

Санкт-Петербургский
клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)
(Санкт-Петербург, Россия)

БУДУЩЕЕ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОУРОЛОГИИ: ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ И/ИЛИ ИММУНОТЕРАПИЯ

Ф.В. Моисеенко

FUTURE OF SYSTEMIC THERAPY IN ONCOUROLOGY: TARGETED AND IMMUNOTHERAPY

Ф.В. Моисеенко

*Доктор медицинских наук,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А.
E-mail: moiseenkofv@gmail.com.*

F.V. Moiseenko

*Doctor of Medicine,
St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Care (Oncology),
197758, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya st., 68A.
E-mail: moiseenkofv@gmail.com.*

Таргетная и иммунотерапия существенно изменили перспективы больных с различными вариантами опухолей мочеполовой системы. Исследования монотерапии таргетными препаратами и ингибиторами контрольных точек при опухолях мочеполовой системы находятся на различных этапах, обусловленных распространенностью этих новообразований. В этой статье авторы описывают текущий этап изучения новых лекарственных подходов, а также делают выводы о перспективах их развития.

Ключевые слова: *иммунотерапия, таргетная терапия, ингибиторы контрольных точек, уротелиальный рак, рак почки.*

Targeted therapy and immune checkpoint inhibition drastically changed the perspectives of patients with urological cancers. Monotherapy with checkpoint inhibitors is on different stages of clinical investigation, determined by particular tumor prevalence. In this article authors describe current situation in the field of new therapies and express an opinion on their development.

Keywords: *immunotherapy, targeted therapy, checkpoint inhibitors, urothelial cancer, renal cell cancer.*

Как отмечал в одном из своих выступлений Даниэль Чен, один из идеологов фундаментальной онкоиммунологии, на протяжении всего своего развития качественные изменения в онкологии происходили скачкообразно. Спустя 50 лет после подтверждения возможности излечения части опухолей методом хирургического удаления, в начале XX века была проведена успешная попытка лечения опухолей воздействием ионизирующего излучения. В середине XX века, опять-таки, спустя 50 лет, на основе боевых отравляющих веществ были получены первые цитостатические препараты, обладавшие противоопухолевой активностью за счет воздействия на делящиеся клетки. Конец XX века ознаменовался активным внедрением в клиническую практику таргетных препаратов, направленно блокирующих отдельные элементы метаболизма опухолевых клеток и оставлявших интактными нормальные клетки организма, не имевшие подобных нару-

шений. «Слом» исторической парадигмы произошел спустя всего лишь 20 лет при появлении и внедрении ингибиторов контрольных точек, ознаменовавших переход в эру иммунотерапевтических препаратов. Подобная ситуация не может не обнадеживать онкологов по всему миру и дарит надежду пациентам, однако, создает существенные сложности в использовании всего потенциала новых лекарственных препаратов. Формирование адекватной базы клинических свидетельств эффективности и токсичности каждого конкретного монотерапевтического или комбинированного подхода, формирование ниши для различных классов препаратов в тактике лечения больных требует огромных усилий, как финансовых, так и временных. Таким образом, на настоящий момент кроме локальных методов воздействия на опухоль с помощью различных методов лучевой терапии и хирургического удаления существует несколько принципиальных методов системного противоопухолевого воздействия: эндокринотерапия, цитостатическая, таргетная и иммунотерапия. Любопытно, что все эти подходы находят применение в онкоурологии. В интересах формата данной статьи мы остановимся на двух наиболее современных методах системной противоопухолевой терапии и попробуем предположить то место, которое будет отведено каждому из этих подходов в ближайшем будущем.

Кроме фундаментальных различий в механизмах подавления опухолевого роста между иммунотерапией и таргетной терапией существуют и клинические различия. Основным, с точки зрения интересов пациентов, является возможность достижения длительных ремиссий на фоне разблокирования иммунной системы организма, сохраняющиеся и после окончания непосредственных введений препаратов. Данный феномен практически никогда не наблюдается при применении средств направленного действия (таргетных препаратов), характеризующихся быстрым достижением объективного ответа на фоне лечения и возобновлением роста при отмене лекарственного препарата.

Любопытным наблюдением в онкоурологии может быть то, что основные классы опухолей существенно различаются по спектру эффективных лекарственных средств. Так, опухоли предстательной железы на первых этапах, которые могут длиться годами, крайне чувствительны к манипуляциям с половыми гормонами и их рецепторами. Уротелиальные опухоли практически нечувствительны к эндокринотерапии, но могут успешно подвергаться лечению цитостатическими препаратами. В тоже время наиболее частые виды опухолей почки, обладая практически стопроцентной резистентностью к цитостатической терапии. В этой связи непросто обозначить закономерности, объединяющие эти заболевания.

