

ИНГИБИТОРЫ PD-1/PD-L1 В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ОТ МЕДИАТОРА ИММУННОГО ОТВЕТА К ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

© А.И. Горелов^{1,5}, А.С. Симбирцев², Д.А. Журавский¹, А.А. Горелова^{3,4}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

² ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург;

³ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁴ ФСПБ ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург;

⁵ СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург

Для цитирования: Горелов А.И., Симбирцев А.С., Журавский Д.А., Горелова А.А. Ингибиторы PD-1/PD-L1 в лечении рака мочевого пузыря: от медиатора иммунного ответа к таргетной терапии // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 64–72. doi: 10.17816/uroved8264-72

Дата поступления: 26.04.2018

Статья принята к печати: 05.06.2018

Актуальность. Лечение рака мочевого пузыря (РМП) охватывает не только традиционные хирургические и химиотерапевтические методы, но и иммунотерапию. Недавние обзоры показывают, что злокачественные клетки уклоняются от иммунного ответа. Исследования продемонстрировали важность поиска стимуляции иммунного ответа против опухоли как альтернативы БЦЖ-терапии. Данный литературный обзор описывает применение в качестве иммунотерапевтических агентов ингибитора PD-1 (program death-1) и его лиганда (PD-L1). **Цель** — обзор современных ингибиторов PD-1, PD-L1 в качестве иммунотерапевтических агентов в лечении РМП. **Материалы и методы.** Нами проведен расширенный поиск в MEDLINE/Pubmed и Embase оригинальных статей, тезисов конференций, обзоров литературы на английском языке, опубликованных в период с 2015 по 2018 г., при помощи ключевых слов: БЦЖ-устойчивый РМП, PD-1, PD-L1, B7-H1, CD274, туберкулез, гранулема. **Результаты.** PD-1/PD-L1-пути могут быть использованы злокачественными клетками для подавления иммунного ответа. Ингибиторы рецепторов PD-1/PD-L1 применяли в клинических исследованиях при метастатических уротелиальных карциномах со значительной эффективностью и ограниченными побочными эффектами. PD-L1 был предложен в качестве прогностического маркера РМП. **Заключение.** PD-1 представляет собой один из ключевых рецепторов, регулирующих иммунный ответ. Вещества, воздействующие на его лиганд PD-L1, были успешно опробованы на пациентах с метастатическим уротелиальным раком. Для стандартизации применения ингибитора PD-1 требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; иммунотерапия; ингибиторы PD-1; PD-L1; БЦЖ.

A REVIEW OF THE PD-1/PD-L1 CHECKPOINT IN BLADDER CANCER: FROM MEDIATOR OF IMMUNE ESCAPE TO TARGET FOR TREATMENT

© A.I. Gorelov^{1,5}, A.S. Simbirtsev², D.A. Zhuravskii¹, A.A. Gorelova^{3,4}

¹ St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of Highly Pure Biopreparations, FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

⁴ St. Luke's Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia;

⁵ Pokrovskaya Municipal Hospital, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gorelov AI, Simbirtsev AS, Zhuravskiy DA, Gorelova AA. A review of the PD-1/PD-L1 checkpoint in bladder cancer: from mediator of immune escape to target for treatment. *Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(2):64-72. doi: 10.17816/uroved8264-72

Received: 26.04.2018

Accepted: 05.06.2018

Treatment of bladder cancer has evolved over time to include the traditional modalities of chemotherapy and surgery, and it has been greatly impacted by the use of immunotherapy. Modern immunotherapy focuses on checkpoint

protein inhibitors, which are molecules impeding immune function, thereby allowing unregulated tumor cell growth and proliferation. Several immune checkpoint targets (programmed death ligand-1 [PD-L1], programmed cell death protein-1 [PD-1], and cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 [CTLA-4]) have received the most attention in the treatment of bladder cancer, whereas inhibitor agents have either been approved or are in late-stage development. This review describes the most recent data on PD-L1-inhibiting agents, found on the surface of tumor cells, and PD-1, found on activated T and B cells and macrophages. **Aim.** A review of modern PD-1 and PD-L1 inhibitors as target immunotherapeutic agents for the treatment of bladder cancer. **Materials and methods.** We performed a comprehensive literature review using MEDLINE/PubMed and EMBASE. **Results.** The PD-1/PD-L1 pathway is possibly manipulated by cancer cells to suppress the immune system. PD-1/PD-L1 blockade has been tested in clinical trials for various malignancies, including metastatic urothelial carcinoma, with significant response rates and limited adverse effects. PD-L1 expression has mixed results as a prognostic marker for bladder cancer. **Conclusions.** PD-1 is a key receptor mediating immune escape, and agents targeting its ligand, PD-L1, have already been successful in patients with metastatic urothelial cancer. Further research is warranted to standardize the criteria for PD-L1 positivity and to optimize its use in the treatment of bladder cancer.

