

Рак мочевого пузыря: что нового в 2017 году

О.Б. Карякин¹, А.Д. Каприн²

¹Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

Лечение рака мочевого пузыря остается трудноразрешимой проблемой. Сохраняется низкая выживаемость при местно-распространенном и метастатическом процессе заболевания. В последние годы усилия медиков, биологов, диагностов направлены на разработку новых технологий в этих сферах для улучшения результатов лечения данной патологии. В настоящем обзоре представлены современные взгляды на диагностику, роль повторных оперативных вмешательств при немусечно-инвазивном раке мочевого пузыря и т. д. Достижения в молекулярной биологии помогли выделить подтипы уротелиального рака мочевого пузыря. Очень важно, что результаты молекулярно-биологических исследований позволили выявить различный ответ на проводимое лечение лекарственными препаратами. Причем в ряде случаев эти результаты имеют срок наблюдения до 3 лет. На основании других данных, характеризующих опухоль, была изучена эффективность новых препаратов для лечения местно-распространенного, метастатического рака мочевого пузыря и после терапии цисплатином. Данные результаты позволяют надеяться на увеличение продолжительности жизни больных этим тяжелым заболеванием и улучшение ее качества.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, местно-распространенный, распространенный, цитология мочи, повторная трансуретральная резекция, подтип уротелиального рака мочевого пузыря, экспрессия PD-L1, атезолизумаб, ниволумаб, авелумаб, дурвалумаб

Для цитирования: Карякин О.Б., Каприн А.Д. Рак мочевого пузыря: что нового в 2017 году. Онкоурология 2018;14(1):157–65.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-157-165

Bladder cancer: what's new in 2017

О.В. Karyakin¹, А.Д. Kaprin²

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Korolyova St., Obninsk 249031, Russia;

²National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Treatment of bladder cancer has been a complicated problem. Low survival for regional and metastatic disease remains. In recent years, the efforts of doctors, biologists, diagnosticians were aimed at development of new technologies in these spheres and improvement of treatment results for this pathology. In this review, current views on diagnosis, the role of repeated surgical interventions in non-muscle-invasive bladder cancer, etc. are presented. Advances in molecular biology allowed to differentiate subtypes of urothelial bladder cancer. Importantly, the results of biomolecular studies allowed to identify different responses to drug treatment. Moreover, in some cases these results have a follow-up period of up to 3 years. Based on other data characterizing the tumor, the effectiveness of new drugs for treatment of regional, metastatic and post-cisplatin therapy bladder cancer was evaluated. These results allow to hope for increased life span and quality of life for patients with this severe disease.

Key words: bladder cancer, regional, advanced, urine cytology, repeated transurethral resection, subtype of urothelial bladder cancer, PD-L1 expression, atezolizumab, nivolumab, avelumab, durvalumab

For citation: Karyakin O.B., Kaprin A.D. Bladder cancer: what's new in 2017. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):157–65.

Постоянный поиск улучшения результатов лечения больных раком мочевого пузыря (РМП) приводит к получению новых данных и переоценке прежних фактов, которые помогают в диагностике и динамическом наблюдении в период заболевания. Цитология мочи давно используется как в том, так и в другом случае. Необходимо признать, что этот метод не нашел

достойного постоянного применения в нашей стране. Это связано в первую очередь с его недооценкой в клинической практике, отсутствием достаточного числа врачей-цитологов, техникой забора материала и т. д.

В 2017 г. были внесены изменения в рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU). Так,

в разделе 5.5 «Цитология мочи» [1] констатируется: «Исследование мочи или смывов для определения слушенных опухолевых клеток является высокочувствительным методом при опухолях G₃ в 84 % случаев, при опухолях G₁ – в 10 %. Чувствительность при определении карциномы *in situ* составляет 28–100 %». Эксперты рекомендуют значительно чаще использовать данный метод ввиду его простоты и информативности.

Удаление опухоли в настоящее время – единственный радикальный метод лечения немышечно-инвазивного РМП. Радикальность выполненной операции является залогом успеха в снижении частоты развития рецидивов и увеличении продолжительности жизни больных. По этому поводу в рекомендации EAU также внесены изменения в разделе 5.10.2.1 [1]. Подчеркивают, что полная резекция необходима для наилучшего прогноза заболевания.

Необходимы следующие условия:

- резекция выполняется по частям;
- резекция en-bloc производится с использованием монополяров и биполяров;
- присутствие детрузора в препарате;
- наличие биполяра, который снижает риск развития осложнений (перфорация, запирательный нерв) и обеспечивает лучший по качеству материал для патологоанатомического исследования.

Дискуссии вокруг выполнения повторной операции доказывают необходимость этого вмешательства для снижения частоты развития рецидива и радикальности лечения в целом. В разделе 5.12 рекомендаций EAU «Повторная резекция» [1] подтверждается, что возврат болезни после удаления опухоли T1 наблюдается в 33–55 % случаев, TaG₃ – в 41,4 %. В большинстве случаев при первичной трансуретральной резекции (ТУР) стадия опухоли занижена. Вероятность наличия мышечной инвазии при опухоли T1 составляет 1,3–25,0 %, а в случае отсутствия в препарате мышечного слоя – 50,0 %. Повторная ТУР повышает показатели безрецидивной выживаемости, увеличивает ответ на терапию бациллами Кальметта–Герена (БЦЖ).