На настоящий момент этап исследования монотерапии ингибиторами контрольных точек для онкоурологических опухолей без молекулярной селекции уже

пройден. Установлено, что монотерапия ингибиторами PD-1 может эффективно использоваться при распространенных опухолях почки при прогрессировании на фоне одной линии терапии, при уротелиальных опухолях после прогрессирования на фоне терапии препаратами платины или в первой линии у больных, неспособных перенести терапию цисплатином. При этом, к сожалению, выдающихся результатов с помощью монотерапии препаратами первого поколения в первой линии достичь не удалось. Отчасти, в связи с этим дальнейшее направление в этой области направлено на изучение комбинированных режимов. Так, в прошлом году при опухолях почки были получены результаты исследования ипилимумаба и ниволюмаба в рамках исследования Check Mate 214 [1]. Пациенты рандомизировались в группу стандартной таргетной терапии первой линии сунитинибом и экспериментальную группу комбинированной иммунотерапии. С целью демонстрации преимущества комбинированного режима в частоте объективных ответов, времени без прогрессирования и общей продолжительности жизни больных в исследование были включены 1096 пациентов метастатическим раком почки. Для группы хорошего прогноза было показано увеличение времени без прогрессирования (11,6 против 8,4 месяцев, $p > 0,009$) и частоты объективных ответов (52% против 29%, $p < 0,001$). Для двух других подгрупп (промежуточного и плохого прогноза) были выявлены существенное увеличение ЧОО (42% против 27%, $p < 0,001$), частоте полных клинических регрессов (9% против 1%) и общей выживаемости (HR 0,63, $p < 0,001$).

Другим направлением при опухолях почки является комбинирование ингибиторов контрольных точек и таргетных препаратов. В настоящее время проводится большое число исследований ингибиторов контрольных точек в комбинации с ингибиторами ангиогенеза. Перспективность этого подхода подтверждают положительные результаты исследования IMmotion 150, в котором 305 пациентов с опухолями почки были рандомизированы в группу сунитиниба и две экспериментальные группы атезолизумаба, 1200 мг внутривенно каждые 3 недели в комбинации с бевацизумабом 15 мг/кг внутривенно каждые 3 недели и атезолизумаба в монорежиме [2]. При сравнении всех пациентов, включенных в исследование, существенных различий в частоте объективных ответов и времени без прогрессирования между группами выявлено не было. При этом для группы с позитивной экспрессией PD-L1 частота объективных ответов в числовых значениях была выше в группе атезолизумаба и бевацизумаба (46% против 28% для атезолизумаба и 27% для сунитиниба). Время без прогрессирования было также выше для комбинированного режима (HR 0,64, $p = 0,095$). Эти результаты послужили основанием для инициации исследования 3-й фазы IMmotion 151. В этом году в рамках конференции ASCO будут представлены результаты рандомизированного исследова-

ния комбинированных режимов у больных, которым после системного этапа можно будет выполнить циторедуктивную нефрэктомиию. В исследовании было запланировано три рукава: ниволумаб, ниволумаб и бевацизумаб, а также ниволумаб и ипилимумаб. В результате этой работы максимальная частота объективных ответов (55%), времени без прогрессирования (14,5 месяцев), а также одногодичной выживаемости была показана для группы комбинированной иммунотерапии. Также продолжается исследование и других комбинаций анти-PD-L1 и антиангиогенных препаратов, например, авелумаба и акситиниба в исследовании JAVELINRenal 101 и пембролизумаба и акситиниба. На основании этих данных можно предположить, что возможные улучшения показателей лечения больных опухолями почки в ближайшем будущем связаны с комбинированным применением уже изученных при данном заболевании препаратов. В течение нескольких ближайших лет будут получены результаты крупных сравнений моно и комбинированных режимов, что вероятнее всего послужит оптимизации подходов к лечению.

Нет никаких сомнений, что будущее системной терапии опухолей в целом и онкоурологических опухолей в частности связано с идентификацией релевантных для каждого конкретного вида лечения биомаркеров. При этом, существует потенциальная вероятность того, что все новообразования будут разделены на группы по наличию подобных маркеров, что позволит существенно увеличить эффективность проводимого лечения, а также снизить вероятность экспозиции больных к неэффективным вариантам терапии.