🔑 **Keywords:** Bladder cancer; PD-L1 inhibitor; PD-1 inhibitor; BCG; immunotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) — пятое по распространенности онкологическое заболевание в США, на его долю приходится 74 000 новых случаев в год (4,5 % от всех новообразований), смертность составляет 16 000 в год. 75 % от числа всех случаев РМП приходится на неинвазивную форму, стандартом лечения которой является трансуретральная резекция (ТУР) стенки мочевого пузыря с адьювантной внутрипузырной терапией. У пациентов с высоким риском (T1, G3, CIS) единственный способ снижения частоты рецидивирования и прогрессирования представлен внутрипузырной БЦЖ-терапией [1]. Устойчивость к БЦЖ-терапии, токсичность, а также нехватка самих вакцин заставляет искать альтернативные агенты иммунотерапии РМП. Эта потребность вскоре может быть решена путем применения ингибиторов контрольных точек в качестве терапевтического подхода. Контрольные точки (checkpoints) препятствуют работе лимфоцитов и других клеток иммунной системы, что приводит к неконтролируемой пролиферации злокачественных клеток. Различные белки и рецепторы, такие как PD-1 (programmed cell death protein-1), PD-L1 (programmed death ligand-1), а также CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4), наиболее интересны для разработки методов лечения РМП. Уже имеются несколько утвержденных препаратов, ингибиторов PD-1, PD-L1, которые используют для лечения меланомы, немелкоклеточного рака легких (НМКРЛ), почечно-клеточного рака (ПКР) и др. В данном обзоре приводятся последние данные применения препаратов — ингибиторов PD-L1, PD-1 в качестве терапевтического агента рака мочевого пузыря.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен расширенный поиск в MEDLINE/Pubmed и Embase оригинальных статей, тезисов конференций, обзоров литературы на английском языке, опубликованных в период с 2015 по 2018 г., при помощи ключевых слов: БЦЖ-устойчивый РМП, PD-1, PD-L1, B7-H1, CD274, туберкулез, гранулема.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рождение иммунотерапии

В 1892 г. William B. Coley опубликовал сообщение о регрессии неоперабельной опухоли у молодой девушки с поверхностной стрептококковой инфекцией [2]. Он предположил наличие иммунного ответа против злокачественных клеток. W.B. Coley является пионером в иммунотерапии онкологических заболеваний. Он впервые стал использовать инъекции различных антигенов, названных «токсинами Колея», пациентам с нерезектабельными карциномами в надежде стимулировать иммунный ответ против опухоли. Впервые возможную связь между микобактериальной инфекцией и развитием противоопухолевого иммунитета обнаружил и описал Raymond Pearl [3]. Исследуя аутопсийный материал, он обнаружил, что пациенты, умершие от рака, редко имели туберкулез, в свою очередь, пациенты, страдающие туберкулезом, никогда не умирали от онкологического заболевания. Lloyd Old позже продемонстрировал, что у мышей, вакцинированных аттенуированной вакциной *Mycobacterium bovis*, имелся возможный противоопухолевый иммунитет [4]. Подобные эксперименты позволили начать клиническое применение иммунотерапии (БЦЖ-терапии) меланомы и в последующем РМП [5].

БЦЖ-терапия немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

В 1970-х гг. Alvaro Morales описал внутривезикулярное применение вакцины БЦЖ при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (НМИРМП) и отметил снижение рецидива у 7 из 10 пациентов [6]. В последующем БЦЖ-терапия стала стандартом лечения НМИРМП высокого риска, следующая за ТУР. Недавний метаанализ рандомизированных исследований продемонстрировал преимущество применения БЦЖ-терапии по сравнению с Митомидином С (снижение риска развития рецидива на 32 %) [7].

Точный механизм действия БЦЖ неизвестен. Возможно, он заключается в активации врожденного иммунитета, усилении синтеза цитокинов и цитотоксичности макрофагов. Приобретенный иммунный ответ включает в себя антитело-опосредованную иммунную реакцию и клеточный ответ с участием Т-лимфоцитов. Несмотря на успех БЦЖ-терапии, у 30 % пациентов развивается устойчивость к вакцине. У БЦЖ-нечувствительных пациентов «золотым стандартом» является радикальная цистэктомия. В последние годы возникла проблема нехватки в достаточном количестве агентов для создания вакцины. Вследствие этих сложностей существует необходимость поиска высокочувствительной терапии РМП, снижающей риски развития рецидива и прогрессии заболевания.