Прогностические факторы. До настоящего времени не найдено клинических и молекулярных прогностических маркеров, которые могли бы коррелировать с течением и прогнозом заболевания. Значительную роль играет локализация опухоли. В разделе 6.2.4 рекомендаций EAU подчеркивается [1], что расположение опухоли в треугольнике Льево мочевого пузыря ассоциируется с увеличением вероятности развития (общий ответ 1,83; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,11–2,99) метастазов в лимфатические узлы и снижением выживаемости.

Молекулярные маркеры. В настоящее время имеются сведения по использованию с прогностической

целью маркера p53 у больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска прогрессирования. Однако не существует убедительных данных в отношении колебаний от базового лечения группы больных до индивидуального пациента.

Органосохраняющее лечение больных инвазивным РМП также постоянно обсуждается в литературе. Основной проблемой являются критерии отбора пациентов для выбора тактики лечения. Клинические признаки не всегда точны, что может повысить ошибку в выборе тактики терапии. Тем не менее органосохраняющее лечение оправдано у ряда больных и продолжает использоваться. Изучение новых молекулярных маркеров поможет в отборе пациентов для этого вида лечения, а также в прогнозировании течения заболевания. Так, D.T. Miyamoto и соавт. в 2017 г. на конгрессе American Society of Clinical Oncology (ASCO) представили результаты лечения селективно отобранных для сохранения мочевого пузыря пожилых больных инвазивным РМП [2].

В США средний возраст больных инвазивным РМП составляет 72 года, половина из них, которым старше 70 лет, получают лечение радикальными методами (радикальная цистэктомия, химиолучевая терапия, наружное облучение). В исследование всего были включены 445 пациентов со стадиями заболевания T2–T4a. После выполнения ТУР опухоли мочевого пузыря проводилась индукционная лучевая терапия в дозе 40 Гр. При полной регрессии консолидирующая химиолучевая терапия была доведена до суммарной очаговой дозы 64–65 Гр. Остальным больным проводили спасительную цистэктомию. Пожилыми считали пациентов в возрасте 75 лет и старше. Средний возраст больных в группе составил 66 лет, 22 % пациентов были старше 75 лет. Средний срок наблюдения – 7,4 года [2].

Результаты лечения показали, что у пожилых больных 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость составляет 64,8 %, 10-летняя – 51,0 %, у молодых – 74,4 и 62,8 % соответственно.

Переносимость побочных эффектов существенно не отличалась в группах радикального и органосохраняющего лечения. С учетом полученных данных авторы считают, что клиницисты не должны отказываться в лечении пожилым пациентам.

Отведение мочи после цистэктомии остается одним из наиболее важных вопросов, так как в основном этот этап влияет на качество жизни пациента, сроки повторных госпитализаций и т. д. Деривация мочи зависит от состояния больного, его выбора, опыта клиници, квалификации хирурга и т. д.

V. Nahar и соавт. провели сравнение сроков повторных госпитализаций и показателей смертности через 30 и 90 дней между различными видами отведения мочи после радикальной цистэктомии [3].

В период с 2004 по 2013 г. после проведения 11 933 радикальных цистэктомий были созданы: илеум-

конduit (ileal conduit, IC), резервуар для мочи (pouch) и новый мочевого пузыря с ортотопической пластикой (neobladder, NB). Чаще других выполняли IC – в 10 197 (85,5 %) случаях, резервуар из тонкой или толстой кишки – в 1044 (8,7 %), ортотопическую пластику NB – в 692 (5,8 %). IC осуществляли у пациентов более старшего возраста с сопутствующими заболеваниями. Резервуар чаще выполняли в академических центрах. Последующий анализ показал, что при создании NB выше вероятность повторной госпитализации, но снижен риск летального исхода в 90-дневный период. В 30-дневный срок отсутствовали различия в показателях смертности независимо от вида отведения мочи. Операции, которые выполняли не в академических клиниках, а в региональных центрах, были независимыми предикторами повторной госпитализации больных [3].

Продолжаются активный поиск новых **противоопухолевых препаратов** и изучение их различных комбинаций при метастатическом и местно-распространенном РМП. Так, на конгрессе ASCO 2017 были представлены результаты рандомизированного исследования II/III фазы лечения кабазитакселом и винфлунином у больных метастатическим или местно-распространенным переходноклеточным раком [4].

Авторы обобщили данные 70 больных из 19 институтов Европы, из них 56 (80 %) мужчин. Средний возраст пациентов составил 63 года. У 3 (13 %) мужчин отметили частичный ответ на лечение кабазитакселом, у 6 (30 %) – винфлунином. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе кабазитаксела составила 1,9 мес, в группе винфлунина – 2,9 мес. Показатель общей выживаемости был также в пользу винфлунина (в среднем 7,6 мес против 5,5 мес). Частота побочных эффектов вне зависимости от назначаемого препарата составила 41 %. При приеме кабазитаксела чаще отмечались такие побочные явления, как астения, диарея, анемия и фебрильная нейтропения [4].

