

# Изучение взаимосвязей экспрессии молекулярных маркеров на опухолевых и иммунокомпетентных клетках и чувствительности к адъювантной и неоадъювантной терапии рака мочевого пузыря

И.Н. Заборский<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1</sup>, Т.Ю. Мушкарина<sup>1</sup>, О.Б. Карякин<sup>1</sup>, Е.Г. Кузьмина<sup>1</sup>, К.Н. Сафиуллин<sup>1</sup>, В.С. Чайков<sup>1</sup>, А.В. Троянов<sup>1</sup>, И.О. Дементьев<sup>1</sup>, М.Р. Касымов<sup>1</sup>, Г.А. Демяшкин<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Иван Николаевич Заборский [i.zaborskii@mail.ru](mailto:i.zaborskii@mail.ru)

Применение иммунотерапии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря остается наиболее перспективным методом в случае невозможности проведения химиотерапии цисплатином или прогрессирования на фоне лечения последним. Этот метод является методом выбора и может продлить жизнь больного. В частности, использование ингибиторов контрольных точек позволяет реализовать эффективное лечение рака мочевого пузыря. Однако для назначения иммунных препаратов необходимо наличие у пациента точек приложения действия этих средств. Именно персонализированный подход позволит приумножить эффективность лечения и прогнозирования течения заболевания, максимально воздействуя на улучшение качества жизни.

**Ключевые слова:** мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, иммунотерапия, химиотерапия, рецептор PD-1, PD-L1, PD-L2, морфологическая спецификация

**Для цитирования:** Заборский И.Н., Иванов С.А., Мушкарина Т.Ю. и др. Изучение взаимосвязей экспрессии молекулярных маркеров на опухолевых и иммунокомпетентных клетках и чувствительности к адъювантной и неоадъювантной терапии рака мочевого пузыря. Онкоурология 2019;15(2):100–6.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-100-106

## Study of association between molecular marker expression on tumor and immunocompetent cells and sensitivity to adjuvant and neoadjuvant therapy of bladder cancer

I.N. Zaborskiy<sup>1</sup>, S.A. Ivanov<sup>1</sup>, T.Yu. Mushkarina<sup>1</sup>, O.B. Karyakin<sup>1</sup>, E.G. Kuzmina<sup>1</sup>, K.N. Safiullin<sup>1</sup>, V.S. Chaykov<sup>1</sup>, A.V. Troyanov<sup>1</sup>, I.O. Dementiev<sup>1</sup>, M.R. Kasymov<sup>1</sup>, G.A. Demyashkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Use of immunotherapy in treatment of muscle-invasive bladder cancer remains the most promising method in case of impossibility of chemotherapy with cisplatin or progression during cisplatin treatment. This approach is the method of choice and can prolong patient's life. In particular, use of checkpoint inhibitors allows to obtain effective treatment of bladder cancer. However, to prescribe immunotherapeutic medication, patient must have point of application for these drugs. Individualized approach will allow to increase treatment effectiveness and disease prognosis while maximally improving the quality of life.

**Key words:** muscle-invasive bladder cancer, immunotherapy, chemotherapy, PD-1 receptor, PD-L1, PD-L2, morphological specification

**For citation:** Zaborskiy I.N., Ivanov S.A., Mushkarina T.Yu. et al. Study of association between molecular marker expression on tumor and immunocompetent cells and sensitivity to adjuvant and neoadjuvant therapy of bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):100–6.

### Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет около 3 % в структуре общей онкологической заболеваемости,

а летальность от данного заболевания – 14,9 случая на 100 тыс. населения в разных регионах России. Выявляемость РМП в России в 2017 г. составила

74,1 случая на 100 тыс. населения. Причем прирост заболеваемости РМП за 10 лет вырос в 1,5 раза [1]. Улучшение оснащённости клиник высокотехнологичным оборудованием способствовало повышению выявления ранних стадий РМП.

### Диагностика рака мочевого пузыря

На рисунке представлена схема стадирования РМП [2]. Основной формой РМП является немышечно-инвазивный рак (рак *in situ*, Ta, T1), диагностируемый у 75–80 % больных [3, 4]. В 20–25 % случаев встречается мышечно-инвазивный РМП (МИРМП) на стадии T2 и выше, а также распространенные формы заболевания с метастазами [5]. Подразделение РМП на немышечно-инвазивный и мышечно-инвазивный является обоснованием для выбора тактики лечения.

