

# Обзор онкоурологических материалов конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2018 г.

А.А. Киричек<sup>1</sup>, Б.Ш. Камолов<sup>2</sup>, В.Б. Матвеев<sup>1</sup>, Б.М. Назранов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>АО «Европейский медицинский центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1»; Россия, Кабардино-Балкарская республика, 360004 Нальчик, ул. Головки, 7

**Контакты:** Андрей Андреевич Киричек akirdoctor@gmail.com

С 1 по 5 июня 2018 г. в Чикаго (США) состоялся 54-й ежегодный конгресс Американского общества клинической онкологии (ASCO) с участием более 40 700 специалистов. Онкоурологические темы составили значительную долю материалов конгресса. В настоящей статье представлен обзор наиболее значимых докладов по онкоурологическим заболеваниям, обсуждавшихся на конгрессе ASCO.

**Ключевые слова:** ПЭТ/КТ с <sup>68</sup>Ga-ПСМА-11, AR-V7, олапариб, абиратерон, иммунотерапия, противоопухолевая вакцина, прорывная терапия

**Для цитирования:** Киричек А.А., Камолов Б.Ш., Матвеев В.Б., Назранов Б.М. Обзор онкоурологических материалов конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2018 г. Онкоурология 2018;14(3):143–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-143-148

## Review of the oncological urology proceedings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Annual Meeting

A.A. Kirichek<sup>1</sup>, B.Sh. Kamolov<sup>2</sup>, V.B. Matveev<sup>1</sup>, B.M. Nazranov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow 129090, Russia;

<sup>3</sup>City Clinical Hospital No. 1; 7 Golovko St., Nalchik 360004, Kabardino-Balkar Republic, Russia

The 54<sup>th</sup> American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting took place between 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> June in Chicago (USA) united more than 40,700 professionals of various fields. Oncological urology topics account for a considerable proportion of the Annual Meeting proceedings. In this article, a review of the most significant reports on cancer urology from the ASCO 2018 Annual Meeting is presented.

**Key words:** <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT, AR-V7, olaparib, abiraterone, immunotherapy, cancer vaccines, breakthrough therapy

**For citation:** Kirichek A.A., Kamolov B.Sh., Matveev V.B., Nazranov B.M. Review of the oncological urology proceedings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Annual Meeting. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):143–8.

### Рак предстательной железы

Применение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с <sup>68</sup>Ga-простатическим специфическим мембранным антигеном-11 (<sup>68</sup>Ga-ПСМА-11) у пациентов с биохимическим рецидивом рака предстательной железы (РПЖ) позволяет выявлять опухолевые очаги с высокой частотой (79 %) при положительной прогностической ценности метода  $\geq 85$  %. Профессор W. Fendler представил обновленные данные проспективного исследования II/III фазы NCT02940262 с участием 250 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ после радикального лечения (радикальной простатэктомии – 82 %, лучевой терапии – 18 %).

Рецидивы РПЖ были выявлены в тазовых лимфатических узлах ( $n = 120$ ), ложе удаленной предстательной железы ( $n = 69$ ), костях ( $n = 62$ ), нерегионарных лимфатических узлах и висцеральных органах ( $n = 68$ ). Обнаружение опухолевых очагов составило 40,7 % при уровне простатического специфического антигена (ПСА)  $< 0,5$  нг/мл и более 80,0 % при уровне  $> 1,0$  нг/мл. Эффективность сальважного хирургического или лучевого лечения ПЭТ-определяемых опухолевых очагов достигла 78 %.

Отрицательным предикторным биомаркером для лечения абиратероном или энзалутамидом у больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ) считается выявление сплайс-вариан-

та андрогенного рецептора AR-V7 в циркулирующих опухолевых клетках (AR-V7+). Мультивариантный анализ данных многоцентрового проспективного исследования PROPHESY показал AR-V7+ в качестве независимого фактора неблагоприятного прогноза общей выживаемости (ОВ) ( $p < 0,0001$  для AR-V7+ Andatest,  $p = 0,0167$  для AR-V7+ Epic test), не зависящим от предшествующих линий терапии или клинических факторов прогноза (время удвоения уровня ПСА  $< 3$  мес; уровень щелочной фосфатазы и др.). У пациентов с AR-V7+ отмечена очень низкая вероятность ответа (0–12 %) на лечение абиратероном или энзалутамидом.