В последние годы вновь возросла роль **иммунотерапии** в лечении многих онкологических заболеваний, в том числе онкоурологических. Результаты многих исследований подтверждают роль иммунотерапии при распространенных формах рака почки и РМП. Была изучена эффективность иммуномодулирующей терапии с использованием ингибиторов checkpoint, особенно антигенов, направленных на программированную гибель клеток 1 (PD-1) белка или его лиганда (PD-L1). Атезолизумаб – первый ингибитор PD-L1, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в мае 2016 г. для больных с прогрессированием заболевания после платино-содержащей химиотерапии. В когортное исследование II фазы были включены 310 больных. Объективный ответ был достигнут в 15 % случаев независимо от экспрессии PD-L1. Общая выживаемость составила 7,9 мес, выживаемость без прогрессирования – 2,1 мес. Лучший ответ на терапию имели больные с экспрессией PD-L1, однако на лечение отвечали и пациенты, у которых этот антиген был в меньшем количестве [5].

Для оценки экспрессии PD-L1 у 280 пациентов с высоким риском прогрессирования уротелиального РМП использовали иммуногистохимический метод. Пациенты с немышечно-инвазивным РМП ($n = 44$) получили лечение в объеме ТУР с последующим введением БЦЖ. Больным мышечно-инвазивным РМП ($n = 236$) была выполнена радикальная цистэктомия.

Экспрессия PD-L1 неуклонно повышалась с увеличением местной стадии заболевания. Окрашивание на PD-L1 выявлено в 28 % из 280 образцов.

PD-L1 в опухолевом микроокружении может способствовать местному развитию РМП и ослаблять ответ на иммунотерапию БЦЖ нейтрализующими Т-лимфоцитами.

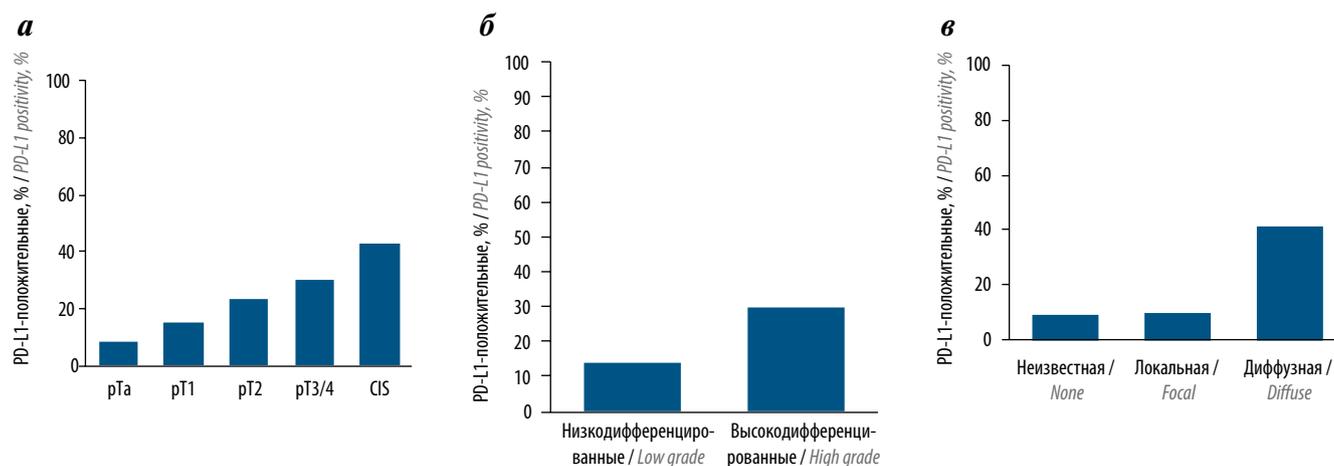


Рис. 1. Экспрессия PD-L1 в зависимости от стадии заболевания (а), дифференцировки клеток (б), инфильтрации Т-лимфоцитами (в)
Fig. 1. PD-L1 expression depending on disease stage (a), cell differentiation (b), T-lymphocyte infiltration (v)

На рис. 1 представлена экспрессия PD-L1 в зависимости от стадии заболевания, дифференцировки клеток и инфильтрации лимфоцитами. Результаты показывают наличие корреляции PD-L1 с данными показателями [6].

В связи с большим количеством исследований удалось создать ряд иммуноонкологических препаратов для лечения уротелиального рака. Для некоторых препаратов (атезолизумаб, ниволумаб, авелумаб и дурвалумаб) получено одобрение Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США на основании данных о более высоком уровне ответов на терапию анти-PD-1/PD-L1, чем на химиотерапию. Пембролизумаб – первый препарат анти-PD-1/PD-L1, показавший достоверное преимущество в общей выживаемости по сравнению с химиотерапией (данные рандомизированного открытого исследования III фазы KEYNOTE-045) [7].