Изучение МИРМП в настоящее время невозможно без иммуногистохимического исследования, поскольку мышечно-инвазивные опухоли биологически неоднородны. В связи с этим согласно современным гистологическим концепциям все опухоли РМП распределяются на 3 основных морфологических подтипа: базальноподобный, люминальный и p53-подобный [6].

Для базальноподобного МИРМП (CK5/6+, CD44+, CK20–) характерны наличие биомаркеров, выявляемых также при базальноподобном раке молочной железы, активация p53, высокая степень дифференцировки плоского эпителия и более агрессивное течение заболевания. Эти опухоли чувствительны к проведению платиносодержащей неoadъювантной химиотерапии.

Люминальный МИРМП (CK5/6–, CD44–, CK20+) имеет признаки повышенной транскрипции

рецептора PPAR $\gamma$  (рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом) и рецепторов эстрогенов, для них также характерны активирующие мутации FGFR3 (рецептор фактора роста фибробластов 3), что указывает на потенциальную чувствительность к ингибиторам FGFR. Эти опухоли в отличие от базальноподобного варианта имеют относительно благоприятный прогноз.

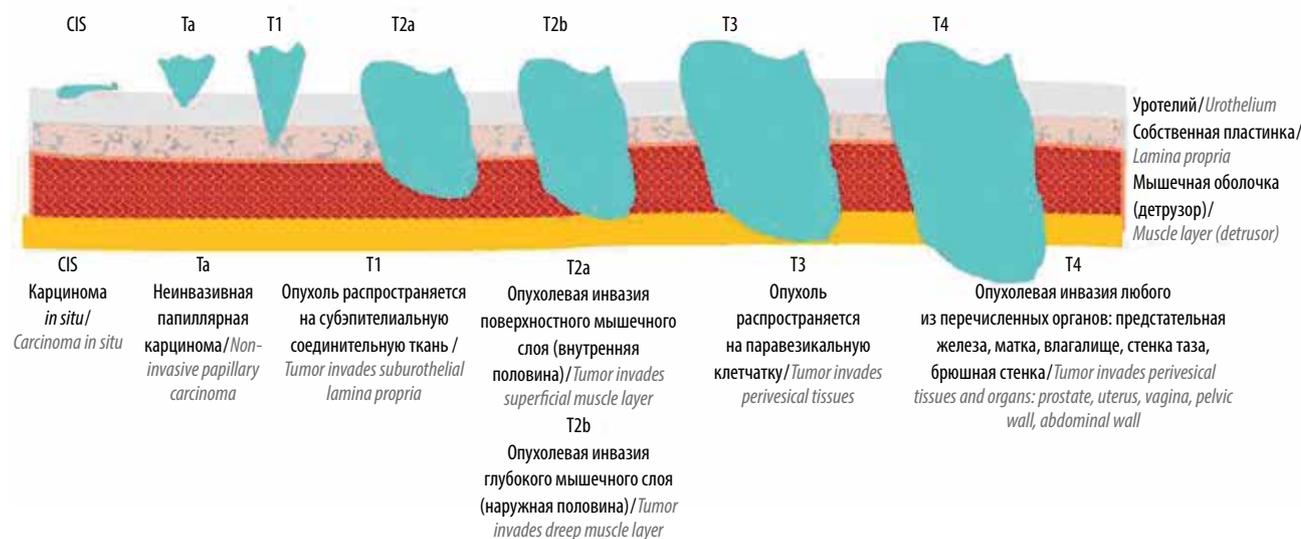
Для p53-подобного МИРМП характерна резистентность к неoadъювантной терапии метотрексатом, винбластином, доксорубицином и цисплатином. После проведения химиотерапии фенотип всех резистентных опухолей изменяется на p53-подобный. Этот подтип соответствует люминальному A подтипу рака молочной железы с невысоким пролиферативным потенциалом.

Морфологические варианты имеют большое значение для прогноза заболевания, оценки ответа на проводимую химиотерапию, а также для дальнейшей разработки таргетных препаратов [7].

### Методы лечения

Наиболее распространенный метод лечения немышечно-инвазивного РМП стадии Ta–T1 – хирургический: трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью, позволяющая выполнить полную эрадикацию опухолевых клеток. Однако проведение трансуретральной резекции не всегда избавляет пациента от рецидива заболевания [8].