Данные сравнительного исследования различных режимов терапии Радием-223 (Ra-223) у пациентов с костными метастазами КРРПЖ были представлены профессором Cora Sternberg. В рандомизированном исследовании II фазы изучались эффективность и безопасность стандартного режима терапии Ra-223, режима высокой дозы и режима с увеличенным числом курсов Ra-223 (табл. 1). У подавляющего большинства пациентов было  $\geq 2$  линии предшествующего противоопухолевого лечения и более 6 костных метастазов. Запланированные 6 курсов лечения Ra-223 смогли завершить 65 % пациентов в группе стандартной дозы и 52 % – в группе высокой дозы; увеличенное до 12 число курсов полностью получили 22 % больных. Исследователи не обнаружили достоверных различий в медианах ОВ и выживаемости без костных осложнений у пациентов, получавших различные режимы лечения ( $p = 0,70$  и  $0,31$  соответственно). Серьезные побочные эффекты и вынужденная отмена лечения чаще требовались в группах высокой дозы и увеличенного числа курсов терапии, по сравнению со стандартным режимом Ra-223. Результаты исследования продемонстрировали 6 введений стандартной дозы Ra-223 в качестве оптимального режима лечения мКРРПЖ с костными метастазами.

По мнению профессора Douglas McNeel, причиной отсутствия преимуществ при высоких дозах терапии

Ra-223 являются особенности механизма действия Ra-223, сочетающего прямой противоопухолевый эффект на опухолевые очаги в костях и, возможно, не прямое воздействие на стромально-сосудистый компонент. Наличие непрямого механизма действия может объяснить феномен ПСА-вспышки с последующим ПСА-ответом у 36 % пациентов в исследовании A. Castello и соавт. [1].

Профессор Noel Clarke представил результаты первого клинического исследования комбинации олапариба и абиратерона у пациентов с мКРРПЖ. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы были включены 142 пациента с мКРРПЖ, ранее получивших  $\leq 2$  линии химиотерапии (ХТ) [2]. Комбинация олапариба и абиратерона показала преимущество в увеличении выживаемости без радиологического прогрессирования (ВБП) по сравнению с монотерапией абиратероном + плацебо (медианы 13,8 мес против 8,2 мес; отношение рисков (ОР) 0,65;  $p = 0,034$ ), при этом эффективность отмечена как у носителей мутаций в генах репарации ДНК (mtHRR, ОР 0,74), так и у пациентов с диким типом генов HRR (ОР 0,52). Прием комбинации олапариба и абиратерона сопровождался большей токсичностью лечения, по сравнению с монотерапией абиратероном + плацебо: серьезные побочные явления отмечены у 34 и 18 % пациентов соответственно. В целях подтверждения полученных результатов планируется проведение клинического исследования III фазы.

Иммунотерапия может стать новой опцией системного противоопухолевого лечения РПЖ. KEYNOTE-199 стало 2-м после KEYNOTE-028 [3] и 1-м крупным исследованием, показавшим эффективность и безопасность терапии пембролизумабом у пациентов с мКРРПЖ после предшествующей 1–2 линий ХТ и  $\geq 1$  линии гормональной терапии новыми препаратами (абиратерон, энзалутамид). Висцеральные метастазы, низкодифференцированные гистологические формы (сумма баллов по шкале Глисона  $\geq 8$ ) и высокий

**Таблица 1.** Различные режимы терапии радием-223 (Ra-223) в клиническом исследовании II фазы у пациентов с костными метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной железы

**Table 1.** Various dosing regimens of radium-223 dichloride therapy (Ra-223) in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer in a phase II study

