



УДК 616.62-006, 616-006.699, 616.62-089, 615.371
DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-4-365-386

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА

С.В. Сальникова^{1,2}, Т.А. Славянская^{1,2}

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

²Институт иммунофизиологии, Москва, Россия

Среди онкоурологических заболеваний одно из ведущих мест принадлежит уротелиальному раку (УР). Отсутствие клинических проявлений на ранних стадиях болезни не позволяет своевременно назначить адекватную терапию. На современном этапе широко используют традиционные методы лечения, которые постоянно совершенствуются. Тем не менее, они не всегда обладают удовлетворительной эффективностью, предотвращают рецидивирование, обеспечивают достаточную ремиссию и продолжительность жизни больного. Определение новых направлений в ранней диагностике не только рака, но и предраковых состояний играет важную роль в формировании принципиально новых подходов к лечению. Молекулярно-генетическая характеристика УР показала значительную хромосомную мутационную изменчивость, зависимость генетических изменений от степени инвазии опухоли, а также его высокую иммуногенность. Успехи, достигнутые в понимании процессов, происходящих не только в опухолевом микроокружении, но и самой опухоли, позволили создать принципиально новые противоопухолевые препараты и добиться значительного прогресса в лечении УР. В статье представлена новая классификация УР, основанная на данных иммуногистохимии и молекулярно-генетической характеристике опухоли; представлен кластерный анализ различных типов УР; изложены современные данные по распространенности УР; проведен анализ современных традиционных и инновационных методов лечения УР, включая неспецифическую и специфическую иммунотерапию; описаны основные молекулярные механизмы, препятствующие опухоли ускользать от иммунного надзора; показана роль иммунных чек-пойнтов и их ингибиторов, таргетной и цитокиноterapiи, противоопухолевых вакцин, клеточной терапии, комбинированных и комплексных методов в управлении неинвазивным и метастатическим УР, а также описаны результаты некоторых клинических испытаний при использовании различных методов лечения опухоли.

Ключевые слова: уротелиальный рак, традиционное лечение, неспецифическая иммунотерапия, цитокинотерапия, таргетная терапия, моноклональные антитела, иммунные чек-пойнты, противоопухолевые вакцины, генная терапия, прогноз, выживаемость

Ответственный за переписку: Сальникова Светлана Валерьевна, доцент, кафедра иммунологии и аллергологии Медицинского института РУДН, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. 117198, Москва, Россия. E-mail: drsalnikova@mail.ru

Для цитирования: Сальникова С.В., Славянская Т.А. Современный взгляд на проблему лечения уротелиального рака // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 4. С. 365—386. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-4-365-386.

For citation: Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A. (2018). A Modern View on the Problem of Treatment of Urothelial Cancer. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (4), 365—386. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-4-365-386.

ВВЕДЕНИЕ

Среди онкоурологических заболеваний одно из ведущих мест по заболеваемости и распространенности принадлежит уротелиальному раку (УР), при котором летальность составляет более 17% [1]. Отсутствие клинических проявлений на ранних стадиях болезни не позволяет своевременно назначить адекватную терапию. На современном этапе широко используют традиционные методы лечения, которые постоянно совершенствуются. Тем не менее, они не всегда обладают удовлетворительной эффективностью, предотвращают рецидивирование, обеспечивают достаточную ремиссию и продолжительность жизни больного. Определение новых направлений ранней диагностики не только рака, но и предраковых состояний играет важную роль в формировании принципиально новых подходов к терапии. Своевременно начатое лечение — один из главных и решающих аспектов, позволяющий добиться снижения смертности, увеличения выживаемости и улучшения качества жизни.

Совместные исследования иммунологов, онкологов и других специалистов, посвященные изучению состояния иммунной системы [2—12], позволили изменить подходы к терапии различных заболеваний. Молекулярно-генетическая характеристика УР показала значительную хромосомную мутационную изменчивость, зависимость генетических изменений от степени инвазии опухоли, а также его высокую иммуногенность [13—18]. Многообразие форм УР влияет на тактику лечения и прогноз заболевания. От иммуногенности опухоли зависит выбор иммунотерапии. Успехи, достигнутые в понимании процессов, происходящих не только в опухолевом микроокружении, но и самой опухоли, позволили создать принципиально новые противоопухолевые препараты и добиться значительного прогресса в лечении УР [5—7, 19—22].

СТРУКТУРА, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УР

Ежегодно в мире регистрируется более 150 000 новых случаев УР. В России за последние 10 лет распространенность выросла на 49,4%. В 2017 году выявлено 16 633 новых случаев заболевания. Благодаря активному выявлению УР за последние 10 лет отмечено уменьшение летальности, которая в 2017 году составила 14,9% [23].

В настоящее время показано, что клинкоморфологическая гетерогенность опухоли обусловлена ее генетической разнородностью. Было показано, что для мышечно-инвазивной формы (МИФ) УР характерны повреждения генов-супрессоров опухолевого роста: TP53, RB1 и PTEN, а для мышечно-неинвазивной формы (МНИФ) УР — мутации в протоонкогенах: H-RAS, FGFR3, PIK3CA [14, 16, 17, 24].

В наших исследованиях было установлено, что все опухолевые культуры имели характерные для УР молекулярно-генетические изменения кариотипа клеток: делецию 9 хромосомы (66,7%), отсутствие Y-хромосомы (50%) и моносомию 13 и 17 хромосом (33,3%). В единичных случаях регистрировали изменения в хромосомах 1, 3, 7 и трисомию 7 хромосомы. Было отмечено нарастание мутаций с увеличением стадии заболевания, распространенности и степени злокачественности. Кроме того, было проведено сравнение выявленных генетических изменений с экспрессией раково-тестикулярных антигенов (РТА) — GAGE, VAGE, MAGE и NY-ESO-1. Исследования показали достоверную корреляцию снижения уровня экспрессии РТА с нарастанием генетических изменений на разных пассажах культур клеток УР ($p < 0,05$) [14, 25, 26].

НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В КЛАССИФИКАЦИИ УР

На современном этапе используют различные классификации УР, позволяющие оценить суть заболевания с учетом его молекулярно-генетических особенностей развития, что позволяет предложить новые методы его лечения.

В широкой клинической практике продолжают использовать две основные классификации

УР, учитывающие степень дифференцировки (ВОЗ, 1974) и гистологические особенности опухоли (ВОЗ, 2004) [27]. Однако достижения онкоиммунологии изменили подходы к классификации УР. Фундаментальные исследования, проводимые в течение последнего десятилетия, позволили выявить две отдельные геномные сети, которые могут отражать различные пути развития опухоли: мышечно-неинвазивной (МНФ) и мышечно-инвазивной формы (МИФ) [28]. Разнообразный генетический профиль является ха-

рактерной особенностью и одной из основных проблем УР. Эти исследования привели к созданию новых классификаций заболевания, которые можно использовать для определения тактики лечения.

Основываясь на данных иммуногистохимии (ИГХ) и молекулярно-генетической характеристики 20 генов (активность клеточного цикла, клеточная архитектура, межклеточные взаимодействия и ключевые рецепторы тирозинкиназы), были описаны 5 подтипов УР (табл. 1) [28, 29].

Таблица 1

Характеристика подтипов УР, выделенных на основе ИГХ и молекулярно-генетической характеристики

Подтип	Характеристика подтипа	Связь с инвазией	Риск прогрессии
Urobasal A (UroA)	нормальное содержание цитокератина 5 (KRT5) и P-кадгерина (P-Cad); экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)	В подавляющем числе случаев представлен мышечно-неинвазивной карциномой	
Urobasal B (UroB)	«Прогрессирующий фенотип», повышенная активность клеточного цикла и экспрессия KRT5+, P-Cad+, TP63+ переходными клетками. Уровень экспрессии FGFR3 и CCNB1 составляет 80—90%, что значительно превышает таковой при UroA	Инвазивный примерно в 50% случаев	Высокий риск прогрессии. Высокая степень пролиферации. Разделяет признаки Uro A и SCCL
GU (геномно-неустойчивый)	Пролиферация по всей паренхиме опухоли и высокая экспрессия CCNE, ERBB2 и E-Cad, но при этом отсутствует экспрессия KRT5, P-Cad и EGFR. Частые мутации TP53 и низкая экспрессия PTEN. Активны гены, ассоциированные с прогрессированием, рецидивом или положительной цитологией — KPNA2, HMOX1, CTSL1 и CTSL2	Обычно низкодифференцированный и мышечно-инвазивный, характерны признаки железистой дифференцировки	Высокий риск прогрессии
Инфильтрированный	Характеризуется преобладанием экспрессии не опухолевых воспалительных транскриптов		
Подобный плоскоклеточной карциноме (SCCL)	Характерна экспрессия генов KRT4, KRT5, P-Cad, EGFR, KRT14 по всей паренхиме опухоли	Характерен для низкодифференцированных инвазивных опухолей, чаще выявляется у женщин	Высокий риск прогрессии

Table 1

Characteristics of UC subtypes identified based on immune histochemical and molecular genetic data

Subtype	Subtype characteristics	Invasion-related	Invasion-related
Urobasal A (UroA)	Normal content of cytokeratin 5 (KRT5) and P-cadherin (P-Cad); expression of epidermal growth factor receptor (EGFR)	In most cases, it is represented by a muscle noninvasive carcinoma	
Urobasal B (UroB)	Proliferative phenotype, cell cycle of hyperactivity and KRT5+, P-Cad+, TP63+ expression by transitional cells. The FGFR3 and CCNB1 expression level is 80% to 90%, which significantly exceeds the expression level at UroA	Invasive in approximately 50% cases	High risk of proliferation. High risk of proliferation. Uro A and SCCL signs are differentiated
GU (genome unstable)	Proliferation in the whole tumor parenchyma and high CCNE, ERBB2 and E-Cad expression, but, that said, there is no KRT5, P-Cad and EGFR expression. Frequent TP53 mutations and low PTEN expression. Active genes associated with proliferation, recurrence and positive cytology — KPNA2, HMOX1, CTSL1 и CTSL2	Typically low differentiated and muscle noninvasive, glandular differentiation is indicative	High risk of proliferation
Infiltrated	Prevalence of non-tumor inflammatory transcriptase expression is indicative		
Similar to squamous cell carcinoma (SCCL)	KRT4, KRT5, P-Cad, EGFR, KRT14 gene expression in the whole tumor parenchyma is indicative	Low differentiated invasive tumors are indicative, they can more frequently be identified in women	High risk of proliferation

Таблица 2

Подтипы УР, выделенные на основе генетических aberrаций

Подтипы УР	Характеристика подтипов
Базальный	Характерен для МИФ УР, агрессивный, чувствительный к химиотерапии
Люминальный	Подобный p53, высоко устойчивый к химиотерапии
Высокодифференцированный внутри просветный (аналогичный РМЖ)	Может быть чувствительным к таргетной терапии, используемой при этих подтипах РМЖ, включая блокаторы рецепторов эстрогенов

Table 2

Types of UC identified based on genetic aberrations

Subtypes of UC	Subtype characteristics
Basal	Indicative for muscle invasive UC, aggressive, chemosensitive
Luminal	Similar to p53, highly tolerant to chemotherapy
High differentiated intraluminal (similar to breast cancer)	It can be sensitive to target therapies used at these subtypes of breast cancer including estrogen receptor antagonists

Ряд исследователей оценивали группу «ин-фильтрированных» иммунными клетками опухолей, относящихся к типам GU или SCCL, с помощью ИГХ методов. Было показано, что для молекулярных подтипов Uro, GU и SCCL характерен высокий риск прогрессирования [28, 30].

Изучение генетических aberrаций УР позволило выделить три подгруппы опухоли, сходные с молекулярными подтипами рака молочной железы (РМЖ) (табл. 2) [31, 32].