Механизмы опухолевой защиты

Иммунная система играет решающую роль в определении и контроле пролиферации опухолевых клеток. Опухолевые клетки способны вырабатывать различные механизмы защиты и уклонения от иммунного ответа. Например, меланома может влиять на экспрессию адгезивных молекул, что обуславливает снижение миграции эффекторных кле-

ток к опухоли [8]. Опухоль также способна вырабатывать устойчивость к Т-клеточному иммунному ответу. Меланома, рак молочной железы и шейки матки вырабатывают ингибитор сериновой протеазы, которая отвечает за апоптоз опухолевых клеток [9].

Ингибиторы контрольных точек

Был изучен альтернативный механизм взаимодействия иммунной системы и опухолевых клеток. Ингибиторы контрольных точек играют важную роль в устойчивой работе Т-клеточного иммунного ответа. Одним из примеров таких ингибиторов является *цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин* (CTLA-4). CTLA-4 экспрессируется на Т-клетках, CTLA-4 конкурирует с рецептором CD28 за лиганд семейства В7 (В7-1 и В7-2). Однажды связавшись с лигандом В7, активированный комплекс CTLA-4 понижает Т-клеточную активность. Моноклональное антитело, направленное против CTLA-4, *ипилимумаб*, блокирует взаимодействие между CTLA-4 и его лигандом В7-2, демонстрируя противоопухолевую активность у пациентов с III и IV стадиями меланомы [10].

Белок PD-1

Активация PD-1 (CD279) схожа с механизмом CTLA-4, включая развитие каскада, который снижает иммунный ответ и аутоиммунную реакцию [11]. Путь активации состоит из рецептора PD-1 и его двух лигандов: *PD-1 лиганд 1* (PD-L1, B7-H1, CD274) и *PD-1 лиганд 2* (PD-L2, B7-DC, CD273). PD-L1 индуцируется с помощью антигенпредставляющих клеток (АПК), включающих Т-лимфоциты, NK (натуральные киллеры), стволовые клетки, а также различные негемопоэтические клетки [12]. PD-L2 экспрессируется меньшей популяцией клеток, его экспрессия индуцируется при определенных условиях и все еще не до конца изучена.

PD-L1 и PD-L2 связывают рецептор PD-1, который экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах, а также АПК (макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты) [13, 14]. PD-L1 взаимодействует с рецептором PD-1 на Т-лимфоците, что приводит к фосфорилированию иммунорецепторов в центральном домене PD-1. После этого фосфатазы SHP-1, SHP-2 взаимодействуют с киназным рецептором Т-лимфоцита, снижая продукцию цитокинов, активацию Т-лимфоцитов, а также таргетный лизис клеток (рис. 1) [15].

Этот физиологический механизм может быть использован вирусами или злокачественными

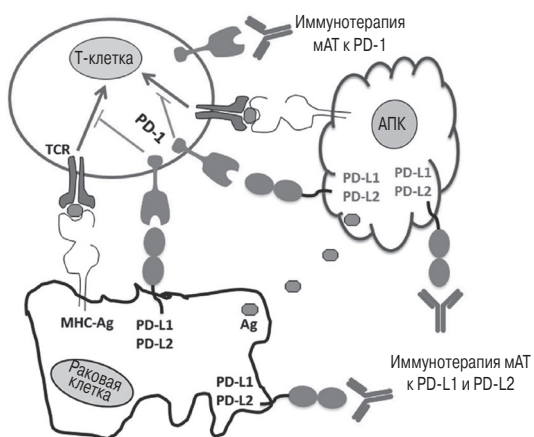


Рис. 1. Путь активации PD-1 [17].

Примечание: МАТ – моноклональные антитела, АПК – антигенпредставляющая клетка

клетками с целью ухода от иммунного ответа, блокировка этого механизма может иметь терапевтическую цель [16].

Главный комплекс гистосовместимости (ГКГС, англ. МНС) экспрессируется на опухолевой клетке, АПК и другие иммунные клетки представляют антиген Т-лимфоцитам. Последующая активация Т-клеточного рецепторного комплекса приводит к экспрессии PD-1 на поверхности Т-лимфоцита. PD-L1 и PD-L2 опухолевых клеток и АПК взаимодействуют с рецепторами PD-1, что приводит к супрессии иммунного ответа. Антитело-опосредованная блокада взаимодействия PD-1/PD-L1 может усилить иммунный ответ.

Эволюция иммунотерапии рака мочевого пузыря

Живая, аттенуированная вакцина БЦЖ (*Bacillus Calmette-Guérin*) представляет собой первый метод иммунотерапии рака мочевого пузыря и является стандартом лечения НМИРМП начиная с 1990 г. Современная иммунотерапия направлена на ингибиторы контрольных путей, которые препятствуют работе лимфоцитов и других клеток иммунной системы, что приводит к неконтролируемой пролиферации злокачественных клеток. Различные белки и рецепторы, такие как PD-1 (programmed cell death protein-1), PD-L1 (programmed death ligand-1), а также CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4), наиболее интересны для разработки методов лечения РМП. Уже имеются несколько утвержденных препаратов, ингибиторов PD-1, PD-L1, которые применяются для лечения меланомы, НКМРЛ, ПКР

и др. В данном обзоре представлены последние данные применения препаратов — ингибиторов PD-L1, PD-1 в качестве терапии РМП. Ингибиторы контрольных путей — эффективная альтернатива для пациентов, которым не показана платиносодержащая терапия.

