DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-170-189

Персонализированный подход к системному лечению рака мочевого пузыря: молекулярно-генетические маркеры и новые терапевтические стратегии (обзор литературы)

Л.Н. Любченко[1, 2], К.А. Казарян[3], К.М. Чернавина[4], И.Н. Заборский[5], О.Б. Карякин[5], А.Д. Каприн[3, 4]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;
[2]Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 4;
[3]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
[4]Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;
[5]Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

Контакты: Иван Николаевич Заборский *i.zaborskii@mail.ru,* Корюн Арташесович Казарян *koryun13@gmail.com*

Цитотоксическая химиотерапия на основе препаратов платины по-прежнему является широко применяемой схемой лечения местно-распространенного и метастатического рака мочевого пузыря (РМП), а также терапией выбора при неоадъювантном лечении мышечно-инвазивного РМП не только в России, но и во всем мире. В условиях прогнозируемого значительного увеличения заболеваемости РМП и смертности от него в ближайшие десятилетия актуальны поиск молекулярно-генетических маркеров и внедрение в клиническую практику комплексных лечебно-диагностических моделей, позволяющих персонифицировать подходы к лечению и профилактике РМП в целях улучшения отдаленных результатов.

Молекулярное профилирование индивидуального и опухолевого геномов позволяет идентифицировать маркеры для оценки чувствительности к стандартным схемам полихимиотерапии, а также выявить мишени для иммунной и таргетной терапии РМП. Проведенный поиск литературы по международным и отечественным базам данных (NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/), PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), eLIBRARY.RU (https://www.elibrary.ru/), Google academy (https://scholar.google.ru/schhp?hl=ru)) продемонстрировал, что в канцерогенез РМП вовлечен широкий спектр молекулярно-генетических изменений.

На основании ряда работ установлено, что альтерации генов *ERBB2, FGFR3, PIK3CA, RB1, FANCC, DNAH, KDM6A, CDKN2A, MGAM2, RNF213, DDR* (*MLH1, MSH2/6, PMS1/2, BRCA1/2, CHEK1/2, PALB2, POLE, BLM, ATM* и др.), а также уровни экспрессии *ERCC1, BRCA1* и *CTR1* ассоциированы с чувствительностью РМП к полихимиотерапии. В свою очередь, для оценки прогнозирования ответа на иммунотерапию оценены и используются в клинической практике такие характеристики, как экспрессия PD-L1 и метилирование промотора PD-L1, статус микросателлитной нестабильности, опухолевая мутационная нагрузка, сигнатуры фермента модификации матричной РНК аполипопротеина B (APOBEC), делеции генов *CDKN2A/CDKN2B*, а также альтерации генов *FGFR3, MDM2* и *TP53*.

В настоящее время для лечения РМП рекомендованы ингибитор FGFR (fibroblast growth factor receptor, рецептор фактора роста фибробластов) – эрдафитиниб, а также конъюгат моноклональных антител с цитотоксическими агентами – энфортумаб ведотин, продемонстрировавшие свою эффективность в клинических исследованиях.

Интеграция молекулярно-генетической диагностики в клиническую онкоурологическую практику позволит повысить точность стратификации пациентов и оптимизировать терапевтические решения, увеличивая эффективность системного лечения и снижая риск лекарственной нагрузки и токсических явлений.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, уротелиальная карцинома, ген, *FGFR3, PIK3CA, TP53*, мутация, альтерация, экспрессия, химиотерапия, иммунотерапия, мишень, маркер, таргетная терапия, энфортумаб ведотин, эрдафитиниб

Для цитирования: Любченко Л.Н., Казарян К.А., Чернавина К.М. и др. Персонализированный подход к системному лечению рака мочевого пузыря: молекулярно-генетические маркеры и новые терапевтические стратегии (обзор литературы). Онкоурология 2025;21(3):170–89.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-170-189

Personalized approach to systemic treatment of bladder cancer: molecular and genetic markers and new therapeutic strategies (literature review)

L.N. Lyubchenko[1, 2], K.A. Ghazaryan[3], K.M. Chernavina[4], I.N. Zaborskiy[5], O.B. Karyakin[5], A.D. Kaprin[3, 4]

[1]National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
[2]N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;
[3]Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;
[4]P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
[5]A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia

Contacts: Ivan Nikolaevich Zaborskiy *i.zaborskii@mail.ru,* Koryun Artashesovich Ghazaryan *koryun13@gmail.com*

Platinum-based cytotoxic chemotherapy is widely used in treatment of locally advanced and metastatic bladder cancer (BC) and is the therapy of choice in neoadjuvant treatment of muscle-invasive BC not only in the Russian Federation but worldwide. In the context of predicted significant increase in BC morbidity and mortality in the coming decades, the search for molecular and genetic markers and introduction of complex diagnostic models into clinical practice is relevant that allow for personalized approaches to patient treatment and prevention of BC in order to improve long-term treatment outcomes.

Molecular profiling of individual and tumor genomes allows for the identification of markers for assessing sensitivity to standard polychemotherapy regimens, as well as identifying targets for immune and targeted therapy of BC. A literature search conducted in international and domestic databases (NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/), PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), eLIBRARY.RU (https://www.elibrary.ru/), Google academy (https://scholar.google.ru/)) demonstrated that a wide range of molecular genetic changes are involved in the carcinogenesis of BC.

Based on a number of studies, it has been established that alterations in the *ERBB2, FGFR3, PIK3CA, RB1, FANCC, DNAH, KDM6A, CDKN2A, MGAM2, RNF213, DDR* (*MLH1, MSH2/6, PMS1/2, BRCA1/2, CHEK1/2, PALB2, POLE, BLM, ATM*, etc.) genes, as well as the expression levels of *ERCC1*, *BRCA1*, and *CTR1* are associated with the sensitivity of BC to polychemotherapy. In turn, a number of molecular genetic markers are also associated with sensitivity to immunotherapy in BC, including PD-L1 expression, microsatellite instability, high tumor mutational load, APOBEC signatures, *CDKN2A/CDKN2B* deletions, PD-L1 promoter methylation, as well as alterations of the *FGFR3*, *MDM2*, and *TP53* genes.

In addition, FGFR (fibroblast growth factor receptor) inhibitor – erdafitinib and conjugate of monoclonal antibodies with cytotoxic agents – enfortumab vedotin are recommended for the treatment of BC, having demonstrated their effectiveness in clinical trials.

Integration of molecular and genetic diagnostics into clinical oncological practice will improve the accuracy of patient stratification and optimize therapeutic decisions, reducing the risk of unjustified drug load and increasing the effectiveness of systemic treatment.

Keywords: bladder cancer, urothelial carcinoma, gene, *FGFR3*, *PIK3CA*, *TP53*, mutation, alteration, expression, chemotherapy, immunotherapy, target, marker, targeted therapy, enfortumab vedotin, erdafitinib

For citation: Lyubchenko L.N., Ghazaryan K.A., Chernavina K.M. et al. Personalized approach to systemic treatment of bladder cancer: molecular and genetic markers and new therapeutic strategies (literature review). Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):170–89. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-170-189

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований эпителия, которые характеризуются различными молекулярно-генетическими нарушениями, обусловливающими особенности развития и клинического течения неопластического процесса [1].

Рак мочевого пузыря является наиболее распространенным злокачественным новообразованием мочевыделительной системы. Согласно статистическим

отчетам GLOBOCAN Международного агентства по изучению рака (Agency for Research on Cancer, IARC), в мире РМП занимает 9-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями с глобальной ежегодной частотой выявления более чем 500 тыс. случаев и 12-е место в структуре смертности с более чем 200 тыс. летальных исходов в год [2]. К 2040 г. ожидается прирост ежегодной заболеваемости РМП и смертности от него на 73 и 87 % соответственно [3]. По данным статистического отчета А.Д. Каприна и соавт., в 2023 г. в России зарегистрировано 17 326 новых случаев РМП и 6005 летальных исходов, что составляет 2,6 и 2,1 % в структуре онкологической заболеваемости и смертности соответственно [4].

Более чем в 90 % случаев в мочевом пузыре верифицируется уротелиальная карцинома [5]. В зависимости от наличия инвазии в мышечный слой РМП классифицируется на немышечно-инвазивный и мышечно-инвазивный (МИРМП) подтипы. Более чем в половине случаев на момент инициальной диагностики верифицируется немышечно-инвазивный РМП [6], ассоциированный с благоприятным прогнозом и 5-летней общей выживаемостью (ОВ), достигающей 90 % [7]. МИРМП, в свою очередь, характеризуется менее благоприятным прогнозом: на момент инициальной диагностики у 10–50 % пациентов идентифицируются регионарные и/или отдаленные метастазы, а 5-летняя ОВ составляет 40–60 % [8, 9].

В современной клинической практике выбор оптимальной стратегии лечения РМП в большинстве случаев основан на клинико-патоморфологических характеристиках и не опирается на специфические биомаркеры и предикторы терапевтического ответа. Однако результаты терапии пациентов с сопоставимыми стадиями и степенью дифференцировки опухоли существенно различаются. В связи с этим существует острая необходимость поиска дополнительных прогностических и предиктивных маркеров в целях стратификации пациентов и оптимизации тактики лечения. Данный вопрос активно промотировался в течение последних нескольких десятилетий.

В конечном итоге международным урологическим консенсусом на основании комплексного анализа 1750 образцов МИРМП из 18 доступных исследовательских проектов, в частности The Cancer Genome Atlas, University of North Carolina, MD Anderson Cancer Center, Cartes d'Identité des Tumeurs (CIT) – Curie, Baylor и Lund и др., была сформирована клинико-молекулярная база данных МИРМП. На ее основании в 2020 г. предложена молекулярно-генетическая классификация, включающая 6 молекулярных подтипов РМП: люминальный папиллярный, люминальный неспецифический, люминальный нестабильный, богатый стромой, базально-/плоскоклеточноподобный и нейроэндокринноподобный подтипы. Было продемонстрировано, что с более благоприятным прогнозом ассоциировались люминальный папиллярный, люминальный неспецифический и богатый стромой подтипы, с менее благоприятным – люминальный нестабильный, базально-/плоскоклеточноподобный и нейроэндокринноподобный подтипы (p <0,001).

На основании ретроспективного анализа было установлено, что неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) может быть эффективна при базально-/плоскоклеточноподобном и люминальном нестабильном подтипах, а анти-PD-(L)1-терапия – при люминальном неспецифическом, люминальном нестабильном и нейроэндокринноподобном подтипах. Комплексное молекулярное профилирование также позволило идентифицировать прогностические и терапевтические мишени, в частности альтерации генов *FGFR3, TP53, PIK3CA, HER2* (*ERBB2*) и др. [10].

Молекулярно-генетические предикторы ответа на химиотерапию

Уже более 30 лет цисплатинсодержащие режимы химиотерапии остаются стандартом лечения при локализованном МИРМП, а также при прогрессирующем и метастатическом РМП. Однако полного ответа на лечение удается достичь только у трети пациентов [11]. Идентификация молекулярных предикторов ответа на химиотерапию остается важной задачей в развитии персонализированной терапии РМП. Репрезентативные данные обзора клинических исследований и статистически значимые молекулярно-генетические маркеры чувствительности РМП к стандартной химиотерапии представлены в табл. 1.

В исследовании E.M. van Allen и соавт. анализ результатов полноэкзомного секвенирования парных образцов опухолевой ткани и нативной ДНК у 50 пациентов с МИРМП, получивших НАХТ на основе цисплатина с последующей цистэктомией (25 пациентов с полным ответом (pT0/pTis) и 25 с частичным ответом (pT2+)), продемонстрировал статистически значимую связь соматических мутаций в гене *ERCC2* с полным ответом на НАХТ (p <0,001) [12]. Предиктивная роль мутаций *ERCC2* в прогнозировании полного ответа на НАХТ также доказана в работах D. Liu и соавт. и A. Gil-Jimenez и соавт. [13, 14]. В свою очередь, в исследовании D. Liu и соавт. представлена связь мутаций *ERCC2* с более длительной ОВ после химиотерапии (p = 0,03) [13].