Получены также доказательства иммуносупрессии при РМП [8–12]. Клетки РМП могут «отключать» инфильтрирующие Т-лимфоциты, создавая иммуносупрессирующее микроокружение и тем самым избегая иммунного надзора.

Иммуносупрессирующее микроокружение опухолей мочевого пузыря связано:

- с увеличением числа периферических клеток крови с фенотипом регуляторных Т-лимфоцитов, который ассоциирован с плохим прогнозом;
- значительно меньшими сывороточными уровнями интерлейкина (ИЛ) 2 и интерферона и значительно более высокими уровнями ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 при поверхностном РМП по сравнению со здоровыми лицами;
- снижением числа циркулирующих дендритных клеток и нарушением их функции при поверхностном РМП по сравнению со здоровыми лицами;
- экспрессией на опухолевых клетках РМП Fas-лигандов, которые могут индуцировать апоптоз противоопухолевых Т-лимфоцитов *in vivo* (коррелирует с плохим прогнозом).

Одним из наиболее важных достижений в биологии уротелиального РМП является **определение молекулярных подтипов** метастатического уротелиального РМП. Были проанализированы образцы тканей 170 больных после проведения химиотерапии с цисплатином или карбоплатином. Медиана общей выживаемости составила 15,73 мес, медиана выживаемости без прогрессирования – 10,71 мес. У 109 больных выявлен люминальный подтип рака, у 61 – базальный. Ответ на химиотерапию при люминальном подтипе

был выше, чем при базальном (58 % против 20 %; $p = 0,01$). При люминальном подтипе РМП выживаемость без прогрессирования составила 11,8 %, при базальном – 8,9 % ($p = 0,005$) [13].

Последующие многочисленные исследования были направлены на определение эффективности неoadъювантной химиотерапии на основании молекулярного подтипа опухоли по одиночному образцу [14]. В исследование были включены 305 больных мышечно-инвазивным РМП, которым проведена неoadъювантная химиотерапия. Согласно классификации авторов определены 4 молекулярных подтипа: с низкой экспрессией клаудинов, базальный, люминально-инфильтративный и люминальный. Результаты сравнивали с данными аналогичных исследований, в которых неoadъювантная химиотерапия не проводилась.

Пациенты с люминальным подтипом РМП имеют наилучшую выживаемость после неoadъювантной химиотерапии и без нее: 3-летняя общая выживаемость составляет 77 и 75 % соответственно. При подтипах с низкой экспрессией клаудинов и люминально-инфильтративном опухоли чаще остается за стенкой мочевого пузыря. Пациенты с подтипом РМП с низкой экспрессией клаудинов имеют плохой прогноз, а с люминально-инфильтративным подтипом – наиболее неблагоприятный вне зависимости от вида лечения. При базальном подтипе 3-летняя общая выживаемость составляет 77,8 % после проведения неoadъювантной химиотерапии и 42,0 % без нее. Таким образом, авторы получили четкую зависимость между молекулярным подтипом опухоли, ответом на химиотерапию и выживаемостью [14].

В исследованиях разных авторов изучались различные подтипы мышечно-инвазивного РМП для оценки клинического ответа на тримодальную терапию [15].

В когорте из 108 больных, которым проводилась химиолучевая терапия, опухоль мочевого пузыря была классифицирована на 4 подтипа: базальный ($n = 45$), базальный с низкой экспрессией клаудинов ($n = 13$), инфильтративный люминальный ($n = 17$) и люминальный ($n = 33$).

Анализ выживаемости показал, что больные с люминальным подтипом имели тенденцию к низкой выживаемости, но не достигли расчетной.

Больные с инфильтративным люминальным подтипом РМП подверглись спасительной цистэктомии. Следует подчеркнуть, что результаты, полученные различными авторами, могут отличаться. Дальнейшее изучение полученного материала позволит сделать более определенные выводы.

Выявлено, что экспрессия BLACAT1 и NORAD коррелировала с плохим ($p = 0,01$) и хорошим ($p = 0,0008$) прогнозом соответственно.