Режим терапии Ra-223 Regimens of Ra-223 therapy	Доза Dosing	Число пациентов, n Number of patients, n
Стандартная доза Standard dose	Из расчета 55 кБк/кг массы тела 1 раз в 4 нед, число курсов – 6 55 kBq/kg q4w for up to 6 cycles	130
Повышенная доза High dose	Из расчета 88 кБк/кг массы тела 1 раз в 4 нед, число курсов – 6 88 kBq/kg q4w for up to 6 cycles	130
С увеличенным числом курсов Extended schedule	Из расчета 55 кБк/кг массы тела 1 раз в 4 нед, число курсов – 12 55 kBq/kg q4w for up to 12 cycles	131

**Таблица 2.** Характеристики когорт 1, 2 и 3 в клиническом исследовании KEYNOTE-199 у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железыTable 2. Baseline characteristics of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> cohorts in the clinical study KEYNOTE-199

Показатель Characteristic	Когорта 1 (PD-L1+) Cohort 1 (PD-L1+)	Когорта 2 (PD-L1-) Cohort 2 (PD-L1-)	Когорта 3 (костные метастазы) Cohort 3 (Bone metastases)
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients	131	67	60
Медиана возраста (диапазон), лет Age, median (range), years	68 (48–85)	68 (53–84)	70 (53–90)
Сумма баллов по шкале ECOG, %: ECOG score, %:			
0	31	39	43
1	56	54	47
2	12	6	10
Сумма баллов по шкале Глисона $\geq 8$ , % Gleason score $\geq 8$ , %	63	64	57
Средний уровень простатического специфического антигена, нг/мл Prostate-specific antigen, mean, ng/mL	308,4	346,4	175,5
Висцеральные метастазы, % Visceral metastases, %	68	45	12
$\geq 2$ линий химиотерапии, % $\geq 2$ prior chemotherapies, %	32	27	25
$\geq 2$ линий гормональной терапии, % $\geq 2$ prior endocrine therapies, %	26	22	25
Предшествующая гормональная терапия новыми препаратами, %: Prior targeted endocrine therapy, %:			
энзалутамид только enzalutamide only	30	40	30
абиратерон только abiraterone only	44	37	45
энзалутамид + абиратерон enzalutamide plus abiraterone	26	22	25

средний уровень ПСА  $>300$  нг/мл были у большинства пациентов в когортах исследования 1 и 2 (табл. 2). Противоопухолевый ответ на лечение пембролизумабом наблюдался независимо от уровня экспрессии PD-L1. Длительный контроль заболевания более 6 мес зарегистрирован у 11 % пациентов, в том числе у 22 % с костными метастазами. Выявлены случаи полного (2 %) и частичного (4 % при PD-L1+, 3 % при отрицательной экспрессии PD-L1) ответа. Профессор Johann de Voorn отметил удовлетворительный профиль безопасности при лечении пембролизумабом: нежелательные явления III–V степеней тяжести наблюдались в 14 % случаев, вынужденная отмена лечения вследствие неконтролируемой токсичности потребовалась в 4 %.

Потенциальным биомаркером может стать геномный анализ: у носителей мутаций в генах репарации

ДНК (*BRCA1/2*, *ATM* и др.) отмечена большая частота объективного ответа (ЧОО) и ПСА-ответа на иммунотерапию пембролизумабом, однако преждевременно делать выводы вследствие малого числа носителей mtHRR в исследовании KEYNOTE-199. По мнению профессора D. McNeel, необходимо продолжать исследовать влияние mtHRR на результаты иммунотерапии, так как активация Т-лимфоцитов сопровождается повышением PD-1-регуляции с возрастанием аффинитета специфических антигенов (эпитопов). Известно, что наличие мутаций также сопряжено с большим аффинитетом и наличием опухолевоспецифических эпитопов.