В работе F.H. Groenendijk и соавт. (n = 71) продемонстрировано, что с полным ответом на химиотерапию при РМП помимо мутаций *ERCC2* ассоциированы миссенс-мутации в гене *ERBB2* (HER2/NEU), идентифицируемые в 13 % случаев (p = 0,003) [15].

В исследовании Z. Yang и соавт. исключительно в группе пациентов с полным ответом (19/39; p <0,01) идентифицировались мутации в генах *PIK3CA* (6/39; 15,4 %),

Таблица 1. *Молекулярно-генетические маркеры чувствительности рака мочевого пузыря к стандартной химиотерапии*

Table 1. *Molecular and genetic markers of bladder cancer sensitivity to standard chemotherapy*

Маркер Marker	**Характеристика пациентов** Patient characteristics	**Схема лечения** Treatment scheme	**Ответ на лечение в когорте пациентов с молекулярно-генетическими изменениями** Response to treatment in cohort of patients with molecular and genetic changes	**Клиническая значимость** Clinical significance	**Источник** Source
ERBB2	*n* = 71 13 % *ERBB2*mut	НАХТ: MVAC, GC, гемцитабин + карбоплатин NACT: MVAC, GC, gemcitabine + carboplatin	CR (ypT0) при *ERBB2*mut – 100 % CR (ypT0) for *ERBB2*mut – 100 %	*ERBB2*mut связаны с CR (ypT0) на платиносодержащую НАХТ ($p = 0{,}003$) *ERBB2*mut is associated with CR (ypT0) to platinum-based NACT ($p = 0.003$)	[15]
FGFR3, *PIK3CA*, *ERBB2*	*n* = 52 27 % *FGFR3*mut 12 % *PIK3CA*mut 6 % *ERBB2*mut	НАХТ: GC NACT: GC	CR (ypT≤1) при *FGFR3*mut, *PIK3CA*mut, *ERBB2*mut – 100 % CR (ypT≤1) for *FGFR3*mut, *PIK3CA*mut, *ERBB2*mut 100 %	*FGFR3*mut, *PIK3CA*mut, *ERBB2*mut связаны с CR (ypT≤1) на платиносодержащую НАХТ ($p = 0{,}01$, $p = 0{,}32$ и $p = 0{,}56$) *FGFR3*mut, *PIK3CA*mut, *ERBB2*mut are associated with CR (ypT0) to platinum-based NACT ($p = 0.01$, $p = 0.32$ and $p = 0.56$)	[16]
ERCC2	*n* = 50 18 % *ERCC2*mut	НАХТ: MVAC, GC, ddGC NACT: MVAC, GC, ddGC	CR (ypT0/Tis) при *ERCC2*mut – 100 % CR (ypT0/Tis) for *ERCC2*mut – 100 %	*ERCC2*mut связаны CR (ypT0/Tis) на платиносодержащую НАХТ ($p < 0{,}001$) *ERCC2*mut is associated with CR (ypT0/Tis) to platinum-based NACT ($p < 0.001$)	[12]
	n = 48 21 % *ERCC2*mut	НАХТ: MVAC, GC NACT: MVAC, GC	CR (ypT0/Tis/Ta) при *ERCC2*mut – 80 % CR (ypT0/Tis/Ta) for *ERCC2*mutt – 80 %	*ERCC2*mut связаны с CR (ypT0/Tis/Ta) на платиносодержащую НАХТ ($p = 0{,}01$) и более длительной ОВ ($p = 0{,}03$) *ERCC2*mut is associated with CR (ypT0/Tis/Ta) to platinum-based NACT ($p = 0.01$) and longer OS ($p = 0.03$)	[13]
	n = 165 7 % *ERCC2*mut	НАХТ: MVAC, GC, CNV NACT: MVAC, GC, CNV	CR (ypT≤1) при *ERCC2*mut – 82 % CR (ypT≤1) for *ERCC2*mut – 82 %	*ERCC2*mut связаны с CR (ypT≤1) на платиносодержащую НАХТ ($p = 0{,}009$) *ERCC2*mut is associated with CR (ypT≤1) to platinum-based NACT ($p = 0.009$)	[14]
	n = 71 11 % *ERCC2*mut	НАХТ: MVAC, GC, гемцитабин + карбоплатин NACT: MVAC, GC, gemcitabine + carboplatin	CR (ypT0) при *ERCC2*mut – 75 % CR (ypT0) for *ERCC2*mut – 75 %	*ERCC2*mut распространены в когорте CR (ypT0) на платиносодержащую НАХТ *ERCC2*mut are common in CR (ypT0) to platinum-based NACT cohort	[15]
ERCC1 (экспрессия) *ERCC1* (expression)	*n* = 52 92 % *ERCC1* >1	НАХТ: GC NACT: GC	CR (ypT≤1) при экспрессии *ERCC1* >1 – 81 % CR (ypT≤1) for *ERCC1* expression >1 – 81 %	Экспрессия *ERCC1* >1 связана с CR (ypT≤1) на платиносодержащую НАХТ ($p = 0{,}011$) *ERCC1* expression >1 is associated with CR (ypT≤1) to platinum-based NACT ($p = 0.011$)	[16]

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Маркер Marker	**Характеристика пациентов** Patient characteristics	**Схема лечения** Treatment scheme	**Ответ на лечение в когорте пациентов с молекулярно-генетическими изменениями** Response to treatment in cohort of patients with molecular and genetic changes	**Клиническая значимость** Clinical significance	**Источник** Source
ATM, *RB1*, *FANCC*	*n* = 58 38 % *ATM*mut, *RB1*mut, *FANCC*mut	НАХТ: ddMVAC, ddGC NACT: ddMVAC, ddGC	CR (ypT1≤1) при *ATM*mut, *RB1*mut, *FANCC*mut – 91 %. 5-летняя ОВ: *ATM*mut, *RB1*mut, *FANCC*mut 85 % *vs* *ATM*wt, *RB1*wt, *FANCC*wt 46 % CR (ypT1≤1) in *ATM*mut, *RB1*mut, *FANCC*mut – 91 %. 5-year OS: *ATM*mut, *RB1*mut, *FANCC*mut 85 % *vs* *ATM*wt, *RB1*wt, *FANCC*wt 46 %	*ATM*mut, *RB1*mut, *FANCC*mut связаны с CR (ypT≤1) при ddMVAC (p <0,001) и ddGC (p = 0,033), а также с более длительной ОВ (p = 0,0043) *ATM*mut, *RB1*mut, *FANCC*mut are associated with CR (ypT≤1) to ddMVAC (p <0.001) and ddGC (p = 0.033), as well as longer OS (p = 0.0043)	[17, 18]
DDR	*n* = 39 23 % DDRmut	НАХТ: ddGC NACT: ddGC	CR (ypT≤1) при DDRmut – 89 %. 2-летняя БРВ: DDRmut 100 % *vs* DDRwt 61 % CR (ypT≤1) for DDRmut – 89 %. 2-year RFS: DDRmut 100 % *vs* DDRwt 61 %	DDRmut связаны с CR (ypT≤1) на платиносодержащую НАХТ и более длительной 2-летней БРВ в сравнении с DDRwt (p = 0,07) DDRmut is associated with CR (ypT≤1) to platinum-based NACT and longer 2-year RFS compared to DDRwt (p = 0.07)	[19]
DDR	*n* = 100 47 % DDRmut	Цисплатин-/карбоплатинсодержащая полихимиотерапия Cisplatin-/carboplatin-based polychemotherapy	Медиана ВБП: DDRmut 9,3 *vs* DDRwt 6,0 мес. Медиана ОВ: DDRmut 23,7 *vs* DDRwt 13,0 мес Median PFS: DDRmut 9.3 *vs* DDRwt 6.0 months. Median OS: DDRmut 23.7 *vs* DDRwt 13.0 months	DDRmut связаны с более длительной ВБП и ОВ в сравнении с DDRwt (p <0,007) DDRmut is associated with longer PFS and OS compared to DDRwt (p <0.007)	[20]
CTR1 (экспрессия) *CTR1* (expression)	*n* = 44 43 % *CTR1*	Цисплатин-/карбоплатинсодержащая НАХТ Cisplatin-/carboplatin-based NACT	CR (ypT≤1) при экспрессии *CTR1* 3+ – 68 % CR (ypT≤1) for *CTR1* expression 3+ – 68 %	Экспрессия *CTR1* 3+ связана с CR (ypT≤1) на платиносодержащую НАХТ (p = 0,0076) *CTR1* expression 3+ is associated with CR (ypT≤1) to platinum-based NACT (p = 0.0076)	[21]
BRCA1 (экспрессия) *BRCA1* (expression)	*n* = 57 68 % *BRCA1*	НАХТ: CMV, GC NACT: CMV, GC	CR (ypT≤1) при экспрессии мРНК *BRCA1* ≤26,77 – 62 %. Медиана ОВ: 168 мес у пациентов с низким/средним уровнем и 34 мес у пациентов с высоким уровнем экспрессии CR (ypT≤1) for *BRCA1* mRNA expression ≤26.77 – 62 %. Median OS: 168 months in patients with low/intermediate expression level and 34 months in patients with high expression level	Экспрессия мРНК *BRCA1* ≤26,77 связана с CR (ypT≤1) на платиносодержащую НАХТ (p = 0,01) и более длительной 5-летней ОВ (p = 0,002) *BRCA1* mRNA expression ≤26.77 is associated with CR (ypT≤1) to platinum-based NACT (p = 0.01) and longer 5-year OS (p = 0.002)	[22]

Маркер Marker	**Характеристика пациентов** Patient characteristics	**Схема лечения** Treatment scheme	**Ответ на лечение в когорте пациентов с молекулярно-генетическими изменениями** Response to treatment in cohort of patients with molecular and genetic changes	**Клиническая значимость** Clinical significance	**Источник** Source
BRCA1, *ERCC1* и *CTR1* (экспрессия) *BRCA1*, *ERCC1* and *CTR1* (expression)	*n* = 64 42 % *BRCA1*, 36 % *ERCC1*, 38 % *CTR1*	НАХТ: GC NACT: GC	CR (ypT≤1) при экспрессии мРНК *BRCA1* ≤4,65, *ERCC1* ≤5,35, *CTR1* ≥16,35 – 85, 83 и 75 % соответственно. 1,5-летняя БРВ: при экспрессии мРНК *BRCA1* ≤4,65 – 92,3 % *vs* 55,6 % при >4,65; *ERCC1* ≤5,35 – 92 % *vs* 56,8 % при >5,35; *CTR1* ≥16,35 – 84,8 % *vs* 65 % при <16,35 CR (ypT≤1) for *BRCA1* ≤4.65, *ERCC1* ≤5.35, *CTR1* ≥16.35 mRNA expression 85, 83 and 75 %, respectively. 1.5-year RFS: *BRCA1* mRNA expression ≤4.65, 92.3 % *vs* 55.6 % for >4.65; *ERCC1* ≤5.35, 92 % *vs* 56.8 % for >5.35; *CTR1* ≥16.35, 84.8 % *vs* 65 % for <16.35	Низкий уровень экспрессии мРНК генов *BRCA*, *ERCC1* и высокий уровень экспрессии мРНК гена *CTR1* связаны с CR (ypT≤1) на платиносодержащую НАХТ (p <0,001) и более длительной БРВ (p = 0,002, p = 0,006 и p = 0,036 соответственно) Low expression levels of *BRCA*, *ERCC1* mRNA and high expression level of *CTR1* mRNA are associated with CR (ypT≤1) to platinum-based NACT (p <0.001) and longer RFS (p = 0.002, p = 0.006 and p = 0.036, respectively)	[23]
MSI	*n* = 1194 2 % MSI	Химиотерапия у 6 пациентов с MSI-H Chemotherapy in 6 patients with MSI-H	Исходное прогрессирование у 66,7 % Initial progression in 66.7 %	Статус MSI-H связан с отсутствием ответа на химиотерапию и короткой ВБП (медиана 2,6 мес) MSI-H status is associated with absence of response to chemotherapy and short PFS (median 2.6 months)	[24]

Примечание. *НАХТ – неоадъювантная химиотерапия; mut – мутантный (mutant); MVAC – метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин; ddMVAC – дозоинтенсифицированный MVAC (dose-dense MVAC); GC – гемцитабин, цисплатин; ddGC – дозоинтенсифицированный гемцитабин, цисплатин (dose-dense GC); CMV – цисплатин; метотрексат; винбластин; CR – полный ответ; ОВ – общая выживаемость; wt – дикий тип (wild type); БРВ – безрецидивная выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; мРНК – матричная РНК; MSI – микросателлитная нестабильность; MSI-H – высокий статус микросателлитной нестабильности.*
Note. *NACT – neoadjuvant chemotherapy; mut – mutant; MVAC – methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin; ddMVAC – dose-dense MVAC; GC – gemcitabine, cisplatin; ddGC – dose-dense gemcitabine, cisplatin; CMV – cisplatin; methotrexate; vinblastine; CR – complete response; OS – overall survival; wt – wild type; RFS – recurrence-free survival; PFS – progression-free survival; mRNA – messenger RNA; MSI – microsatellite instability; MSI-H – high microsatellite instability.*

ERBB2 (3/39; 7,7 %) и *FGFR3* (14/39; 35,9 %). Однако статистическая связь с полным ответом на платиносодержащую НАХТ при МИРМП была достигнута только для мутаций гена *FGFR3* и экспрессии *ERCC1* >1 (p = 0,01 и p = 0,011 соответственно), но не для мутаций в генах *PIK3CA* (p = 0,32) и *ERBB2* (p = 0,56), возможно, ввиду малой выборки пациентов [16].