В связи с этим разрабатывают различные схемы послеоперационного лечения больных РМП. В частности, применяют адъювантное внутривезикулярное введение вакцины бациллы Кальмета–Герена (БЦЖ) или химиопрепаратов (митомицин С, доксорубицин, эпирубицин). Однократного внутривезикулярного



Стадирование рака мочевого пузыря (адаптировано из [2])  
Bladder cancer staging (adapted from [2])

введения химиопрепарата достаточно для пациентов низкой группы риска развития рецидива [9]. При промежуточном и высоком риске возможно назначение регулярной внутривезикулярной химиотерапии или БЦЖ-терапии, снижающих риск возникновения рецидива после трансуретральной резекции [10].

При МИРМП II стадии с частотой выявляемости в 2017 г. 25,7 % и III стадии с частотой выявляемости 12,9 % рекомендуется проведение цистэктомии (с тазовой лимфаденэктомией или без нее). Вместо этого может быть выполнена химиотерапия или лучевая терапия, в случае необходимости завершающаяся операцией [1, 11].

При РМП стадии T4 с частотой выявляемости 9,9 %, вовлечении забрюшинных лимфатических узлов и наличии отдаленных метастазов основной метод лечения — системное введение цитостатических или иммунотерапевтических препаратов [1, 12].

### Прогноз

Необходимо отметить, что в текущий период не существует модели течения опухолевого процесса, позволяющей прогнозировать результаты лечения с высокой точностью.

Установлено, что прогноз РМП зависит от стадии процесса и характера проводимого лечения. Пятилетняя выживаемость при стадиях T1 и T2 обычно составляет 50–80 %, при стадиях T3 и T4 — 20–30 %. После радикальной операции 5-летняя выживаемость достигает 50 %. Наилучшие результаты наблюдаются при комбинированном лечении (хирургическое вмешательство с иммуно-, химио- или лучевой терапией) [13].

В связи с невысокой эффективностью существующих методов терапии актуальными задачами прогноза лечения РМП являются поиск и установление новых молекулярно-клеточных маркеров течения, ответа на терапию и ее эффективности, которые могут быть положены в разработку новых систем прогнозирования.

Одним из таких факторов можно считать повышенную мутационную нагрузку, которая, как выяснено в последние годы, часто встречается при уротелиальном раке. Показано, что иммуно- и химиотерапия более радикально элиминируют опухоли с высокой мутационной нагрузкой, что может служить важным критерием предпочтения этого подхода, предполагающего большую эффективность с благоприятным прогнозом лечения.

В последние годы в связи с разработкой новых эффективных иммунотерапевтических препаратов в клинической практике вновь вернулся интерес к методам «четвертой» модальности — иммунотерапии. Использование лекарств, регулирующих иммунный ответ, помогает бороться с такими трудно

поддающимися лечению опухолями, как меланома, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак и РМП [14].

Джеймс Эллисон и Тасуку Хондзэ разработали подходы, открывающие иммунной системе доступ к опухоли — блокаду белков-контролеров, так называемых иммунных контрольных точек на поверхности T-лимфоцитов. К ним относятся антиген-4 цитотоксических T-лимфоцитов (CTLA-4) и рецептор программируемой гибели клеток (PD-1). Физиологическая роль сигнальных путей CTLA-4 и PD-1 заключается в предотвращении развития чрезмерно сильного иммунного ответа. Например, при активации рецептора PD-1 его специфическими лигандами (PD-L1, PD-L2) запускаются процессы апоптоза цитотоксических лимфоцитов. Показано, что гиперэкспрессия PD-L1 в опухоли является одним из ключевых механизмов «уклонения» злокачественных клеток от надзора иммунной системы. Моноклональные антитела анти-PD-1 или к его лиганду анти-PD-L1 блокируют рецепторы или лиганд, что предотвращает ингибирование цитотоксических лимфоцитов и тем самым способствует реализации противоопухолевого иммунитета, улучшая результаты лечения злокачественных опухолей [15].

Показано, что РМП свойственна высокая экспрессия PD-L1, которая прямо коррелирует со стадией заболевания и градацией опухоли. Эти факторы теоретически обосновывают потенциальную эффективность ингибиторов контрольных точек при распространенном уротелиальном раке. Определение чувствительности к иммунотерапии осуществляется по оценке системы молекулярно-клеточных маркеров PD-1/PD-L1 [16].