Результаты клинического исследования III фазы PROSPECT не выявили преимуществ в ОВ пациентов с бессимптомным или минимальными симптомами

мКРПЖ, получивших лечение терапевтическими противоопухолевыми вакцинами PROSTVAC, по сравнению с плацебо (медианы ОВ 34,4 мес против 34,3 мес;  $p = 0,47$ ). Добавление препаратов гранулоцитарных колониестимулирующих факторов к терапии PROSTVAC также не улучшало эффективность лечения (медианы ОВ 33,2 мес против 34,3 мес;  $p = 0,58$ ). Подгрупповой анализ не выявил категории пациентов, у которых вакцинация могла бы улучшить отдаленные результаты лечения. Исследователи связали отсутствие преимуществ от использования вакцины PROSTVAC с применением в клинической практике новых гормональных препаратов (абиратерон, энзалутамид), существенно повышающих продолжительность жизни пациентов. Кроме того, данные препараты и вакцина имеют похожий механизм действия – воздействие на андрогензависимые механизмы КРПЖ: вакцина направленно воздействует на AR-регулируемые гены.

Для повышения эффективности противоопухолевого лечения исследуются различные комбинации иммуноонкологических препаратов. На конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2018 г. представлены обнадеживающие результаты первых исследований применения комбинаций PROSTVAC + ипилимумаб + ниволумаб (R. Madan), вакцины ADXS-PSA + пембролизумаб (M. Stein, KEYNOTE-046), вакцины rTVG-HP (MVI-816) + пембролизумаб (D. McNeel) [4].

#### Почечно-клеточный рак

На конгрессе были представлены данные когорты А в исследовании II фазы KEYNOTE-427, показавшие противоопухолевую эффективность монотерапии пембролизумабом в 1-й линии лечения метастатического светло-клеточного почечно-клеточного рака (мПКР) [5]. Ответ на лечение наблюдался у пациентов с мПКР во всех группах риска IMDC с ЧОО 38 %. Еще выше объективные результаты лечения достигнуты у пациентов с мПКР групп плохого и промежуточного прогноза (ЧОО 42 %), а также при уровне экспрессии PD-L1  $\geq 1$  % (ЧОО 50 %). Медиана времени до наступления ответа составила 2,8 мес. При наблюдении 12,1 мес не достигнуты медианы ОВ и длительности противоопухолевого ответа. Профиль безопасности пембролизумаба был удовлетворительным, спектр токсичности оказался ожидаемым и не отличался от такового в других исследованиях. На основании полученных результатов начато исследование по изучению эффективности и безопасности адьювантной терапии пембролизумабом после радикального лечения неметастатического почечно-клеточного рака высокого или промежуточного риска развития рецидива (KEYNOTE-564). В настоящее время продолжается исследование в когорте В KEYNOTE-427, в которую включены пациенты с несветлоклеточным мПКР.

Профессор Bernard Escudier представил новые данные рандомизированного исследования IMmotion151 со сравнением комбинации атезолизумаб + бевацизумаб со стандартной терапией сунитинибом у ранее нелеченных пациентов с мПКР [6]. Комбинация атезолизумаб + бевацизумаб имеет преимущества по сравнению с сунитинибом в отношении не только увеличения ВВП (медианы 11,2 мес против 7,7 мес при PD-L1+; ОР 0,74;  $p = 0,02$ ), но и показателей оценки качества жизни пациентами (patient-reported outcomes, PROs):

- степени тяжести 17 симптомов, связанных с заболеванием или лечением;
- времени до значимого ухудшения самочувствия (медианы 11,3 мес против 4,3 мес; ОР 0,56);
- меньшей выраженности беспокойства в связи с побочными явлениями терапии;
- более высокого качества жизни.

#### Уротелиальный рак

Результаты исследования II фазы ABACUS продемонстрировали безопасность и удовлетворительную переносимость 2 курсов неоадьювантной иммунотерапии атезолизумабом перед радикальной цистэктомией у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, имеющих противопоказания к проведению неоадьювантной ХТ. В исследование были включены 74 пациента с уротелиальным раком мочевого пузыря стадии T2–4aN0M0. Патоморфологический полный ответ после неоадьювантной иммунотерапии достигнут в 29 % случаев и в 40 % – при экспрессии PD-L1+. Проведение 2 курсов иммунотерапии атезолизумабом также приводило к увеличению уровня экспрессии PD-L1 и CD8. Для анализа отдаленных результатов требуется длительный период наблюдения.