Уровень экспрессии PD-L1 ассоциирован с тяжестью течения РМП, а также с ответом на таргетную терапию. Было показано, что опухоль, экспрессирующая PD-L1 на опухолевых клетках, чаще была низкодифференцированной, у пациентов чаще возникал рецидив после операции, и они имели более низкую выживаемость [18]. Также высокий уровень экспрессии ассоциирован с устойчивостью к БЦЖ-терапии [19]. Последние исследования не определили различий в уровне экспрессии PD-L1 при инвазивных и неинвазивных формах РМП. Уровень экспрессии PD-L1 на мононуклеарных клетках иммунной системы предсказывает общую выживаемость у пациентов с отдаленными метастазами, которые получали химиотерапию. Иммунотерапия РМП показала свою эффективность из-за наличия активного иммунного ответа, опосредованного Т-лимфоцитами [20]. Ингибиторы контрольных путей применяются для лечения злокачественных заболеваний с 2012 г., однако первый доклад об эффективности их применения с целью лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) был опубликован лишь в 2014 г. [21]. На сегодняшний день интерес к иммунотерапии РМП возрастает. Результаты последних исследований представлены в табл. 1 [22].

Таблица 1
Результаты недавних исследований ингибиторов PD-1/PD-L1 у пациентов с раком мочевого пузыря [22]

Препарат	Название исследования	Фаза исследования	Доза препарата	Факторы включения	Количество пациентов	Общий ответ на терапию (%)	Побочные эффекты
Атезолизумаб	IMvigor210	2	1200 мг в/в каждые 3 нед.	Неоперабельные, после терапии платиной, метастатическая/метастатическая уротелиальная карцинома	310	16	Слабость (31 %), тошнота (14 %)
Ниволумаб	CheckMate 032	1/2	3 мг/кг в/в каждые 2 нед.	Метастатическая уротелиальная карцинома после платиносодержащей терапии	78	24 (у пациентов с экспрессией PD-L1 > 1 %)	Повышение уровня липазы (5,1 %), амилазы (3,8 %), слабость (2,6 %), уменьшение нейтрофилов (2,6 %)

Продолжение табл. 1

Препарат	Название исследования	Фаза исследования	Доза препарата	Факторы включения	Количество пациентов	Общий ответ на терапию (%)	Побочные эффекты
Пембролизумаб	KEYNOTE-045	3	200 мг каждые 3 нед.	Метастатическая уротелиальная карцинома, ранее подвергавшаяся терапии	542	21	Зуд (20 %), слабость (14 %), тошнота (11 %), диарея (9 %)
Дурвалумаб		1/2	10 мг/кг каждые 2 нед.	Неоперабельный/ метастатический рак мочевого пузыря	61	31 (общий ответ), 46 (при экспрессии PD-L1), 0 (при отсутствии экспрессии PD-L1)	Слабость (13 %), тошнота (10 %), диарея (8 %)
Авелумаб	JAVELIN Solid Tumor	1b	10 мг/кг в/в каждые 2 нед.	Метастатическая уротелиальная карцинома	129	17 (общий ответ), 50 (при экспрессии PD-L1)	Реакции, связанные с инфузией (23 %), слабость (15 %)

Атезолизумаб

Атезолизумаб (MPDL3280A, atezolizumab) является первым ингибитором PD-L1, показавшим эффективность в отношении РМП [23]. Данное моноклональное антитело было одобрено FDA в мае 2016 г., ожидается одобрение препарата в Европе. Изначально атезолизумаб исследовался в качестве терапии НМКРЛ, был одобрен в 2016 г. На сегодняшний день не завершены испытания в отношении ПКР, меланомы и триплетнегативного рака молочной железы.

Рандомизированное клиническое исследование IMvigor 210 (NCT02108652) (2-я фаза), включающее неоперабельных пациентов ($n = 310$) с местным или распространенным рецидивом уротелиальной карциномы, послужило основой для одобрения атезолизумаба FDA. Данное исследование показало, что 16 % пациентов отвечали на терапию (objective response rate, ORR), у 28 % из ORR имели 5 % уровень экспрессии PD-L1 иммунными клетками через 1,5 года наблюдения [24, 25]. Одногодичная общая выживаемость пациентов с 5 % экспрессией PD-L1 иммунными клетками составила 50 %, что на 16 % выше, чем в общей популяции [24, 25].