В ряде исследований также оценивалось влияние перестроек генов системы репарации ДНК (DNA Damage Response and Repair, DDR), в частности *MLH1, MSH2/6, PMS1/2, BRCA1/2, CHEK1/2, PALB2, POLE, BLM, ATM* и др., на чувствительность РМП к стандартной полихимиотерапии. В работе E.R. Plimack и соавт. продемонстрировано, что молекулярно-генетические изменения генов *ATM, RB1* и *FANCC* статистически значимо связаны с ответом на НАХТ [17], а в работе B. Miron и соавт. доказана корреляция изменений данных генов с более длительной ОВ (p = 0,0043) при медиане наблюдения 74,2 мес [18].

В проспективном исследовании G. Iyer и соавт. мутации генов системы DDR были связаны не только с полным ответом на НАХТ, но и с более длительной 2-летней безрецидивной выживаемостью пациентов (p = 0,07) [19]. В работе M.Y. Teo и соавт., включившей 100 пациентов с нерезектабельным локально-прогрессирующим и метастатическим РМП, мутации в генах DDR были ассоциированы с более длительной выживаемостью без прогрессирования (ВБП) и ОВ (p <0,007): медиана ВБП у пациентов с DDRmut (mut – mutant (мутантный)) в сравнении с DDRwt (wt – wild type (дикий тип)) составила 9,3 мес *vs* 6,0 мес соответственно (p = 0,007), а медиана ОВ – 23,7 мес *vs* 13,0 мес соответственно (p = 0,006) [20].

В исследовании A. Font и соавт. при анализе ответа на НАХТ у 57 пациентов с МИРМП установлено, что патоморфологическое снижение стадии (pT≤1) было достигнуто у 66 % (24/39) пациентов с низким/средним уровнем экспрессии (≤26,77) по сравнению с 22 % (4/18) пациентов с более высоким уровнем экспрессии матричной РНК (мРНК) *BRCA1* (p = 0,01). Уровень экспрессии мРНК *BRCA1* (≤26,77) также был ассоциирован с более длительной 5-летней ОВ (p = 0,002) [22].

D. Kilari и соавт. впервые продемонстрировали связь экспрессии *CTR1* (copper uptake protein 1, белок импортера меди 1), отвечающего, в частности, за мембранный транспортер цисплатина в клетку, с ответом на НАХТ при МИРМП [21]. В исследовании A. Elkarta и соавт., включившем 64 пациента с МИРМП, более низкие уровни экспрессии мРНК *BRCA1* (≤4,65; p <0,001) и *ERCC1* (≤5,35; p = 0,001), а также более высокий уровень экспрессии мРНК *CTR1* (≥16,35; p = 0,001) были статистически связаны с ответом на НАХТ, а также с более длительной безрецидивной выживаемостью пациентов (p = 0,002, p = 0,006 и p = 0,036 соответственно) [23].

В исследовании A. Acedo-Terrades и соавт., включившем 100 пациентов с МИРМП, получавших гемцитабин и цисплатин или ddMVAC (дозоинтенсифицированный MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин)), молекулярные подтипы РМП не продемонстрировали значимой связи с ответом на химиотерапию. Однако с ответом на НАХТ коррелировали геномные перестройки *DNAH, KDM6A, CDKN2A, MGAM2* и *RNF213*, а также сигнатуры, связанные с регуляцией клеточного цикла (*FGFR3, CCND1, E2F3, RB1, CDKN2A*) и факторами роста (*EGFR, ERBB2, ERBB3*). Особый интерес представил сигнальный путь WNT, включающий 17 генов и отрицательно коррелирующий с ответом на лечение (p = 0,00000062) и ОВ (p = 0,0002) [25].

Представленные данные подчеркивают ключевую роль молекулярно-генетических изменений рецепторных и внутриклеточных киназ, а также генов системы DDR в канцерогенезе РМП с вариабельной чувствительностью опухоли к стандартной химиотерапии ввиду высокой молекулярной гетерогенности.

Молекулярно-генетические предикторы ответа на иммунотерапию

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа широко применяются в современной клинической практике для лечения соматически отягощенных пациентов (высокий статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака)), имеющих прогрессирование на фоне или после химиотерапии, которым не может быть назначена платиносодержащая химиотерапия, а также в качестве поддерживающего лечения по завершении химиотерапии.

Опухолевые клетки, экспрессируя белки иммунных контрольных точек, подавляют противоопухолевый иммунный ответ, способствуя развитию иммунной резистентности [26]. Так, взаимодействие PD-L1 с рецептором программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) приводит к уменьшению цитотоксического потенциала Т-клеток [27, 28]. В свою очередь, связывание трансмембранного рецептора CTLA-4 (цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного протеина 4), экспрессируемого активированными $CD4^+$- и $CD8^+$-Т-клетками, с его лигандами, расположенными на антигенпрезентирующих клетках, инициирует пролиферацию, повышение выживаемости и дифференциацию Т-клеток [29, 30].

Моноклональные антитела против PD-(L)1 и CTLA-4 способствуют активации противоопухолевого иммунного ответа [31]. Для лечения РМП ускоренное одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) получили 5 ингибиторов контрольных точек, относящихся к ингибиторам PD-(L)1, –

пембролизумаб (2017), атезолизумаб (2016), дурвалумаб (2017), ниволумаб (2017) и авелумаб (2017) [32]. Однако одобрение атезолизумаба и дурвалумаба для лечения РМП было отозвано производителем после публикации результатов исследований III фазы IMvigor211 и DANUBE, в которых не было достигнуто значимого увеличения ОВ в сравнении с химиотерапией [33–35].

Положительная экспрессия PD-L1 регистрируется у 20–45 % больных РМП [36–38]. Однако в клинических исследованиях анти-PD-(L)1-терапия при РМП продемонстрировала эффективность вне зависимости от статуса экспрессии PD-(L)1: показатели частоты объективного ответа у пациентов с PD-L1-положительным статусом варьировали от 20 до 50 %, а у пациентов с PD-L1-отрицательным статусом – от 5 до 25 % (табл. 2). В связи с этим назначение иммунотерапии при РМП, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, проводится вне зависимости от статуса экспрессии PD-L1. В метаанализе G. Huang и соавт. анти-PD-(L)1-терапия в сравнении с химиотерапией при локально-прогрессирующей и метастатической уротелиальной карциноме продемонстрировала статистически значимо более высокую частоту объективных ответов и более низкую частоту нежелательных явлений (III степени и выше) при сравнимых показателях ОВ [39].

Для проведения иммунотерапии при злокачественных новообразованиях различных локализаций на сегодняшний день одобрены 2 ингибитора CTLA-4 – ипилимумаб (2011) и тремелимумаб (2022) [40], однако ни один из них не показан для лечения РМП [41]. CTLA-4 и PD-1 действуют на разных стадиях активации Т-клеточного звена: CTLA-4 активны на стадии прайминга, когда Т-клетки дифференцируются в эффекторные клетки, а PD-1 и PD-L1 вовлечены во взаимодействие Т-клеток с антигеном на стадии элиминации [42].

Комбинированная иммунотерапия, включающая ингибиторы PD-(L)1 и CTLA-4, представляет собой перспективный подход к лечению локально-прогрессирующей или метастатической уротелиальной карциномы, основываясь на усилении иммунного ответа путем двойной блокировки контрольных точек иммунной системы, с последующей поддерживающей терапией ингибиторами PD-(L)1. Такая стратегия уже продемонстрировала свою эффективность при лечении ряда других злокачественных новообразований, что открывает перспективы для ее применения при РМП [43].

В исследовании II фазы комбинация ниволумаба с ипилимумабом после платиносодержащей химиотерапии продемонстрировала 38 % частоту объективного ответа, однако неблагоприятные явления III или IV степени наблюдались у 39,1 % пациентов [44]. Аналогично в исследовании DANUBE комбинация дурвалумаба с тремелимумабом у пациентов с нерезектабельной, локально-прогрессирующей или метастатической уротелиальной карциномой в сравнении со стандартной химиотерапией в 1-й линии не позволила достичь статистически значимого увеличения ОВ (15,1 мес *vs* 12,1 мес соответственно; $p = 0{,}075$) [34].

Другим широко применяемым предиктивным маркером ответа на иммунотерапию является микросателлитная нестабильность (MSI) [45]. На основании исследования KEYNOTE-158 dMMR (defective mismatch repair, дефекты в системе репарации неспаренных оснований) или MSI-H (высокий статус MSI) при любых метастатических солидных опухолях вне зависимости от локализации может являться показанием к назначению пембролизумаба [46]. В исследовании G. Iyer и соавт. статус MSI-H идентифицирован у 13/424 (3 %) пациентов с уротелиальной карциномой, при этом 77 % выявленных случаев занимал рак верхних мочевыводящих путей [47]. На основании исследования M. Sarfaty и соавт. dMMR или статус MSI-H при РМП ассоциирован с полным ответом на иммунотерапию у 90 % пациентов и продолжительной ВБП (90 % через 12 мес и 77 % через 24 мес) [25].

Несмотря на значительные успехи в применении ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, их терапевтическая эффективность остается гетерогенной (см. табл. 2), что требует конкретизации влияния молекулярно-генетических детерминант при оценке чувствительности РМП к иммунотерапии.

Эпигенетические модификации, такие как метилирование промотора ДНК, играют ключевую роль в регуляции экспрессии PD-L1 в различных опухолях, влияя на развитие и течение неопластического процесса [48]. В связи с этим особый интерес представляет исследование N. Klümper и соавт., в котором изучалась роль метилирования промотора PD-L1 как предиктора эффективности иммунотерапии при метастатическом РМП: установлено, что опухоли с гиперэкспрессией PD-L1 и высоким уровнем метилирования его промотора проявляют резистентность к иммунотерапии, тогда как низкий уровень метилирования в сочетании с низкой экспрессией PD-L1 ассоциирован с благоприятным терапевтическим ответом ($p = 0{,}003$). Уровень метилирования PD-L1 также коррелировал с ВБП (отношение рисков (ОР) 1,01; $p = 0{,}079$) и ОВ (ОР 1,01; $p = 0{,}072$) [49].

В ретроспективном исследовании A.H. Nassar и соавт., включившем 62 пациента с метастатическим РМП, было установлено, что частота APOBEC-ассоциированных мутаций (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, сигнатуры фермента модификации мРНК аполипопротеина B), а также мутаций C>T_CpG значимо выше в группе пациентов, получивших клиническую пользу от иммунотерапии ($p = 0{,}041$ и $p = 0{,}003$ соответственно). Напротив, гомозиготные делеции *CDKN2A* и *CDKN2B* ассоциировались с отсутствием

ответа на иммунотерапию. Причем делеция *CDKN2B* оказывала наиболее выраженное негативное влияние (отношение шансов 0,08; $p = 0,02$) и была связана со значимым уменьшением как ВБП (ОР 3,84; $p < 0,001$), так и ОВ (ОР 4,12; $p = 0,003$) [50]. Стоит отметить, что делеции генов *CDKN2A* и *CDKN2B* являются распространенным событием при РМП и обнаруживаются с частотой 38,5 и 30,4 % соответственно [51].

Молекулярное профилирование опухолевых образцов пациентов, получавших авелумаб в исследовании JAVELIN Bladder 100, позволило выявить ключевые прогностические и предиктивные маркеры. Продолжительность ОВ в когорте авелумаба была достоверно выше у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 (ОР 0,56; $p < 0,001$), высокой опухолевой мутационной нагрузкой (ОР 0,48; $p = 0,0002$) и наличием APOBEC-ассоциированных мутационных изменений (SBS2, ОР 0,79; $p = 0,0033$) [52].

Также значимую связь с благоприятной ОВ продемонстрировали повышенная экспрессия генов, регулирующих врожденный и адаптивный иммунный ответ (*CD8A, CD8B, IFNG, CXCR3, CXCL9, CXCL10*; ОР <0,9; $p \leq 0,001$). Тем не менее в исследовании JAVELIN Bladder 100 ни один из биомаркеров в отдельности не обеспечил достаточной предсказательной точности для стратификации пациентов. В этом контексте многопараметрические модели, интегрирующие геномные и иммунные характеристики опухоли, могут оказаться более информативными [52].

Другим предиктивным маркером ответа на иммунотерапию являются мутации промотора *TERT*, выявляемые в 70–80 % случаев РМП [53]. В исследовании I. de Kouchkovsky и соавт. продемонстрировано, что среди 78 пациентов с уротелиальной карциномой наличие мутаций промотора *TERT* достоверно коррелировало с более длительной ОВ и ВБП при иммунотерапии, что было подтверждено результатами многофакторного анализа. Напротив, мутации гена *MDM2* по данным однофакторного анализа были связаны с более низкой частотой объективного ответа (отношение шансов 1,41; $p = 0,045$). В то же время геномные изменения в генах *TP53* (51,9 %), *RB1* (31,2 %), *CDKN2A* (28,6 %), *CDKN2B* (27,3 %), *ARID1A* (23,4 %), *ERBB2* (18,2 %), *KDM6A* (19,5 %), *PIK3CA* (16,9 %), *FGFR3* (13,0 %) и *MLL2* (13,0 %) не продемонстрировали статистически значимой связи с ответом на иммунотерапию [54].

Анализ геномных перестроек DDR, по данным исследования M.Y. Teo и соавт., имеет предиктивное значение при прогнозировании ответа не только на химиотерапию, но и на иммунотерапию: пациенты с метастатической уротелиальной карциномой с мутациями в генах системы DDR отличаются более высокими показателями ответа на иммунотерапию (80 %) по сравнению с пациентами с DDRwt (19 %) [55].

Мутации и транслокации гена *FGFR3*, ассоциированные с более благоприятным прогнозом у пациентов с уротелиальной карциномой при полихимиотерапии и хирургическом лечении, характеризуются снижением уровня лимфоидной (иммунной) инфильтрации [10, 56]. В то время как в некоторых исследованиях не выявлено взаимосвязи между альтерациями *FGFR3* и эффективностью иммунотерапии [57, 58], другие указывают на снижение эффективности иммунотерапии при наличии молекулярно-генетических изменений *FGFR3*.

В исследовании CheckMate274 *FGFR3*mut-ассоциированная уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей продемонстрировала низкую чувствительность к адъювантной терапии ниволумабом [59], а в работе A.G. Robertson и соавт. сочетание мутации *FGFR3* и гиперэкспрессии KDM5B – ключевого регулятора подавления иммунного ответа – представлено как маркер резистентности к иммунотерапии при РМП [60].

В свою очередь, мутации в гене *TP53*, ассоциированные с менее благоприятным прогнозом при РМП, в ряде исследований продемонстрировали ответ на применение ингибиторов контрольных точек. В частности, анализ данных 210 пациентов, получавших иммунотерапию, и 412 пациентов из когорты TCGA (The Cancer Genome Atlas) продемонстрировал, что пациенты с *TP53*mut-статусом имели более высокие показатели ОВ в сравнении с *TP53*wt-пациентами (ОР 0,65; $p = 0,041$) [61].

В исследовании R.G. Manzano и соавт. продемонстрировано, что опухоли мочевого пузыря с комплексными мутациями в генах *RB1* и *TP53* характеризуются более высокой инфильтрацией $CD8^+$-Т-лимфоцитов, NK-клеток, повышенной экспрессией генов воспалительного ответа и высокой мутационной нагрузкой. Наиболее высокая чувствительность к иммунотерапии продемонстрирована в исследовании атезолизумаба у пациентов с комплексными мутациями в генах *RB1* и *TP53* (IMvigor 210): частота объективного ответа составила 33,3 % против 22,2 % в группе *RB*wt- и *TP53*wt-пациентов. В свою очередь, при изолированных мутациях в генах *TP53* и *RB1* частота объективного ответа также была высока – 26,5 и 30,0 % соответственно [62].

Подводя итог, отметим, что исследования в области геномики, транскриптомики и иммунологического профилирования опухолей позволяют более точно стратифицировать пациентов, прогнозировать ответ на ингибиторы PD-(L)1 и CTLA-4, а также оптимизировать комбинированные терапевтические режимы.

Таблица 2. *Молекулярно-генетические маркеры чувствительности рака мочевого пузыря к иммунотерапии*

Table 2. *Molecular and genetic markers of bladder cancer sensitivity to immunotherapy*

Маркер Marker	Характеристика пациентов Patient characteristics	Схема лечения Treatment scheme	Ответ на лечение и клиническая значимость Treatment response and clinical significance	Источник Source
PD-L1 (экспрессия) PD-L1 (expression)	*n* = 361 30,5 % PD-L1+	Пембролизумаб в 1-й линии 1st line pembrolizumab	ЧОО при PD-L1+ 47,3 % *vs* 20,7 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 47.3 % *vs* 20.7 % for D-L1–	[63]
	n = 270 27,4 % PD-L1+	Пембролизумаб во 2-й линии 2nd line pembrolizumab	ЧОО при PD-L1+ 20,3 % *vs* 21,4 % при D-L1– ORR for PD-L1+ 20.3 % *vs* 21.4 % for D-L1–	[64]
	n = 270 45,9 % PD-L1+	Ниволумаб во 2-й линии 2nd line nivolumab	ЧОО при PD-L1+ 25,8 % *vs* 16,4 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 25.8 % *vs* 16.4 % for D-L1–	[65]
	n = 139 45,3 % PD-L1+	Авелумаб во 2-й линии 2nd line avelumab	ЧОО при PD-L1+ 24,0 % *vs* 13,0 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 24.0 % *vs* 13.0 % for D-L1–	[66]
	n = 328 57,6 % PD-L1+	Авелумаб при поддерживающей терапии Avelumab in maintenance therapy	ЧОО при PD-L1+ 13,8 % *vs* 5,8 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 13.8 % *vs* 5.8 % for D-L1–	[52]
	n = 71 45,0 % PD-L1+	Атезолизумаб в 1-й линии 1st line atezolizumab	ЧОО при PD-L1+ 28,1 % *vs* 20,5 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 28.1 % *vs* 20.5 % for D-L1–	[67]
	n = 359 24,5 % PD-L1+	Атезолизумаб в 1-й линии 1st line atezolizumab	ЧОО при PD-L1+ 38,6 % *vs* 17,7 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 38.6 % *vs* 17.7 % for D-L1–	[68]
	n = 346 60,4 % PD-L1+	Дурвалумаб в 1-й линии 1st line durvalumab	ЧОО при PD-L1+ 27,7 % *vs* 22,6 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 27.7 % *vs* 22.6 % for D-L1–	[34]
	n = 342 60,0 % PD-L1+	Дурвалумаб + тремелимумаб в 1-й линии 1st line durvalumab + tremelimumab	ЧОО при PD-L1+ 46,8 % *vs* 20,4 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 46.8 % *vs* 20.4 % for D-L1–	[34]
	n = 203 49,3 % PD-L1+	Атезолизумаб во 2-й линии 2nd line atezolizumab	ЧОО при PD-L1+ 27,0 % *vs* 8,6 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 27.0 % *vs* 8.6 % for D-L1–	[67]
	n = 177 55,4 % PD-L1+	Дурвалумаб во 2-й линии 2nd line durvalumab	ЧОО при PD-L1+ 27,6 % *vs* 5,1 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 27.6 % *vs* 5.1 % for D-L1–	[69]
	n = 139 45,4 % PD-L1+	Авелумаб в 1-й линии 1st line avelumab	ЧОО при PD-L1+ 24,0 % *vs* 13,0 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 24.0 % *vs* 13.0 % for D-L1–	[66]
	n = 462 37,7 % PD-L1+	Атезолизумаб во 2-й линии 2nd line atezolizumab	ЧОО при PD-L1+ 23,0 % *vs* 10,3 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 23.0 % *vs* 10.3 % for D-L1–	[70]
	n = 69 24,5 % PD-L1+	Ниволумаб во 2-й линии 2nd line nivolumab	ЧОО при PD-L1+ 43,0 % *vs* 26,9 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 43.0 % *vs* 26.9 % for D-L1–	[44]
	n = 73 42,5 % PD-L1+	Ниволумаб + ипилимумаб во 2-й линии 2nd line nivolumab + ipilimumab	ЧОО при PD-L1+ 58,1 % *vs* 23,8 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 58.1 % *vs* 23.8 % for D-L1–	[44]
	n = 94 53,2 % PD-L1+	Атезолизумаб во 2-й линии 2nd line atezolizumab	ЧОО при PD-L1+ 40,0 % *vs* 11,0 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 40.0 % *vs* 11.0 % for D-L1–	[71]
MSI	*n* = 1194 2 % MSI	Не предоставлено Not provided	Статус MSI-H связан с CR на иммунотерапию у 90 % пациентов и продолжительной ВБП (90 % через 12 мес и 77 % через 24 мес) MSI-H status is associated with CR to immunotherapy in 90 % of patients and long PFS (90 % after 12 months and 77 % after 24 months)	[25]

Окончание табл. 2
End of table 2

Маркер Marker	**Характеристика пациентов** Patient characteristics	**Схема лечения** Treatment scheme	**Ответ на лечение и клиническая значимость** Treatment response and clinical significance	**Источник** Source
DDR	*n* = 60 28 % DDRmut	Атезолизумаб, ниволумаб Atezolizumab, nivolumab	DDRmut связаны с ответом на иммунотерапию (DDRmut 80 % *vs* DDRwt 19 %) DDRmut is associated with response to immunotherapy (DDRmut 80 % *vs* DDRwt 19 %)	[55]
Промотор TERT TERT promotor	*n* = 78 61,0 % мутации промотора TERT 61.0 % of TERT promotor mutations	Атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб Atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab	Мутации промотора TERT связаны с более длительной ОВ (ОР 0,32; *p* = 0,04) и безрецидивной выживаемостью при иммунотерапии (ОР 0,38; *p* = 0,01) TERT promotor mutations are associated with longer OS (HR 0.32; *p* = 0.04) and recurrence-free survival with immunotherapy (HR 0.38; *p* = 0.01)	[54]
*MDM2*mut	*n* = 78	Атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб Atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab	*MDM2*mut связаны с более низкой частотой ответа на иммунотерапию (ОШ 1,41; *p* = 0,045) *MDM2*mut are associated with lower rate of response to immunotherapy (OR 1.41; *p* = 0.045)	[54]
Промотор PD-L1 (уровень метилирования) PD-L1 promotor (methylation level)	*n* = 107	Ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб Nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab	Низкий уровень метилирования промотора PD-L1 связан с CR на иммунотерапию (*p* = 0,003) Low level of PD-L1 promotor methylation is associated with CR to immunotherapy (*p* = 0.003)	[49]
C>T_CpG и APOBEC C>T_CpG and APOBEC	*n* = 62 (сигнатура C>T_CpG: среднее – 2,6, диапазон – 0–9,5; сигнатура APOBEC: среднее – 4,0, диапазон – 0–19,5) *n* = 62 (C>T_CpG signature: mean 2,6, range 0–9.5; APOBEC signature: mean 4.0, range 0–19.5)	Атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, ниволумаб + ипилимумаб, дурвалумаб + тремелимумаб Atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, nivolumab + ipilimumab, durvalumab + tremelimumab	Мутационные сигнатуры C>T_CpG и APOBEC выше в когорте пациентов с ответом на иммунотерапию (*p* = 0,041 и *p* = 0,003 соответственно) C>T_CpG and APOBEC mutational signatures are higher in patient cohort with response to immunotherapy (*p* = 0.041 and *p* = 0.003, respectively)	[50]
CDKN2B	*n* = 62 14 % delCDKN2B	Атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, ниволумаб + ипилимумаб, дурвалумаб + тремелимумаб Atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, nivolumab + ipilimumab, durvalumab + tremelimumab	delCDKN2B связана с отсутствием ответа на иммунотерапию (ОШ 0,08; *p* = 0,02), меньшей ВБП (ОР 3,84; *p* <0,001) и ОВ (ОР 4,12; *p* = 0,003) delCDKN2B is associated with absence of response to immunotherapy (OR 0.08; *p* = 0.02), lower PFS (OR 3.84; *p* <0.001) and OS (OR 4.12; *p* = 0.003)	[50]

Примечание. *D-L1– лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1; ЧОО – частота объективного ответа; MSI – микросателлитная нестабильность; MSI-H – высокий статус микросателлитной нестабильности; CR – полный ответ; ВБП – выживаемость без прогрессирования; DDR – система репарации ДНК; mut – мутантный (mutant); wt – дикий тип (wild type); ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков; ОШ – отношение шансов; del – делеция (deletion).*
Note. D-L1– programmed cell death ligand 1; ORR – overall response rate; MSI – microsatellite instability; MSI-H – high microsatellite instability; CR – complete response; PFS – progression-free survival; DDR – DNA damage repair; mut –mutant; wt – wild type; OS – overall survival; HR – hazard ratio; OR – odds ratio; del – deletion.

Таргетная терапия при раке мочевого пузыря

Комплексное профилирование РМП в сочетании с изучением внутриклеточных сигнальных путей позволило идентифицировать новые ключевые молекулярные мишени, потенциально значимые для разработки таргетной терапии и оптимизации лечебных тактик (табл. 3).

Одной из наиболее значимых терапевтических мишеней являются активирующие мутации гена *FGFR3*, которые выявляются в 80 % случаев папиллярной уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности [72] и в 10–15 % случаев мышечно-инвазивного и метастатического РМП [73]. В исследовании D. Tomlinson и соавт. 158 образцов РМП гиперэкспрессия *FGFR3* наблюдалась в 85 % *FGFR3*mut- и 42 % случаев *FGFR3*wt-опухолей, что демонстрирует значимую роль *FGFR3*-внутриклеточного сигнального каскада в патогенезе РМП [74] и обусловливает вероятную терапевтическую значимость ингибирования FGFR-пути не только в *FGFR3*mut-опухолях [75].

В 2019 г. ускоренное одобрение FDA получил пан-FGFR-ингибитор – эрдафитиниб на основании зарегистрированной 40 % общей частоты ответа у пациентов с мутациями и транслокациями гена *FGFR* (*FGFR*alt): 49 % – у пациентов с мутациями *FGFR3*, 36 % – со слияниями *FGFR3-TACC3*; с медианой ВБП 5,5 мес и ОВ 13,8 мес [76]. Полное одобрение эрдафитиниб получил в 2024 г. на основании результатов исследования THOR III фазы (BLC3001), в котором проводилось сравнение эрдафитиниба с химиотерапией у пациентов с метастатической или неоперабельной уротелиальной карциномой с альтерациями *FGFR2/3* после предшествующей системной терапии: частота объективного ответа и медиана ОВ в группе эрдафитиниба и химиотерапии составила соответственно 35,3 % *vs* 8,5 % и 12,1 мес *vs* 7,8 мес, что соответствовало 36 % снижению риска смерти в когорте эрдафитиниба (ОР 0,64; $p = 0{,}005$) [77].

В настоящий момент эрдафитиниб является единственным одобренным FDA ингибитором FGFR для лечения РМП и применяется у пациентов с локально-прогрессирующей или метастатической уротелиальной карциномой, прогрессирующей после 1-й линии системной терапии. В настоящее время ведутся активные разработки, а также клинические исследования других ингибиторов FGFR, в частности рогаратиниба, пемигатиниба и инфигратиниба, демонстрирующих обнадеживающую эффективность в ранних фазах исследований при благоприятном профиле безопасности у пациентов с *FGFR*alt РМП [78].

Учитывая патогенетическую роль дополнительных молекулярно-генетических изменений в прогрессировании заболевания у пациентов с *FGFR3*-ассоциированным РМП B.J. Guercio и соавт. проанализировали геномный ландшафт 414 образцов уротелиальной карциномы с альтерациями *FGFR* и продемонстрировали сочетанные молекулярно-генетические изменения, которые в гене *CDKN2A* регистрировались в 42 % случаев, в гене *PIK3CA* – в 28 %, в гене *CDKN1A* – в 15 %, в гене *ERBB2* – в 5 %, в гене *TSC1* – в 13 %, в гене *AKT1* – в 2,7 %, в гене *RB1* – в 1,2 %. Интересно, что, несмотря на возможную связь мутаций в генах *PIK3CA*, *TSC1* и *ERBB2* с потенциальной резистентностью к ингибиторам тирозинкиназ, влияние этих факторов на эффективность эрдафитиниба не было подтверждено. В то же время частота объективного ответа у пациентов с альтерациями в гене *FGFR* значительно варьировала в зависимости от статуса *TP53* и составила 22 % при наличии мутаций *TP53* и 48 % при диком статусе *TP53* [79].

Сравнительный анализ эрдафитиниба и пембролизумаба в исследовании THOR III фазы не выявил статистически значимой разницы в ОВ пациентов с РМП, однако частота объективного ответа составила 40,0 % для эрдафитиниба и 21,6 % для пембролизумаба с более высокой медианой продолжительности ответа в группе пембролизумаба [80].

Другой перспективной мишенью для таргетной терапии РМП является нектин 4 – молекула клеточной адгезии, которая проявляет высокую экспрессию в неопластических клетках уротелия [81]. Взаимодействие нектинов способствует образованию адгезионных контактов между клетками через комплексы нектин/афадин и Е-кадгерин/катенин, которые активируют клеточные сигнальные пути (c-Src, PI3K, Rap1, Rac), что, в свою очередь, влияет на процессы клеточной адгезии, роста, дифференцировки, миграции и апоптоза [82]. В клинических исследованиях I фазы (EV-101 и EV-103) энфортумаба ведотина – конъюгата антитело-лекарство, включающего моноклональные антитела, специфически связывающиеся с нектином 4, и ингибитор микротрубочек монометилауристатин Е, приводящий к остановке клеточного цикла и индукции апоптоза, продемонстрирована высокая частота экспрессии (>95 %) нектина 4 при РМП, не коррелирующая с ответом на энфортумаб ведотин [83, 84].

В 2019 г. FDA предоставила ускоренное одобрение энфортумаба ведотина для лечения пациентов с локально-прогрессирующей или метастатической уротелиальной карциномой после анти-PD-1/PD-L1-терапии и платиносодержащей химиотерапии [83, 85] на основании результатов исследования EV-201, согласно которому частота объективного ответа на энфортумаб ведотин составила 52 % с 20 % полных ответов [86].

В последующем в 2021 г. на основании результатов клинического исследования III фазы EV-301 ($n = 608$) энфортумаб ведотин был одобрен FDA для лечения пациентов с локально-прогрессирующим или метастатическим уротелиальным раком после анти-PD-(L)1-терапии, платиносодержащий химиотерапии, а также

Таблица 3. *Молекулярно-генетические мишени таргетной терапии при раке мочевого пузыря*
Table 3. *Molecular and genetic targets in bladder cancer therapy*

Маркер Marker	**Характеристика пациентов** Patient characteristics	**Таргетная терапия** Targeted therapy	**Ответ на лечение в когорте пациентов с молекулярно-генетическими изменениями** Treatment response in patient cohort with molecular and genetic changes	**Клиническая значимость** Clinical significance	**Источник** Source
FGFR3	*n* = 99 75 % *FGFR3*mut, 14 % слияния *FGFR2/3*, 11 % слияние *FGFR3:TACC3v1* 75 % *FGFR3*mut, 14 % *FGFR2/3* fusion, 11 % *FGFR3:TACC3v1* fusion	Эрдафитиниб Erdafitinib	ЧОО: *FGFR3*mut – 49 %, слияние *FGFR3:TACC3v1* – 36 %, слияние *FGFR2/3* – 0 % ORR: *FGFR3*mut 49 %, *FGFR3:TACC3v1* fusion 36 %, *FGFR2/3* fusion 0 %	*FGFR3*mut, слияние *FGFR3:TACC3v1* связаны с ответом на терапию эрдафитинибом *FGFR3*mut, *FGFR3:TACC3v1* fusion are associated with response to erdafitinib therapy	[76]
TP53	*n* = 30 70 % *FGFR3*alt + *TP53*wt, 30 % *FGFR3*alt + *TP53*mut	Эрдафитиниб Erdafitinib	ЧОО: *FGFR3*alt + *TP53*wt – 48 %, *FGFR3*alt + *TP53*mut – 22 % ORR: *FGFR3*alt + *TP53*wt 48 %, *FGFR3*alt + *TP53*mut 22 %	Сочетание *FGFR3*alt с мутациями *TP53* связано с более низкой частотой ответа на эрдафитиниб Combination of *FGFR3*alt with *TP53* mutations is associated with lower response rate to erdafitinib	[79]
Нектин 4 (экспрессия) Nectin-4 (expression)	*n* = 47 34 % отрицательная/слабая экспрессия, 66 % умеренная/сильная экспрессия 34 % negative/weak expression, 66 % moderate/strong expression	Энфортумаб ведотин Enfortumab vedotin	Медиана ВБП: при отрицательной/слабой экспрессии 2,8 мес *vs* 7,6 мес при умеренной/сильной экспрессии Median PFS: 2.8 months in negative/low expression *vs* 7.6 in moderate/strong expression	Отрицательная/слабая экспрессия нектина 4 связана со значимо меньшей ВБП (p <0,001) и 4-кратным повышением риска прогрессирования в сравнении с когортой с умеренной/сильной экспрессией нектина 4 (ОР 4,26; 95 % ДИ 1,55–11,70; p = 0,005) Negative/low nectin-4 expression is associated with significantly lower PFS (p <0.001) and 4-fold increase in risk of progression compared to patients with moderate/string nectin-4 expression (HZ 4.26; 95 % CI 1.55–11.70; p = 0.005)	[87]

Маркер Marker	**Характеристика пациентов** Patient characteristics	**Таргетная терапия** Targeted therapy	**Ответ на лечение в когорте пациентов с молекулярно-генетическими изменениями** Treatment response in patient cohort with molecular and genetic changes	**Клиническая значимость** Clinical significance	**Источник** Source
Нектин 4 (амплификация) Nectin-4 (amplification)	*n* = 102 27,5 % с амплификацией нектина 4, 72,5 % без амплификации нектина 4 27.5 % with nectin-4 amplification, 72.5 % without nectin-4 amplification	Энфортумаб ведотин Enfortumab vedotin	«+» *vs* «–» амплификация нектина 4 ЧОО: с амплификацией нектина 4 – 96 % *vs* 32 % без амплификации нектина 4. Медиана ВБП: с амплификацией нектина 4 – 17,9 мес *vs* 3,9 мес без амплификации нектина 4. Медиана ОВ: с амплификацией нектина 4 не достигнута *vs* 8,8 мес без амплификации нектина 4 "+" *vs* «–» nectin-4 amplification ORR: with nectin-4 amplification – 96 % *vs* 32 % without nectin-4 amplification. Median PFS: with nectin-4 amplification – 17.9 months *vs* 3.9 months without nectin-4 amplification. Median OS: with nectin-4 amplification not reached *vs* 8.8 months without nectin-4 amplification	Амплификации нектина 4 связаны с высокой ЧОО (p <0,001), более длительной ВБП (p <0,001) и ОВ (p <0,001) Nectin-4 amplifications are associated with high ORR (p <0.001), longer PFS (p <0.001) and OS (p <0.001)	[88]
p53, *FGFR3*	*n* = 28 32 % *p53*wt + низкая экспрессия *FGFR3*, 7 % *p53*wt + высокая экспрессия *FGFR3*, 50 % аномальная экспрессия (0 или 2+) *p53* + низкая экспрессия *FGFR3*, 11 % аномальная экспрессия (0 или 2+) *p53* + высокая экспрессия *FGFR3* 32 % *p53*wt + low *FGFR3* expression, 7 % *p53*wt + high *FGFR3* expression, 50 % abnormal *p53* expression (0 or 2+) + low *FGFR3* expression, 11 % abnormal *p53* expression (0 or 2+) + high *FGFR3* expression	Энфортумаб ведотин Enfortumab vedotin	ЧОО: в когорте пациентов с аномальной экспрессией *p53* (0 или 2+) и низкой экспрессией *FGFR3* – 93 %, в когорте пациентов с *p53*wt и высокой экспрессией *FGFR3* – 0 % ORR: in patient cohort with abnormal *p53* expression (0 or 2+) and low *FGFR3* expression – 93 %, in patient cohort with *p53*wt and high *FGFR3* expression – 0 %	Аномальная экспрессия (0 или 2+) *p53* с низкой экспрессией *FGFR3* связаны с ответом на энфортумаб ведотин (p <0,002) Abnormal *p53* expression (0 or 2+) and low *FGFR3* expression are associated with response to enfortumab vedotin (p <0.002)	[89]

Окончание табл. 3
End of table 3

Маркер Marker	**Характеристика пациентов** Patient characteristics	**Таргетная терапия** Targeted therapy	**Ответ на лечение в когорте пациентов с молекулярно-генетическими изменениями** Treatment response in patient cohort with molecular and genetic changes	**Клиническая значимость** Clinical significance	**Источник** Source
TP53/MDM2	$n = 27$ *TP53/MDM2*mut ($n = 11$)	Энфортумаб ведотин Enfortumab vedotin	ЧОО: *TP53/MDM2*mut – 91 % *vs* 13 % при *TP53/MDM2*wt, ОВ: ОР (95 % ДИ): *TP53/MDM2*mut – 0,30 (0,09–0,99) ORR: *TP53/MDM2*mut – 91 % *vs* 13 % for *TP53/MDM2*wt, OS: HR (95 % CI): *TP53/MDM2*mut – 0.30 (0.09–0.99)	*TP53/MDM2*mut связаны с высокой ЧОО (p <0,01) и благоприятной ОВ ($p = 0,05$) *TP53/MDM2*mut are associated with high ORR (p <0.01) and favorable OS ($p = 0.05$)	[90]
HER2 (экспрессия) HER2 (expression)	$n = 40$ 40 % с экспрессией HER2 3+, 50 % с экспрессией HER2 2+, 5 % с экспрессией HER2 1+, 5 % с экспрессией HER2 0 40 % with HER2 expression 3+, 50 % with HER2 expression 2+, 5 % with HER2 expression 1+, 5 % with HER2 expression 0	Трастузумаб дерукстекан Trastuzumab deruxtecan	ЧОО: экспрессия 3+ – 56 %, экспрессия 2+ – 35 %, экспрессия 1+ – 0 %, экспрессия 0 – 0 % ORR: expression 3+ 56 %, expression 2+ 35 %, expression 1+ 0 %, expression 0 0 %,	Экспрессия HER2 2+ связана с ответом на трастузумаб дерукстекан HER2 expression 2+ is associated with response to trastuzumab deruxtecan	[100]
CDKN2A *CDKN2B*	$n = 170$ *CDKN2A*mut ($n = 39$), *CDKN2B*mut ($n = 28$)	Энфортумаб ведотин Enfortumab vedotin	Медиана ВБП: при *CDKN2A*mut – 4,6 мес *vs* 6 мес при *CDKN2A*wt, при *CDKN2B*mut – 4,4 мес *vs* 6 мес при *CDKN2B*wt Median PFS: for *CDKN2A*mut – 4.6 months *vs* 6 months for *CDKN2A*wt, for *CDKN2B*mut – 4.4 мес *vs* 6 months for *CDKN2B*wt	*CDKN2A*mut (ОР 1,73; $p = 0,024$) и *CDKN2B*mut (ОР 2,01; $p = 0,008$) связаны с низкой ВБП *CDKN2A*mut (HR 1.73; $p = 0.024$) and *CDKN2B*mut (HR 2.01; $p = 0.008$) are associated with low PFS	[90]

Примечание. *ЧОО – частота объективного ответа; mut – мутантный (mutant); alt – альтерация; wt – дикий тип (wild type); ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ОВ – общая выживаемость.*
Note. *ORR – objective response rate; mut – mutant; alt – alteration; wt – wild type; PFS – progression-free survival; HR – hazard ratio; CI – confidence interval; OS – overall survival.*

для пациентов, не являющихся кандидатами на платиносодержащую химиотерапию: в группе энфортумаба ведотина отмечались более высокая частота объективных ответов (40,6 %) по сравнению с химиотерапией (17,9 %) (p <0,0001), а также более длительная ОВ (12,9 мес против 9,0 мес; p = 0,0014) и ВБП (5,6 мес против 3,7 мес; ОР 0,62; p <0,0001) [92].

В 2023 г. одобрение FDA получила комбинация энфортумаба ведотина с пембролизумабом на основании результатов исследования III фазы (EV-302), включившего 886 пациентов и продемонстрировавшего почти 2-кратное увеличение ОВ и ВБП (31,5 мес *vs* 16,1 мес и 12,5 мес *vs* 6,3 мес соответственно), а также значительно более высокую частоту объективного ответа (67,7 % *vs* 44,4; p <0,001) по сравнению со стандартной платиносодержащей химиотерапией [93]. На основании полученных результатов комбинация энфортумаба ведотина с пембролизумабом включена в обновленные рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная сеть по борьбе с раком) и RUSSCO (Russian Society of Clinical Oncology, Российское общество клинической онкологии) в качестве предпочтительного режима 1-й линии лечения пациентов с локально-прогрессирующим и метастатическим РМП [94, 95].

Перед назначением энфортумаба ведотина в настоящее время предварительная оценка экспрессии нектина 4 в образцах опухоли не требуется. Однако данные исследования N. Klümper и соавт. свидетельствуют о значительном снижении экспрессии нектина 4 в метастатических очагах уротелиального рака (p <0,001). У пациентов с отсутствием или слабой экспрессией нектина 4 терапия энфортумабом ведотином ассоциирована с существенным снижением ВБП (2,8 мес *vs* 7,6 мес; p <0,001) и 4-кратным повышением риска прогрессирования по сравнению с пациентами, имеющими умеренную или высокую экспрессию нектина 4 (ОР 4,26; p = 0,005) [87].

В последующем исследовании N. Klümper и соавт. было продемонстрировано, что амплификация гена нектина 4 коррелирует с более высокой частотой объективного ответа (96 % *vs* 32 %; p <0,001), значительным увеличением медианы ВБП (17,9 мес *vs* 3,9 мес; p <0,001) и ОВ (не достигнута *vs* 8,8 мес; p <0,001). Кроме того, наличие амплификации нектина 4 ассоциировалось со снижением риска смерти на 92 % (ОР 0,08; p <0,001) [88].

В серии исследований было оценено влияние различных биомаркеров на чувствительность к энфортумабу ведотину при РМП. В исследовании T. Jindal и соавт. при комплексном молекулярно-генетическом профилировании у 303 пациентов, получивших энфортумаб ведотин, продемонстрировано, что изменения в генах *ERBB2, KDM6A* и *PIK3CA* ассоциированы с более благоприятными результатами терапии, тогда как высокий уровень PD-L1 и низкая мутационная нагрузка не продемонстрировали связи с улучшением исходов [90]. В исследовании E. Adib и соавт. не выявлено значимых различий в частоте объективного ответа, ОВ и ВБП между пациентами с *FGFR2/3*alt и *FGFR2/3*wt, получавшими энфортумаб ведотин, что свидетельствует о том, что данная целевая терапия может представлять собой эффективный терапевтический подход, в том числе для пациентов с мутациями *FGFR2/3* [96].

По данным Y. Nagata и соавт., у пациентов с аномальной экспрессией гена (белка) *TP53* и низкой экспрессией гена *FGFR3* отмечена более высокая общая частота ответа на энфортумаб ведотин по сравнению с когортой пациентов с *TP53*wt и высоким уровнем экспрессии *FGFR3* (p = 0,002) [89].

Другой важной мишенью для таргетного лечения РМП является HER2 – белок, кодируемый геном *ERBB2*, расположенный на длинном плече хромосомы 17 (17q12), принадлежащий семейству трансмембранных рецепторов эпителиального фактора роста, участвующих в пролиферации и выживании клеток посредством нисходящей активации различных внутриклеточных сигнальных путей, таких как пути MAPK и PI3K/Akt. К гиперэкспрессии HER2 приводят мутации и амплификации гена *ERBB2* [97], чаще встречающиеся при МИРМП и метастатическом РМП (16 %; 177/1073) [98].

Традиционные анти-HER2-препараты, такие как трастузумаб и ингибиторы тирозинкиназы (афатиниб, нератиниб и лапатиниб), не продемонстрировали значимую клиническую пользу в лечении РМП. Однако анти-HER2-конъюгаты, такие как трастузумаб дерукстекан, показали многообещающие результаты при лечении солидных опухолей, включая уротелиальную карциному [99]. В 2024 г. FDA одобрило трастузумаб дерукстекан для лечения HER2-положительных солидных опухолей [100] на основании результатов исследования DESTINY-PanTumor02, в котором трастузумаб дерукстекан продемонстрировал общую частоту ответа 37,1 % и медиану ОВ 13,4 мес [101]. В когорте пациентов с уротелиальной карциномой частота объективного ответа составила 39,0 %, при этом частота ответа была выше в группе опухолей HER2 3+ в сравнении с опухолями HER2 2+ (56,3 % *vs* 35,0 % соответственно) [91].

Заключение

С учетом выраженной молекулярно-генетической гетерогенности РМП перспективным направлением в онкоурологии является разработка комплексных диагностических моделей, основанных на интеграции многомерных данных геномного, транскриптомного,

протеомного и биоинформатического анализа, а также клинических, морфологических и иммуногистохимических характеристик.

По результатам многочисленных выполненных отечественных и зарубежных исследований продемонстрирована прогностическая и предиктивная значимость комплексных молекулярно-генетических исследований в построении алгоритмических моделей диагностики, лечения и профилактики РМП с возможностью стратификации пациентов на прогностические группы, а также прогностической оценки системного лечения, включая химиотерапию, таргетную и иммунотерапию.

Персонализированные подходы расширяют спектр терапевтических возможностей и позволяют избежать токсического воздействия потенциально малоэффективных схем лечения у отдельных категорий больных, что, в свою очередь, способствует улучшению качества жизни пациентов и отдаленных результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Олюшина Е.М., Завалишина Л.Э., Алексеенок Е.Ю. и др. Исследование мутационного статуса гена *FGFR3* в уротелиальной карциноме мочевого пузыря. Архив патологии 2023;85(2):5–12. DOI: 10.17116/patol2023850215
Oliushina E.M., Zavalishina L.E., Alekseenok E.Yu. et al. Investigation of the mutational status of the *FGFR3* gene in urothelial bladder carcinoma. Arkhiv patologii = Russian Journal of Archive of Pathology 2023;85(2):5–12. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol2023850215
2. Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
3. Zhang Y., Rumgay H., Li M. et al. The global landscape of bladder cancer incidence and mortality in 2020 and projections to 2040. J Glob Health 2023;13:04109. DOI: 10.7189/jogh.13.04109
4. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
5. Zhang C., Xu X., Wang T. et al. Clinical performance and utility of a noninvasive urine–based methylation biomarker: TWIST1/Vimentin to detect urothelial carcinoma of the bladder. Sci Rep 2024;14(1):7941. DOI: 10.1038/s41598-024-58586-7
6. Kamat A.M., Hahn N.M., Efstathiou J.A. et al. Bladder cancer. Lancet 2016;388(10061):2796–810. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30512-8
7. Wu J., Xie R.Y., Cao C.Z. et al. Disease management of clinical complete responders to neoadjuvant chemotherapy of muscle-invasive bladder cancer: a review of literature. Front Oncol 2022;12:816444. DOI: 10.3389/fonc.2022.816444
8. Mari A., Campi R., Tellini R. et al. Patterns and predictors of recurrence after open radical cystectomy for bladder cancer: a comprehensive review of the literature. World J Urol 2018;36(2):157–70. DOI: 10.1007/s00345-017-2115-4
9. Mak R.H., Zietman A.L., Heney N.M. et al. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies. BJU Int 2008;102(9 Pt B):1345–53. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07981.x
10. Kamoun A., de Reyniès A., Allory Y. et al. Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2020;77(4):420–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.006
11. Chakraborty A., Hasler J., Handorf E. et al. Survival outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer receiving neoadjuvant chemotherapy stratified by number of cycles. Clin Genitourin Cancer 2024;22(6):102218. DOI: 10.1016/j.clgc.2024.102218
12. Van Allen E.M., Mouw K.W., Kim P. et al. Somatic *ERCC2* mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. Cancer Discov 2014;4(10):1140–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0623
13. Liu D., Plimack E.R., Hoffman-Censits J. et al. Clinical validation of chemotherapy response biomarker *ERCC2* in muscle-invasive urothelial bladder carcinoma. JAMA Oncol 2016;2(8):1094–6. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1056
14. Gil-Jimenez A., van Dorp J., Contreras-Sanz A. et al. Assessment of predictive genomic biomarkers for response to cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer. Eur Urol 2023;83(4):313–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.002
15. Groenendijk F.H., de Jong J., Fransen van de Putte E.E. et al. *ERBB2* mutations characterize a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with excellent response to neoadjuvant chemotherapy. Eur Urol 2016;69(3):384–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.014
16. Yang Z., Zhang R., Ge Y. et al. Somatic *FGFR3* mutations distinguish a subgroup of muscle–invasive bladder cancers with response to neoadjuvant chemotherapy. EBioMedicine 2018;35:198–203. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.06.011
17. Plimack E.R., Dunbrack R.L., Brennan T.A. et al. Defects in DNA repair genes predict response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2015;68(6):959–67. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.009
18. Miron B., Hoffman-Censits J.H., Anari F. et al. Defects in DNA repair genes confer improved long-term survival after cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol Oncol 2020;3(4):544–7. DOI: 10.1016/j.euo.2020.02.003
19. Iyer G., Balar A.V., Milowsky M.I. et al. Multicenter prospective phase II trial of neoadjuvant dose–dense gemcitabine plus cisplatin in patients with muscle-invasive bladder cancer. J Clin Oncol 2018;36(19):1949–56. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.0158
20. Teo M.Y., Bambury R.M., Zabor E.C. et al. DNA damage response and repair gene alterations are associated with improved survival in patients with platinum–treated advanced urothelial carcinoma. Clin Cancer Res 2017;23(14):3610–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2520
21. Kilari D., Iczkowski K.A., Pandya C. et al. Copper transporter-CTR1 expression and pathological outcomes in platinum-treated muscle-invasive bladder cancer patients. Anticancer Res 2016;36(2):495–501. PMID: 26851002
22. Font A., Taron M., Gago J.L. et al. *BRCA1* mRNA expression and outcome to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. Ann Oncol 2011;22(1):139–44. DOI: 10.1093/annonc/mdq333
23. Elkarta A., Awadalla A., El-Hefnawy A. et al. Predictors of response following neoadjuvant cisplatin–based chemotherapy for muscle invasive urothelial bladder cancer using molecular profile: a prospective clinical study. Clin Genitourin Cancer 2024;22(2): 38–46.e1. DOI: 10.1016/j.clgc.2023.08.003

24. Sarfaty M., Teo M.Y., Al-Ahmadie H. et al. Microsatellite instability (MSI-H) in metastatic urothelial carcinoma (mUC): a biomarker of divergent responses to systemic therapy. J Clin Oncol 2020; 38(6_suppl):566. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.566
25. Acedo-Terrades A., Rodriguez-Vida A., Buisan O. et al. Predicting response to cisplatin–based neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: transcriptomic features outrank genomic biomarkers. medRxiv [Preprint] 2024. DOI: 10.1101/2024.06.28.24309634
26. Sadeghi Rad H., Monkman J., Warkiani M.E. et al. Understanding the tumor microenvironment for effective immunotherapy. Med Res Rev 2021;41(3):1474–98. DOI: 10.1002/med.21765
27. Schulz D., Feulner L., Santos Rubenich D. et al. Subcellular localization of PD-L1 and cell-cycle-dependent expression of nuclear PD-L1 variants: implications for head and neck cancer cell functions and therapeutic efficacy. Mol Oncol 2024;18(2):431–52. DOI: 10.1002/1878-0261.13567
28. Papaioannou N.E., Beniata O.V., Vitsos P. et al. Harnessing the immune system to improve cancer therapy. Ann Transl Med 2016;4(14):261. DOI: 10.21037/atm.2016.04.01
29. Buchbinder E.I., Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. Am J Clin Oncol 2016;39(1):98–106. DOI: 10.1097/COC.0000000000000239
30. Rowshanravan B., Halliday N., Sansom D.M. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. Blood 2018;131(1):58–67. DOI: 10.1182/blood-2017-06-741033
31. Seidel J.A., Otsuka A., Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. Front Oncol 2018;8:86. DOI: 10.3389/fonc.2018.00086
32. Okobi T.J., Uhomoibhi T.O., Akahara D.E. et al. Immune checkpoint inhibitors as a treatment option for bladder cancer: current evidence. Cureus 2023;15(6):e40031. DOI: 10.7759/cureus.40031
33. Van der Heijden M.S., Loriot Y., Durán I. et al. Atezolizumab *versus* chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a long-term overall survival and safety update from the phase 3 IMvigor211 clinical trial. Eur Urol 2021;80(1):7–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.03.024
34. Powles T., van der Heijden M.S., Castellano D. et al.; DANUBE study investigators. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab *versus* chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21(12):1574–88. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30541-6
35. Bellmunt J., Valderrama B.P., Puente J. et al. Recent therapeutic advances in urothelial carcinoma: a paradigm shift in disease management. Crit Rev Oncol Hematol 2022;174:103683. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103683
36. Gulinac M., Dikov D., Velikova T., Belovezhdov V. Increased PD-L1 expression in high-grade bladder cancer with squamous cell differentiation in Bulgarian and French patients' samples. Ann Diagn Pathol 2020;49:151640. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151640
37. Al Nabhani S., Al Harthy A., Al Riyami M. et al. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in bladder cancer and its correlation with tumor grade, stage, and outcome. Oman Med J 2022;37(6):e441. DOI: 10.5001/omj.2022.96
38. Mukherji D., Jabbour M.N., Saroufim M. et al. Programmed death–ligand 1 expression in muscle–invasive bladder cancer cystectomy specimens and lymph node metastasis: a reliable treatment selection biomarker? Clin Genitourin Cancer 2016;14(2):183–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.12.002
39. Huang G., Xiong H., Li S. et al. The efficacy of immune checkpoint inhibitors therapy *versus* chemotherapy in the treatment of advanced and metastatic urothelial carcinoma: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2024;150(1):5. DOI: 10.1007/s00432-023-05584-3
40. Di Giacomo A.M., Lahn M., Eggermont A.M. et al. The future of targeting cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4: is there a role? Eur J Cancer 2024;198:113501. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113501
41. Patel D.M., Mateen R., Qaddour N. et al. A comprehensive review of immunotherapy clinical trials for metastatic urothelial carcinoma: immune checkpoint inhibitors alone or in combination, novel antibodies, cellular therapies, and vaccines. Cancers (Basel) 2024;16(2):335. DOI: 10.3390/cancers16020335
42. Mancini M., Righetto M., Noessner E. Checkpoint inhibition in bladder cancer: clinical expectations, current evidence, and proposal of future strategies based on a tumor-specific immunobiological approach. Cancers (Basel) 2021;13(23):6016. DOI: 10.3390/cancers13236016
43. Rhea L.P., Mendez-Marti S., Kim D., Aragon-Ching J.B. Role of immunotherapy in bladder cancer. Cancer Treat Res Commun 2021;26:100296. DOI: 10.1016/j.ctarc.2020.100296
44. Sharma P., Siefker-Radtke A., de Braud F. et al. Nivolumab alone and with ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: CheckMate 032 nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg expansion cohort results. J Clin Oncol 2019;37(19):1608–16. DOI: 10.1200/JCO.19.00538
45. Wang Y., Wang M., Wu H.X., Xu R.H. Advancing to the era of cancer immunotherapy. Cancer Commun (Lond) 2021;41(9):803–29. DOI: 10.1002/cac2.12178
46. Chandran E.B.A., Iannantuono G.M., Atiq S.O. et al. Mismatch repair deficiency and microsatellite instability in urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BMJ Oncol 2024;3(1):e000335. DOI: 10.1136/bmjonc-2024-000335
47. Iyer G., Audenet F., Middha S. et al. Mismatch repair (MMR) detection in urothelial carcinoma (UC) and correlation with immune checkpoint blockade (ICB) response. J Clin Oncol 2017;35(15_suppl):4511. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4511
48. Kumar S., Sharawat S.K. Epigenetic regulators of programmed death-ligand 1 expression in human cancers. Transl Res 2018;202:129–45. DOI: 10.1016/j.trsl.2018.05.011
49. Klümper N., Wüst L., Saal J. et al. PD-L1 (CD274) promoter hypomethylation predicts immunotherapy response in metastatic urothelial carcinoma. Oncoimmunology 2023;12(1):2267744. DOI: 10.1080/2162402X.2023.2267744
50. Nassar A.H., Mouw K.W., Jegede O. et al. A model combining clinical and genomic factors to predict response to PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial carcinoma. Br J Cancer 2020;122(4):555–63. DOI: 10.1038/s41416-019-0686-0
51. Jardim D.L.F., Millis S.Z., Ross J.S. et al. Comprehensive landscape of cyclin pathway gene alterations and co-occurrence with *FGF/FGFR* aberrations across urinary tract tumors. Oncologist 2023;28(2):e82–91. DOI: 10.1093/oncolo/oyac180
52. Powles T., Sridhar S.S., Loriot Y. et al. Avelumab maintenance in advanced urothelial carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Bladder 100 trial. Nat Med 2021;27(12):2200–11. DOI: 10.1038/s41591-021-01579-0
53. Allory Y., Beukers W., Sagrera A. et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in bladder cancer: high frequency across stages, detection in urine, and lack of association with outcome. Eur Urol 2014;65(2):360–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.052
54. De Kouchkovsky I., Zhang L., Philip E.J. et al. *TERT* promoter mutations and other prognostic factors in patients with advanced urothelial carcinoma treated with an immune checkpoint inhibitor. J Immunother Cancer 2021;9(5):e002127. DOI: 10.1136/jitc-2020-002127
55. Teo M.Y., Seier K., Ostrovnaya I. et al. Alterations in DNA damage response and repair genes as potential marker of clinical benefit from PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancers. J Clin Oncol 2018;36(17):1685–94. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.7740
56. Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H. et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. Cell 2017;171(3):540–56.e25. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.007
57. Boll L.M., Vázquez Montes de Oca S., Camarena M.E. et al. Predicting immunotherapy response of advanced bladder cancer

through a meta–analysis of six independent cohorts. Nat Commun 2025;16(1):1213. DOI: 10.1038/s41467-025-56462-0
58. Rose T.L., Weir W.H., Mayhew G.M. et al. Fibroblast growth factor receptor 3 alterations and response to immune checkpoint inhibition in metastatic urothelial cancer: a real world experience. Br J Cancer 2021;125(9):1251–60. DOI: 10.1038/s41416-021-01488-6
59. Bajorin D.F., Witjes J.A., Gschwend J.E. et al. Adjuvant nivolumab *versus* placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021;384(22):2102–14. DOI: 10.1056/NEJMoa2034442
60. Robertson A.G., Meghani K., Cooley L.F. et al. Expression-based subtypes define pathologic response to neoadjuvant immune-checkpoint inhibitors in muscle-invasive bladder cancer. Nat Commun 2023;14(1):2126. DOI: 10.1038/s41467-023-37568-9
61. Lyu Q., Lin A., Cao M. et al. Alterations in *TP53* are a potential biomarker of bladder cancer patients who benefit from immune checkpoint inhibition. Cancer Control 2020;27(1):1073274820976665. DOI: 10.1177/1073274820976665
62. Manzano R.G., Catalan-Latorre A., Brugarolas A. et al. *RB1* and *TP53* co-mutations correlate strongly with genomic biomarkers of response to immunity checkpoint inhibitors in urothelial bladder cancer. BMC Cancer 2021;21(1):432. DOI: 10.1186/s12885-021-08078-y
63. 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):289–99. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.11.012
64. Fradet Y., Bellmunt J., Vaughn D.J. et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab *versus* paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. Ann Oncol 2019;30(6):970–6. DOI: 10.1093/annonc/mdz127
65. Galsky M.D., Saci A., Szabo P.M. et al. Nivolumab in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: efficacy, safety, and biomarker analyses with extended follow-up from CheckMate 275. Clin Cancer Res 2020;26(19):5120–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-4162
66. Patel M.R., Ellerton J., Infante J.R. et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 2018;19(1):51–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30900-2
67. Rosenberg J.E., Galsky M.D., Powles T. et al. Atezolizumab monotherapy for metastatic urothelial carcinoma: final analysis from the phase II IMvigor210 trial. ESMO Open 2024;9(12):103972. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103972
68. Galsky M.D., Arija J.Á.A., Bamias A. et al.; IMvigor130 Study Group. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2020;395(10236):1547–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0
69. Powles T., O'Donnell P.H., Massard C. et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. JAMA Oncol 2017;3(9):e172411. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2411
70. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab *versus* chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2018;391(10122):748–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X
71. Petrylak D.P., Powles T., Bellmunt J. et al. Atezolizumab (MPDL3280A) monotherapy for patients with metastatic urothelial cancer: long-term outcomes from a phase 1 study. JAMA Oncol 2018;4(4):537–44. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5440
72. Zhou H., He F., Mendelsohn C.L. et al. *FGFR3b* extracellular loop mutation lacks tumorigenicity *in vivo* but collaborates with p53/pRB deficiency to induce high-grade papillary urothelial carcinoma. Sci Rep 2016;6:25596. DOI: 10.1038/srep25596
73. Bannier P.A., Saillard C., Mann P. et al. AI allows pre-creening of *FGFR3* mutational status using routine histology slides of muscle-invasive bladder cancer. Nat Commun 2024;15(1):10914. DOI: 10.1038/s41467-024-55331-6
74. Tomlinson D.C., Baldo O., Harnden P. et al. FGFR3 protein expression and its relationship to mutation status and prognostic variables in bladder cancer. J Pathol 2007;213(1):91–8. DOI: 10.1002/path.2207
75. Krook M.A., Reeser J.W., Ernst G. et al. Fibroblast growth factor receptors in cancer: genetic alterations, diagnostics, therapeutic targets and mechanisms of resistance. Br J Cancer 2021;124(5):880–92. DOI: 10.1038/s41416-020-01157-0
76. Loriot Y., Necchi A., Park S.H. et al.; BLC2001 Study Group. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2019;381(4):338–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1817323
77. Loriot Y., Matsubara N., Park S.H. et al.; THOR Cohort 1 Investigators. Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2023;389(21):1961–71. DOI: 10.1056/NEJMoa2308849
78. Seo H.K., Jung E.H., Yang S. et al. The role of fibroblast growth factor receptor inhibitors in bladder cancer. J Urol Oncol 2024;22(2):166–77. DOI: 10.22465/juo.244800460023
79. Guercio B.J., Sarfaty M., Teo M.Y. et al. Clinical and genomic landscape of *FGFR3*-altered urothelial carcinoma and treatment outcomes with erdafitinib: a real-world experience. Clin Cancer Res 2023;29(22):4586–95. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1283
80. Siefker-Radtke A.O., Matsubara N., Park S.H. et al.; THOR Cohort 2 Investigators. Erdafitinib *versus* pembrolizumab in pretreated patients with advanced or metastatic urothelial cancer with select *FGFR* alterations: cohort 2 of the randomized phase III THOR trial. Ann Oncol 2024;35(1):107–17. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.003
81. Challita-Eid P.M., Satpayev D., Yang P. et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. Cancer Res 2016;76(10):3003–13. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1313
82. Liu Y., Han X., Li L. et al. Role of Nectin-4 protein in cancer (Review). Int J Oncol 2021;59(5):93. DOI: 10.3892/ijo.2021.5273
83. Rosenberg J., Sridhar S.S., Zhang J. et al. EV-101: a phase I study of single-agent enfortumab vedotin in patients with nectin-4-positive solid tumors, including metastatic urothelial carcinoma. J Clin Oncol 2020;38(10):1041–9. DOI: 10.1200/JCO.19.02044
84. Hoimes C.J., Flaig T.W., Milowsky M.I. et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in previously untreated advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 2023;41(1):22–31. DOI: 10.1200/JCO.22.01643
85. Chang E., Weinstock C., Zhang L. et al. FDA approval summary: enfortumab vedotin for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Clin Cancer Res 2021;27(4):922–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2275
86. Yu E.Y., Petrylak D.P., O'Donnell P.H. et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021;22(6):872–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00094-2
87. Klümper N., Ralser D.J., Ellinger J. et al. Membranous NECTIN-4 expression frequently decreases during metastatic spread of urothelial carcinoma and is associated with enfortumab vedotin resistance. Clin Cancer Res 2023;29(8):1496–505. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1764
88. Klümper N., Tran N.K., Zschäbitz S. et al. NECTIN4 Amplification is frequent in solid tumors and predicts enfortumab vedotin response in metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 2024;42(20):2446–55. DOI: 10.1200/JCO.23.01983
89. Nagata Y., Minato A., Aono H. et al. Immunohistochemical expression of p53 and FGFR3 predicts response to enfortumab vedotin in metastatic urothelial carcinoma. Int J Mol Sci 2024;25(19):10348. DOI: 10.3390/ijms251910348
90. Jindal T., Zhang L., Jiang C. et al. Independent biomarkers predictive of outcomes with enfortumab vedotin (EV) in patients

with advanced urothelial carcinoma: Analysis of the UNITE study. J Clin Oncol 2023;41(16_suppl):4573. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4573
91. Wysocki P.J., Jung K.H., Oh D.Y. et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-expressing solid tumors: results from the bladder cohort of the DESTINY-PanTumor02 (DP–02) study. J Clin Oncol 2024;42(16_suppl):4565–5. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4565
92. Powles T., Rosenberg J.E., Sonpavde G.P. et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021;384(12):1125–35. DOI: 10.1056/NEJMoa2035807
93. Powles T., Valderrama B.P., Gupta S. et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. N Engl J Med 2024;390(10):875–88. DOI: 10.1056/NEJMoa2312117
94. Brave M.H., Maguire W.F., Weinstock C. et al. FDA approval summary: enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Clin Cancer Res 2024;30(21):4815–21. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1393
95. Румянцев А.А., Булычкин П.В., Волкова М.И. и др. Рак мочевого пузыря. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):221–41. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-09
Rumyantsev A.A., Bulychkin P.V., Volkova M.I. et al. Bladder cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):221–41. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-09
96. Adib E., El Zarif T., Jain R.K. et al. *FGFR2/3* genomic alterations and response to Enfortumab Vedotin in metastatic urothelial carcinoma. BJUI Compass 2022;3(2):169–72. DOI: 10.1002/bco2.125
97. Moasser M.M., Krop I.E., Baselga J. et al. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Oncogene 2007;26(45):6469–87. DOI: 10.1038/sj.onc.1210477
98. Lattanzi M., Niederhausern A., Zheng J. et al. Incidence and clinical outcomes of HER2–altered bladder cancer (BC) patients (pts). J Clin Oncol 2022;40(6_suppl):556. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.556
99. Patelli G., Zeppellini A., Spina F. et al. The evolving panorama of HER2-targeted treatments in metastatic urothelial cancer: a systematic review and future perspectives. Cancer Treat Rev 2022;104:102351. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102351
100. Edoardo C., Giuseppe C. Trastuzumab-deruxtecan in solid tumors with HER2 alterations: from early phase development to the first agnostic approval of an antibody–drug conjugate. Expert Opin Investig Drugs 2024;33(8):851–65. DOI: 10.1080/13543784.2024.2376573
101. Meric-Bernstam F., Makker V.,. Oaknin A. et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. J Clin Oncol 2024;42(1):47–58. DOI: 10.1200/JCO.23.02005

Вклад авторов
Л.Н. Любченко: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка чернового и окончательного варианта рукописи;
К.А. Казарян, К.М. Чернавина: написание текста статьи, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка чернового и окончательного варианта рукописи;
И.Н. Заборский, А.Д. Каприн: редактирование, подготовка чернового и окончательного варианта рукописи;
О.Б. Карякин: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, подготовка чернового и окончательного варианта рукописи.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.
Authors' contributions
L.N. Lyubchenko: concept and design of the study, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, preparation of the draft and final versions of the manuscript;
K.A. Ghazaryan, K.M. Chernavina: article writing, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, preparing the draft and final versions of the manuscript;
I.N. Zaborskiy, A.D. Kaprin: editing, preparing the draft and final versions of the manuscript;
O.B. Karyakin: concept and design of the study, editing, preparation of the draft and final versions of the manuscript.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work by ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work would be appropriately investigated and resolved.

ORCID авторов / ORCID of authors
Л.Н. Любченко / L.N. Lyubchenko: https://orcid.org/0000-0002-9157-3589
К.А. Казарян / K.A. Ghazaryan: https://orcid.org/0009-0005-1614-7650
К.М. Чернавина / K.M. Chernavina: https://orcid.org/0000-0001-8291-804X
И.Н. Заборский / I.N. Zaborskiy: https://orcid.org/0000-0001-5988-8268
О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: https://orcid.org/0000-0002-6112-2840
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: https://orcid.org/0000-0001-8784-8415

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 05.03.2025. **Принята к публикации:** 26.08.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 05.03.2025. **Accepted for publication:** 26.08.2025. **Published online:** 31.10.2025.