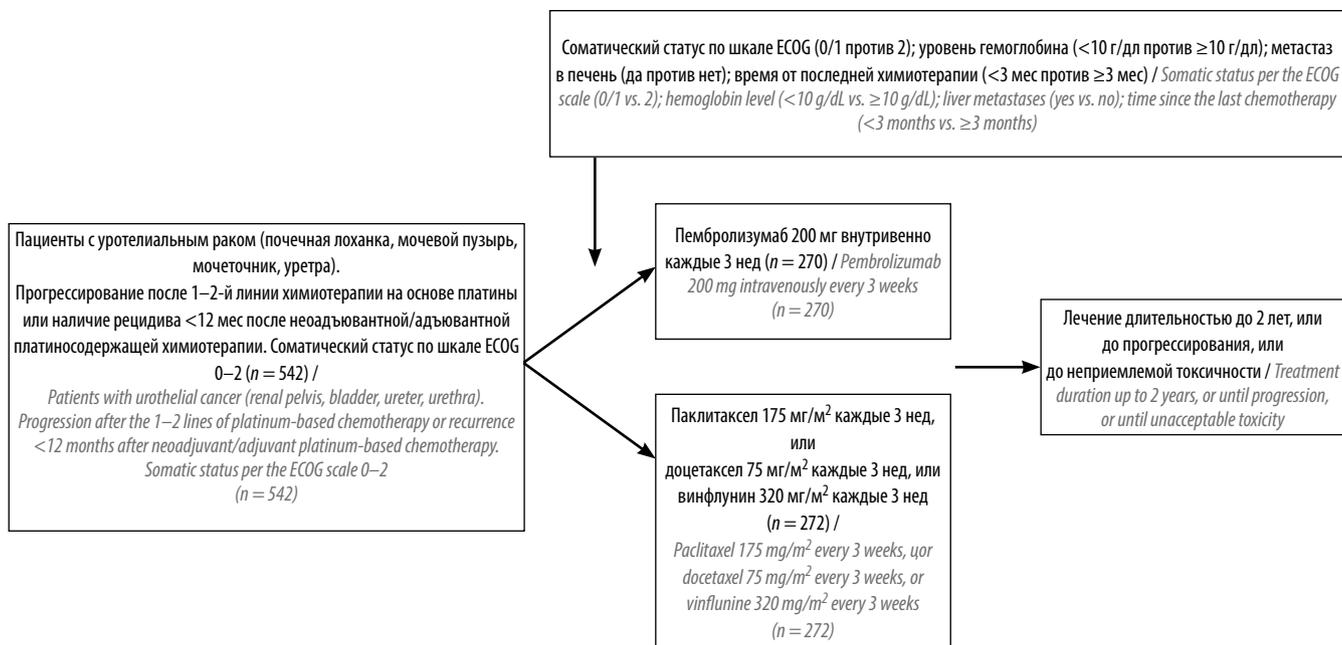
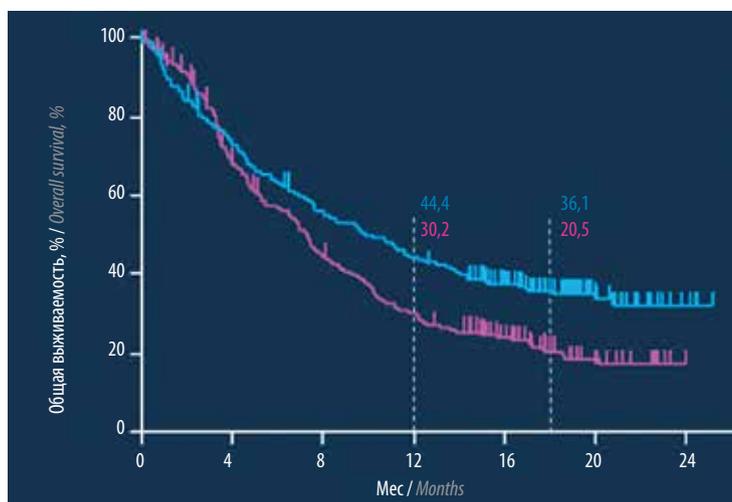


Рис. 2. Дизайн исследования KEYNOTE-045 (адаптировано из [7])
Fig. 2. KEYNOTE-045 study design (adapted from [7])



	0	4	8	12	16	20	24
Пембролизумаб / Pembrolizumab	270	194	147	116	79	27	4
Химиотерапия / Chemotherapy	272	171	109	73	46	15	1

Рис. 3. Общая выживаемость пациентов в исследовании KEYNOTE-045. ДИ – доверительный интервал
Fig. 3. Overall survival of patients in the KEYNOTE-045 study. CI – confidence interval

У больных с высоким уровнем люминал-ассоциированного PPARγ отмечено значительное увеличение выживаемости.

Вновь созданные препараты на основе иммуноонкологических данных сравнивали по эффективности с традиционными или между собой. На рис. 2 пред-

ставлена схема рандомизированного открытого исследования III фазы KEYNOTE-045 [7].

На представленных на рис. 3 графиках видно преимущество применения пембролизумаба по сравнению с химиопрепаратами: медиана общей выживаемости 10,3 мес против 7,4 мес ($p = 0,0004$).

В исследовании KEYNOTE-045 было сделано следующее заключение: у пациентов с прогрессирующим или рецидивным метастатическим уротелиальным раком пембролизумаб показал преимущества перед химиотерапией в отношении общей выживаемости, уровня ответов и профиля безопасности (медиана наблюдения 18,5 мес).

При использовании пембролизумаба 12-месячная общая выживаемость составила 44,4 %, таксанов — 30,2 %, 18-месячная общая выживаемость — 36,1 и 20,5 % соответственно. Медиана длительности ответа общей выживаемости при применении пембролизумаба не достигнута, при использовании таксанов составила 4,4 мес; доля ответов в период 12 мес — 69 и 36 % соответственно. Уровень нежелательных явлений, приведших к прерыванию терапии, — 61,3 % против 90,2 %, включая \geq III степень токсичности — 16,5 % против 49,8 %. Медианы выживаемости без прогрессирования сопоставимы, при этом 18-месячная выживаемость без прогрессирования в группе пембролизумаба составила 16,8 %, в группе химиотерапии — 3,5 %.