Другое исследование демонстрирует эффективность и безопасность атезолизумаба. В исследовании включено 68 пациентов с метастатическим уротелиальным раком, из которых 93 % получали цисплатин. После 6-недельного наблюдения 50 % респондентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (91,7 %) имели ответ на лечение. Атезолизумаб показал свою эффективность у отобранных

пациентов по сравнению с другой спасательной терапией [26].

На основании этих и других клинических испытаний атезолизумаб был одобрен FDA в качестве лекарственного средства рецидивизирующего или метастатического уротелиального рака у пациентов с прогрессией после химиотерапии препаратами платины.

Ниволумаб

Ниволумаб представляет собой моноклональное антитело белка PD-1, считается первым в мире примененным ингибитором PD-1. В 2014 г. в Японии впервые использовали ниволумаб с целью лечения нерезектабельной меланомы. Данное лекарственное средство было в скором порядке одобрено FDA, в США применяется для лечения метастатической меланомы с декабря 2014 г., НМКРЛ с марта 2015 г., ПКР с ноября 2015 г., лимфомы Ходжкина с мая 2016 г., чешуеклеточного рака головы и шеи с ноября 2016 г. Ниволумаб с недавнего времени (2017) используется при прогрессировании уротелиальной карциномы (через год после первой линии платиносодержащей терапии) [27].

Недавнее нерандомизированное исследование (фаза 1–2) CheckMate 032 (NCT01928394) ниволумаба (3 мг/кг в/в), который получали пациенты ($n = 78$) с метастатической уротелиальной карциномой, показало 24 % ORR с уровнем экспрессии PD-L1 1 % на злокачественных клетках, общая выживаемость составила 9,7 месяца [28].

Исследование CheckMate 275 (NCT02387996) по применению ниволумаба у пациентов ($n = 265$)

с метастатической уротелиальной карциномой после первичной терапии продемонстрировали ORR 19,6 % из общего числа, 16,1 % у пациентов с низким уровнем экспрессии PD-L1 (< 1 %) и 28,4 % у пациентов с экспрессией PD-L1 более 5 %, средний период наблюдения составил 7 месяцев [29].

Пембролизумаб

Пембролизумаб — моноклональное антитело PD-1 рецептора, было одобрено FDA в сентябре 2014 г. в США, в июле 2015 г. — в Европе для лечения прогрессирующей меланомы. В октябре 2015 г. пембролизумаб был одобрен в качестве препарата для лечения НМКРЛ с отдаленными метастазами, в октябре 2016 г. — в качестве первой линии терапии НМКРЛ. В августе 2016 г. был одобрен для лечения чешуеклеточного рака головы и шеи. В феврале 2017 г. появились первые исследования применения пембролизумаба при уротелиальной карциноме в качестве первой линии у пациентов, которым не подходит терапия цисплатином, и в качестве второй линии у пациентов с прогрессией либо после платиносодержащей терапии [30].

Эффективность блокировки комплекса PD-L1/PD-1 при РМП была изучена в ходе нескольких клинических испытаний. В фазу 1b клинического исследования, которое изучало ингибитор PD-1 — пембролизумаб (Pembro; МК-3475), было включено 33 пациента с рецидивирующим либо распространенным РМП с частотой экспрессии PD-L1 41 % [31]. Наблюдение длилось 11 месяцев, из всех наблюдаемых у 10 % регистрировался полный ответ на терапию, общая выживаемость составила 9,3 месяца. У 61 % отмечались побочные эффекты: общая слабость ($n = 6$), периферические отеки ($n = 4$) и тошнота ($n = 3$).

Другое исследование KEYNOTE-012 (NCT01848834) изучало применение пембролизумаба (10 мг/кг каждые 2 недели) в качестве второй линии у пациентов с прогрессирующей уротелиальной карциномой ($n = 28$). Исследование (фаза 1b) продемонстрировало следующие результаты: за 12-месячный срок наблюдения ORR составил 25 % из числа всех пациентов, 38 % среди PD-L1-позитивных пациентов (> 1 % экспрессии на клетках опухоли) [32]. Самыми частыми побочными эффектами (18 %) были усталость, периферические отеки (12 %) и тошнота (9 %). 15 % пациентов имели 3–5 побочных эффектов, у одного пациента развился рабдомиолиз [33].

Третья фаза рандомизированного клинического исследования KEYNOTE-045 (NCT02256436), в котором сравнивали эффективность пембролизумаба (200 мг каждые 3 недели) с химиотерапией у пациентов с метастатическим уротелиальным раком, показала общую выживаемость 10,3 месяца в группе пембролизумаба и 7,4 месяца при химиотерапии. Эффективность оценивали без учета уровня экспрессии PD-L1 [34]. ORR был также выше в группе пембролизумаба (21,1 против 11,4 %, $p = 0,0011$).