Предполагают, что анализ метилирования ДНК до лечения может помочь в определении вида и объема химиотерапии. На основе мультифокального анализа были выделены несколько кластеров различных типов опухолей, для которых характерны экспрессия генов, включая KRT14, KRT5, KRT6 и EGFR [33].

Интегративный анализ с использованием пяти геномных платформ и одной протеомной платформы 12 типов рака выявили единую классификацию ее 11 основных подтипов [33, 34]. Было обнаружено, что несколько различных типов рака имеют общие подтипы. Плоскоклеточный рак легких, головы и шеи, а также подмножество УР можно было объединить в один подтип, характеризующийся изменениями TP53 (ген-супрессор опухолевого роста), TP63 (экспрессируется эпителием мочевого пузыря) ам-

плификаций и повышенной экспрессией генов иммунитета и пролиферации. Изучение внутренних подтипов рака — это следующие шаги в персонализированной медицине. Данная молекулярная характеристика открывает новые возможности для терапевтических стратегий в лечении онкологических больных. Однако применимость этих новых молекулярных классификаций ограничена из-за ряда проблем, таких как технологическая валидация и стоимость [35].

Следует отметить, что УР делится на три подтипа (табл. 3) [35]. Мультиплатформенная классификация, хотя и коррелирует с тканью происхождения, однако предоставляет независимую информацию для прогнозирования клинических исходов, что очень важно для понимания новых терапевтических стратегий. В совокупности эти наблюдения показывали, что, несмотря на их разнообразное тканевое происхождение, некоторые виды УР, молочной железы, головы, шеи и легких имеют общие пути развития опухоли.

Данные молекулярной классификации УР с особым акцентом на последние данные о внутренних подтипах опухоли должны, безусловно, помочь в разработке новых подходов к таргетной терапии опухоли и обосновать возможность применения различных видов иммунотерапии.

Кластерный анализ различных типов УР

Кластеры	Характеристика кластеров
Кластер I «папиллярно-подобный»	<ul style="list-style-type: none"> — опухоли с папиллярной морфологией, мутациями и увеличением количества копий FGFR3; — экспрессирует высокие уровни HER2 (ERBB2) и эстрогенный рецепторный белок (ESR1); — характеризуется более низкой экспрессией микроРНК (мРНК); — высоко выражены маркеры уротелиальной дифференцировки (уроплакины) и маркеры эпителия (Е-кадгерин)
Кластер II	<ul style="list-style-type: none"> — экспрессирует высокие уровни HER2 (ERBB2) и эстрогенный рецепторный белок (ESR1); — обладает высокой экспрессией мРНК, GATA3 и FOXA1; — аналогично Кластеру I имеет маркеры уротелиальной дифференцировки (уроплакины) и маркеры эпителия (Е-кадгерин)
Кластер III «базальный/плоскоклеточный»	<ul style="list-style-type: none"> — генетически похож на базально-подобный УР, а также на плоскоклеточный рак головы, шеи и легких; — имеют характерные гены эпителиальной линии, включая KRT14, KRT5, KRT6 и EGFR. Высокое содержание раковых стволовых клеток, включая KRT 14/5, что, возможно, является еще одним способом терапевтического таргетирования; — экспрессируют цитокератины (например, KRT14 и KRT5), которые маркируют стволовые/прогениторные клетки

Table 3

Cluster analysis of various types of UC

Clusters	Cluster characteristic
Cluster I Papillaroid	<ul style="list-style-type: none"> — Tumors with papillary morphology, mutations and increased copies of FGFR3; — It expresses high levels of HER2 (ERBB2) estrogen receptor protein (ESR1); — It exhibits a lower expression of microRNA (miRNA); — Urothelial differentiation markers (uroplakins) and epithelium markers (E-cadherin) are highly expressed
Cluster II	<ul style="list-style-type: none"> — It expresses high levels of HER2 (ERBB2) and estrogen receptor protein (ESR1). — It shows a high expression of miRNA, GATA3 and FOXA1; — Similarly to Cluster I, it has urothelial differentiation markers (uroplakins) and epithelium markers (E-cadherin)
Cluster III basal/squamous cell	<ul style="list-style-type: none"> — Genetically it is similar to basal-like UC, as well as squamous head and neck and lung cell carcinoma; — Indicative epithelial line genes including KRT14, KRT5, KRT6 and EGFR are present. High content of cancer stem cells including KRT 14/5, which is probably another method of therapeutic targeting; — It expresses cytokeratins (for example, KRT14 and KRT5), which mark stem/progenitor cells

**СОВРЕМЕННЫЕ ТРАДИЦИОННЫЕ
МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ УР**

К современным методам традиционного лечения УР относят: хирургический метод, химиотерапия — ХТ (внутрипузырная или системная), лучевая терапия — ЛТ (местная или системная), неспецифическая иммунотерапия (НИТ) либо сочетание этих методов [7, 22, 36, 37].

МНФ УР встречается более чем в 75% случаев. Основным методом лечения этого вида

рака по-прежнему является *трансуретральная резекция* (ТУР), дополненная внутрипузырной ХТ или НИТ (БЦЖ-терапией), что зависит от стадии и степени дифференцировки опухоли.

Идея использования НИТ при лечении УР известна давно. На протяжении многих десятилетий, с целью профилактики рецидивов при МНФ УР или при рецидивирующем течении, традиционно применяют *БЦЖ-вакцину* — *стандартный метод НИТ (Б-НИТ)*. Рекомендованная

продолжительность использования данного метода составляет 1—3 года, при условии отсутствия рецидивов и прогрессии, однако схемы, графики и дозы применения различны [38].