В целях изучения 2-й линии терапии проведена оценка клинической активности комбинации ипилимумаб (IPI) + ниволумаб (NIVO) у больных NIVO-рефрактерным метастатическим уротелиальным раком.

PD-1 и PD-L1 обеспечивают checkpoint, который регулирует взаимодействие между иммунной системой и опухолью. Антитела, блокирующие PD-1 или PD-L1, увеличивают интенсивность противоопухолевого действия у больных распространенным уротелиальным раком. NIVO, блокирующий антитела PD-1 или PD-L1, имеет клиническую активность при распространенном уротелиальном раке. IPI-антитела, блокирующие checkpoint-молекулу CTLA-4, также демонстрируют клиническую активность при уротелиальном раке. В исследование были включены 40 больных местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, леченные NIVO. Использовалась следующая схема:

- 1) NIVO в дозе 3 мг/кг массы тела каждые 2 нед;
- 2) NIVO в дозе 3 мг/кг массы тела + IPI 1 мг/кг.

В случае, когда было отмечено прогрессирование после применения NIVO, рекомендовано повторное введение каждые 3 нед. У 10 больных, рефрактерных к NIVO, наблюдалось умеренное увеличение токсичности вследствие использования комбинации по сравнению с монотерапией. В результате проведенного лечения в 1 случае отмечена частичная регрессия, в 3 — стабилизация, в 6 — прогрессирование.

Безусловный интерес представляло изучение **пембролизумаба** в качестве 1-й линии лечения пациентов с распространенным уротелиальным раком с противопоказаниями к цисплатинсодержащей химиотерапии. В связи с этим проведено исследование

KEYNOTE-052 [16], в которое были включены пациенты с соматическим статусом по шкале ECOG 2, клиренсом креатинина 30–60 мг/мин, нейропатией \geq II степени, хронической сердечной недостаточностью функционального класса III по Нью-Йоркской классификации функционального состояния. Пембролизумаб вводили в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед. Радиологический контроль проводили каждые 6 нед в первый год и затем каждые 12 нед. Эффективность оценивали через 24 мес. Безопасность введения препарата изучали в течение всего периода наблюдения. Всего в исследование были включены 370 больных. Средний возраст составил 74 года, у 42 % пациентов статус активности по шкале ECOG 2. Период наблюдения составил 24 мес, средний период стабилизации — 2,0 мес (1,6–4,8 мес). Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 31 и 67 % соответственно. У 62 % больных отмечены любые виды токсичности \geq III степени, 16 % исключены из исследования из-за лекарственной токсичности.

Изучению эффективности **атезолизумаба** посвящено исследование IMvigor210, в котором сравнивались 2 когорты пациентов [17, 18]. В исследование были включены больные местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком и тестом на экспрессию PD-L1. В 1-ю когорту вошли 119 больных с противопоказаниями к цисплатину. Больных распространенным РМП из 2-й когорты лечили цисплатином. Всем больным вводили атезолизумаб в дозе 1200 мг внутривенно каждые 3 нед; пациентам 1-й когорты — до прогрессирования заболевания согласно критериям RECIST v1.1, 2-й когорты — до потери эффективности препарата (рис. 4).

Предварительные данные показали, что полная регрессия наблюдалась во всех подгруппах PD-L1. Уровень клинической эффективности у всех больных составил 30 % (95 % ДИ 22–39 %). При медиане наблюдения 17,2 мес медиана длительности ответа не была достигнута во всех подгруппах PD-L1, у 70 % больных ответ на лечение длился в течение периода исследования (табл. 1).

Ниволумаб изучали в исследовании II фазы CheckMate 275 в качестве одной ветви у больных метастатическим нерезектабельным местно-распространенным уротелиальным раком [19]. Также показанием было прогрессирование или рецидивирование рака после проведения платиносодержащей химиотерапии. Кроме этого, в тканевых образцах определяли PD-L1. Ниволумаб вводили в дозе 3 мг/кг массы тела внутривенно с интервалом 2 нед. В исследование были включены 270 больных. Лечение проводили до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности (рис. 5). Среди оцененных 265 больных объективный ответ имели 19,6 % (95 % ДИ