Перспективы терапии ингибиторами PD-L1/PD-1

В ограниченной серии клинических испытаний ингибиторов PD-L1/PD-1 была продемонстрирована их эффективность в качестве спасательной терапии рефрактерного либо метастатического уротелиального рака. Понимание механизмов взаимодействия рецептора PD-1 и его лиганда поможет выработать подход к лечению рака на более ранних стадиях. Voortjan et al. установили наличие прямой корреляции между уровнем экспрессии гликопротеина B7-H3 при уротелиальной опухоли и белка PD-1. Экспрессия PD-L1, B7-H3 и PD-1 уротелиальной опухолью и метастатической лимфоидной тканью имеет сходство [18]. Если метастатическая опухоль отвечает на системную иммунотерапию, значит, первичная опухоль имеет то же гистологическое строение. При НМИРМП ингибиторы PD-1 могут увеличивать эффективность БЦЖ-терапии. В случае МИРМП ингибиторы могут применяться в качестве более эффективной нео-, адъювантной химиотерапии у определенных пациентов.

PD-L1 как прогностический биомаркер

PD-L1 может применяться в качестве биомаркера при различных опухолях в урологии. Из всех пациентов, подвергшихся радикальной нефрэктомии по поводу ПКР, 24 % показали наличие экспрессии PD-L1 при гистологическом исследовании. У этих пациентов был значимо более высокий риск смерти от ПКР [35]. Экспрессия PD-L1 предвещает низкий ответ на терапию при меланоме, раке яичников, раке легких, однако роль PD-L1 в качестве прогностического фактора РМП остается малоизученной [36].

Из 56 случаев радикальной цистэктомии в 17 % наблюдалась экспрессия PD-L1, что приводило к снижению числа CD8 Т-лимфоцитов [37]. Несмотря на то, что повышенная плотность CD8 Т-лимфоцитов увеличивает онкоспецифическую выживаемость, не было найдено взаимосвязи меж-

ду общей выживаемостью и экспрессией PD-L1 [37]. J. Bellmunt et al. ретроспективно провели исследование 160 гистологических материалов пациентов, подвергшихся ТУР стенки мочевого пузыря либо радикальной цистэктомии. В подгруппе пациентов с метастатическим поражением, получавших терапию препаратами платины ($n = 100$), экспрессия PD-L1 связана с повышением общей выживаемости (18 месяцев) [38].

Другие исследования демонстрируют различные результаты взаимосвязи уровня экспрессии PD-L1 с клиническим ответом. В когорте пациентов ($n = 318$), подвергшихся радикальной цистэктомии, уровень экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками и Т-лимфоцитами был более 5%. Уровень экспрессии PD-L1 коррелировал с более высокой стадией заболевания. Экспрессия PD-L1 опухолью предсказывала все виды выживаемости, а не только раковоспецифическую у пациентов после радикальной цистэктомии в случае нераспространенного процесса [18].

Несколько исследований демонстрируют PD-L1 в качестве надежного прогностического биомаркера. Среди пациентов ($n = 65$) с уротелиальной карциномой, подвергшихся как нефроретерэктомии, радикальной цистэктомии, так и ТУР, более 12,2% пациентов с экспрессией PD-L1 были ассоциированы с низкой степенью дифференцировки опухоли и низким уровнем безрецидивной выживаемости [39]. Многомерная регрессионная модель подтвердила, что уровень экспрессии PD-L1 опухолью связан со степенью дифференцировки опухоли [19]. Wang et al. сравнили патологоанатомические образцы опухоли 50 пациентов РМП с 10 контрольными. Они определили, что 10% уровень экспрессии PD-L1 ассоциирован с низкой дифференцировкой, мышечной инвазией, а также с меньшей общей выживаемостью [40].

Различные и зачастую противоречивые результаты, представленные выше, подтверждают сложность определения взаимосвязи между уровнем экспрессии PD-L1 и клинико-морфологическим ответом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наступает новая эра иммунотерапии. Открытие ингибиторов контрольных точек в этом веке дает надежду пациентам, которые раньше имели низкие шансы на эффективное лечение, включая пациентов с противопоказаниями к проведению циспла-

тиносодержащей терапии. Цисплатин известен тем, что он обладает нефро-, ототоксичностью, часто вызывает рвоту [41]. Ингибиторы PD-L1 представляются достаточно надежной альтернативой с безопасным профилем. В данный момент проводятся многочисленные исследования для определения показаний к применению новых методов иммунотерапии.

Критерии оценки должны быть стандартизированы, чтобы избежать неоднозначных результатов в ходе подготовки гистологического препарата и проведения ИГХ-исследования. Есть несколько вопросов, на которые еще предстоит ответить: 1) может ли PD-L1 служить надежным маркером прогрессии опухоли; 2) следует ли применять иммунотерапию у пациентов с отрицательным результатом экспрессии PD-L1; 3) ингибиторы PD-L1 лишь снижают частоту прогрессирования или могут быть применены на ранних стадиях заболевания; 4) какова надежность иммунотерапии; а также 5) целесообразно ли комбинировать CTLA-4- и PD-1-блокаторы в качестве таргетной терапии?