### Роль микроокружения в развитии злокачественных новообразований

При злокачественном росте активация иммунной системы на начальном этапе онкогенеза сменяется процессами иммунного ингибирования. Опухоль оказывает непрерывное динамическое влияние на соотношение этих процессов, формируя тем самым подходящее микроокружение и условия для выживания, пролиферации, инвазии и метастазирования [17, 18]. Активное взаимодействие раковых и иммунокомпетентных клеток представляет комплекс молекулярно-клеточных событий в ходе воспалительной реакции. Воспалительный опухолевый инфильтрат представлен клетками врожденного и адаптивного иммунного ответа: гранулоцитами, макрофагами, дендритными клетками, NK-, T-, NKT-лимфоцитами [19, 20]. Совокупность этих клеток в опухолевой ткани гетерогенна по составу и оказываемому функциональному воздействию. Часть из них участвует в специфичном иммунном ответе против злокачественных клеток,

как это свойственно норме. Имеется ряд работ, показывающих благоприятный прогноз заболевания, связь с продолжительностью жизни пациентов при инфильтрации NK-клетками ( $CD3^- CD16^+ CD56^+$ ), хелперами ( $CD3^+ CD4^+$ ) и цитотоксическими ( $CD3^+ CD8^+$ ) лимфоцитами [21–23]. Некоторые же иммунные клетки начинают формировать противоопухолевую толерантность, способствуя уходу опухоли от иммунологического надзора и прогрессированию злокачественного процесса. Отсутствие ответа на раковые антигены развивается благодаря ингибирующим сигналам и факторам супрессии, производимым и выделяемым как непосредственно самой опухолью (VEGF, TGF-beta, IL-10 и т. д.), так и опосредованно с помощью супрессорных механизмов регуляторных Т-клеток, супрессорных клеток миелоидного происхождения, M2-макрофагов [24, 25]. Накоплены многочисленные данные, показывающие связь увеличения числа супрессорных клеток со стадией заболевания, тяжестью течения онкологического процесса и в большинстве случаев с плохим прогнозом за счет угнетения функции эффекторных и антигенпрезентирующих клеток [26–28]. Таким образом, при многостадийности развития опухолевого процесса происходит переориентирование иммунного ответа от борьбы со злокачественной трансформацией в сторону подчинения потребностям опухоли. В настоящее время в мировых исследованиях наблюдается смена парадигмы использования иммунологических подходов лечения онкологических заболеваний, направленных на преодоление ингибирующего влияния клеток супрессорного фенотипа, а не на поиск дополнительных способов активации иммунной системы.

Ключевая роль в блокировании противоопухолевого иммунного ответа принадлежит регуляторным Т-клеткам ( $CD4^+ CD25^+ FOXP3^+$ ) и описанной выше системе иммунологических контрольных точек — рецептору PD-1 (CD279) и его лигандам PD-L1 (CD274, B7H1), PD-L2 (CD273, B7DC). В норме они поддерживают гомеостаз работы иммунитета, подавляя аутоагрессию собственных клеток, что отражает их существенный вклад в механизмы отрицательной иммунной регуляции. Регуляторные Т-клетки обладают многочисленным арсеналом биологически активных молекул (CTLA-4, ICOS, LAG3, LAP, PD-1, CD39 и т. д.) для реализации супрессорного воздействия на многие типы иммунных клеток. С помощью хемокинов опухоль привлекает эту популяцию в свое микроокружение [29].

Рецептор PD-1 представляет собой костимуляторную молекулу семейства CD28, которая экспрессируется на моноцитах, активированных Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах, NK-клетках. Экспрессия трансмембранного белка PD-L1 обнаруживается на Т- и В-лимфоцитах, эндотелиальных, гемопоэтических, эпите-

лиальных и опухолевых клетках. PD-L2 встречается реже, присутствует на дендритных клетках, активированных макрофагах и клетках опухоли. В связи с этим PD-L1 имеет больший спектр приложений в проведении ингибирующего сигнала. Используя взаимодействие PD-1/PD-L1, опухоль супрессирует эффекторные Т-лимфоциты (цитотоксичность, секрецию цитокинов), индуцирует апоптоз антигенпрезентирующих клеток, способствует дифференцировке хелперных лимфоцитов в регуляторные Т-клетки [29, 30, 31]. Снятие функциональной толерантности противоопухолевой иммунной защиты, вызываемой опухолью, использующей механизм PD-1 (иммунные клетки)/PD-L1 (опухоль), привело к открытию новых подходов в иммунотерапии. В настоящее время одобрены препараты ниволумаб, атезолизумаб, авелумаб, демонстрирующие высокий клинический ответ на терапию [32, 33]. Это дополнительно подчеркивает важную роль иммунных механизмов, участвующих в регуляции функциональной активности эффекторов противоопухолевого иммунитета. Механизм действия этих препаратов заключается в блокировании на уровне рецепторов или лигандов сигнальных путей в Т-лимфоцитах, которые снижают их цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток. Рецептор PD-1 (CD279) экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и антигенпрезентирующих клетках (макрофагах, дендритных клетках). Этот рецептор активируется лигандом PD-L1 (CD274) и в меньшей степени PD-L2, в синтезе которых принимают участие различные типы стволовых, антигенпредставляющих, лимфоцитарных и других клеток. После взаимодействия рецептора с лигандом происходит фосфорилирование его центрального домена, и в Т-лимфоците запускается сигнальный путь, приводящий к снижению продукции цитокинов, участвующих в противоопухолевом ответе [34].

#### Локальные и системные изменения опухоли и ее микроокружения

Современная концепция развития опухоли базируется на последовательном поэтапном снижении надзорной функции иммунитета: этапов успешной элиминации опухолевых клеток, равновесного состояния (прирост и удаление опухолевых клеток близки) и фазы преобладания опухоли (неэффективное удаление опухолевых клеток). Первые 2 этапа реализуются преимущественно локально в зоне наименьшей резистентности, т. е. там, где развивается опухоль. Второй и в наибольшей степени третий этапы отражены не только в локальных нарушениях, но и в системных проявлениях.

При формировании РМП с различной степенью инвазивности могут быть выявлены локальные и более общие молекулярные свидетели нарастания и постепенного превалирования опухоли, происходящего

на фоне истощения функциональных иммунных резервов.

Изучение локальных процессов, способствующих развитию опухоли, роли ее микроокружения, как описано выше, предполагает определение экспрессии лиганда PD-L1 на опухолевых клетках [35].

Кроме этого, в локальном статусе важно наравне с определением морфологического подтипа МИРМП (базальноподобный, люминальный, p53-подобный) оценивать иммуногистохимическими методами экспрессию опухоли гликопротеина Kaugai-1 (KAI-1/CD82). Снижение его экспрессии ассоциировано с изменением сцепления отдельных компонентов внеклеточного матрикса, таких как фибронектин, уменьшением межклеточных взаимодействий и увеличением подвижности клетки, что приводит к увеличению инвазивной и метастатической способности клеток. Экспрессия KAI-1 уменьшается при прогрессии большинства солидных опухолей эпителиальной природы, включая рак гортани, легкого, пищевода, желудка, печени, поджелудочной железы, молочной железы, предстательной железы и мочевого пузыря.

Постепенное вытеснение иммунного контроля возрастающей активностью опухоли из локальных проявлений расширяется до системного уровня и отражается на состоянии периферического пула иммунокомпетентных клеток. В этот период целесообразна оценка супрессии и остаточного иммунного потенциала периферической крови [36].

Изучение механизмов, способствующих распространению РМП, предполагает учет воспалительной реакции, которая играет важную роль в пролиферации клеток опухоли, ангиогенезе и метастазировании, а также в защите опухоли от действия иммунной системы, т. е. является фактором, влияющим на агрессивность опухоли, способность к прогрессии и метастазированию. Значимыми признаками опухолевого роста могут служить не только местные

условия, отражающие его прогрессирование, но и системные проявления: циркулирующие типы иммунных клеток, их функциональное состояние, медиаторы воспаления и т. д. Поэтому важна оценка системных признаков опухолевого роста, включающая супрессорное звено иммунитета (регуляторные Т-клетки; участие Т-лимфоцитов, экспрессирующих PD-1), компоненты противоопухолевого иммунитета (Т-цитотоксические лимфоциты, НК- и НКТ-клетки), В-клетки, про- и противовоспалительные цитокины [37].

### Заключение

Факторный статистический анализ, включающий учет многочисленных признаков благоприятного и неблагоприятного течения процесса: морфологических иммуногистохимических особенностей, супрессирующих иммунный ответ факторов и функционального состояния эффекторов крови, позволит выделить главные типовые комплексы их взаимодействия с клиническими проявлениями заболевания, оценить иерархию и вклад в общее состояние пациентов.

Применяемый подход расширяет понимание взаимодействия опухоли и иммунной системы на локальном и системном уровне, выделяя комплексы показателей, имеющих прогностическую и предсказательную значимость. Их выявление до начала терапевтических воздействий может внести свой вклад в развитие усовершенствованного персонализированного подхода в лечении и прогнозировании течения РМП.

В работе отражены результаты исследования, выполненного в МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиале НМИЦ радиологии, который много лет успешно внедряет в клиническую практику собственные экспериментальные методики в области ядерной медицины, лучевой терапии онкологических и неонкологических заболеваний, управления радиочувствительностью опухолевых и нормальных тканей на основе новых знаний о механизмах канцерогенеза [38].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
2. Said N. Roles of SPARC in urothelial carcinogenesis, progression and metastasis. *Oncotarget* 2016;7(41):67574–85. DOI: 10.18632/oncotarget.11590.
3. Волкова М.И., Матвеев В.Б., Медведев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря. М., 2014. [Volkova M.I., Matveev V.B., Medvedev S.V. et al. Clinical guidelines of diagnosis and treatment of patients with bladder cancer. Moscow, 2014. (In Russ.)].
4. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М., 2011. [Clinical oncology. Ed. B.P. Matveev. Moscow, 2011. (In Russ.)].
5. Choudhury N.J., Kiyotani K., Yap K.L. et al. Low T-cell receptor diversity, high somatic mutation burden, and high neoantigen load as predictors of clinical outcome in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2016;2(4): 445–52. DOI: 10.1016/j.euf.2015.09.007.
6. Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря: что нового в 2017–2018 гг.? XIII Конгресс российского общества онкоурологов 04–05 октября 2018 г. [Karyakin O.B. Bladder cancer: What's new in 2017–2018? XIII Congress of Russian Association of Oncourology October 04–05, 2018. (In Russ.)].

7. Choi W., Porten S., Kim S. et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014;25(2):152–65. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.01.009.
8. Сафиуллин К.Н. Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: Дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 2012. [Safullin K.N. Treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: Thesis ... of doctor of medical sciences. Obninsk, 2012. (In Russ.)].
9. Рак мочевого пузыря (классика и новации). Гл. 8. Под ред. М.И. Коган. М.: Медфорум, 2017. 262 с. [Bladder cancer (classics and innovations). Chapter 8. Ed. M.I. Kogan. Moscow: Medforum, 2017. 262 p. (In Russ.)].
10. Иванов С.А., Заборский И.Н., Чайков В.С. Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря высокого риска. *Вестник урологии* 2017;5(2):42–9. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-2-42-49. [Ivanov S.A., Zaborskiy I.N., Chaykov V.S. Treatment of non-muscle-invasive high-risk bladder cancer. *Vestnik urologii* = *Urology Herald* 2017;5(2):42–9. (In Russ.)].
11. Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Pfeiffer C., Volkmer B.G. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012;61(5):1039–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.028.
12. Рак мочевого пузыря (классика и новации). Гл. 9. Под ред. М.И. Коган. М.: Медфорум, 2017. 262 с. [Bladder cancer (classics and innovations). Chapter 9. Ed. M.I. Kogan. Moscow: Medforum, 2017. 262 p. (In Russ.)].
13. European Association of Urology (EAU). Guidelines.
14. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей. *Онкопедиатрия* 2017;4(1):49–55. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684. [Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. Role of PD-1 receptor and its ligands PD-L1 and PD-L2 in cancer immunotherapy. *Onkopediatriya* = *Oncopediatrics* 2017;4(1):49–55. (In Russ.)].
15. Реутова Е.В., Лактионов К.П., Бредер В.В. и др. Имуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов. *Злокачественные опухоли* 2016;4(20):68–76. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4-68-76. [Reutova E.V., Laktionov K.P., Breder V.V. et al. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. *Zlokachestvennyye opukhohli* = *Malignant Tumors* 2016;4(20):68–76. (In Russ.)].
16. Волкова М.И., Гриднева Я.В., Ольшанская А.С. Иммуноterapia уротелиального рака: реалии и перспективы. *Онкоурология* 2017;13(4):16–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-16-24. [Volkova M.I., Gridneva Ya.V., Ol'shanskaya A.S. Immunotherapy in urothelial cancer: recent data and perspectives. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2017;13(4):16–24. (In Russ.)].
17. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И. Иммунная система и рак. *Практическая онкология* 2016;17(2):62–73. [Kadagidze Z.G., Chertakova A.I. Immune system and cancer. *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical Oncology* 2016;17(2):62–73. (In Russ.)].
18. Борисов К.Е., Сакаева Д.Д. Опухолевое микроокружение как мишень терапии злокачественных глиом. *Злокачественные опухоли* 2015;(4):14–23. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4-14-23. [Borisov K.E., Sakaeva D.D. Tumor microenvironment as a target of malignant gliomas treatment. *Zlokachestvennyye opukhohli* = *Malignant Tumors* 2015;(4):14–23. (In Russ.)].
19. Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Манских В.Н. и др. Имуновоспалительные реакции в микроокружении гетерогенны, пластичны, определяют противоопухолевый эффект или агрессивное поведение опухоли. *Журнал общей биологии* 2017;78(5):15–36. [Perelmutter V.M., Tashireva L.A., Manskiikh V.N. et al. Heterogeneity and plasticity of immune-inflammatory responses in tumor microenvironment: a role in antitumor effect and tumor aggressiveness. *Zhurnal obshchey biologii* = *Journal of General Biology* 2017;78(5):15–36. (In Russ.)].
20. Шубина И.Ж., Сергеев А.В., Мамедова Л.Т. и др. Современные представления о противоопухолевом иммунитете. *Российский биотерапевтический журнал* 2015;14(3):19–28. DOI: 10.17650/1726-9784-2015-14-3-19-28. [Shubina I.Zh., Sergeev A.V., Mamedova L.T. et al. Current understanding of antitumor immunity. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = *Russian Biotherapeutic Journal* 2015;14(3):19–28. (In Russ.)].
21. Svensson M.C., Warfvinge C.F., Fristedt R. et al. The integrative clinical impact of tumor-infiltrating T lymphocytes and NK cells in relation to B lymphocyte and plasma cell density in esophageal and gastric adenocarcinoma. *Oncotarget* 2017;8(42):72108–26. DOI: 10.18632/oncotarget.19437.
22. Donadon M., Hudspeth K., Cimino M. et al. Increased infiltration of natural killer and T cells in colorectal liver metastases improves patient overall survival. *J Gastrointestinal Surg* 2017;21(8):1226–36. DOI: 10.1007/s11605-017-3446-6.
23. Gu-Trantien C., Loi S., Garaud S. et al. CD4+ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J Clin Investigat* 2018;123(7):2873–92. DOI: 10.1172/JCI167428.
24. Yang L., Pang Y., Moses H.L. TGF-beta and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression. *Trends Immunol* 2010;31(6):220–7. DOI: 10.1016/j.it.2010.04.002.
25. Кескинов А.А., Шуринов М.Р., Бухман В.М., Шпрах З.С. Влияние секретируемых опухолью веществ на дендритные клетки при раке. *Российский биотерапевтический журнал* 2017;16(1):12–23. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-12-23. [Keskinova A.A., Shchurin M.R., Bukhman V.M., Shprakh Z.S. Impact of tumor-derived factors on dendritic cells in cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = *Russian Biotherapeutic Journal* 2017;16(1):12–23. (In Russ.)].
26. На Т.У. The role of regulatory T cells in cancer. *Immune Netw* 2009;9(6):209–35. DOI: 10.4110/in.2009.9.6.209.
27. Albeituni S.H., Ding Ch., Yan J. Hampering the immune suppressors: therapeutic targeting of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in cancer. *Cancer* 2013;19(6):490–501. DOI: 10.1097/PPO.000000000000006.
28. Чердынцева Н.В., Митрофанова И.В., Булдаков М.А. и др. Макрофаги и опухолевая прогрессия: на пути к макрофаг-специфичной терапии. *Бюллетень сибирской медицины* 2017;16(4):61–74. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-61-74. [Cherdyntseva N.V., Mitrofanova I.V., Buldakov M.A. et al. Macrophages and tumor progression: on the way to macrophage-specific therapy. *Bulleten' sibirskoy meditsyny* = *Bulletin of Siberian Medicine* 2017;16(4):61–74. (In Russ.)].
29. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD-1 и его лигандов PD-L1 и PD-L2 в иммунотерапии опухолей. *Онкопедиатрия* 2017;4(1):49–55. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684. [Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. Role of PD-1 receptor and its ligands PD-L1 and PD-L2 in cancer immunotherapy. *Onkopediatriya* = *Oncopediatrics* 2017;4(1):49–55. (In Russ.)].
30. Жулай Г.А., Олейник Е.К. Регуляторные Т-лимфоциты CD4+CD25+FOXP3+. Перспективы применения в иммунотерапии. *Труды Карельского научного центра РАН* 2012;2:3–17. [Zhulay G.A., Oleynik E.K. CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T-lymphocyte. Prospective applications in immunotherapy. *Trudy Karel'skogo nauchnogo tsentra RAN* = *Transactions of Karelian Research Center of Russian Academy of Science* 2012;2:3–17. (In Russ.)].
31. Саяпина М.С. Иммунорегуляторные функции ингибиторов PD-1/PD-L1 и развитие к ним резистентности.

- Злокачественные опухоли 2017;7(2): 94–99. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-94-99. [Sayapina M.S. Immunoregulatory functions of PD-1/PD-L1 inhibitors and development of resistance to them. Zlo-kachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2017;7(2):94–9. (In Russ.)].
32. Zhao B., Zhang W., Yu D. et al. The benefit and risk of nivolumab in non-small-cell lung cancer: a single-arm meta-analysis of non-comparative clinical studies and randomized controlled trials. *Cancer Med* 2018;7(5): 1642–59. DOI: 10.1002/cam4.1387.
33. Hu H., Zhu Q., Shi X. et al. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors against pretreated advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(14):11846–57. DOI: 10.18632/oncotarget.24163.
34. Михайленко Д.С., Сергиенко С.А., Заборский И.Н. и др. Роль молекулярно-генетических изменений в прогнозе эффективности адьювантной внутрипузырной терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2018;14(4):124–38. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-124-138. [Mikhaylenko D.S., Sergienko S.A., Zaborsky I.N. et al. The role of molecular genetic alterations in sensitivity of the adjuvant intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):124–38. (In Russ.)].
35. Blaylock R.L. Cancer microenvironment, inflammation and cancer stem cells: a hypothesis for a paradigm change and new targets in cancer control. *Surg Neurol Int* 2015;6:92. DOI: 10.4103/2152-7806.157890.
36. Wu A.A., Drake V., Huang H.S. et al. Reprogramming the tumor microenvironment: tumor-induced immunosuppressive factors paralyze T cells. *Oncoimmunology* 2015;4:e1016700. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1016700.
37. Easwaran H., Tsai H.C., Baylin S.B. Cancer epigenetics: tumor heterogeneity, plasticity of stem-like states, and drug resistance. *Mol Cell* 2014;54:716–27. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.05.015.
38. Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiation Risk* 2017;26(2):26–40. DOI: 10/21870/0131-3878-2017-26-2-26-40.

#### Вклад авторов

И.Н. Заборский: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
С.А. Иванов, О.Б. Карякин: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;  
Т.Ю. Мушкарина: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
Е.Г. Кузьмина, В.С. Чайков, А.В. Троянов, И.О. Дементьев, М.Р. Касымов, Г.А. Демьяшкин: получение данных для анализа;  
К.Н. Сафиуллин: разработка дизайна исследования.

#### Authors' contributions

I.N. Zaborskiy: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;  
S.A. Ivanov, O.B. Karyakin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;  
T.Yu. Mushkarina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;  
E.G. Kuzmina, V.S. Chaykov, A.V. Troyanov, I.O. Dementiev, M.R. Kasymov, G.A. Demyashkin: obtaining data for analysis;  
K.N. Safiullin: developing the research design.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

И.Н. Заборский/I.N. Zaborskiy: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>  
С.А. Иванов/S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>  
О.Б. Карякин/O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>  
В.С. Чайков/V.S. Chaykov: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>  
Г.А. Демьяшкин/G.A. Demyashkin: <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

#### 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: 21.03.2019. Принята к публикации: 07.05.2019.

Article received: 21.03.2019. Accepted for publication: 07.05.2019.