Сопоставимые результаты получены в исследовании PURE-01, в котором пациентам с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря проводили 3 курса предоперационной иммунотерапии пембролизумабом перед радикальной цистэктомией. Прослеживалась зависимость частоты полных патоморфологических ответов от иммуногеномных характеристик (табл. 3). Анализ экспрессионного профиля определенных генов в образцах опухолевой ткани до иммунотерапии позволяет достоверно различить стадии pT0 и non-pT0. По мнению профессора Andrea Necchi, с использованием молекулярных анализов генов *DDR*, *RBI*, *PBRM1* и уровня экспрессии PD-L1 становится возможной разработка алгоритма для органосохраняющего лечения у отобранных пациентов по схеме: трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря → иммунотерапия пембролизумабом → Ре-ТУР мочевого пузыря → продолжение иммунотерапии пембролизумабом.

**Таблица 3.** Патоморфологические полные ответы и другие конечные точки клинического исследования PURE-01 в подгруппах пациентов с разными иммуногеномными характеристиками

**Table 3.** Pathologic complete response and secondary endpoints in patient subgroups with different immune-genomic features from the clinical study PURE-01

Показатель Characteristic	Все пролеченные пациенты All treated patients	С положительной экспрессией PD-L1 с индексом CPS ≥20 % Patients with positive PD-L1 CPS ≥20 %	С молекулярными перестройками в генах <i>DDR</i> и/или <i>RBI</i> Patients with <i>DDR</i> and/or <i>RBI</i> genomic alterations	С положительной экспрессией PD-L1 с индексом CPS ≥20 % и молекулярными перестройками в генах <i>DDR/RBI</i> Patients with positive PD-L1 CPS ≥20 % and <i>DDR/RBI</i> genomic alterations
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	43	22	25	10
Патоморфологический полный ответ (95 % довери- тельный интервал), % Pathologic complete response (95 % confidence interval), %	39,5 (26,3–54,4)	50,0 (30,7–69,3)	60,0 (40,7–76,6)	90
Вторичные точки, %: Secondary endpoint, %: понижение стадии до pT<2 pathologic downstaging to pT<2	51,2	63,6	68,0	90,0
ypT2–4 ypN0, %	16,3	0	0	0
ypTлюбой ypN+, % ypTany ypN+, %	20,9	0	0	0
Потребность в дополнитель- ной неоадьювантной химио- терапии, % Additional neoadjuvant chemotherapy, %	11,6	0	0	0

Применение пab-паклитаксела во 2-й линии ХТ после прогрессирования на платиносодержащие режимы не показало преимуществ по сравнению с паклитакселом. По данным рандомизированного исследования II фазы, в которое были включены 199 пациентов с метастатическим уротелиальным раком, достоверно не различались медианы ВБП (3,35 мес против 3,02 мес;  $p = 0,31$ ) и ОВ (7,46 мес против 8,77 мес;  $p = 0,40$ ), а также ЧОО (22 % против 25 %) и продолжительность объективных ответов на лечение пab-паклитакселом и паклитакселом соответственно. Нежелательные явления чаще регистрировались в группе ХТ пab-паклитакселом. Эффективность обоих препаратов оказалась аналогичной данным контрольных групп (ХТ) в недавно опубликованных клинических исследованиях III фазы по изучению иммунотерапии [7].

Первые результаты исследования II фазы эрдафитиниба в дозе 8 мг ежедневно показали высокую противоопухолевую эффективность лечения

у пациентов с метастатическим уротелиальным раком и молекулярными перестройками в генах *FGFR* (мутации в гене *FGFR3* – 75 %, фьюжн в гене *FGFR2* или *FGFR3* – 25 %). Как известно, частота соматических перестроек в генах *FGFR* достигает 15–20 % у пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря, 37 % – в уротелиальных опухолях верхних мочевых путей. Эрдафитиниб представляет собой пероральный пан-FGFR(1-4) – ингибитор. У 88 % пациентов, включенных в исследование, было прогрессирование после предшествующей ХТ, у 12 % – противопоказания к ХТ, у 22 % – прогрессирование после иммунотерапии. Висцеральные метастазы определялись у 79 % пациентов, низкий клиренс креатинина <60 мл/мин – у 53 %. ЧОО на лечение эрдафитинибом достигла 40 %, медианы ВБП и ОВ составили 5,5 и 13,8 мес соответственно.

Также в исследовании обнаружена низкая ЧОО (5 %) на иммунотерапию у пациентов с перестройками

в генах *FGFR*. В то же время после предшествующей иммунотерапии объективный ответ на эрдафитиниб достигнут в 59 % случаев. На основании полученных данных Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в марте 2018 г. присвоило эрдафитинибу статус «прорывной терапии» в лечении уротелиального рака.

Энфортумаб ведотин представляет собой конъюгат моноклонального антитела (анти-нектин-4) и цитотоксического препарата с воздействием на микротрубочки. Гиперэкспрессия нектин-4 обнаруживается в опухолевой ткани у 93 % пациентов с метастатическим уротелиальным раком. Профессор Jonathan Rosenberg представил обновленные данные клинического исследования I фазы: у предле-

ченных пациентов ЧОО на терапию энфортумабом ведотином составляет 41 %, в том числе у пациентов с висцеральными метастазами в печень — 39 %, с предшествующим лечением ингибиторами иммунных контрольных точек — 40 %. На момент проведения анализа 9 апреля 2018 г. были живы 58 из 112 пациентов, однако уже становится очевидным, что ожидаемая медиана ОВ пациентов, получающих лечение энфортумабом ведотином, будет выше, по сравнению с достигнутыми при лечении атезолизумабом (8,9 мес) [7] и пембролизумабом (10,3 мес) [9]. На основании этих данных в 2018 г. FDA присвоило энфортумабу ведотину статус «прорывной терапии» в лечении пациентов с метастатическим уротелиальным раком, ранее получавших ингибиторы иммунных контрольных точек.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Castello A., Macapinlac H.A., Lopci E. et al. Prostate-specific antigen flare induced by 223RaCl<sub>2</sub> in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018 May 21 (in press). DOI: 10.1007/s00259-018-4051-y. PMID: 29785515.
- Clarke N., Wiechno P., Alekseev B. et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):975–86. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30365-6. PMID: 29880291.
- Hansen A.R., Massard C., Ott P.A. et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 2018;29(8):1807–13. DOI: 10.1093/annonc/mdy232. PMID: 29992241.
- McNeel D.G., Eickhoff J.C., Wargowski E. et al. Concurrent, but not sequential, PD-blockade with a DNA vaccine elicits anti-tumor responses in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2018;9(39):25586–96. DOI: 10.18632/oncotarget.25387. PMID: 29876010.
- McDermott D., Lee Ja.L., Szczylik C. et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. *J Clin Oncol* 2018;S15:4500. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.4500.
- McDermott D., Huseni M.A., Atkins M.B. et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med* 2018;24(6):749–57. DOI: 10.1038/s41591-018-0053-3. PMID: 29867230.
- Powles T., Duran 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. PMID: 29268948.
- Li Q., Baqrodia A., Cha E.K. et al. Prognostic genetic signatures in upper tract urothelial carcinoma. *Curr Urol Rep* 2016;17(2):12. DOI: 10.1007/s11934-015-0566-y.
- Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683. PMID: 28212060.

### Вклад авторов

А.А. Киричек: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
Б.Ш. Камолов, В.Б. Матвеев, Б.М. Назранов: обзор публикаций по теме статьи.

### Authors' contributions

A.A. Kirichek: reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
B.Sh. Kamolov, V.B. Matveev, B.M. Nazranov: reviewing of publications of the article's theme.

### ORCID авторов/ORCID of authors

А.А. Киричек/A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>  
Б.Ш. Камолов/B.Sh. Kamolov: <https://orcid.org/0000-0003-0010-6043>  
В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

**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:** 29.06.2018. **Принята к публикации:** 28.07.2018.  
**Article received:** 29.06.2018. **Accepted for publication:** 28.07.2018.