Сегодня уже нет сомнений, что иммунотерапия изменит стандарт лечения рака мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002;168:1964-1970. doi: 10.1097/00005392-200211000-00016.
2. Starnes CO. Coley's toxins in perspective. *Nature* 1992; 357(6373):11-12. doi: 10.1038/360023b0.
3. Pearl R. Cancer and tuberculosis. *Am J Epidemiol.* 1929;9(1):97-159. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a121646.
4. Old LJ, Clarke, DA, Benacerraf B. Effect of Bacillus Calmette-Guérin Infection on Transplanted Tumours in the Mouse. *Nature.* 1959;184(4682):291-292. doi: 10.1038/184291a0.
5. Baker M, Taub R. BCG in malignant melanoma. *Lancet.* 1973; 301(7812):1117-1118. doi: 10.1016/s0140-6736(73)90423-6.
6. Herr HW, Morales A. History of Bacillus Calmette-Guérin and Bladder Cancer: An Immunotherapy Success Story. *J Urol.* 2008;179(1):53-56. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.122.
7. Malmström P, Sylvester R. POD-7.08: Intravesical Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Non-muscle Invasive Bladder Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Studies. *Urology.* 2008;72(5):S57. doi: 10.1016/j.urology.2008.08.161.
8. Weishaupt C, Munoz KN, Buzney E, et al. T-Cell Distribution and Adhesion Receptor Expression in Metastatic Melanoma. *Clinical*

- Cancer Research*. 2007;13(9): 2549-2556. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-06-2450.
9. Medema JP, de Jong J, Peltenburg LTC, et al. Blockade of the granzyme B/perforin pathway through overexpression of the serine protease inhibitor PI-9/SPI-6 constitutes a mechanism for immune escape by tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(20):11515-11520. doi: 10.1073/pnas.201398198.
 10. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncology*. 2010;11(2):155-164. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70334-1.
 11. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(4):252-264. doi: 10.1038/nrc3239.
 12. Keir ME, Butte MJ, Freeman G, et al. PD-1 and its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annual Review of Immunology*. 2008;26(1):677-704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
 13. Shibahara K, Asano M, Ishida Y, et al. Isolation of a novel mouse gene MA-3 that is induced upon programmed cell death. *Gene*. 1995;166(2):297-301. doi: 10.1016/0378-1119(95)00607-9.
 14. Boussiotis VA, Chatterjee P, Li L. Biochemical Signaling of PD-1 on T Cells and Its Functional Implications. *The Cancer Journal*. 2014;20(4):265-271. doi: 10.1097/ppo.0000000000000059.
 15. Francisco L, Salinas V, Brown K, et al. PD-L1 Regulates the Development, Maintenance and Function of Induced-regulatory T Cells. *Clinical Immunology*. 2009;131,S45. doi: 10.1016/j.clim.2009.03.126.
 16. Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends in Molecular Medicine*. 2015;21(1):24-33. doi: 10.1016/j.molmed.2014.10.009.
 17. Zhou TC, Sankin AI, Porcelli SA, et al. A review of the PD-1/PD-L1 checkpoint in bladder cancer: From mediator of immune escape to target for treatment *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2017;35(1):14-20. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.10.004.
 18. Boorjian SA, Sheinin Y, Crispin PL, et al. T-Cell Coregulatory Molecule Expression in Urothelial Cell Carcinoma: Clinicopathologic Correlations and Association with Survival. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(15),4800-4808. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-08-0731.
 19. Inman BA, Sebo TJ, Frigola X, et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata. *Cancer*. 2007;109(8):1499-1505. doi: 10.1002/cncr.22588.
 20. Zibelman M, Ramamurthy C, Plimack ER Emerging role of immunotherapy in urothelial carcinoma – Advanced disease. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2016;34(12):538-547. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.10.017.
 21. Bellmunt J, Petrylak DP, Powles T, et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280a leads to clinical activity in pts with metastatic urothelial bladder cancer (UBC). *Annals of Oncology*. 2014;25(Suppl.4):iv280. doi: 10.1093/annonc/mdu337.1.
 22. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treatment Reviews*. 2017;54:58-67. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.01.007.
 23. Mann JE Atezolizumab (Tecentriq®). *Oncology Times*. 2017;39(4):31. doi: 10.1097/01.cot.0000513325.52233.f1.
 24. Loriot Y, Rosenberg JE, Powles TB, et al. Atezolizumab (atezo) in platinum (plat)-treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): Updated OS, safety and biomarkers from the Ph II IMvigor210 study. *Annals of Oncology*. 2016;27(Suppl.6): doi: 10.1093/annonc/mdw373.11.
 25. Rosenberg J, Petrylak D, Abidoye O, et al. Atezolizumab in patients (pts) with locally-advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Results from a pivotal multicenter phase II study (IMvigor 210). *European Journal of Cancer*. 2015;51:S720. doi: 10.1016/s0959-8049(16)31942-6.
 26. Sonpavde G, Sternberg CN, Rosenberg JE, et al. Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium. *The Lancet Oncology*. 2010;11(9):861-870. doi: 10.1016/s1470-2045(10)70086-3.
 27. Daskivich TJ, Beldegrun A. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *European Urology*. 2015;67(4):816-817. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.052.
 28. Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1590-1598. doi: 10.1016/s1470-2045(16)30496-x.
 29. Galsky MD, Retz M, Siefker-Radtke AO, et al Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) who have received prior treatment: Results from the phase II CheckMate 275 study. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl.6). doi: 10.1093/annonc/mdw435.24.
 30. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(2):134-44. doi: 10.1056/nejmoa1305133.
 31. Plimack ER, Gupta S, Bellmunt J, et al. Phase 1b study of pembrolizumab (pembro;mk-3475) in patients (RTS) with advanced urothelial tract cancer. *Annals of Oncology*. 2014;25(Suppl.4). doi: 10.1093/annonc/mdu438.24.
 32. O'Donnell PH, Plimack ER, Bellmunt J, et al. Pembrolizumab (Pembro;MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(Suppl.7): 296-296. doi: 10.1200/jco.2015.33.7_suppl.296.
 33. Gupta S, O'Donnell P, Plimack ER, et al. A phase 1b study of pembrolizumab (Pembro;MK-3475) for advanced urothelial cancer.