Данные общие, онкологические тенденции прослеживаются и для онкоурологических опухолей. Недавно эта закономерность получила любопытное подтверждение для опухолей предстательной железы. Для всех опухолей предстательной железы на круг монотерапии ингибиторами контрольных точек демонстрирует довольно умеренные результаты. В то время как результаты исследования ингибитора CTLA-4 ипилимумаба у больных с кастрационно-резистентным раком предстательной железы не показали преимущества в выживаемости по результатам исследования III фазы, монотерапия ингибиторами PD-1 в исследовании KEYNOTE-199 также не показала выдающихся результатов [3, 4]. При этом применение валидированных для других опухолей, таких как, например, немелкоклеточный рак легкого, маркеров эффективности, в частности экспрессии PD-L1, не позволяло выделить группу с более высокой частотой ответов – 4% для PD-L1 позитивных и 3% для PD-L1 негативных. Тем не менее, у небольшой части больных данный подход все-таки позволял достичь длительного и выраженного ответа на терапию. Исследование опухолей ответивших больных показало наличие нарушений в путях репарации ДНК, в частности мутации BRCA1, BRCA2 и ATM, ассоциирован-

ных с высоким уровнем мутационной нагрузки в опухоли [5]. Другим подтверждением значимости и перспективности дальнейшего поиска молекулярных предикторов чувствительности является выявление подгруппы кастрационно резистентных опухолей, имеющих признаки дефицита репарации неспаренных оснований (dMMR). По данным одного из исследований частота подобных изменений при опухолях предстательной железы довольно высока и достигает 8% [6]. Любопытно, что эта группа опухолей характеризуется агрессивным течением и меньшими показателями продолжительности жизни (3,8 против 7,0 лет от начала эндокринотерапии, $p=0,005$). Важно отметить, что при общей схожести в высоком уровне мутационной нагрузки между опухолями dMMR и опухолями с нарушением гомологичной рекомбинации, качественно профиль нарушений значительно отличается. В то время как для dMMR ассоциированных опухолей мутационная нагрузка состоит из транслокаций, биалельная инактивация CDK12 приводит к формированию фузионных белков. В одном из исследований 4 пациента с нарушением CDK12 получали монотерапию пембролизумабом, при этом выраженное снижение ПСА наблюдалось у двух больных [7]. Данные наблюдения подтверждают гипотезу, высказанную Чарльзом Дарвином и примененную к злокачественным опухолям Чарльзом Свантоном, что одинаковые фенотипические проявления могут быть следствиями различных эволюционных путей или генетических нарушений [8, 9].

Важно, что в похожем направлении развиваются и исследования в области иммунотерапии уротелиальных опухолей. Так, на настоящий момент сразу несколько ингибиторов PD/PD-L1 зарегистрированы для применения у больных с резистентным к платине заболеванием [10–14]. Несмотря на высокую значимость этого класса препаратов в тактике лечения пациентов уротелиальными опухолями в целом и больных, неспособных перенести терапию цисплатином, назвать впечатляющими результаты их использования никак нельзя. При этом, несмотря на возможность выделения группы более чувствительной к терапии за счет определения экспрессии PD-L1, данный маркер также не может считаться оптимальным. Именно поэтому дальнейший поиск целевой для ингибиторов контрольных точек популяции активно продолжается. Одним из недавних наблюдений, подтверждающих критическое значение неоантигенов и мутационной нагрузки, как суррогатного маркера более высокой вероятности присутствия неоантигенов, явилась демонстрация более высокой частоты объективных ответов на фоне иммунотерапии у больных с нарушениями DDR (68% против 19%, $p<0,01$). Другое исследование в похожем направлении было проведено для пациентов, принявших участие в исследовании IMvigor 210 [15]. Было установлено, что высокий уровень мутационной нагрузки и наличие

неоантигенов коррелируют с ответом на терапию. К сожалению, проводя аналогию с существенно более частой формой опухолей – немелкоклеточным раком легкого, в связи с количественным качеством мутационной нагрузки как маркера чувствительности к иммунотерапии, вслед за выявлением этой закономерности следует довольно длительный период определения границ чувствительной и нечувствительной популяций больных, который в свою очередь требует проведения крупных, дорогостоящих и длительных исследований.

В этой связи другие направления молекулярно-генетического анализа, возможно, будут более успешными в ближайшей перспективе. Одним из них, применительно к опухолям уротелиальной природы могут стать работы по изучению TGF-beta и его связи с микроокружением. Так, предклинические модели продемонстрировали синергистическую связь между ингибиторами контрольных точек и препаратами, направленными блокирующими TGF-beta, что может предполагать следующую волну изучения комбинированных режимов [15].

Другим направлением, стабильно определяющим развитие в лечении злокачественных опухолей, является исследование таргетных препаратов и новых мишеней. Наиболее близкой к широкому клиническому применению находятся ингибиторы FGFR. Данные ингибиторы исследованы у пациентов с уротелиальными опухолями с различными нарушениями соответствующего сигнального каскада. Так, применение пан-FGFR ингибитора BGJ398 у предлеченных пациентов позволило достичь ответов у 25% пациентов [16]. Любопытно, что опухоли с алтерациями FGFR3 встречаются наиболее часто среди опухолей Люминально 1 типа, при котором снижена активность маркеров чувствительности к иммунотерапии, а также меньше вероятность формирования иммунных инфильтратов, кроме того, клинически опухоли этого подтипа характеризуются наименьшей чувствительностью к ингибиторам контрольных точек по данным исследования атезолизумаба и ниволюмаба [10, 17]. Другим препаратом с направленной на FGFR активностью является энфортумабедотин, результаты исследования которого ожидаются в ближайшее время [18].

Таким образом, ближайшее будущее лекарственной терапии опухолей урологической сферы будет вероятнее всего связано с выделением наиболее чувствительных к иммунотерапевтическим препаратам групп пациентов, а также определению места комбинаций уже исследованных таргетных и иммунотерапевтических препаратов в лечении различных категорий пациентов. Крайне важной особенностью текущего периода в развитии системного лечения является небольшая длительность изучения ингибиторов контрольных точек как класса. Именно это определяет то, что окончательное и наиболее

оптимальное место данного класса препаратов еще далеко от окончательного понимания. Так, многие из ингибиторов PD-1/PD-L1 в настоящий момент изучаются для локализованных опухолей в рамках комбинированного подхода. Особое значение применение системных методов до операции приобретает в связи с тем, что достижения полного патологического регресса опухоли определяет наилучшие показатели безрецидивной выживаемости после хирургического этапа [19, 20].

В рамках пилотного исследования PURE-01 больным с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, стадированным до операции как T2-3bN0M0, проводилось три введения пембролизумаба в стандартной дозе 200 мг один раз в три недели [21]. Из 50 включенных пациентов pT0 была выявлена у 42%, что в совокупности с умеренной токсичностью, отсутствием необходимости в откладывании хирургического лечения, определяет этот подход как наиболее перспективный для данной группы новообразований. Сходные результаты, а именно достижение pT0 у 40% пациентов, было показано и для PD-L1 ингибитора атезолизумаба. Важно отметить, что в группе высокой экспрессии PD-L1 или высоким уровнем мутационной нагрузки частота полных патоморфологических регрессов была максимальной.

К сожалению, большинство подобных наблюдений требуют тщательного клинического изучения перед применением в клинической практике. Так, на настоящий момент существуют значимые сомнения о возможности неоадьювантной терапии всех больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в связи с тем, что при сравнении ингибиторов PD-L1 и платиновых дуплетов в первой линии были получены сигналы о снижении выживаемости больных на фоне иммунологических препаратов. Вторым серьезным аргументом, требующим клинической валидации, является значимость для отдаленных показателей выживаемости достижения полного патоморфологического ответа на фоне терапии ингибиторами контрольных точек. С учетом принципиально различных механизмов противоопухолевого действия цитостатических и иммунотерапевтических препаратов гарантированно эта закономерность может и не сохраниться. Несмотря на эти сомнения, высказанные целым рядом авторов, на настоящий момент изучение возможностей предоперационного применения данного класса препаратов изучается в более чем 20 клинических исследованиях.

Кроме неоадьювантного режима, новые иммунотерапевтические препараты активно внедряются и в адьювантную область. Так, монотерапия пембролизумабом, атезолизумабом и ниволюмабом исследуется у больных уротелиальными опухолями с высоким риском рецидива болезни (pT3-4 и/ или pN+) [22].

Таким образом, можно сказать, что несмотря на большое значения для онкоурологии появления

иммунотерапевтических препаратов, существенное изменение ландшафта лечения опухолей почки за счет таргетных препаратов, окончательное место новых подходов еще не определено. Проводимые на

настоящий момент исследования в области комбинированного использования таргетных и иммунотерапевтических препаратов с высокой вероятностью изменяют подходы в системной терапии.

Список литературы

1. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K., Plimack E.R., Barthélémy P., Porta C., George S., Powles T., Donskov F., Neiman V., Kollmannsberger C.K., Salman P., Gurney H., Hawkins R., Ravaud A., Grimm M.O., Bracarda S., Barrios C.H., Tomita Y., Castellano D., Rini B.I., Chen A.C., Mekan S., McHenry M.B., Wind-Rotolo M., Doan J., Sharma P., Hammers H.J., Escudier B., Check Mate I. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378, №14. – P. 1277–1290.
2. McDermott D.F., Huseni M.A., Atkins M.B., Motzer R.J., Rini B.I., Escudier B., Fong L., Joseph R.W., Pal S.K., Reeves J.A., Sznol M., Hainsworth J., Rathmell W.K., Stadler W.M., Hutson T., Gore M.E., Ravaud A., Bracarda S., Suárez C., Danielli R., Gruenwald V., Choueiri T.K., Nickles D., Jhunjhunwala S., Piault-Louis E., Thobhani A., Qiu J., Chen D.S., Hegde P.S., Schiff C., Fine G.D., Powles T. Publisher Correction: Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma // *Nat Med.* – 2018. – Vol. 24, №12. – P. 1941.
3. Beer T.M., Kwon E.D., Drake C.G., Fizazi K., Logoibetis C., Gravis G., Ganju V., Polikoff J., Saad F., Humanski P., Piulats J.M., Gonzalez Mella P., Ng S.S., Jaeger D., Parnis F.X., Franke F.A., Puente J., Carvajal R., Sengelov L., McHenry M.B., Varma A., van den Eertwegh A.J., Gerritsen W. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, №1. – P. 40–47.
4. Rexer H., Graefen M., Merseburger A., AUO. [Phase II study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (KEYNOTE-199) study AP 93/16 of the AUO] // *Urologe A.* – 2017. – Vol. 56, №11. – P. 1471–1472.
5. Bednarz-Knoll N., Eltze E., Semjonow A., Brandt B. BRCAness in prostate cancer // *Oncotarget.* – 2019. – Vol. 10, №25. – P. 2421–2422.
6. Rodrigues D.N., Rescigno P., Liu D., Yuan W., Carreira S., Lambros M.B., Seed G., Mateo J., Riisnaes R., Mullane S., Margolis C., Miao D., Miranda S., Dolling D., Clarke M., Bertan C., Crespo M., Boysen G., Ferreira A., Sharp A., Figueiredo I., Keliber D., Aldubayan S., Burke K.P., Sumanasuriya S., Fontes M.S., Bianchini D., Zafeiriou Z., Mendes L.S.T., Mouw K., Schweizer M.T., Pritchard C.C., Salipante S., Taplin M.E., Beltran H., Rubin M.A., Cieslik M., Robinson D., Heath E., Schultz N., Armenia J., Abida W., Scher H., Lord C., D'Andrea A., Sawyers C.L., Chinnaiyan A.M., Alimonti A., Nelson P.S., Drake C.G., Van Allen E.M., de Bono J.S. Immunogenomic analyses associate immunological alterations with mismatch repair defects in prostate cancer // *J Clin Invest.* – 2018. – Vol. 128, №11. – P. 5185.
7. Wu Y.M., Ciešlik M., Lonigro R.J., Vats P., Reimers M.A., Cao X., Ning Y., Wang L., Kunju L.P., de Sarkar N., Heath E.I., Chou J., Feng F.Y., Nelson P.S., de Bono J.S., Zou W., Montgomery B., Alva A., PCF/SU2C I.P.C.D.T., Robinson D.R., Chinnaiyan A.M. Inactivation of CDK12 Delineates a Distinct Immunogenic Class of Advanced Prostate Cancer // *Cell.* – 2018. – Vol. 173, №7. – P. 1770–1782, e14.
8. Hiley C.T., Swanton C. Spatial and temporal cancer evolution: causes and consequences of tumour diversity // *Clin Med (Lond).* – 2014. – Vol. 14, Suppl 6. – P. s33–7.
9. Turajlic S., McGranahan N., Swanton C. Inferring mutational timing and reconstructing tumour evolutionary histories // *Biochim Biophys Acta.* – 2015. – Vol. 1855, №2. – P. 264–275.
10. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., van der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A., Dawson N., O'Donnell P.H., Balmanoukian A., Loriot Y., Srinivas S., Retz M.M., Grivas P., Joseph R.W., Galsky M.D., Fleming M.T., Petrylak D.P., Perez-Gracia J.L., Burris H.A., Castellano D., Canil C., Bellmunt J., Bajorin D., Nickles D., Bourgon R., Frampton G.M., Cui N., Mariathasan S., Abidoye O., Fine G.D., Dreicer R. 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. – Vol. 387, №10031. – P. 1909–1920.
11. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., Baron A., Necchi A., Bedke J., Plimack E.R., Vaena D., Grimm M.O., Bracarda S., Arranz J.A., Pal S., Obyama C., Saci A., Qu X., Lambert A., Krishnan S., Azrilevich A., Galsky M.D. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (Check Mate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, №3. – P. 312–322.
12. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., Fradet Y., Lee J.L., Fong L., Vogelzang N.J., Climent M.A., Petrylak D.P., Choueiri T.K., Necchi A., Gerritsen W., Gurney H., Quinn D.L., Culine S., Sternberg C.N., Mai Y., Poeblein C.H., Perini R.F., Bajorin D.F., KEYNOTE-045 I. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376, №11. – P. 1015–1026.
13. Patel M.R., Ellerton J., Infante J.R., Agrawal M., Gordon M., Aljumaily R., Britten C.D., Dirix L., Lee K.W., Taylor M., Schöffski P., Wang D., Ravaud A., Gelb A.B., Xiong J., Rosen G., Gulley J.L., Apolo A.B. 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. – Vol. 19, №1. – P. 51–64.
14. Powles T., O'Donnell P.H., Massard C., Arkenau H.T., Friedlander T.W., Hoimes C.J., Lee J.L., Ong M., Sridhar S.S., Vogelzang N.J., Fishman M.N., Zhang J., Srinivas S., Parikh J., Antal J., Jin X., Gupta A.K., Ben Y., Hahn N.M. Efficacy and

Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3, №9. – P. e172411.

15. Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., Castiglioni A., Yuen K., Wang Y., Kadel E.E., Koepfen H., Astarita J.L., Cubas R., Jhunjhunwala S., Bancbureau R., Yang Y., Guan Y., Chalhouni C., Ziai J., Şenbabaoglu Y., Santoro S., Sheinson D., Hung J., Giltman J.M., Pierce A.A., Mesh K., Lianoglou S., Riegler J., Carano R.A.D., Eriksson P., Höglund M., Somarriba L., Halligan D.L., van der Heijden M.S., Loriot Y., Rosenberg J.E., Fong L., Mellman I., Chen D.S., Green M., Derleth C., Fine G.D., Hegde P.S., Bourgon R., Powles T. TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells // *Nature.* – 2018. – Vol. 554, №7693. – P. 544–548.

16. Pal S.K., Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J.H., Berger R., Quinn D.I., Galsky M.D., Wolf J., Dittrich C., Keam B., Delord J.P., Schellens J.H.M., Gravis G., Medioni J., Maroto P., Sriuranpong V., Charoentum C., Burris H.A., Grünwald V., Petrylak D., Vaisbampayan U., Gez E., De Giorgi U., Lee J.L., Voortman J., Gupta S., Sharma S., Mortazavi A., Vaughn D.J., Isaacs R., Parker K., Chen X., Yu K., Porter D., Graus Porta D., Bajorin D.F. Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1–3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with // *Cancer Discov.* – 2018. – Vol. 8, №7. – P. 812–821.

17. Robertson A.G., Kim J., Al-Abmadie H., Bellmunt J., Guo G., Cherniack A.D., Hinoue T., Laird P.W., Hoadley K.A., Akbani R., Castro M.A.A., Gibb E.A., Kanchi R.S., Gordenin D.A., Shukla S.A., Sanchez-Vega F., Hansel D.E., Czerniak B.A., Reuter V.E., Su X., de Sa Carvalho B., Chagas V.S., Mungall K.L., Sadeghi S., Pedamallu C.S., Lu Y., Klimczak L.J., Zhang J., Choo C., Ojesina A.I., Bullman S., Leraas K.M., Lichtenberg T.M., Wu C.J., Schultz N., Getz G., Meyerson M., Mills G.B., McConkey D.J., TCGA R.N., Weinstein J.N., Kwiatkowski D.J., Lerner S.P. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer // *Cell.* – 2017. – Vol. 171, №3. – P. 540–556, e25.

18. Vlachostergios P.J., Jakubowski C.D., Niaz M.J., Lee A., Thomas C., Hackett A.L., Patel P., Rashid N., Tagawa S.T. Antibody-Drug Conjugates in Bladder Cancer // *Bladder Cancer.* – 2018. – Vol. 4, №3. – P. 247–259.

19. Chism D.D., Woods M.E., Milowsky M.I. Neoadjuvant paradigm for accelerated drug development: an ideal model in bladder cancer // *Oncologist.* – 2013. – Vol. 18, №8. – P. 933–940.

20. Sonpavde G., Goldman B.H., Speights V.O., Lerner S.P., Wood D.P., Vogelzang N.J., Trump D.L., Natale R.B., Grossman H.B., Crawford E.D. Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy // *Cancer.* – 2009. – Vol. 115, №18. – P. 4104–4109.

21. Necchi A., Anichini A., Raggi D., Briganti A., Massa S., Lucianò R., Colecchia M., Giannatempo P., Mortarini R., Bianchi M., Farè E., Monopoli F., Colombo R., Gallina A., Salonia A., Messina A., Ali S.M., Madison R., Ross J.S., Chung J.H., Salvioni R., Mariani L., Montorsi F. 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.* – 2018P. JCO1801148.

22. 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 adjunctive treatment // *Clin Adv Hematol Oncol.* – 2017. – Vol. 15, №7. – P. 543–551.

References

1. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K., Plimack E.R., Barthélémy P., Porta C., George S., Powles T., Donskov F., Neiman V., Kollmannsberger C.K., Salman P., Gurney H., Hawkins R., Ravaud A., Grimm M.O., Bracarda S., Barrios C.H., Tomita Y., Castellano D., Rini B.I., Chen A.C., Mekan S., McHenry M.B., Wind-Rotolo M., Doan J., Sharma P., Hammers H.J., Escudier B., Check Mate I. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(14): 1277-1290.

2. McDermott D.F., Huseni M.A., Atkins M.B., Motzer R.J., Rini B.I., Escudier B., Fong L., Joseph R.W., Pal S.K., Reeves J.A., Sznol M., Hainsworth J., Rathmell W.K., Stadler W.M., Hutson T., Gore M.E., Ravaud A., Bracarda S., Suárez C., Danielli R., Gruenewald V., Choueiri T.K., Nickles D., Jhunjhunwala S., Piault-Louis E., Thobhani A., Qiu J., Chen D.S., Hegde P.S., Schiff C., Fine G.D., Powles T. Publisher Correction: Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med.* 2018 Dec; 24(12): 1941. doi: 10.1038/s41591-018-0235-z.

3. Beer T.M., Kwon E.D., Drake C.G., Fizazi K., Logothetis C., Gravis G., Ganju V., Polikoff J., Saad F., Humanski P., Piulats J.M., Gonzalez Mella P., Ng S.S., Jaeger D., Parnis F.X., Franke F.A., Puente J., Carvajal R., Sengeløv L., McHenry M.B., Varma A., van den Eertwegh A.J., Gerritsen W. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Jan; 35(1): 40-47. Epub 2016 Oct 31.

4. Rexer H., Graefen M., Merseburger A., AUO. [Phase II study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (KEYNOTE-199) study AP 93/16 of the AUO]. *Urologe A.* 2017 Nov; 56(11): 1471-1472. doi: 10.1007/s00120-017-0519-9.

5. Bednarz-Knoll N., Eltze E., Semjonow A., Brandt B. BRCAness in prostate cancer. *Oncotarget.* 2019 Mar 29; 10(25): 2421-2422. doi: 10.18632/oncotarget.26818.

6. Rodrigues D.N., Rescigno P., Liu D., Yuan W., Carreira S., Lambros M.B., Seed G., Mateo J., Riisnaes R., Mullane S., Margolis C., Miao D., Miranda S., Dolling D., Clarke M., Bertan C., Crespo M., Boysen G., Ferreira A., Sharp A., Figueiredo I., Keliber D., Aldubayan S., Burke K.P., Sumanasuriya S., Fontes M.S., Bianchini D., Zafeiriou Z., Mendes L.S.T., Mouw K., Schweizer M.T., Pritchard C.C., Salipante S., Taplin M.E., Beltran H., Rubin M.A., Cieslik M., Robinson D., Heath E., Schultz N., Armenia J., Abida W., Scher H., Lord C., D'Andrea A., Sawyers C.L., Chinnaiyan A.M., Alimonti A., Nelson P.S., Drake C.G., Van Allen E.M., de Bono J.S. Immunogenomic analyses associate immunological alterations with mismatch repair defects in prostate cancer. *J Clin Invest.* 2018; 128(11): 5185.

7. Wu Y.M., Cieslik M., Lonigro R.J., Vats P., Reimers M.A., Cao X., Ning Y., Wang L., Kunju L.P., de Sarkar N., Heath E.I., Chou J., Feng F.Y., Nelson P.S., de Bono J.S., Zou W., Montgomery B., Alva A., PCF/SU2C1.P.C.D.T., Robinson D.R., Chinnaiyan A.M. Inactivation of CDK12 Delineates a Distinct Immunogenic Class of Advanced Prostate Cancer. *Cell*. 2018 Jun 14; 173(7): 1770-1782.e14. doi: 10.1016/j.cell.2018.04.034.
8. Hiley C.T., Swanton C. Spatial and temporal cancer evolution: causes and consequences of tumour diversity. *Clin Med (Lond)*. 2014 Dec; 14 Suppl 6: s33-7. doi: 10.7861/clinmedicine.14-6-s33.
9. Turajlic S., McGranahan N., Swanton C. Inferring mutational timing and reconstructing tumour evolutionary histories. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr; 1855(2): 264-75. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.03.005.
10. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., van der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A., Dawson N., O'Donnell P.H., Balmanoukian A., Loriot Y., Srinivas S., Retz M.M., Grivas P., Joseph R.W., Galsky M.D., Fleming M.T., Petrylak D.P., Perez-Gracia J.L., Burris H.A., Castellano D., Canil C., Bellmunt J., Bajorin D., Nickles D., Bourgon R., Frampton G.M., Cui N., Mariathasan S., Abidoye O., Fine G.D., Dreicer R. 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 May 7; 387(10031): 1909-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
11. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., Baron A., Necchi A., Bedke J., Plimack E.R., Vaena D., Grimm M.O., Bracarda S., Arranz J.A., Pal S., Ohyama C., Sazi A., Qu X., Lambert A., Krishnan S., Azrilevich A., Galsky M.D. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (Check Mate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(3): 312-322.
12. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., Fradet Y., Lee J.L., Fong L., Vogelzang N.J., Climent M.A., Petrylak D.P., Choueiri T.K., Necchi A., Gerritsen W., Gurney H., Quinn D.I., Culine S., Sternberg C.N., Mai Y., Poeblein C.H., Perini R.F., Bajorin D.F. KEYNOTE-045 I. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16; 376(11): 1015-1026. doi: 10.1056/NEJMoa1613683.
13. Patel M.R., Ellerton J., Infante J.R., Agrawal M., Gordon M., Aljumaily R., Britten C.D., Dirix L., Lee K.W., Taylor M., Schöffski P., Wang D., Ravaud A., Gelb A.B., Xiong J., Rosen G., Gulley J.L., Apolo A.B. 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 Jan; 19(1): 51-64. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30900-2.
14. Powles T., O'Donnell P.H., Massard C., Arkenau H.T., Friedlander T.W., Hoimes C.J., Lee J.L., Ong M., Sridhar S.S., Vogelzang N.J., Fishman M.N., Zhang J., Srinivas S., Parikh J., Antal J., Jin X., Gupta A.K., Ben Y., Habn N.M. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol*. 2017 Sep 14; 3(9): e172411. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2411.
15. Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., Castiglioni A., Yuen K., Wang Y., Kadel E.E., Koepfen H., Astarita J.L., Cubas R., Jhunjhunwala S., Banchereau R., Yang Y., Guan Y., Chalhouni C., Ziai J., Şenbabaoğlu Y., Santoro S., Sheinson D., Hung J., Giltman J.M., Pierce A.A., Mesh K., Lianoglou S., Riegler J., Carano R.A.D., Eriksson P., Höglund M., Somarriba L., Halligan D.L., van der Heijden M.S., Loriot Y., Rosenberg J.E., Fong L., Mellman I., Chen D.S., Green M., Derleth C., Fine G.D., Hegde P.S., Bourgon R., Powles T. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature*. 2018; 554(7693): 544-548.
16. Pal S.K., Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J.H., Berger R., Quinn D.I., Galsky M.D., Wolf J., Dittrich C., Keam B., Delord J.P., Schellens J.H.M., Gravis G., Medioni J., Maroto P., Sriuranpong V., Charoentum C., Burris H.A., Grünwald V., Petrylak D., Vaisbampayan U., Gez E., De Giorgi U., Lee J.L., Voortman J., Gupta S., Sharma S., Mortazavi A., Vaughn D.J., Isaacs R., Parker K., Chen X., Yu K., Porter D., Graus Porta D., Bajorin D.F. Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with. *Cancer Discov*. 2018; 8(7): 812-821.
17. Robertson A.G., Kim J., Al-Abmadie H., Bellmunt J., Guo G., Cherniack A.D., Hinoue T., Laird P.W., Hoadley K.A., Akbani B., Castro M.A.A., Gibb E.A., Kanchi R.S., Gordenin D.A., Shukla S.A., Sanchez-Vega F., Hansel D.E., Czerniak B.A., Reuter V.E., Su X., de Sa Carvalho B., Chagas V.S., Mungall K.L., Sadeghi S., Pedamallu C.S., Lu Y., Klimczak L.J., Zhang J., Choo C., Ojesina A.I., Bullman S., Leraas K.M., Lichtenberg T.M., Wu C.J., Schultz N., Getz G., Meyerson M., Mills G.B., McConkey D.J., TCGA R.N., Weinstein J.N., Kwiatkowski D.J., Lerner S.P. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*. 2017; 171(3): 540-556.e25.
18. Vlachostergios P.J., Jakubowski C.D., Niaz M.J., Lee A., Thomas C., Hackett A.L., Patel P., Rashid N., Tagawa S.T. Antibody-Drug Conjugates in Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2018 Jul 30; 4(3): 247-259. doi: 10.3233/BLC-180169.
19. Chism D.D., Woods M.E., Milowsky M.I. Neoadjuvant paradigm for accelerated drug development: an ideal model in bladder cancer. *Oncologist*. 2013; 18(8): 933-40. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0023.
20. Sonpavde G., Goldman B.H., Speights V.O., Lerner S.P., Wood D.P., Vogelzang N.J., Trump D.L., Natale R.B., Grossman H.B., Crawford E.D. Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2009 Sep 15; 115(18): 4104-9. doi: 10.1002/cncr.24466.
21. Necchi A., Anichini A., Raggi D., Briganti A., Massa S., Lucianò R., Colecchia M., Giannatempo P., Mortarini R., Bianchi M., Farè E., Monopoli F., Colombo R., Gallina A., Salonia A., Messina A., Ali S.M., Madison R., Ross J.S., Chung J.H., Salvioni R., Mariani L., Montorsi F. 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 Oct 20; JCO1801148. doi: 10.1200/JCO.18.01148.
22. 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 adjunctive treatment. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017 Jul; 15(7): 543-551.