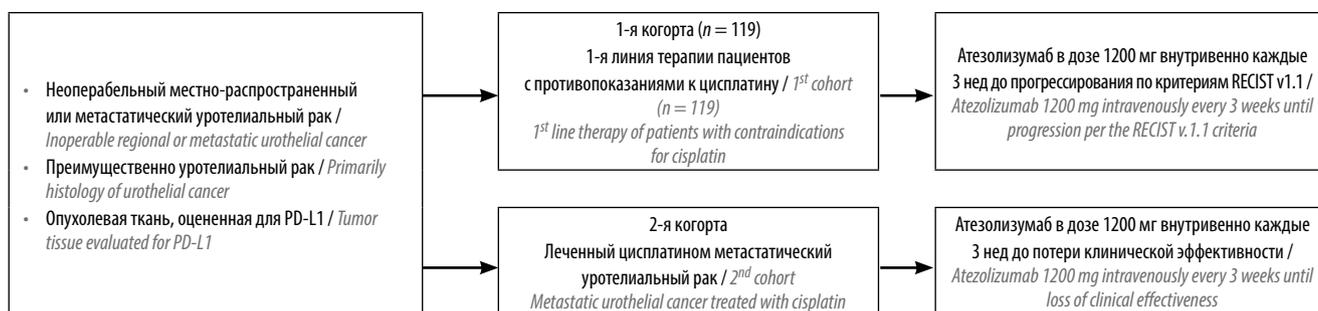


Рис. 4. Схема исследования IMvigor210

Fig. 4. IMvigor210 study design

Таблица 1. Результаты исследования IMvigor210, %

Table 1. Results of the IMvigor210 study, %

Исход заболевания Disease outcome	Иммунные клетки 2/3 (n = 32) Immune cells 2/3 (n = 32)	Иммунные клетки 1/2/3 (n = 80) Immune cells 1/2/3 (n = 80)	Все больные (n = 119) All patients (n = 119)	Иммунные клетки 1 (n = 48) Immune cells 1 (n = 48)	Иммунные клетки 0 (n = 39) Immune cells 0 (n = 39)
Степень объективного ответа (95 % доверительный интервал) Objective response level (95 % confidence interval)	28 (14–47)	24 (15–35)	23 (16–31)	21 (10–35)	21 (9–36)
Полный ответ Full response	4	8	11	4	3
Частичный ответ Partial response	5	11	16	6	5

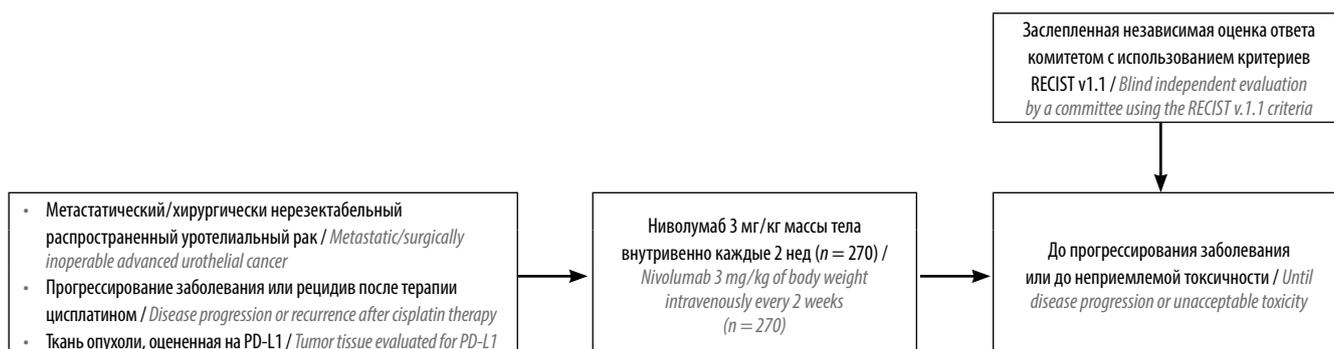


Рис. 5. Дизайн исследования CheckMate 275. Больные должны иметь в тканевом образце экспрессию PD-L1, определенную в период скрининга, но они не исключались из исследования на основании статуса PD-L1. Пациенты должны лечиться до прогрессирования на основании положения, утвержденного протоколом

Fig. 5. CheckMate 275 study design. Patients must have PD-L1 expression in the tissue sample identified during screening, but they weren't excluded from the study based on the PD-L1 status. Patients should be treated until progression per the provision stated in the protocol

15,0–24,9 %), полная регрессия отмечена у 2 %, частичная – у 17 %, стабилизация заболевания – у 23 %, прогрессирование – у 39 % и не удалось оценить состояние у 18 %. Медиана наблюдения составила 7 мес (табл. 2).

Заключение

Представленные в настоящем обзоре данные показывают основные направления исследований по проблеме РМП. Это переоценка имеющихся взглядов по цитологическому анализу мочи, марке-

Таблица 2. Противоопухолевая активность в исследовании CheckMate 275 (адаптировано из [19]), %

Table 2. Anti-tumor activity in the CheckMate 275 study (adapted from [19]), %

Исход заболевания Disease outcome	Все больные (n = 265)* All patients (n = 265)*	PD-L1 <1 % (n = 143)	PD-L1 ≥1 % (n = 122)	PD-L1 <5 % (n = 184)	PD-L1 ≥5 % (n = 81)
Степень подтвержденного объективного ответа с использованием заслепленного метода (95 % доверительный интервал) Objective response level per the blind method (95 % confidence interval)	19,6 (15,0–24,9)	16,1 (10,5–23,1)	23,8 (16,5–32,3)	15,8 (10,8–21,8)	28,4 (18,9–39,5)
Полная регрессия Full regression	2	1	4	1	5
Частичная регрессия Partial regression	17	15	20	15	24
Стабилизация Stabilization	23	18	29	20	28
Прогрессирование Progression	39	47	30	45	26
Невозможно определить Impossible to determine	18	20	17	19	17

*Больные должны иметь в тканевом образце экспрессию PD-L1, определенную в период скрининга, но они не исключались из исследования на основании статуса PD-L1. Пациенты должны лечиться до прогрессирования на основании положения, утвержденного протоколом.

*Patients must have PD-L1 expression in the tissue sample identified during screening, but they weren't excluded from the study based on the PD-L1 status. Patients should be treated until progression per the provision stated in the protocol.

рам, локализации опухоли и т. д. Большой прорыв сделан в области молекулярной биологии и ее соединения с клинической онкоурологией. Спектр новых данных расширяется от характеристики молекулярных подтипов уротелиального рака до ре-

зультатов лечения в зависимости от этих подтипов. Появление новых препаратов позволяет надеяться на дальнейшее улучшение результатов лечения местно-распространенного и метастатического РМП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- European Association of Urology. Guidelines 2017 edn. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer. Pp. 11, 13, 15, 16, 39.
- Miyamoto D.T., Drumm M., Clayman R.H. et al. Outcomes and tolerability of selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer in elderly patients. ASCO 2017. Abstract 316. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.316.
- Nahar B., Koru-Sengul T., Miao F. et al. Comparison of readmission and short-term mortality rates between different types of urinary diversion in patients undergoing radical cystectomy. World J Urol 2018;36(3):393–9. DOI: 10.1007/s00345-017-2140-3. PMID: 29230495.
- Bellmunt J., Kerst J.M., Vázquez F. et al. A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). Ann Oncol 2017;28(7):1517–22. DOI: 10.1093/annonc/mdx186. PMID: 28419193.
- European Association of Urology. Guidelines 2017 edn. Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. P. 39.
- Inman B.A., Sebo T.J., Frigola X. et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. Cancer 2007;109(8):1499–505. DOI: 10.1002/cncr.22588. PMID: 17340590.
- Bajorin D.F., De Wit R., Vaughn D.J. et al. Planned survival analysis from KEYNOTE-045: phase 3, open-label study of pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). ASCO 2017. Abstract 4501. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4501.
- Chi L.J., Lu H.T., Li G.L. et al. Involvement of T helper type 17 and regulatory T cell activity in tumour immunology of bladder carcinoma. Clin Exp Immunol 2010;161(3):480–9. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04215.x. PMID: 20646003.
- Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature 2011;480(7378):480–9. DOI: 10.1038/nature10673. PMID: 22193102.
- Horn T., Laus J., Seitz A.K. et al. The prognostic effect of tumour-infiltrating lymphocytic subpopulations in bladder

- cancer. *World J Urol* 2016;34(2):181–7. DOI: 10.1007/s00345-015-1615-3. PMID: 26055646.
11. Lang F., Linlin M., Ye T., Yuhai Z. Alterations of dendritic cell subsets and TH1/TH2 cytokines in the peripheral circulation of patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Lab Anal* 2012;26(5):365–71. DOI: 10.1002/jcla.21532. PMID: 23001982.
 12. Chopin D., Barei-Moniri R., Maille P. et al. Human urinary bladder transitional cell carcinomas acquire the functional Fas ligand during tumor progression. *Am J Pathol* 2003;162(4):1139–49. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63910-7. PMID: 12651606.
 13. Ackerman C., Mariathan S., Nickles D. et al. Molecular subtyping of metastatic urothelial bladder cancer. ASCO 2017. Abstract 326. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.326.
 14. Seiler R., Ashab H.A.D., Erho N. et al. Muscle invasive bladder cancer: a single sample patient assay to predict molecular subtypes and benefit of neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017;16(3); e1567. DOI: 10.1016/S1569-9056(17)30952-1.
 15. Efstathiou J.A., Gibb E., Miyamoto D.T. et al. Subtyping muscle-invasive bladder cancer to assess clinical response to trimodality therapy. ASCO 2017. Abstract 287. DOI: abs/10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.287.
 16. Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1483–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2. PMID: 28967485.
 17. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2. PMID: 27939400.
 18. Bellmunt J., Balar A., Galsky M.D. et al. IMvigor210: update analyses of first-line (1L) atezolizumab (atezo) in cisplatin (cis)-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma. ESMO 2016. Abstract 782PD. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.LBA45.
 19. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (Check-Mate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7. PMID: 28131785.

Вклад авторов

О.Б. Карякин: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

O.B. Karyakin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

A.D. Kaprin: developing the research design.

ORCID авторов

О.Б. Карякин: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

А.Д. Каприн: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

ORCID of authors

O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

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. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 22.01.2018. **Принята к публикации:** 26.02.2018.

Article received: 22.01.2018. **Accepted for publication:** 26.02.2018.