- The Journal of Urology*. 2015;193(4):e861-e862. doi: 10.1016/j.juro.2015.02.2473.
34. Necchi A, Bellmunt J, De Wit R, et al. Pembrolizumab vs investigator-choice chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer: Phase 3 KEYNOTE-045 study. *European Journal of Cancer*. 2017;72:S2. doi: 10.1016/s0959-8049(17)30092-8.
 35. Thompson RH, Leibovich BC, Dong H, et al. Tumor B7-H1 is Associated with Poor Prognosis in Renal Cell Carcinoma Patients with Long Term Follow-Up. *The Journal of Urology*. 2006;175(4):126. doi: 10.1016/s0022-5347(18)32642-9.
 36. Tang F, Zheng P. Tumor cells versus host immune cells: whose PD-L1 contributes to PD-1/PD-L1 blockade mediated cancer immunotherapy? *Cell & Bioscience*. 2018;8(1). doi: 10.1186/s13578-018-0232-4.
 37. Faraj SF, Munari E, Guner G, et al. Assessment of Tumoral PD-L1 Expression and Intratumoral CD8+ T Cells in Urothelial Carcinoma. *Urology*. 2015;85(3):703.e1-703.e6. doi: 10.1016/j.urology.2014.10.020.
 38. Bellmunt J, Mullane SA, Werner L, et al. Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma. *Annals of Oncology*. 2015;26(4):812-817. doi: 10.1093/annonc/mdv009.
 39. Nakanishi J, Wada Y, Matsumoto K, et al. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2006;56(8):1173-1182. doi: 10.1007/s00262-006-0266-z.
 40. Wang Y, Zhuang Q, Zhou S, et al. Costimulatory molecule B7-H1 on the immune escape of bladder cancer and its clinical significance. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, 2009;29(1):77-79. doi: 10.1007/s11596-009-0116-2.
 41. Prestayko AW, D'Aoust JC, Issell BF, et al. Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum II). *Cancer Treatment Reviews*. 1979;6(1):17-39. doi: 10.1016/s0305-7372(79)80057-2.

Сведения об авторах:

Андрей Игоревич Горелов — д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; заведующий урологическим отделением, СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург. E-mail: gorelov_a_i@mail.ru.

Андрей Семенович Симбирцев — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель. ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург.

Дмитрий Александрович Журавский — врач-уролог. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: zhuravskiy.spbu@gmail.com.

Анна Андреевна Горелова — аспирант. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург; врач-уролог, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург.

Information about the authors:

Andrey I. Gorelov — Doctor of Medical Science, Professor, Department of Hospital Surgery, St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Head of the Urological Department, Pokrovskaya Municipal Hospital, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gorelov_a_i@mail.ru.

Andrei S. Simbirtsev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor. Institute of Highly Pure Biopreparations, FMBA of Russia, Saint-Petersburg, Russia.

Dmitrii A. Zhuravskii — Urologist. St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zhuravskiy.spbu@gmail.com.

Anna A. Gorelova — Postgraduate, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia; Urologist, St. Luke's Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia.