,4%. Обновленные данные по этому исследованию показали частоту нежелательных явлений у большинства (97,1%) пациентов, в том числе у 65,7% они были ассоциированы с лечением (в том числе в 19,6% – иммуноассоциированные) и 29,4% имели НЯ 3–5 степени. В числе осложнений, ассоциированных с терапией чекпойнт-ингибитором, превалировали гипотиреозидизм (7,8%), гипертиреозидизм (4,9%), и пневмонит (2%). Обновленный анализ результатов лечения 102 пациентов показал, что монотерапия пембролизумабом имеет высокую противоопухолевую эффективность у пациентов с карциномой *in situ* (с или без папиллярной опухоли), не ответивших на внутривезикулярную БЦЖ-терапию и не подходящих для РЦЭ или отказывающихся от нее: частота полного ответа, по обновленным результатам, составила 41,2% (при оценке с длительностью наблюдения 13,5 месяцев), а пациентов, у которых отмечалось прогрессирование до мышечноинвазивной или метастатической формы, вообще не оказалось [9].

Еще одна возможность использования ингибиторов PD-1/PD-L1 – внутривезикулярное введение. Несмотря на потенциальное синергичное взаимодействие с вакциной БЦЖ, эффективность и безопасность данного пути введения при персистирующем или рецидивирующем неммышечноинвазивном раке мочевого пузыря в настоящий момент исследуется в группе из

27 пациентов в I фазе только для одного препарата этой группы – пембролизумаба [10].

I.2. Локализованный мышечно-инвазивный и местнораспространенный рак мочевого пузыря

В настоящее время речь идет уже об изменении схем стандартного лечения. И несмотря на то, что в отношении лечения МРМП за последнее время изменений относительно немного, тут есть на что обратить внимание. В последних публикациях показана высокая эффективность модификации известной схемы MVAC – высокодозный режим (dose dense, ddMVAC) в качестве неоадьювантной химиотерапии. Больше того, показано более частое гипостадирование (в 52,2% при схеме ddMVAC) и полный патологический ответ (41,3%) по сравнению со стандартными комбинациями – гемцитабин+цисплатин (гипостадирование в 41,3%, полный ответ в 24,5%), гемцитабин+карбоплатин (соответственно 27,0% и 9,4%) [11].

Однако согласно отчету, составленному на основании U.S. National Cancer Database и опубликованному в текущем году, несмотря на то, что все стандарты однозначно указывают на необходимость проведения НАХТ, она проводится перед радикальным хирургическим лечением только у 19% больных [12].

В связи с этим особый интерес представляют исследования с оценкой эффективности альтернативных вариантов проведения неоадьювантного лечения. Одно из наиболее известных в этой области – исследование PURE-01 (NCT02736266), показавшее в оценке эффективности пембролизумаба в неоадьювантном режиме наибольшую частоту полного ответа (42%) среди всех подобных работ [13]. Кроме того, оценка эффекта на терапию в зависимости от уровня биомаркеров показала зависимость ответа от экспрессии PD-L1 или мутационной нагрузки опухоли (tumor mutational burden), что может иметь значение в выборе пациентов для неоадьювантной терапии ингибиторами контрольных точек.

Ничуть не меньший интерес вызывает возможность использования современной иммунотерапии в адьювантном лечении рака мочевого пузыря с высоким риском прогрессирования после радикальной цистэктомии. Одно из таких исследований – AMBASSADOR, сравнение пембролизумаба и наблюдения при мышечноинвазивной или местнораспространенной уротелиальной карциноме в течение 4–16 недель после радикальной цистэктомии. Условиями включения в исследование были отсутствие у пациентов метастатических очагов и отрицательный хирургический край. Обязательными критериями также были невозможность проведения (или отказ от проведения) стандартной химиотерапии при стадии pT3 и более или pN+, или стадия \geq pT2/N+ при проведении стандартной неоадьювантной химиотерапии [14].

Мышечноинвазивный рак мочевого пузыря – заболевание, при котором опухоль, прорастающая стенку органа, часто может быть удалена только путем удаления всего органа. Тестирование на наличие опухолевой ДНК в крови помогает выявить пациентов, у которых с большой долей вероятности будет отмечена прогрессия после радикального хирургического лечения рака мочевого пузыря. Этот метод был представлен в III фазе исследования IMvigor011. В его результате было показано, что более 90% больных с мышечноинвазивным раком мочевого пузыря при отсутствии циркулирующих ДНК (ctDNA) после радикальной цистэктомии будут жить без опухоли длительное время.

Другие исследования (например, CheckMate 274) также показывали эффективность синергии иммунотерапии с операцией в виде улучшения безрецидивной выживаемости, однако в исследовании IMvigor011 впервые была выделена когорта пациентов, которым показана системная терапия, в том числе и для увеличения общей выживаемости. В III фазе исследования IMvigor011 сравнивали эффективность иммунотерапии препаратом атезолизумаб по сравнению с плацебо при мышечноинвазивном РМП высокого риска прогрессирования. В исследовании был включен 171 пациент. Те, у кого выявлялась циркулирующая опухолевая ДНК, получили иммунопрепарат (атезолизумаб) или плацебо. Только у 9,9% пациентов без определявшейся в крови опухолевой ДНК при наблюдении отмечался рецидив в течение двух лет. Частота рецидива не зависела от стадии опухоли и уровня экспрессии PD-L1. По мнению авторов, это говорит о необходимости более активного лечения больных с выявлением циркулирующих ДНК опухолевых клеток и наоборот, о нецелесообразности проведения лечения (например, химиотерапии) после радикального удаления мочевого пузыря. В исследовании CheckMate 274 было убедительно показано: назначение препарата ниволумаб в адьювантном режиме приводит к тому, что на 25% больше пациентов остаются излеченными в течение длительного периода наблюдения [15].

Кроме ниволумаба, эффективность адьювантной терапии мышечно-инвазивного РМП показана при назначении препарата пембролизумаб. В исследовании III фазы AMBASSADOR приняли участие 739 пациентов, которым была выполнена цистэктомия. Пембролизумаб значительно улучшил время контроля над болезнью вне зависимости от статуса PD-L1. Медиана безрецидивной выживаемости составила 29 месяцев [16].

1.3. Метастатический уротелиальный рак

Если в отношении использования ингибиторов контрольных точек неметастатические формы сегодня еще являются полем для исследований, пусть и перспективным, то при наличии отдаленных метаста-

зов уротелиального рака эти препараты все увереннее занимают ведущие позиции. Прогресс, отмеченный в последние годы в лечении метастатических форм рака, во многом связан с пониманием функционирования сигнальных путей – мишеней воздействия ингибиторов PD-1 и PDL-1.

Работы в этой области показали повышенный уровень ДНК опухоли и стволовых клеток при уротелиальных образованиях ВМП (83 пациента) и мочевого пузыря (102 пациента) и выявили изменения в 300 канцер-ассоциированных генах. Генетические мутации, свойственные агрессивным опухолям (более частое повреждение генов FGFR3, HRAS и CDKN2B, меньшая частота мутаций TP53, RB1 и ARID1A), определялись в низкодифференцированных опухолях ВМП [17].

В исследовании, представленном А. Necchi, показаны схожие результаты. Полное геномное профилирование (complete genomic profiling, CGP) было проведено 2463 пациентам, в том числе 479 – по поводу опухолей ВМП и 1984 – РМП. Авторы выявили микросателлитную нестабильность (microsatellite instability, MSI) в 114 участках хромосом, что может свидетельствовать о потенциальной эффективности иммунотерапии у этих пациентов. В то же время были выявлены различия в частоте мутаций при опухолях верхних и нижних мочевых путей с преобладанием у первых FGFR3 (26% против 19%, $p < 0,05$), HRAS (7,3% против 3,0%) и MSI (3,4% против 0,77%, $p < 0,001$), у последних – RB1 (21% против 7,8%, $p < 0,001$). Авторы исследования сделали вывод о различиях в эффективности системного лечения (иммунотерапии, таргетной терапии) уротелиальных опухолей различной локализации.

Клиническое применение этой информации показало, что ингибиторы контрольных точек имеют достоверное преимущество у пациентов с нерезектабельным и метастатическим РМП у неподходящих к терапии цисплатином PD-L1-позитивных пациентов в первой линии лечения [18].

При распространенном уротелиальном раке небольшая группа пациентов (5-10%) может быть излечена цисплатинсодержащей химиотерапией, а средняя выживаемость при метастатическом процессе составляет 12–15 месяцев (схемы MVAC и GC); при этом 50–70% больных не подходят для терапии цисплатином вследствие сопутствующих заболеваний. Эффективность монотерапии с применением чекпойнт-ингибиторов также далека от идеала. В.В. Labadie с соавторами представили обзор иммунотерапии при уротелиальных опухолях, в котором показали: ответ на лечение одним препаратом находится в пределах 20-30%. По мнению авторов, это заставляет задуматься об изучении комбинации препаратов различных групп [19].

Одной из проблем химиотерапии (в частности, по схеме MVAC) является токсичность, которая

достаточно высока. Нефропатия, ототоксичность, нейротоксичность, сосудистая (кардиваскулярная, цереброваскулярная, тромбоемболические осложнения, феномен Рейно) – вот неполный список нежелательных явлений, связанных с цисплатином. Ингибиторы контрольных точек в ранних фазах исследований показали достоверно меньшую частоту осложнений по сравнению со стандартной химиотерапией. В частности, исследование Keynote-045, в котором сравнивалась эффективность пембролизумаба и химиотерапии, показало преимущество первого в отношении общей частоты нежелательных явлений (60,9% против 90,2%), а также в отношении осложнений 3, 4 и 5 степени – 15,0% против 49,4%. В III фазе этого же исследования пациенты, получившие ранее 1-2 линии стандартной терапии, на фоне получения пембролизумаба имели общую частоту ответа 21,1%. Медиана общей выживаемости в общей популяции составила 10,3 месяца (95% CI, 8,0–11,8) в группе лечения пембролизумабом и 7,4 месяца (95% CI, 6,1–8,3) в группе химиотерапии (HR 0,73; 95% CI, 0,59–0,91; $p=0,002$). Медиана общей выживаемости среди пациентов с CPS (combined positive score) 10% и более составила 8,0 месяцев (95% CI, 5,0–12,3) в группе пембролизумаба и 5,2 месяца (95% CI, 4,0–7,4) в группе химиотерапии (HR 0,57; 95% CI, 0,37–0,88; $p=0,005$). При этом не было отмечено значимых различий между группами по выживаемости без прогрессирования в общей популяции (HR, 0,98; 95% CI, 0,81–1,19; $p=0,42$) или среди пациентов с CPS 10% или более (HR 0,89; 95% CI, 0,61–1,28; $p=0,24$).

Также необходимо подчеркнуть результаты исследования KEYNOTE-052, в котором производилась оценка эффективности пембролизумаба в первой линии терапии при невозможности лечения пациентов цисплатином. Это мультицентровое (91 центр в 20 странах) исследование показало, что у ранее не подвергавшихся системной терапии опухолей частота общего ответа (первичная конечная точка) выше – 29%, и этот процент зависит от количества PD-L1-позитивных иммунных и опухолевых клеток. Пациенты получали стандартную дозировку препарата пембролизумаб – 200 мг каждые 3 недели. Всего в исследование было включено 374 пациента и 370 из них получили хотя бы одну дозу препарата. 89 больных (24%, 95% CI 20–29) имели объективный ответ по оценке центральной лаборатории, причем из них у 74 (83%) на момент публикации ответ продолжался. Пороговый уровень экспрессии PD-L1 10% был ассоциирован с большей частотой ответа на терапию пембролизумабом: 42 (38%, 95% CI 29–48) из 110 пациентов с $CPS \geq 10\%$ имели объективный ответ. Относительно частоты нежелательных явлений можно констатировать: среди НЯ 3-4 степени чаще всего отмечались утомляемость – 8 (2%) из 370 пациентов, повышение уровня щелочной фосфатазы – у 5 (1%), а также колит и мышечная

слабость – по 4 (1%) пациента. В целом, у 36 (10%) из 370 больных было отмечено развитие серьезных нежелательных явлений, ассоциированных с лечением. 17 (5%) пациентов умерли от нежелательных явлений, не связанных с иммунотерапией. У одного больного летальный исход был ассоциирован с данным видом лечения вследствие множественных событий (миозит, тиреоидин 3 степени, гепатит 3 степени, пневмония 4 степени и миокардит 4 степени). Несмотря на эти негативные результаты, терапия пембролизумабом в первой линии лечения уротелиального рака при невозможности назначения цисплатина была признана относительно безопасной и эффективной, и по комплексному анализу результатов было принято решение о дальнейшей оценке ее эффективности в III фазе исследования KEYNOTE-361 (ClinicalTrials.gov, NCT02335424). В III фазе исследования KEYNOTE-052 частота общего ответа составила 28,9%, полного ответа – 8,1%, а медиана ОВ – 11,5 месяцев [20].

Но несмотря на достигнутые успехи, в современных рекомендациях, в литературе и на конгрессах ASCO и ESMO были отмечены ограничения использования иммунотерапии на основании результатов последних исследований – KEYNOTE-361 (NCT02853305) и IMvigor130 (NCT02807636), показавших уменьшение выживаемости по сравнению со стандартной химиотерапией при метастатическом уротелиальном раке у пациентов без предшествующего системного лечения при выявлении низкой экспрессии PD-L1. Согласно рекомендациям Европейского Медицинского Агентства (European Medicines Agency, EMA), говорить о необходимости применять чекпойнт-ингибиторы в качестве монотерапии первой линии у пациентов, которым не подходит терапия цисплатином, можно лишь в том случае, если у них обнаруживается экспрессия PD-L1. Для применения атезолизумаба она должна быть $\geq 5\%$, а для лечения пембролизумабом опухолевая CPS score должна быть 10% и больше [21].

Довольно интересный дизайн были представлен авторами исследования JAVELIN Bladder 100. В этом исследовании проводилась платиносодержащая химиотерапия и последующая поддерживающая терапия препаратом авелумаб в отсутствие прогрессирования на фоне химиотерапии в первой линии [22]. Исследования рутинной практики лечения метастатического уротелиального рака, представленные на ASCO GU, включали более 600 пациентов. И результаты рутинной практики превзошли данные регистрационного исследования JAVELIN Bladder 100: в READY-CUP (Италия) ВВП составила 7,5 месяцев, а ОВ насчитывала более 30 месяцев как в READY-CUP, так и в PATRIOT-II (США) [23].

Российская рутинная клиническая практика подтверждает результаты JAVELIN Bladder 100 и также демонстрирует высокие показатели эффективности – у пациента с УР, проходившего лечение в НИИ уроло-

гии им. Н.А. Лопаткина, ВБП от начала первой линии терапии составила 29 месяцев [24].

Из-за ограничений по эффективности иммунопрепаратов на конгрессе ASCO в 2023 году была представлена еще одна новая комбинация: вофатамаб в сочетании с пембролизумабом. Об эффективности данного сочетания задумались после получения информации о частой встречаемости альтерации рецептора FGFR3 при уротелиальном раке, ингибирование которого – механизм действия моноклонального антитела вафатамаб (B-701, V). Эту альтерацию выявили как онкогенетический драйвер рака мочевого пузыря, а следовательно, она стала рассматриваться как новая мишень для лечения пациентов с метастатическим процессом, плохо отвечающих на иммунную терапию. Мутации FGFR3 выявляются приблизительно у 20% пациентов и являются одной из причин низкой чувствительности метастатического уротелиального рака к терапии ингибиторами контрольных точек. Воздействие на рецептор FGFR3 в таком случае может быть хорошей альтернативой или дополнением к лечению.

Изначально предполагалась оценка препарата этой группы в другом сочетании, и в исследовании FIERCE-21 была исследована эффективность монотерапии препаратом вофатамаб или в комбинации с доцетакселом. Результаты на конгрессе ASCO и ASCO GU в 2024 году представил профессор А. Necchi. В его работе среднее время до прогрессирования в группе комбинированного лечения не было достигнуто и составило 4 месяца в группе монотерапии. Вофатамаб показал себя безопасным препаратом, позволяющим осуществлять долгосрочное лечение [25].

Следующее представленное исследование, посвященное результатам применения комбинации вофатамаба, на сей раз – с пембролизумабом, – FIERCE-22 (Ib/II фаза). В нем пациенты были стратифицированы согласно статуса FGFR3 – изначально по 26 пациентов в каждую группу, с последующим расширением и добавлением еще 22 пациентов. Пациентам с прогрессией после первой линии химиотерапии, ее последующих линий или с рецидивом в течение ≤ 12 месяцев (нео)адьювантной терапии, имеющим измеримые очаги и статус по шкале ECOG < 2 , проводилась терапия вофатамабом в дозировке 25 мг/кг в течение 2 недель с последующим добавлением к лечению пембролизумаба 200 мг каждые 3 недели. Первичными конечными точками были выбраны безопасность ингибитора FGFR3 и комбинации, а также частота объективного ответа. Лечение получили 28 пациентов; пациенты, получившие лечение вофатамабом и пембролизумабом не оценивались по статусу PD-1. 64% при оценке статуса Bellmunt scores имели показатель ≥ 1 . На момент представления результатов, 7 (35%) пациентов, получавших комбинированную терапию, продолжают ее получать. Большинство пациентов получили все 8 запланированных доз

вофатамаба. Оценивая безопасность схемы, авторы подчеркнули, что ввиду безопасности ингибиторов FGFR3, большинство нежелательных явлений было ассоциировано с терапией ингибитора PD-1 – у $> 20\%$ пациентов наблюдались тошнота, анемия, диарея и утомляемость. Частота общего объективного ответа составила 36% (8/22) – 33% в общей группе терапии вофатамаб+пембролизумаб и 43% в группе с определяющимися мутациями рецептора. Так же, как и в исследовании FIERCE-21, ответ на лечение отмечался в среднем через 3,5 месяца. При этом частота ответа не зависела от статуса FGFR3 [26].

Были представлены и другие инновационные виды терапии у пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря: терапия препаратом инфигратиниб (ингибитор 1-3 типов рецепторов FGFR), эффективность которого была оценена при метастатических уротелиальных опухолях различной локализации во взаимосвязи с результатами генетического профилирования внеклеточных ДНК; таргетная терапия препаратом RC48-ADC при HER2-позитивном местнораспространенном или метастатическом уротелиальном раке во II фазе исследования [27]. В первом случае было высказано предположение о молекулярно-генетических различиях уротелиальной карциномы верхних мочевых путей и мочевого пузыря и, в связи с этим, – о различиях в частоте ответа на системную терапию (в частности, на применение нового ингибитора FGFR3 инфигратиниба). Ранее эффективность препарата была ретроспективно оценена S.K. Pal et al. у 68 пациентов (у 8 из которых был диагностирован рак верхних мочевых путей, а у 59 – рак мочевого пузыря). Было показано, что частота объективного ответа при метастатическом раке локанки и мочеочника (50%) достоверно выше по сравнению с РМП (22%). Также при раке мочевого пузыря оказались ниже выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. В работе, представленной на конгрессе, молекулярные характеристики также различались в зависимости от локализации заболевания: если при раке верхних мочевых путей преобладала мутация R248C (50%, при 12% в случае рака мочевого пузыря), то мутация S249C превалировала при РМП (59% против 18%). Пациенты, включенные в исследование, получали несколько линий химиотерапии, что потенциально уменьшало гетерогенность опухолей, и никто из больных не получал тубулин-таргетную терапию, а стало быть, ни у кого не могло возникнуть перекрестной резистентности [28].

Во втором исследовании были представлены результаты использования у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой RC48-ADC – таргетного антитела, воздействующего на HER2. При этом у 43 пациентов отмечался подтвержденный объективный ответ (51,2%), а медиана выживаемости без прогрессирования составила 7 месяцев. Однако авторы отметили, что 35% пациентов были вынужде-

ны прервать лечение из-за нежелательных явлений, связанных с терапией [27].

Продолжая тему ангиангиогенной и таргетной терапии при уротелиальном раке в комбинации с ингибиторами PD-1/PD-L1 или без нее, необходимо констатировать, что исследователями были представлены данные о биологии этих опухолей – выявлено 5 молекулярных подтипов, ответы которых на различные варианты системной терапии также отличались. Возьмем, к примеру, данные об упоминавшемся выше первом виде таргетной терапии уротелиальных опухолей – ингибиторами FGFR3. В связи с высокой частотой мутации (75% при высокодифференцированных немышечноинвазивных формах и 20% при мышечноинвазивном уротелиальном раке), эта группа препаратов считается потенциально эффективной. Первым агентом, оцененным у пациентов, у которых после платиносодержащей терапии наблюдалась прогрессия и у которых были генетические повреждения FGFR2/3, стал эрдафитиниб – ингибитор всех (с первого по четвертый) типов этого рецептора [29].

Существующие на сегодняшний день ингибиторы PARP (Poly(ADP-ribose) polymerase) – олапариб, нирапариб, рукапариб и талазопариб, – также могут повышать эффективность чекпойнт-ингибиторов, в частности, пембролизумаба. Препараты показали эффективность данной комбинации у больных с метастатической уротелиальной карциномой при наличии DDR-мутаций, однако в монотерапии среди пациентов, не стратифицированных по наличию мутаций, эти препараты не показали эффективности (II фаза исследования ATLAS, NCT03397394) [30].

Самые современные данные об использовании ингибиторов контрольных точек в первой линии метастатического уротелиального рака были представлены на конгрессе ASCO 2024 года. Так, в исследовании II фазы RemCab была предпринята попытка назначения комбинации пембролизумаба и кабозантиниба у пациентов с экспрессией PD-L1, не способных получать препараты платины. Несмотря на объективную частоту ответов, составившую 45,7%, исследование оказалось неудачным – статистическая гипотеза не была выполнена. Частота полного ответа составила 14%, длительность эффекта лечения – 15 месяцев.

Вероятно, главное достижение последних лет – исследование EV-302, в котором пембролизумаб в сочетании с энфортумаб ведотином привел к удвоению времени выживаемости без прогрессирования (12,5 против 6,3 месяцев при стандартной платиносодержащей терапии, HR 0,44) и общей выживаемости (31,5 против 16,1 месяцев; HR 0,47) [31]. Но что же делать пациентам, у которых такая мощная комбинация (энфортумаб ведотин + пембролизумаб) не принесла результатов? По предварительным данным исследования JAVELIN-Bladder-1004, эти больные могут получить пользу от стандартных режимов химиотерапии (6 циклов) с последующей поддержкой авелумабом.

Наконец, из новейших данных стоит выделить исследование CheckMate 901, в котором показано, что добавление ниволумаба к стандартной химиотерапии (гемцитабин+цисплатин) при метастатическом РМП в первой линии позволяет продлить и выживаемость без прогрессирования, и общую выживаемость. При этом частота полного ответа (отсутствия опухоли после лечения) составляет 22%, а средняя продолжительность такого ответа – 37 месяцев. По мнению авторов, это означает, что даже при распространенном процессе возможно излечение от заболевания [32].

I.4. Возможности иммунотерапии за пределами применения чекпойнт-ингибиторов

Безусловно, современные возможности иммунотерапии не ограничиваются анти-PD1/PD-L1-терапией. Сегодня неустанно ведутся поиски новых препаратов и схем, в том числе и применяемых в лечении уротелиального рака. На конгрессе ASCO 2019 г. Terence Friedlander акцентировал внимание на том, что использование ингибиторов PD-1 и PD-L1 составляет только небольшую часть потенциала иммунотерапии. Один из методов, помогающих улучшить презентацию опухолевого антигена – вакцины. Теоретически, вследствие высокой мутационной нагрузки уротелиальных опухолей (а значит, и большого количества антигенов), это должно работать и при раке мочевого пузыря. В свете сохраняющегося интереса к персонализированной медицине использование опухолевой ткани после цистэктомии предлагает новые возможности. Сегодня мы можем говорить о двух уже разработанных вакцинах (к сожалению, попутно указав на их «неперсонализированность»):

- CV-301 – вакцина на основе рекомбинированного вируса птичьей оспы, кодирующая SEA и MUC1.
- INO-5401 и INO-9012 – плазмиды, кодирующие WT-1, PSMA, IL12 и hTERT. Выделяются методом электропорации.

Обе вакцины сегодня проходят исследования II фазы с различными ингибиторами контрольных точек.

«Персонализированные» вакцины – это те, где неоантиген пациента выявляется, выделяется, продуцируется и повторно назначается, часто – в сочетании с другими препаратами (например, с ингибиторами PD-1/PD-L1). При всех очевидных плюсах (индивидуальный подход, минимизация токсичности, возможность использования архивной ткани), данный тип вакцин имеет и существенные недостатки: сложности с получением необходимой ткани, гетерогенность опухоли, изменения опухолевой ткани со временем, длительность производства вакцины (в среднем – 4-12 недель) и, наконец, его стоимость [33].

В настоящее время оцениваются возможности воздействия вакцин на сигнальные пути, не связанные с уже изученными PD-1/PD-L1 и CTLA-4: это LAG-3, OX-40, CD40L, ICOS, TIM3, VISTA, TIGIT, GITR и другие.

Одной из потенциально перспективных, но не изученных ранее опций иммунотерапии является применение при уротелиальном раке интерлейкина-2 (IL-2) – стимулятора активности Т-клеток. Тем не менее уже первые публикации на эту тему показали 18% нежелательных явлений 3 и более степени, что заметно выше, чем при применении одних чекпойнт-ингибиторов. Недавно был разработан прегилированный IL-2 (NKTR-214), который предположительно обладает значительно меньшим спектром нежелательных явлений. В настоящее время этот препарат оценивается в сочетании с пембролизумабом при метастатическом уротелиальном раке [34].

Воздействие на опухолевую микросреду – еще одна потенциально эффективная опция. Показано, что опухолевая микросреда способна регулировать развитие самой опухоли через подавление активности иммунокомпетентных клеток. В частности, IDO – Indoleamine-2,3 диоксигеназа – агент, уменьшающий концентрацию триптофана в микросреде и, тем самым, восстанавливающий активность макрофагов, может вызывать уменьшение резистентности к терапии ингибиторами PD-1/PD-L1. Или Ercadostat – препарат на основе IDO, показавший многообещающие результаты в комбинации с пембролизумабом уже в самых первых исследованиях.

II. Иммунотерапия при почечно-клеточном раке

Лечение почечно-клеточного рака (ПКР) за последние два десятилетия сильно изменилось. В настоящее время чаще всего применяется мультимодальный подход: при метастатическом процессе – локальное лечение (хирургическое – радикальное или органосохраняющее, аблативные технологии), при наличии метастазов – комплексная системная терапия (иногда в сочетании с локальной). Новации в лечении распространенных опухолей почки в последнее время наметились именно благодаря активному использованию иммунотерапии (ингибиторы PD1/PDL1 и/или CTLA4). Тем не менее история применения иммунотерапии при почечно-клеточном раке насчитывает более трех десятилетий: она берет свое начало с одобрения системного использования интерлейкина-2 (ИЛ2) и альфа-интерферона при метастатическом ПКР. Затем было показано преимущество комбинации циторедуктивной нефрэктомии с этими препаратами по сравнению с одной лишь системной терапией ими [35].

II.1. Современное представление о роли иммунотерапии в неoadъювантном и адъювантном режимах

Современные исследования направлены на поиск маркеров эффективности того или иного варианта системного лечения, но стандартным подходом у пациентов с метастатическим ПКР (мПКР) является определение группы риска по критериям IMDC

(International Metastatic RCCDatabase Consortium) и модели MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre). Согласно современным рекомендациям, ингибиторы контрольных точек входят в предпочтительные схемы лечения при всех группах прогноза (хороший, промежуточный, плохой) [36].

В последнее время во врачебном сообществе широко обсуждается проблема роли иммунных препаратов в неoadъювантной и адъювантной терапии (дополнении операции медикаментами) при раке почки. Как известно, некоторые опухоли почки имеют большой риск повторного появления даже после их абсолютно полного удаления (нефрэктомии или резекции почки). Признаки, которые могут свидетельствовать о большей вероятности такой беды – размер опухоли, степень ее злокачественности и состояние лимфатических узлов. Наиболее удачные результаты в лечении подобных случаев получены в исследовании KEYNOTE-564. В нем 1000 пациентов с высоким риском прогрессирования (T2G3-4, T3-4, N1) после полного удаления опухоли разделили на 2 группы: половина получала пембролизумаб 200 мг каждые 3 недели, до 1 года (17 циклов) или до прогрессирования/непереносимости препарата; остальные – плацебо. Средняя длительность наблюдения составила 57,2 месяца. В 2024 году представлены уже не только преимущества пембролизумаба в улучшении выживаемости без рецидива на 28% (HR 0,72), но и увеличение общей выживаемости – 91,2% в течение 5 лет при назначении пембролизумаба и 86,0% в группе плацебо [37].

Еще более свежие данные в отношении адъювантного лечения, также представленные на ASCO 2024, были менее радужными. В исследованиях IMmotion010 (адъювантная терапия атезолизумабом), PROSPER (ниволумаб) и CheckMate914 (ниволумаб с ипилимумабом) терапия этими препаратами после операции не показала улучшения безрецидивной выживаемости.

II.2. Иммунотерапия в лечении метастатического ПКР

Сегодня терапия, основанная на назначении ингибиторов контрольных точек (ICI), является стандартом лечения мПКР, в том числе и выступая в качестве элемента комбинированного лечения. Ее эффективность основана на двух положениях: иммуногенез опухолевой микросреды и ангиогенез [38]. Согласно современным рекомендациям, при различных группах прогноза сейчас применяются пять комбинаций, основанных на ICI: ипилимумаб+ниволумаб, авелумаб+акситиниб, акситиниб+пембролизумаб, ленаатиниб+пембролизумаб и кабантиниб+ниволумаб. Эффективность всех этих комбинаций сравнивали с сунитинибом в проспективных исследованиях, после чего было убедительно показано их преимущество перед последним в улучшении выживаемости без прогрессирования [39].

Но несмотря на всю эффективность данных комбинаций, одной из серьезных проблем являются иммуноопосредованные побочные эффекты. Так, в исследовании CheckMate 214 такие эффекты любой степени тяжести отмечались у 93% пациентов, получивших ниволумаб и ипилимумаб. В 35% случаев это потребовало назначения глюкокортикоидов. В комбинациях с одним иммунным препаратом нежелательные эффекты встречались реже: у 38,2% пациентов (и 9% – третьей и выше степени) в исследовании Javelin 101 [40]. Это делает режим IO/TKI, представляющий собой комбинацию с ингибиторами тирозинкиназы, предпочтительным у пациентов с тяжелыми иммунными нарушениями. Для пациентов с неконтролируемой гипертензией иммунотерапия также может быть подходящим решением, поскольку есть определенный риск дальнейших нежелательных эффектов при лечении TKI [41].

Считается, что комбинация двух иммунотерапевтических препаратов (IO-IO терапия) способна вызывать длительный ответ из-за иммунной памяти [42]. В то же время комбинация IO/TKI предлагает ряд других преимуществ, например, частоту объективного ответа. Частота первичного прогрессирования в среднем составляет 10% при режиме IO-TKI и около 20% при режиме IO-IO [43].

Относительно эффективности иммунотерапии при мПКР стоит отметить, что наиболее длительное по продолжительности наблюдение зафиксировано в исследовании CheckMate 214 (ниволумаб+ипилимумаб в сравнении с сунитинибом): отчет о медиане наблюдения в течение 55 месяцев. Столь впечатляющий результат убедительно доказал, что комбинация двух иммунных препаратов предпочтительнее сунитиниба в группах промежуточного и плохого (но не в группе благоприятного!) прогноза [44]. Более того, на недавно прошедшем онкологическом конгрессе ASCO прозвучало сообщение о восьмилетней общей выживаемости пациентов, получивших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в исследовании CheckMate 214. Результаты самого долгого наблюдения за пациентами, получившими двойную иммунотерапию в первой линии, свидетельствуют об ее устойчивой эффективности во времени. Более 30% пациентов живы и спустя 90 месяцев с момента начала терапии ниволумабом и ипилимумабом. В случае развития ответа, медиана его длительности составляет 82,8 месяца, а у половины пациентов сохраняется контроль над болезнью через 7,5 лет.

В дополнение к этим фактам, важным для понимания механизма действия чекпойнт-ингибиторов, необходимо сказать о новой форме введения препаратов этой группы. Рассмотрим этот аспект на примере ниволумаба. В исследовании III фазы CheckMate 67T приведено сравнение эффективности ниволумаба в стандартной (внутривенной) или подкожной форме. Целью было продемонстрировать биодоступность

подкожной формы препарата, а также то, что эта форма приводит как минимум не к худшим результатам. Время подкожного введения препарата – 5 минут, время внутривенного введения – 30 минут. Фармакокинетика обеих форм введения ниволумаба оказалась вполне сопоставимой, как и частота объективных ответов при подкожном и внутривенном введении: 24,2% и 18,2% соответственно. Среднее время до ответа (3,7 и 3,7 месяцев) и среднее время до прогрессирования (7,2 и 5,7 месяцев) также статистически значимо не отличались. В то же время при подкожной форме введения безопасность пациентов была несколько выше. Общая частота нежелательных явлений составила 59,1% и 64,5%, а NY 3 и 4 степени – 9,7% и 14,7% соответственно при подкожной и внутривенной формах. По мнению авторов, подкожное введение препарата может снизить нагрузку на организм больного и уменьшить стоимость лечения.

Во всех исследованиях с использованием препаратов групп IO/TKI было показано преимущество над сунитинибом независимо от прогноза, в том числе и по частоте полного ответа. В частности, данный результат был отмечен у больных с массивным метастатическим поражением и быстрым прогрессированием заболевания [46]. К сожалению, еще не проводилось сравнительных исследований, в которых оценивалась бы успешность той или иной схемы лечения. Но на сегодняшний день даже не прямое сравнение системных обзоров и метаанализов доказывает значимое улучшение общей выживаемости среди пациентов, получивших комбинацию ниволумаб+кабозантиниб (HR, 0,60; 95%CI, 0,40–0,90). С другой стороны, комбинация пембролизумаб+ленватиниб показала наибольшее улучшение выживаемости без прогрессирования во всех группах риска (HR, 0,39; 95% CI, 0,32–0,48), а также лучшую частоту общего ответа у 71,3% пациентов и полного ответа 18,3% [47].

Среди прочих факторов, которые могут иметь значение в выборе препарата или схемы лечения, нельзя не упомянуть и о ряде субъективных моментов, например, об опыте врача в назначении иммунных лекарств, анамнезе заболевания и лечения, и, конечно же, общем состоянии пациента. Этот последний фактор, по мнению ряда специалистов (в частности, ассоциации NCCN), является ключевым не только в выборе режима комбинированной терапии (IO/TKI или IO/IO), но и в определении показаний к циторедуктивной хирургии [48]. Кроме того, может играть свою роль локализация метастатических очагов. У пациентов с легочными метастазами часто отмечается более благоприятный исход с медианой общей выживаемости 25,1 месяцев. Напротив, костные метастазы характеризуются менее благоприятным течением, повышая риск осложнений, ассоциированных с костной системой, приводя к повышению смертности и снижению качества жизни [49]. Еще менее благоприятный прогноз имеют пациенты с метастазами

в головной мозг, и хотя такая локализация очагов является критерием исключения в проспективных исследованиях, существуют данные о возможности некоторых препаратов (например, кабозантиниба) успешнее преодолевать гематоэнцефалический барьер, а значит, эти препараты могут считаться предпочтительными при таких поражениях [50].

Таким образом, кроме перечисленных стандартных подходов, основанных на стратификации пациентов на группы риска, существуют еще и особые, рассчитанные на состояния, требующие индивидуальной оценки и подхода (метастазы в кости, головной мозг, саркоматозный вариант опухоли и др.). У иммунотерапии есть высокий потенциал, позволяющий купировать прогрессирование болезни и в этих случаях.

II.3. Выводы и перспективы иммунотерапии мПКР

В настоящее время комбинированная терапия в форматах IO-IO и IO-ТКИ представляет собой основу лечения метастатического почечно-клеточного рака. В отличие от других онкологических заболеваний, при ПКР отсутствуют какие-либо биомаркеры, которые могут определять тактику борьбы с болезнью. Это – основная сложность персонализации терапии, в том числе и иммунными препаратами.

Независимо от группы риска, прогноза, опухолевой нагрузки и общего статуса больного комбинация одного или двух ингибиторов контрольных точек и ингибиторов тирозинкиназы (IO-ТКИ/IO-IO) в различных вариантах показала свою максимальную эффективность. Выбор между вариантами терапии групп IO и ТКИ зависит от степени их воздействия на очаги различной локализации и от потенциальных побочных эффектов.

В настоящее время проводится много исследований, имеющих целью поиск новых биомаркеров, которые могли бы помочь стратифицировать больных раком почки для определения протокола оптимального лечения иммунными препаратами (между собой или в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы).

III. Иммунотерапия при раке простаты

Рак предстательной железы (РПЖ) традиционно считается нечувствительным к иммунотерапевтическому воздействию. Тем не менее попытки модулирования иммунной системы больного РПЖ (преимущественно на запущенных стадиях) все же предпринимались. В частности, еще недавно в рекомендации по терапии метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ) входила вакцина.

В целом, иммунотерапия в онкологии основана на реактивизации компрометированной иммунной системы, действие которой может быть усилено системным воздействием (например, химерным антигенным рецептором Т-клетки [CAR Ts], биспецифическими антителами [BiTEs] и т.д.). Иммунотерапия имеет высокую

эффективность по сравнению с фармакологической терапией рака благодаря таргетному воздействию при таких видах рака как меланома, рак легких, лейкоз и рак почки [51]. Иммуноредактирование и селективное воздействие на клетки РПЖ потенциально приводят к росту менее иммуногенных, устойчивых к апоптозу неопластических клеток простаты. В имя этой цели врачи сосредоточили свои усилия на выявлении новых сочетаний препаратов и оценке иммунотерапии РПЖ в комбинаторных условиях.

III.1. Ингибиторы контрольных точек при раке простаты

Воздействие на коингибирующие пути Т-клеток (контрольные точки) вызывает противоопухолевый ответ путем смещения баланса от ингибирования Т-клеток такими молекулами как LAG-3, PD-1, TIM-3 и STLA-4 к усилению провоспалительных состояний, которые ингибируют рост опухоли [52]. Клинические испытания ниволумаба у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ) не выявили значительных объективных показателей ответа. Впоследствии клинические исследования пембролизумаба, другого моноклонального антитела против PD-1, у пациентов с мКРРПЖ, оказались неэффективными, что указывает на то, что применения ингибиторов PD-1 в качестве отдельных препаратов и использования экспрессии PD-L1 в качестве маркера для установления чувствительности к блокадной терапии PD-1 недостаточно для лечения распространенного РПЖ. [53]. В то же время пациенты, у которых мКРРПЖ характеризуется высокой внутриопухолевой плотностью CD8⁺ Т-клеток, имели благоприятные ответы на антитела, нацеленные на STLA-4 (ипилимуаб). Долгосрочное исследование пациентов с мКРРПЖ, получавших ипилимумаб, показало благоприятные показатели общей выживаемости (ОВ) через 3, 4 и 5 лет – они были примерно в два-три раза выше, чем у пациентов в контрольной группе, что указывает на пользу иммунотерапии у этих пациентов в перспективе [54]. Ограниченная активность ингибирования контрольных точек одним агентом у пациентов предполагает необходимость комбинированной терапии. Чтобы расширить преимущества иммунотерапии, блокада двойной контрольной точки была оценена в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании CheckMate 650. В этом исследовании оценивались эффективность ипилимумаба/ниволумаба по сравнению с монотерапией ипилимумабом и стандартной химиотерапией кабазитакселом. Лечение ипилимумабом (3 мг/кг) и ниволумабом (1 мг/кг) показало самый высокий общий уровень ответа (19,5% против 12,2%) и уровень полного ответа (4,9% против 0%) по сравнению с кабазитакселом по длительной продолжительности рентгенологического ответа (6,5 месяцев по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение), что

свидетельствует о значимой клинической активности у этих пациентов. Ожидается, что благодаря продолжающимся клиническим испытаниям в различных комбинаторных условиях ICB продемонстрирует улучшение ОВ у пациентов с РПЖ [55].

Следующим этапом оценки эффективности комбинированного лечения при мКРППЖ стала оценка усиления лечения в исследовании CONTACT-2. В нем 507 пациентов были разделены на 2 группы – первая получала кабозантиниб (ингибитор тирозинкиназы) и атезолизумаб (PD-L1-ингибитор), вторая – антиандрогены второго поколения. После 14,3 месяцев наблюдения было отмечено снижение риска прогрессирования и риска смерти на 35% в группе, получавшей кабозантиниб и атезолизумаб. У этих больных выживаемость без прогрессирования составила 6,3 месяца (в группе антиандрогенов – 4,2 месяца, HR=0,65, p=0,0007).

III.2. Вакцины

Большинство противораковых вакцин состоят из пептидов ДНК/РНК, которые вызывают антигенспецифический иммунный ответ посредством презентации антигена и активации наивных Т-клеток. Обычно таргетные антигены при разработке вакцины против РПЖ воздействуют на одну из молекул: кислую фосфатазу простаты (PAP), простатспецифический антиген (ПСА), простатспецифический мембранный антиген (ПСМА), антиген стволовых клеток простаты (PSCA) или шеститрансмембранный эпителиальный антиген простаты-1 (STEAP1).

Одним из наиболее распространенных вариантов такого рода являются противораковые вакцины на основе ДНК. В качестве таковых используются плазмиды кольцевой ДНК, кодирующие опухолевые антигены, активно поглощаются антигенпрезентирующими клетками (APC) для активации адаптивного иммунитета посредством главного комплекса гистосовместимости (МНС) классов I и II, ограничивающего презентацию антигена CD8+ и CD4+Т-клетки. Эти векторы также оказывают адьювантный эффект через путь TLR9/24 или циклической GMP-AMP-синтазы (сGAS)-STING25 благодаря их метилированной ДНК CpG. ДНК-вакцина pTVG-AR нацелена на домен связывания лиганда Review AR (AR LBD). В настоящее время проводится рандомизированное исследование II фазы по оценке этих двух вакцин в сочетании с пембролизумабом при метастатическом кастрационно-резистентном раке простаты. Исследование пациентов с мРПЖ, чувствительных к кастрации, получавших АДТ, показало, что pTVG-AR обеспечивает противоопухолевый иммунитет Th1-типа у 47% пациентов, обещая значительно более продолжительную выживаемость без прогрессирования заболевания [56].

В отличие от ДНК-вакцин, мРНК-вакцины имеют ряд несколько иных преимуществ. Они хорошо переносятся, не имеют онкогенного риска, высокоспеци-

фичны и иммуногенны независимо от гаплотипа МНС и не требуют транслокации в ядро для активации. CV9103 представляет собой мРНК, кодирующую PSA, PSMA, PSCA и STEAP1. Дальнейшая разработка мРНК-вакцин, кодирующих специфические высокоиммуногенные антигены РПЖ, может оказаться весьма перспективной, фактически открывая новый вид терапевтического вмешательства.

Сферические нуклеиновые кислоты представляют собой класс наноструктур, содержащих CpG-олигонуклеотиды в качестве адьюванта и антигены опухоли простаты ПСА, ПСМА и PAP, которые улучшают перекрестное праймирование противоопухолевых CD8+Т-клеток на моделях РПЖ. Фаза I/II испытания вакцины, слитой с ДНК, кодирующей домен фрагмента С столбнячного токсина, связанный с HLA-A2-связывающим эпитопом ПСМА, показала специфические CD4+ и CD8+ Т-клеточные противоопухолевые реакции у пациентов с КРППЖ.

Использование аденовирусов в вакцинах против рака оказалось предпочтительным из-за их эпизодической геномной природы, снижающей вероятность инсерционного мутагенеза. Фаза I клинических испытаний вакцины TriAdeno, состоящей из векторов Ad5, кодирующих антигены CEA, MUC-1 и Brachyury, продемонстрировала значительную активацию ответов Т-клеток CD4+ и/или CD8+ у пациентов с мКРППЖ без антигенной конкуренции [57]. Вакцина Ad5-PSA находится на стадии II исследования (NCT00583024). Возможно, она улучшит реакцию Т-клеток против ПСА в гормонорезистентных случаях и позволит ингибировать рецидивы заболевания у пациентов с РПЖ.

Сипулейцел-Т (Sipuleucel-T) — это адендритноклеточная (DC) вакцина, состоящая из PA2024 (PAP) с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и являющаяся единственной одобренной активной клеточной иммунотерапией для мКРППЖ. Введение Сипулейцел-Т пациентам перед простатэктомией индуцировало устойчивый иммунный ответ, связанный с В-клетками, снижение уровня ПСА и улучшение общей выживаемости. Рандомизированное исследование II фазы оценивало комбинацию Сипулейцела-Т с добавлением или без добавления гомеостатического цитокина интерлейкина-7 (IL-7) и показало значительное увеличение популяций лимфоцитов и усиление иммунных ответов со снижением уровня ПСА у пациентов, получавших комбинацию препаратов [58].

Вакцина PROSTVAC (PSA-TRICOM) – это рекомбинантная вирусная вакцина, нацеленная на ПСА и включающая костномодулирующие молекулы B7.1, ICAM-1 и LFA-3. Клинические исследования на пациентах с чувствительностью к кастрации и КРППЖ показывают, что вакцина эффективно активирует цитотоксические Т-лимфоциты при воздействии антигена [59]. Другие комбинации включают неоадьювантные/адьювантные ингибиторы иммунных

контрольных точек с доцетакселом, ипилимумабом (NCT02506114) и рекомбинантной авипоксвирусной вакциной CV301, вирусной вакциной, нацеленной на муцин-1, перспективные в лечении РПЖ.

Персонализированная вакцина против рака, как и персонализированная медицина в целом, длительное время рассматривалась как оптимальное решение для пациентов. Однако сложности определения индивидуального подхода и разработки таких вакцин «под пациента» поставили под сомнение возможность их массового клинического использования. Концепция персонализированной пептидной вакцинации (PPV) предполагает скрининг соответствующих опухолевых антигенов и выбор подходящих пептидов для использования в вакцинации пациентов. При мКРРПЖ PPV снижает уровень ПСА и производит клеточные и гуморальную иммунную активацию. Исследование фазы II, посвященное PPV в сочетании с низкими дозами циклофосфида при мКРРПЖ, показало некоторое снижение уровня ПСА у небольшого числа пациентов, хотя разницы в общей выживаемости не было отмечено. Кроме того, тестируются также мультипептидные вакцины, например, KRM-20. Эта вакцина из 20 пептидов в сочетании с дексаметазоном и доцетакселом увеличивала количество пептид-специфичных цитотоксических (IFN γ -положительных) Т-клеток и антител, но не влияла на ВВП или общую выживаемость [60]. Традиционный подход к выбору пептидов для PPV требует первичного скрининга пептидов перед вакцинацией для оценки эффективности их прайминга Т-клеток, а также во избежание побочных реакций. Более того, выбор нескольких эпитопов для PPV может также снизить вероятность образования антиген-негативных клонов или ухода опухоли, что делает мультипептидную вакцинацию более эффективной. Предполагается, что изменения для обхода иммунной толерантности, такие как разработка химерных вакцин, называемых «ксеноантигены», кодирующих неаутоантигены, повысят эффективность лечения в клинических условиях. Наконец, стратификация для распознавания возникающей опухоли с улучшенными системами доставки может помочь создать более эффективные противоопухолевые вакцины для лечения «холодных» опухолей, – как раз таких, как РПЖ.

Еще одно перспективное направление иммунотерапии в онкоурологии и, в частности, лечении распространенного РПЖ – CAR T-клеточная терапия. CAR T-клетки оснащены рецепторами опухолеспецифических антигенов на их поверхности, что способствует целенаправленному уничтожению опухолевых клеток. Независимые от человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) Т-клетки CAR распознают интактные антигены и оказывают стойкий эффект, превращаясь в Т-клетки памяти. На эффективность CAR-T-терапии влияет выбор идеального опухолевого антигена, а также экспансия, дифференцировка и персистенция Т-клеток в организме пациента.

Потенциально для клинического применения могут подойти несколько вариантов CAR T-клеточной терапии: ПСМА CAR T-терапия, ЕрСAM CAR T-терапия, NK CAR-терапия. Указываемые в названии метода молекулы являются таргетными для действующих клеток. Несмотря на клинический успех CAR T-терапии в борьбе с некоторыми злокачественными новообразованиями, здесь имеют место и побочные эффекты (такие, как неконтролируемые провоспалительные реакции, связанные с высвобождением цитокинов, ускользанием антигена, эффекты вне опухоли). Также требуют доработки оптимальный режим введения, схемы лечения и комбинации с другими методами терапии.

Заключение

Только за последний год в лечении рака мочевого пузыря произошло достаточно много изменений как в диагностике, так и в лечении этого заболевания на любых его стадиях. Конгресс ASCO подробно их осветил и подытожил, задав тенденции к дальнейшему развитию. Обобщая результаты недавних исследований в области иммунотерапии в целом и эффективности пембролизумаба в частности, на конгрессе ASCO 2024 было сообщено, что внедрение препаратов группы ICPI (immune check-point inhibitors) является наиболее важным достижением в лечении уротелиальных опухолей за последние 30 лет вследствие их относительно хорошей переносимости и эффективности. В настоящее время FDA одобрено 5 препаратов из группы ICPI в качестве второй линии системной терапии. Медиана общей выживаемости при их применении составляет в среднем 7–11 месяцев с частотой общего ответа 15–21%. Кроме того, FDA одобрено 2 препарата из этой же группы в качестве терапии первой линии при невозможности использования цисплатина. Ожидается, что и ближайшие годы будут насыщены новой информацией по диагностике и лечению всех форм данного заболевания.

Несмотря на наличие нескольких эффективных схем комбинированного лечения метастатического рака почки с участием иммунологических препаратов, выбор лекарственных средств до сих пор основывается на выделении групп риска, каковой подход был предложен более 20 лет назад. Но ведь существуют и иные критерии отбора для того или иного варианта лечения: например, основанные на объеме метастатического поражения, скорости прогрессирования заболевания, выраженности сопутствующей патологии и прочих факторах. Очевидно, что преимущество в лечении мПКР имеют комбинированные подходы, но к сожалению, пока не проводилось сравнительных исследований, в которых оценивалось бы превосходство той или иной схемы лечения. Возможно, ближайшие публикации предоставят нам дополнительные сведения об этом.

Иммунотерапия не является стандартом лечения РПЖ, в последнее время уступив место даже в терапии кастрационно-резистентных форм таким группам препаратов, как таксаны, новые антиандрогены, ингибиторы PARP и альфа-эмиттеры. Тем не менее разра-

ботки новых препаратов ведутся. В этом направлении потенциальными эффектами могут обладать не только ингибиторы контрольных точек, но и различные вакцины, CAR T-клеточная терапия и прочие варианты проведения иммунотерапии при раке предстательной железы.

Литература

1. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs // 2016. – 4th ed.
2. Paner G.P., Stadler W.M., Hansel D.E., et al. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers // Eur. Urol. – 2018. – Vol. 73, № 4. – P. 560–569.
3. Robertson A.G., Kim J., Al-Abmadie H., et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer // Cell. – 2018. – Vol. 174, № 4. – P. 1033.
4. Warrick J.L., Sjödahl G., Kaag M., et al. Intratumoral Heterogeneity of Bladder Cancer by Molecular Subtypes and Histologic Variants // Eur. Urol. – 2019. – Vol. 75, № 1. – P. 18–22.
5. Lamm D.L., Morales A. A BCG success story: From prevention of tuberculosis to optimal bladder cancer treatment // Vaccine. – 2021. – Vol. 39, № 50. – P. 7308–7318.
6. Malmstrom P.U., Sylvester R.J., Crawford D.E., et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer // Eur. Urol. – 2009. – Vol. 56. – P. 247.
7. Böhle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity // J. Urol. – 2003. – Vol. 169. – P. 90.
8. Wang S. Evaluating the KEYNOTE-057 trial's findings: addressing demographic, methodological, and economic considerations. Lancet Oncol // 2024. – Vol. 25, № 8. – P. e335.
9. Montgomery J., Lybbert D., Sana S., et al. Urinary bother, Urinalysis, and Two-Year Efficacy Follow-Up Results of Phase I Trial of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Combined with Intravenous Pembrolizumab in Recurrent or Persistent High-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer after Previous Bacillus Calmette-Guérin Treatment // Clin. Genitourin. Cancer. – 2024. – Vol. 22, № 3. – P. 102059.
10. Meghani K., Cooley L.F., Choy B., et al. First-in-human Intravesical Delivery of Pembrolizumab Identifies Immune Activation in Bladder Cancer Unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin // Eur Urol. – 2022. – Vol. 82, № 6. – P. 602–610.
11. Peyton C.C., Tang D., Reich R.R., et al. Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer // JAMA Oncol. – 2018. – Vol. 1, № 4(11). – P. 1535–1542.
12. Hanna N., Trinh Q.D., Seisen T., et al. Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer in the Current Real World Setting in the USA // Eur. Urol. Oncol. – 2018. – Vol. 1, № 1. – P. 83–90.
13. Necchi A., Anichini A., Raggi D., 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. – Vol. 36, № 34. – P. 3353–3360.
14. Apolo A.B., Milowsky M.I., Kim L., et al. Eligibility and Radiologic Assessment in Adjuvant Clinical Trials in Bladder Cancer // JAMA Oncol. – 2019. – Vol. 5, № 12. – P. 1790–1798.
15. Powles T., Bellmunt J., Comperat E., et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma // Ann. Oncol. – 2024. – Vol. 35, № 6. – P. 485–490.
16. Apolo A.B. ASCO GU 2019: Pembrolizumab in Muscle-Invasive and Locally Advanced Urothelial Carcinoma—AMBASSADOR versus Observation // 2019. – Available online: urotoday.com.
17. Hassler M.R., Bray F., Catto J.W.F., et al. Molecular Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma in the Era of Next-generation Sequencing: A Systematic Review of the Current Literature // Eur Urol. – 2020. – Vol. 78, № 2. – P. 209–220.
18. Bandini M., Ross J.S., Raggi D., et al. Predicting the Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Pembrolizumab in Muscle-Invasive Bladder Cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 2021. – Vol. 113, № 1. – P. 48–53.
19. Labadie B.W., Balar A.V., Luke J.J. Immune Checkpoint Inhibitors for Genitourinary Cancers: Treatment Indications, Investigational Approaches and Biomarkers. Cancers (Basel) // 2021. – Vol. 13, № 21. – P. 5415.
20. Balar A.V., Castellano D.E., Grivas P., et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up // Ann. Oncol. – 2023. – Vol. 34, № 3. – P. 289–299.
21. Gourde E. EMA restricts use of anti-PD-1 drugs for bladder cancer // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19, № 7. – P. 341.
22. Powles T., Park S.H., Caserta C., et al. Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥2 Years of Follow-Up // J. Clin. Oncol. – 2023. – Vol. 41, № 19. – P. 3486–3492.
23. Grivas P. // ASCO 2024 Genitourinary Cancers Symposium. – Abstract No:697.
24. Шевчук И.М., Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я. Эффективность авелумаба в терапии онкоурологических заболеваний. Результаты регистрационных исследований и собственный опыт // Онкоурология. – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 169–177.

25. *Necchi A.* Fierce-21: Phase II Study of Vofatamab, a Selective Inhibitor of FGFR3, as Salvage Therapy in Metastatic Urothelial Carcinoma // ASCO 2019 Genitourinary Cancers Symposium.
26. *Siefker-Radtke A.O., Lugowska I., K. Tupikowski K., et al.* Clinical activity of vofatamab (V), an FGFR3 selective antibody in combination with pembrolizumab (P) in metastatic urothelial carcinoma (mUC), updated interim analysis of FIERCE-22 // *Ann. Oncol.* – 2019. – Vol. 30, Suppl. 5. – P. 917.
27. *Sheng X.* A phase II study of RC48-ADC in HER2-positive patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma // ASCO 2019. – Abstract No:4509.
28. *Pal S.K., Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J.H., et al.* Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations // *Cancer Discov.* – 2018. – Vol. 8, № 7. – P. 812–821.
29. *Peng J.P., Sridhar S., Siefker-Radtke A.O., et al.* Targeting the FGFR Pathway in Urothelial Carcinoma: the Future Is Now // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2022. – Vol. 23, № 9. – P. 1269–1287.
30. *Grivas P., Loriot Y., Morales-Barrera R., et al.* Efficacy and safety of rucaparib in previously treated, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma from a phase 2, open-label trial (ATLAS) // *BMC Cancer.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 593.
31. *Powles T., Valderrama B.P., Gupta S.* Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2024. – Vol. 390, № 10. – P. 875–888.
32. *van der Heijden M.S., Sonpavde G., Powles T., et al.* Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 2023. – Vol. 389, № 19. – P. 1778–1789.
33. *Giudice G.C., Sonpavde G.P.* Vaccine approaches to treat urothelial cancer // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2024. – Vol. 20, № 1. – P. 2379086.
34. *Hennessy M., Wabba A., Felix K., et al.* Bempegaldesleukin (BEMPEG; NKTR-214) efficacy as a single agent and in combination with checkpoint-inhibitor therapy in mouse models of osteosarcoma // *Int. J. Cancer.* – 2021. – Vol. 148, № 8. – P. 1928–1937.
35. *Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R., et al.* Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Metastatic Renal Cancer: A Combined Analysis // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 171. – P. 1071–1076.
36. *Baston C., Parosanu A.I., Stanciu I.-M., Nitipir C.* Metastatic Kidney Cancer: Does the Location of the Metastases Matter? Moving towards Personalized Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma // *Biomedicines.* – 2024. – Vol. 12. – P. 1111.
37. *Powles T., Tomczak P., Park S.H., et al.* Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2022. – Vol. 23, № 9. – P. 1133–1144.
38. *Shapiro D.D., Dolan B., Laskouk I.A., et al.* Understanding the Tumor Immune Microenvironment in Renal Cell Carcinoma // *Cancers.* – 2023. – Vol. 15. – P. 2500.
39. *Angbelone A., Strusi A., Scala A.* 2023 ASCO genitourinary cancers symposium: Focus on renal cell carcinoma // *Expert Rev. Anticancer. Ther.* – 2023. – Vol. 23. – P. 669–672.
40. *Choueiri T.K., Motzer R.J., Rini B., et al.* Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: First-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma // *Ann. Oncol.* – 2020. Vol. 31. – P. 1030–1039.
41. *Gebrael G., Sabu K.K., Agarwal N., Maughan B.L.* Update on combined immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma // *Hum. Vaccines Immunother.* – 2023. – Vol. 19. – P. 2193528.
42. *Watson G.A., Doi J., Hansen A.R., Spreafico A.* Novel strategies in immune checkpoint inhibitor drug development: How far are we from the paradigm shift? // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 86. – P. 1753–1768.
43. *Guer M., Janitzky A., Schostak M.* On-treatment risk model for predicting treatment response in advanced renal cell carcinoma // *World J. Urol.* – 2023. – Vol. 41. – P. 2735–2742.
44. *Albiges L., Tannir N.M., Burotto, M., et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: Extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial // *ESMO Open.* – 2020. – Vol. 5. – P. e001079.
45. *George S., Bourlon M.T., Chacon M.R., et al.* Subcutaneous nivolumab (NIVO SC) vs intravenous nivolumab (NIVO IV) in patients with previously treated advanced or metastatic clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Pharmacokinetics (PK), efficacy, and safety results from CheckMate 67T // ASCO 2024 Genitourinary Cancers Symposium. – Abstract No:LBA360.
46. *Saboo T.P., Desai C., Agarwal S., et al.* ExPert Consensus on the management of Advanced clear-cell Renal cell carcinoma: INDIAN Perspective (PEARL-INDIA) // *BMC Cancer.* – 2023. – Vol. 23. – P. 737.
47. *Rini B.I., Brugarolas J., Atkins M.B.* Navigating and adapting care integrating immunotherapy, antiangiogenic therapy, and combinations in patients with advanced renal cell carcinoma // *J. Immunother. Cancer.* – 2023. – Vol. 11. – P. e006361.
48. *Grimaldo-Roque H.J., Martinez-Castaneda E.A., Morales-Garcia M.G., et al.* Impact of the Discordance between Scales of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium in Patients' Prognosis with Metastatic Renal Cancer // *World J. Oncol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 53–58.
49. *Wei H., Miao J., Cui J., et al.* The prognosis and clinicopathological features of different distant metastases patterns in renal cell carcinoma: Analysis based on the SEER database // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11. – P. 17822.

50. Hirsch L., Chanza N.M., Farab S., et al. Clinical Activity and Safety of Cabozantinib for Brain Metastases in Patients with Renal Cell Carcinoma // JAMA Oncol. – 2021. – Vol. 7. – P. 1815–1823.
51. Wei S.C., Duffy C.R., Allison J.P. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy // Cancer Discov. – 2018. – Vol. 8. – P. 1069–1086.
52. Schildberg F.A., Klein S.R., Freeman G.J., Sharpe A.H. Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family // Immunity. – 2016. – Vol. 44. – P. 955–972.
53. Antonarakis E.S., Piulats J.M., Gross-Goupil M., et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study // J. Clin. Oncol. – 2020. – Vol. 38. – P. 395–405.
54. Fizazi K., Drake C.G., Beer T.M., et al. Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors // Eur. Urol. – 2020. – Vol. 78. – P. 822–830.
55. Sharma P., Krainer M., Saad F. Nivolumab plus ipilimumab for the treatment of post-chemotherapy metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Additional results from the randomized phase 2 CheckMate 650 trial // J. Clin. Oncol. – 2023. – Vol. 41. – P. 22.
56. Kyriakopoulos C.E., Eickhoff J.C., Ferrari A.C. Multicenter Phase I Trial of a DNA Vaccine Encoding the Androgen Receptor Ligand-binding Domain (pTVG-AR, MVI-118) in Patients with Metastatic Prostate Cancer // Clin. Cancer Res. – 2020. – Vol. 26. – P. 5162–5171.
57. Bilusic M., McMahon S., Madan R.A. Phase I study of a multitargeted recombinant Ad5 PSA/MUC-1/brachyury-based immunotherapy vaccine in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) // J. Immunother. Cancer. – 2021. – Vol. 9. – P. e002374.
58. Pachynski R.K., Morishima C., Szmulewitz R. IL-7 expands lymphocyte populations and enhances immune responses to sipuleucel-T in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) // J. Immunother. Cancer. – 2021. – Vol. 9. – P. e002903.
59. Parsons J.K., Pinto P.A., Pavlovich C.P., et al. A Randomized, Double-blind, Phase II Trial of PSA-TRICOM (PROSTVAC) in Patients with Localized Prostate Cancer: The Immunotherapy to Prevent Progression on Active Surveillance Study // Eur. Urol. Focus. – 2018. – Vol. 4. – P. 636–638.
60. Noguchi M., Arai G., Egawa S., et al. Mixed 20-peptide cancer vaccine in combination with docetaxel and dexamethasone for castration-resistant prostate cancer: a randomized phase II trial // Cancer Immunol. Immunother. – 2020. – Vol. 69. – P.847–857.

References

1. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 2016; 4th ed.
2. Paner G.P., Stadler W.M., Hansel D.E., et al. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. Eur. Urol. 2018; 73(4): 560-569.
3. Robertson A.G., Kim J., Al-Abmadie H., et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. Cell. 2018; 174(4): 1033.
4. Warrick J.I., Sjödal G., Kaag M., et al. Intratumoral Heterogeneity of Bladder Cancer by Molecular Subtypes and Histologic Variants. Eur. Urol. 2019; 75(1): 18-22.
5. Lamm D.L., Morales A. A BCG success story: From prevention of tuberculosis to optimal bladder cancer treatment. Vaccine. 2021; 39(50): 7308–7318.
6. Malmstrom P.U., Sylvester R.J., Crawford D.E., et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur. Urol. 2009; 56: 247.
7. Böhle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J. Urol. 2003; 169: 90.
8. Wang S. Evaluating the KEYNOTE-057 trial's findings: addressing demographic, methodological, and economic considerations. Lancet Oncol. 2024; 25(8): e335.
9. Montgomery J., Lybbert D., Sana S., et al. Urinary bother, Urinalysis, and Two-Year Efficacy Follow-Up Results of Phase I Trial of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Combined with Intravenous Pembrolizumab in Recurrent or Persistent High-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer after Previous Bacillus Calmette-Guérin Treatment. Clin. Genitourin. Cancer. 2024; 22(3): 102059.
10. Meghani K., Cooley L.F., Choy B., et al. First-in-human Intravesical Delivery of Pembrolizumab Identifies Immune Activation in Bladder Cancer Unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin. Eur. Urol. 2022; 82(6): 602-610.
11. Peyton C.C., Tang D., Reich R.R., et al. Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. JAMA Oncol. 2018; 4(11): 1535-1542.
12. Hanna N., Trinh Q.D., Seisen T., et al. Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer in the Current Real World Setting in the USA. Eur. Urol. Oncol. 2018; 1(1): 83-90.
13. Necchi A., Anichini A., Raggi D., 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(34): 3353-3360.

14. *Apolo A.B., Milowsky M.I., Kim L., et al.* Eligibility and Radiologic Assessment in Adjuvant Clinical Trials in Bladder Cancer. *JAMA Oncol.* 2019; 5(12): 1790-1798.
15. *Powles T., Bellmunt J., Comperat E., et al.* ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann. Oncol.* 2024; 35(6): 485-490.
16. *Apolo A.B.* ASCO GU 2019: Pembrolizumab in Muscle-Invasive and Locally Advanced Urothelial Carcinoma—AMBASSADOR versus Observation. 2019. Available online: urotoday.com.
17. *Hassler M.R., Bray F., Catto J.W.F., et al.* Molecular Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma in the Era of Next-generation Sequencing: A Systematic Review of the Current Literature. *Eur Urol.* 2020. ; 78(2): 209-220.
18. *Bandini M., Ross J.S., Raggi D., et al.* Predicting the Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Pembrolizumab in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2021; 113(1): 48-53.
19. *Labadie B.W., Balar A.V., Luke J.J.* Immune Checkpoint Inhibitors for Genitourinary Cancers: Treatment Indications, Investigational Approaches and Biomarkers. *Cancers (Basel).* 2021; 13(21): 5415.
20. *Balar A.V., Castellano D.E., Grivas P., et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up. *Ann. Oncol.* 2023; 34(3): 289-299.
21. *Gourd E.* EMA restricts use of anti-PD-1 drugs for bladder cancer. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7): 341.
22. *Powles T., Park S.H., Caserta C., et al.* Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥ 2 Years of Follow-Up. *J. Clin. Oncol.* 2023;41(19): 3486-3492.
23. *Grivas P.* ASCO 2024 Genitourinary Cancers Symposium. Abstract No:697.
24. [Shevchuk I.M., Nyushko K.M., Alekseev B.YA. Effektivnost' avelumaba v terapii onkourologicheskikh zabolevanij Rezul'taty registracion-nyh issledovanij i sobstvennyj opyt. *Onkourologiya.* 2023; 19(1): 169-177 (In Russ.)].
25. *Necchi A.* Fierce-21: Phase II Study of Vofatamab, a Selective Inhibitor of FGFR3, as Salvage Therapy in Metastatic Urothelial Carcinoma. ASCO 2019 Genitourinary Cancers Symposium.
26. *Siefker-Radtke A.O., Lugowska I., K. Tupikowski K., et al.* Clinical activity of vofatamab (V), an FGFR3 selective antibody in combination with pembrolizumab (P) in metastatic urothelial carcinoma (mUC), updated interim analysis of FIERCE-22. *Ann. Oncol.* 2019; 30, Suppl.5% 917.
27. *Sheng X.* A phase II study of RC48-ADC in HER2-positive patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. ASCO 2019. Abstract No:4509.
28. *Pal S.K., Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J.H., et al.* Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations. *Cancer Discov.* 2018; 8(7): 812-821.
29. *Peng J.P., Sridhar S., Siefker-Radtke A.O., et al.* Targeting the FGFR Pathway in Urothelial Carcinoma: the Future Is Now. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2022; 23(9): 1269-1287.
30. *Grivas P., Lorient Y., Morales-Barrera R., et al.* Efficacy and safety of rucaparib in previously treated, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma from a phase 2, open-label trial (ATLAS). *BMC Cancer.* 2021; 21(1): 593.
31. *Powles T., Valderrama B.P., Gupta S.* Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2024; 390(10): 875-888.
32. *van der Heijden M.S., Sonpavde G., Powles T., et al.* Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2023; 389(19): 1778-1789.
33. *Giudice G.C., Sonpavde G.P.* Vaccine approaches to treat urothelial cancer. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2024; 20(1): 2379086.
34. *Hennessey M., Wabba A., Felix K., et al.* Bempegaldesleukin (BEMPEG; NKTR-214) efficacy as a single agent and in combination with checkpoint-inhibitor therapy in mouse models of osteosarcoma. *Int. J. Cancer.* 2021; 148(8): 1928-1937.
35. *Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R., et al.* Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Metastatic Renal Cancer: A Combined Analysis. *J. Urol.* 2004; 171: 1071-1076.
36. *Baston C., Parosanu A.I., Stanciu I-M., Nitipir C.* Metastatic Kidney Cancer: Does the Location of the Metastases Matter? Moving towards Personalized Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Biomedicines.* 2024; 12: 1111.
37. *Powles T., Tomczak P., Park S.H., et al.* Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(9): 1133-1144.
38. *Shapiro D.D., Dolan B., Lakloun I.A., et al.* Understanding the Tumor Immune Microenvironment in Renal Cell Carcinoma. *Cancers.* 2023; 15: 2500.
39. *Anghelone A., Strusi A., Scala A.* 2023 ASCO genitourinary cancers symposium: Focus on renal cell carcinoma. *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2023; 23: 669-672.
40. *Choueiri T.K., Motzer R.J., Rini B., et al.* Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: First-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* 2020; 31: 1030-1039.
41. *Gebrael G., Sabu K.K., Agarwal N., Maughan B.L.* Update on combined immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma *Hum. Vaccines Immunother.* 2023; 19: 2193528.
42. *Watson G.A., Doi J., Hansen A.R., Spreafico A.* Novel strategies in immune checkpoint inhibitor drug development: How far are we from the paradigm shift? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2020; 86: 1753-1768.

43. Guer M., Janitzky A., Schostak M. On-treatment risk model for predicting treatment response in advanced renal cell carcinoma. *World J. Urol.* 2023; 41: 2735-2742.
44. Albiges L., Tannir N.M., Burotto, M., et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: Extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open.* 2020; 5: e001079.
45. George S., Bourlon M.T., Chacon M.R., et al. Subcutaneous nivolumab (NIVO SC) vs intravenous nivolumab (NIVO IV) in patients with previously treated advanced or metastatic clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Pharmacokinetics (PK), efficacy, and safety results from CheckMate 67T. *ASCO 2024 Genitourinary Cancers Symposium.* Abstract No: LBA360.
46. Saboo T.P., Desai C., Agarwal S., et al. ExPert Consensus on the management of Advanced clear-cell Renal cell carcinoma: INDIAN Perspective (PEARL-INDIA). *BMC Cancer.* 2023; 23: 737.
47. Rini B.I., Brugarolas J., Atkins M.B. Navigating and adapting care integrating immunotherapy, antiangiogenic therapy, and combinations in patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Immunother. Cancer.* 2023; 11: e006361.
48. Grimaldo-Roque H.J., Martinez-Castaneda E.A., Morales-Garcia M.G., et al. Impact of the Discordance between Scales of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium in Patients' Prognosis with Metastatic Renal Cancer. *World J. Oncol.* 2022; 13: 53-58.
49. Wei H., Miao J., Cui J., et al. The prognosis and clinicopathological features of different distant metastases patterns in renal cell carcinoma: Analysis based on the SEER database. *Sci. Rep.* 2021; 11: 17822.
50. Hirsch L., Chanza N.M., Farah S., et al. Clinical Activity and Safety of Cabozantinib for Brain Metastases in Patients with Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2021; 7: 1815-1823.
51. Wei S.C., Duffy C.R., Allison J.P. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov.* 2018; 8: 1069-1086.
52. Schildberg F.A., Klein S.R., Freeman G.J., Sharpe A.H. Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family. *Immunity.* 2016; 44: 955-972.
53. Antonarakis E.S., Piulats J.M., Gross-Goupil M., et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38: 395-405.
54. Fizazi K., Drake C.G., Beer T.M., et al. Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors. *Eur. Urol.* 2020; 78: 822-830.
55. Sharma P., Krainer M., Saad F. Nivolumab plus ipilimumab for the treatment of post-chemotherapy metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Additional results from the randomized phase 2 CheckMate 650 trial. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41: 22.
56. Kyriakopoulos C.E., Eickhoff J.C., Ferrari A.C. Multicenter Phase I Trial of a DNA Vaccine Encoding the Androgen Receptor Ligand-binding Domain (pTVG-AR, MVI-118) in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2020; 26: 5162-5171.
57. Bilusic M., McMahon S., Madan R.A. Phase I study of a multitargeted recombinant Ad5 PSA/MUC-1/brachyury-based immunotherapy vaccine in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J. Immunother. Cancer.* 2021; 9: e002374.
58. Pachynski R.K., Morishima C., Szmulewitz R. IL-7 expands lymphocyte populations and enhances immune responses to sipuleucel-T in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J. Immunother. Cancer.* 2021; 9: e002903.
59. Parsons J.K., Pinto P.A., Pavlovich C.P., et al. A Randomized, Double-blind, Phase II Trial of PSA-TRICOM (PROSTVAC) in Patients with Localized Prostate Cancer: The Immunotherapy to Prevent Progression on Active Surveillance Study. *Eur. Urol. Focus.* 2018; 4: 636-638.
60. Noguchi M., Arai G., Egawa S., et al. Mixed 20-peptide cancer vaccine in combination with docetaxel and dexamethasone for castration-resistant prostate cancer: a randomized phase II trial. *Cancer Immunol. Immunother.* 2020; 69: 847-857.