Б-НИТ позволяет добиться безрецидивного течения у 58—80% больных [39, 40]. Точные механизмы противоопухолевого действия БЦЖ-ИТ при УР до конца не изучены, однако о стимулирующем влиянии БЦЖ на иммунную систему известно давно. Было показано, что в ответ на микобактериальную стимуляцию клетки уротелия выделяют цитокины, включая интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ГМ-КСФ, ФНО α , ИФН γ . После инстилляции БЦЖ развивается сложный каскад провоспалительных реакций, в которых принимают участие нейтрофилы, моноциты, секретирующие характерные цитокины и хемокины. Последующее эффективное уничтожение клеток УР зависит в основном от функции цитотоксических Т-лимфоцитов, и особенно НК-клеток, которые, по-видимому, и являются основными клетками иммунной системы, уничтожающими клетки УР при БЦЖ-ИТ. Несмотря на позитивный клинический эффект БЦЖ-ИТ при УР, а также снижение частоты прогрессирования и рецидивирования опухоли, возможные серьезные побочные эффекты и токсичность создают определенные ограничения для ее использования в практическом здравоохранении [41].

Для улучшения результатов активной неспецифической ИТ БЦЖ вакциной и уменьшения ее токсического эффекта предпринимались попытки применения *цитокиновой терапии* для совместного внутрипузырного введения БЦЖ и интерлейкинов либо МКАт к ним. Так, в литературе имеются данные о совместном использовании при УР БЦЖ и ИФН α -2b; БЦЖ и ИЛ-2 (эффективность лечения составила 15%); БЦЖ с МКАт к ИЛ-10 (анти-ИЛ-10R1), при котором отмечена скорость регрессии опухоли 22% по сравнению с 6% в группе, получавшей только

БЦЖ [42—45]. Продолжаются исследования с использованием рекомбинантной БЦЖ вакцины, БЦЖ в сочетании с различными представителями семейства Toll-подобных рецепторов — TLRs (TLR7 и TLR9) и TRAIL. TLRs экспрессируются уротелиальными клетками и, как полагают, играют важную роль в активации врожденной и адаптивной иммунной реакции [46]. TLR7 и TLR9 локализуются во внутриклеточных мембранных компартментах (эндосомах), что изолирует эти рецепторы от возможного контакта с эндогенными нуклеиновыми кислотами. TLR7 и TLR9 специфичны к нуклеиновым кислотам бактериального и вирусного происхождения. Взаимодействие TLR7 с одноцепочечной РНК вируса приводит к усилению синтеза ИФН- α и провоспалительных цитокинов. TLR9 взаимодействует с ДНК вирусов и бактерий. Было показано, что сочетанное применение БЦЖ и TLR2, TLR4, TLR9 способствуют уменьшению количества рецидивов. В опытах на животных был продемонстрирован противоопухолевый эффект TLR7 и агонистов TLR2, TLR4, TLR9. На сегодняшний день только TLR7 и TLR9 агонисты были протестированы в клинических исследованиях [47].

Внутрипузырную ХТ проводят однократно (интраоперационно) препаратами митомицин С, доксирубицин, эпирубицин, гемцитабин и другими, либо курсом, еженедельно (всего 6—8 вливаний).

Новым, развивающимся направлением в лечении МНФ УР является *фотодинамическая терапия* (ФДТ). Метод основан на деструкции злокачественных новообразований, которая происходит в результате возникновения ряда фотохимических реакций при взаимодействии различных видов светового излучения определенной длины волны и фотосенсибилизатора, предварительно введенного в организм и избирательно накопившегося в опухолевой ткани. Нами разработана новая модифицированная методика комплексной терапии (КТ) — ФДТ и ТУР при МНФ

УР, которая в клинических испытаниях показала высокую эффективность. При этом у пациентов с одиночными образованиями в 85,2% случаев отмечали 5-летнее безрецидивное течение УР, а с множественными очагами — в 53,8% случаев. У больных, получавших традиционное лечение, этот показатель составлял 45%. Специфическая выживаемость больных УР при проведении КТ составила 98% по сравнению с 72% у пациентов с традиционным лечением ($p \leq 0,005$) [20].

Тактика лечения МИФ УР принципиально отличается от МНФ, является комплексной и достаточно редко ограничивается каким-либо одним методом. *Радикальная цистэктомия* (РЦ) — удаление мочевого пузыря, предстательной железы с семенными пузырьками (у мужчин)/матки с придатками (у женщин) и лимфаденэктомия в большинстве случаев сочетается с системной ХТ, ЛТ или комбинацией этих методов. Объем терапии зависит от степени распространенности опухолевого процесса и наличия отдаленных метастазов. В случае их наличия терапия УР ограничивается ХТ.

Традиционные методы лечения рака, такие, как ХТ и ЛТ, — это попытка внешним воздействием уничтожить активно делящиеся опухолевые клетки. Большинство традиционных ХТ препаратов успешно действуют в начале лечения, однако через некоторое время у опухолевых клеток развивается устойчивость к ним, и болезнь возвращается. Достижения современной диагностики, включающей целый спектр лабораторных, инвазивных и неинвазивных инструментальных методов исследования, позволили изменить принципы лечения УР, которые не менялись в течение последних 30 лет.

Революцией в области лечения рака стала иммунотерапия, нацеленная на активизацию противоопухолевого иммунитета и борьбу с опухолью. Главные исследования в этой области были направлены на раскрытие молекулярных механизмов, препятствующих иммунной системе

бороться и уничтожать раковые клетки самостоятельно. Такие естественные процессы происходят в организме здорового человека, когда иммунная система функционирует нормально, и она способна своевременно распознавать и уничтожать мутантные клетки. Появление нового класса противораковых препаратов на базе антител, связывающихся с белками на поверхности лимфоцитов, либо раковых клеток впервые инициировали иммунологи Джеймс Эллисон (James Allison) из США и Тасуку Хондзё (Tasuku Honjo) из Японии, которые стали лауреатами самой престижной премии мира в области физиологии и медицины в октябре 2018 года. Нобелевскую премию Tasuku Honjo присудили за исследование в области лечения рака, в частности за открытие рецептора PD-1 (Programmed Cell Death Protein-1) на поверхности лимфоцитов, активация которого приводит к подавлению их активности. А James Allison получил эту премию за исследования, в которых было впервые показано, что антитело, блокирующее ингибиторный комплекс CTLA-4 на поверхности Т-лимфоцитов, введенное в организм животных с опухолью, приводит к активации противоопухолевого ответа и уменьшению опухоли.

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ УР

Разработка новых методов лечения в онкологии прежде всего связана с успехами в области онкоиммунологии. Главная цель иммунотерапии опухоли — это восстановление иммунной системы, функционирование которой должно быть направлено не только на распознавание, но и уничтожение раковых клеток. Открытия фундаментальных механизмов «ускользания» опухоли от иммунного надзора привели к разработке инновационных видов иммунотерапии. Это способствовало снижению смертности и увеличению выживаемости, а также улучшению качества жизни пациентов при раке различной локализации, в том числе при МИФ УР.

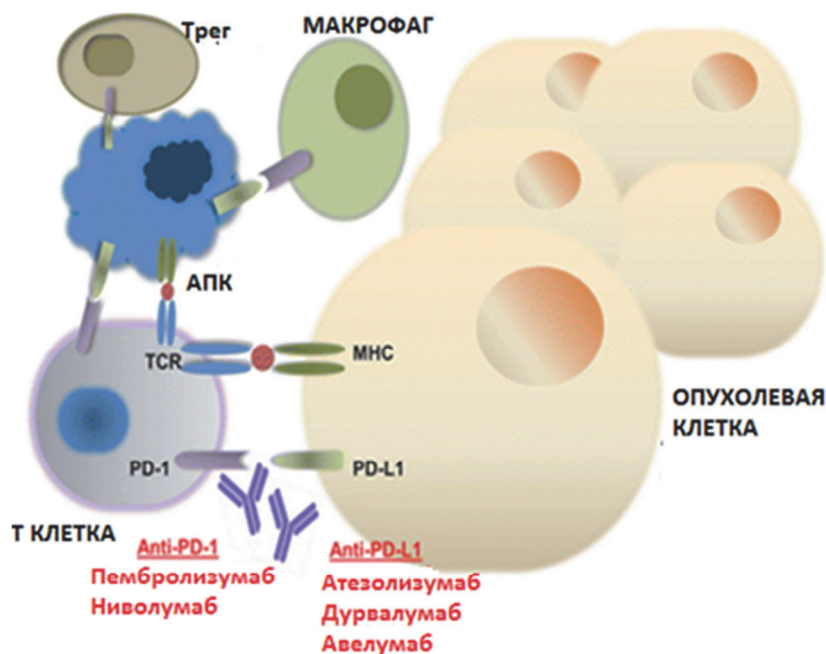


Рис. 1. Механизм действия ингибиторов PD-1 и PD-L1

Примечание: PD-1 выражен на активированных Т-клетках, В-клетках, макрофагах, регуляторных Т-клетках (Тregs) и естественных киллерных (NK) клетках. Связывание PD-1 с PD-L1 (B7-H1) или PD-L2 (B7-DC) приводит к подавлению иммунного ответа и пролиферации Т-клеток. Активация сигнализации PD-1/PD-L1 служит основным механизмом, с помощью которого опухоли уклоняются от антиген-специфических Т-клеточных иммунологических реакций. Блокада рецепторов PD-1 или PD-L1 специфическими МКАт отменяет этот процесс и усиливает противоопухолевую иммунную активность.

Fig. 1. PD-1 and PD-L1 inhibitor mechanism of action

Note: PD-1 is expressed on activated T cells, B cells, macrophages, regulatory T-cells (Tregs) and natural killer (NK) cells. Binding of PD-1 with PD-L1 (B7-H1) or PD-L2 (B7-DC) leads to suppression of the immune response and proliferation of T cells. Signaling of PD-1/PD-L1 is the basic mechanism, through which tumors evade antigen-specific T-cell responses. Blockade of PD-1 or PD-L1 receptors by specific monoclonal antibodies cancels this process and enhances antitumor immune activity.

Блокада иммунных контрольных точек

Блокада иммунных контрольных точек, или так называемых «иммунных чек-поинтов», является новым стандартом лечения злокачественных заболеваний, который применяют для блокировки системы контроля и восстановления противоопухолевого иммунного ответа. При лечении метастатического УР высокую активность показали такие препараты, как пембролизумаб и ниволумаб (анти-PD-1); авелумаб и атезолизумаб (МКАт к лиганду PD-1 — анти PD-L1) (рис. 1) [48].

Интересными представляются исследования эффективности пембролизумаба в качестве поддерживающей терапии после ХТ, а также при МНИФ УР, рецидивирующем после БЦЖ [49]. Клинические исследования I и II фазы пембро-

лизумаба у пациентов с МИФ УР, не подходящих для проведения ХТ цисплатином, показали высокую эффективность препарата (до 29%, причем в 7% удалось добиться регрессии опухоли). В свою очередь III фаза клинических исследований у пациентов с прогрессированием или рецидивированием процесса на фоне ХТ цисплатином показала, что частота получения противоопухолевого ответа в группе пембролизумаба была выше, чем в группе, получавшей только ХТ, в 2 раза [49].

Авелумаб является гуманизированным антителом — ингибитором PD-L1. I фаза клинических исследований у пациентов с МИФ УР показала его эффективность (медиана общей выживаемости (ОВ) составила 13,7 месяцев, причем годовой показатель ОВ составил 54,3%) [50].

Дурвалумаб представляет собой человеческое МКАт — ингибитор PD-L1. Препарат оценивали в исследовании I—II фазы среди пациентов с распространенным УР, прогрессирующим на фоне ХТ на основе платины. Эффективность лечения была выше при наличии у опухоли высокой экспрессии PD-L1 (28% против 5%). Годовая ОВ составил 55% [51].

Проведенные исследования позволили рекомендовать атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, пембролизумаб и ниволумаб для применения у пациентов с местно-распространенным или метастатическим УР, ранее получавших химиотерапию на основе препаратов платины, или при развитии рецидива в течение 12 месяцев после периоперационной химиотерапии на основе препаратов платины. Для лечения может быть выбран любой из этих препаратов в зависимости от схемы и удобства применения. Атезолизумаб и пембролизумаб также рекомендуются в качестве терапии первой линии у пациентов, не подходящих для терапии цисплатином [52].

Пембролизумаб в настоящее время уже одобрен для использования в I и II линии терапии метастатического УР, а ниволумаб — только для II линии, после ХТ на основе платины [53].

I и II фазы клинических испытаний у пациентов с прогрессирующим УР проходит специфический ингибитор малых молекул CSF1R (PLX3397, Plexxikon) в сочетании с пембролизумабом. Кроме того, были получены МКАт, нацеленные на CSF1R, — препарат имагтусумаб (FPA008, Five Prime Therapeutics, Emactuzumab, Hoffmann-La Roche) [54].

В клинических исследованиях было отмечено сходство в сигналах PD-1 и CTLA-4 и показано, что эти пути играют неравнозначную роль в ингибировании иммунных реакций [55, 56]. Исследование активности атезолизумаба (MPDL3280A — гуманизированное IgG1-антитело, блокирующее

взаимодействие PD-1/PD-L1) при УР показало зависимость противоопухолевого ответа и выживаемости от степени экспрессии PD-L1 на опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах, что, по мнению авторов, может являться слабо прогнозирующим биомаркером эффективности проводимого лечения [57]. У 6% пациентов с метастатическим УР, прогрессирующим на фоне ХТ, был получен полный терапевтический ответ на фоне приема атезолизумаба, при этом у пациентов с самой высокой экспрессией PD-L1 эффективность лечения составила 11% [36].

В своих работах ряд исследователей показали, что использование в лечении сочетанного воздействия стандартной ХТ и ипилимумаба приводит к увеличению активности CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов с увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов (IL2, IL12) и GM-CSF. Однако выраженная токсичность ипилимумаба не позволяет широко применять его в лечении УР [52, 58, 59].

В качестве потенциальных объектов для иммунотерапии исследуют и другие иммунные чекпоинты, такие, например, как OX40, LAG-3, TIGIT, TIM-3 и BLTA [55].

Были разработаны МКАт-агонисты и специфические комплексы лигандов, которые могут взаимодействовать с рецепторами фактора некроза опухоли (TNF-R), включая индуцированные глюкокортикоидами TNF-R (GITR, CD357), CD27, OX40 (CD134) и 4-1BB (CD137), и активировать последующие реакции [58]. I фаза клинических испытаний препарата варлилумаб (агонист IgG1 человека, направленного против CD27) при его сочетании с анти-PD-1 в экспериментальных исследованиях на мышах показала 100% элиминацию опухоли. Противоопухолевый эффект был намного сильнее при двойной терапии aPD-1/aCTLA-4 [41], что связано со способностью варлилумаба стимулировать цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) (рис. 2) [58].

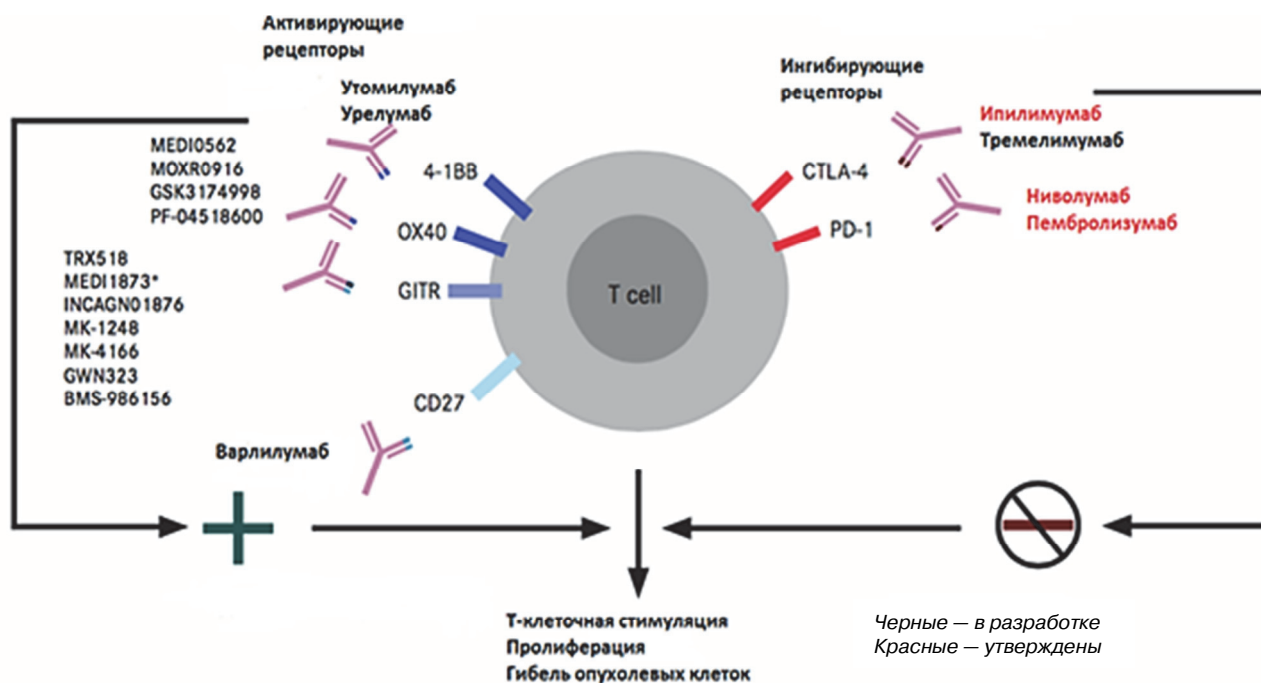


Рис. 2. Иммунотерапия, нацеленная на рецепторы Т-клеток

Примечание: Т-клетки экспрессируют как активирующие, так и ингибирующие рецепторы. Эти рецепторы могут быть нацелены на увеличение активации Т-клеток, позволяя, таким образом, выполнять эффекторные функции, включающие пролиферацию и убийство опухолей. Антитела к ингибирующим рецепторам предотвращают передачу отрицательных сигналов, которые подавляют активации Т-клеток и способствуют активации противоопухолевого ответа, а также уменьшению опухоли *in vivo*. Некоторые из этих МКАт — ингибиторы контрольных точек (так называемые «чек-поинты») уже одобрены для использования (выделены красным цветом), другие в настоящее время разрабатываются (выделены черным цветом). Кроме того, активирующие рецепторы могут быть нацелены через агонисты антител, которые трансдуцируют положительные сигналы, тем самым обеспечивая ко-стимуляцию Т-клеток.

Fig. 2. T-cell targeted immunotherapy

Note: T cells express both activating and inhibiting receptors. These receptors may be targeted on enhancing T-cell activation enabling thus to perform the effector functions including proliferation and killing of tumors. Anti-inhibiting receptor antibodies avert transferring negative signals, which suppress T-cell activations and assist in antitumor response activation, as well as diminishing tumor *in vivo*. Some of those monoclonal antibodies, inhibitors of checkpoints, have already been approved for being used (highlighted in red), some others are currently underway (highlighted in black). In addition to this, activated receptors can be targeted through antibody agonists, which transduce positive signals, thereby ensuring T-cell co-stimulation.

Таргетная терапия и исследования на уровне клеток, клеточных рецепторов, обеспечивающих межклеточную передачу сигналов

Прорывом в лечении онкологических заболеваний, и УР в частности, считают таргетную терапию, суть которой заключается в использовании препаратов на основе МКАт, мишенями для которых являются ростовые факторы (VEGF — фактор роста эндотелия сосудов) или рецепторы опухолевых клеток (EGFR — рецептор эпидермального фактора роста и др.) [54, 60]. Действие этих препаратов активно изучается при мышечно-инвазивном и метастатическом УР [54].

Залогом успешной терапии является понимание процессов, происходящих в *опухолевом микроокружении*, одним из определяющих факторов которого является уровень инфильтрации опухоли Т-клетками. Оценить Т-клеточную инфильтрацию возможно, исследовав уровень Т-регуляторных лимфоцитов (Т-рег), а также связанных с опухолью макрофагов, сосудистых эндотелиальных клеток, фибробластов и иммуносупрессивных метаболитов, например кинуренина [61].

Изучение Т-рег, которые являются одним из сильнейших *иммуносупрессоров микроокружения*, проводили с помощью МКАт и дендритноклеточных (ДК) вакцин. Клинические исследе-

дования даклизумаба, сорафениба (ингибитора тирозинкиназ), сунитиниба и иматиниба показали снижение количества T-reg (при раке простаты, колоректальном раке), что коррелировало с общей выживаемостью [61]. Данные исследования представляются перспективными в отношении УР. Вместе с T-reg были исследованы инфильтративные миелоидные супрессорные клетки (MDSC). В доклиническом исследовании была показана чувствительность MDSC к агонисту TRAIL-рецептора 2 (TRAIL-R2). I фаза клинических испытаний показала, что использование TRAIL-R2 (DS-8273a) для лечения распространенных форм УР привело к уменьшению MDSC в 50% случаев, не влияло на количество нейтрофилов, моноцитов и других популяций миелоидных и лимфоидных клеток. Кроме того, было отмечено увеличение специфической выживаемости [62].

Исследования микроокружения опухоли показали также, что для большинства злокачественных опухолей (инвазивные плоскоклеточные карциномы пищевода, протоковые карциномы молочной железы, карциномы толстой кишки, карциномы полости рта, плоскоклеточные карциномы головы и шеи) характерны нарушения межклеточной адгезии, где ключевым компонентом является E-кадгерин [63], экспрессия которого коррелирует с инвазивностью, метастазированием опухоли и неблагоприятным течением заболевания. Чем выше экспрессия, тем благоприятней прогноз [64]. Исследования, посвященные исследованию экспрессии E-кадгерина в УР, не проводились.

Активной областью исследования в онкоиммунологии является оценка роли интегринов, влияющих на взаимосвязь клеток с внеклеточной средой и контролирующих пролиферацию, миграцию, адгезию и выживание [65]. Проходят исследование этаразицумаб, циленгитид — МКАт, нацеленные на интегрин [66, 67].

В других исследованиях было показано значение *интегрин-ассоциированного белка CD47*, который является белком мембранного рецептора клеточной поверхности, обнаруженным на мно-

гих лейкоцитах, и экспрессируется не только на опухолях, но и на стволовых раковых клетках, что позволяет им выживать, а также приводит к поздним рецидивам [68]. В настоящее время проходит I фаза клинических испытаний с оценкой ингибирования CD47 у пациентов с УР [68].

Рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R) является поверхностным клеточным рецептором, экспрессируемым преимущественно на макрофагах и моноцитах [69]. При УР макрофаги существуют в континиуме от M1 (воспалительного) до M2 (протуморогенного) фенотипа. Проведенные исследования показали, что присутствие макрофагов M2 в строме УР связано с неэффективной иммунотерапией БЦЖ [69]. Лигирование CSF1 способствует перекошу макрофагов в фенотип M2, поэтому блокирование CSF1R или истощение клеток, экспрессирующих CSF1R, способствует развитию противоопухолевых макрофагов M1. Эффективность методики была показана в исследованиях на животных [69]. В настоящее время проводятся I и II фазы клинических испытаний ингибитора малых молекул CSF1R (PLX3397, плексикон) в сочетании с пембролизумабом у пациентов с прогрессирующими УР. Также были получены МКАт, нацеленные на CSF1R (FPA008, Five Prime Therapeutics, Emactuzumab, Hoffmann-La Roche).

При многих злокачественных опухолях активно исследуют пути активации гена интерферона (STING) и Toll-подобных рецепторов (TLR), оценивают роль индоламин 2,3-диоксигеназа 1 (IDO1) и гиперэкспрессии EGFR опухолевыми клетками [70]. Однако подобные исследования при УР пока не проводили.

Клеточная иммунотерапия

При лечении УР все большее внимание уделяется адаптивной иммунотерапии — методу, основанному на введении в организм пациента собственных клеток иммунной системы, активированных *in vitro*. Однако исследования по изучению влияния реинфузии аутологичных опухоль-специфических Т-лимфоцитов, выделен-

ных при УР из тканей сигнальных лимфоузлов, и интравезикальной инстилляцией активированными *in vitro* макрофагами (препарат ВЕХИДЕМ) на прогрессирование и рецидивирование опухоли показали неудовлетворительные результаты [44].

Технология CAR является разновидностью клеточной иммунотерапии рака [71—74]. CAR-T представляют собой Т-лимфоциты с химерными антигенными рецепторами (CAR — *Chimeric antigen receptor*), измененными *in vitro* для того, чтобы данные клетки могли распознавать (или представлять) мишени на поверхности опухолевых клеток и эффективно их разрушать, активируя противоопухолевый иммунный ответ. При применении CAR-T терапии велика вероятность полного уничтожения всех клеток, несущих опухолевый антиген, что может привести к излечению пациента, даже если другие виды лечения оказались бессильны. Такие лимфоциты могут длительно оставаться в крови и поддерживать терапевтический эффект. Однако существует высокая вероятность побочных эффектов, связанная с возможной атакой нормальных тканей организма активированной иммунной системой. Данная технология успешно применяется для борьбы с лейкозами, однако ее эффективность для солидных опухолей, к которым относится и УР, еще не доказана [71—74]

Противоопухолевые вакцины

Интересным и перспективным представляется применение различных противоопухолевых вакцин для лечения онкологических заболеваний, особенно у лиц с исчерпанными возможностями.

Цельноклеточные вакцины представляют собой опухолевые клетки, лишенные способности делиться. В экспериментах на лабораторных животных они вызывали хороший противоопухолевый иммунный ответ на мышинной модели при меланоме, однако результаты клинических испытаний не были столь успешными [22, 75].

Активно изучаются *пептидные вакцины* на основе синтетического пептида сурвивина; комплекса специфических опухолеассоцииро-

ванных пептидов, слитого белка NY-ESO-1 и CM-CSF с адьювантом в виде Б-НИТ. Использование персонализированной пептидной вакцины, состоящей из комбинации четырех пептидов, выбранных в соответствии с индивидуальным комплексом гистосовместимости, продемонстрировало двукратное повышение выживаемости пациентов с метастатическим УР [76, 77].

Примером *вакцины на основе опухолевых клеток* является вакцина Vesigenurtacel-L, для которой характерно одновременное представление ряда антигенов, связанных с опухолью. При создании данной вакцины была изменена клеточная линия аллогенного УР, в результате чего она приобрела способность секретировать белок шаперон эндоплазматического ретикулума (ER) gp96 (HSP90B1). В настоящее время проводятся I/II фазы клинических испытаний, в которых будет оценена выживаемость пациентов с МНФ УР, получавших Б-НИТ в комбинации с Vesigenurtacel-L (Heat Biologics, Inc.) На I фазе клинических испытаний оценивали безопасность применения вакцины, а во время II фазы планируют контролировать безрецидивную выживаемость, в течение 1 года определить сроки рецидивов и прогрессирование, изучить иммунологический ответ в периферической крови, провести анализ экспрессии антигенов в ткани [75, 78].

Аутологичные ДК вакцины могут инициировать и усиливать опухолевые антиген-специфические реакции путем активации, как Т-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) [79, 80]. Это направление противоопухолевой иммунотерапии активно изучается не только за рубежом, но в нашей стране для лиц с исчерпанными возможностями лечения (метастатические формы рака) [18, 19, 21]. К настоящему времени завершены многочисленные исследования и/или проходят II фазу клинических испытаний вакцины на основе аутологичных ДК при различных формах рака. Однако при УР вакцины на основе ДК еще не созданы, хотя исследования в этом направлении уже начались [6, 7, 13, 15, 16, 19, 20, 81, 82]. Нами проведена серия экспериментальных

исследований при УР, в результате которых установлены условия, необходимые для культивирования опухолевых клеток, определены генотипный полиморфизм опухолевых клеток при МИФ/МНФ УР и критерии отбора опухолевых клеток, несущих на своей поверхности максимальное количество опухолеассоциированных антигенов, что является важным условием при создании противоопухолевых вакцин [17, 83].

Ввиду восприимчивости злокачественных новообразований к иммунотерапии в последнее время в литературе появляются исследования, посвященные разработке *противоопухолевых вакцин*, в частности, *на основе раковотестикулярного антигена (NY-ESO-1); синтетического пептида (сурвивина) или его сочетания с ИНФ- α ; ДК с дополненной их блокадой В7-Н1(PD-L1) —* костимулирующей молекулы, а также их включению в протоколы лечения больных УР с оценкой клинической эффективности [84, 85]. Однако эти исследования носят единичный характер, находятся на стадии разработки и не имеют широкого клинического применения.

Наномедицина

Современные достижения в области нанотехнологий оказались мощным инструментом для разработки новых методов ХТ или иммунотерапии для УР. Так, известны работы [83], в которых наночастицы (НЧ) использовали для повышения терапевтической эффективности и снижения побочных эффектов ХТ путем нацеливания химиотерапевтических агентов на специфическую ткань и увеличения биодоступности. Для оптимизации лечения УР использовали полисахаридные НЧ, нагруженные митомицином С, и окруженные биоадгезивным полимерным Хитозаном, смешанным с полимолочной кислотой или с поли(ϵ -)капролактоном. Эти НЧ способствовали благоприятному профилю загрузки и высвобождению лекарств, наряду с улучшенной противоопухолевой эффективностью и клеточными взаимодействиями. Кроме того, показана способность НЧ усиливать местное

действие лекарств на стенку мочевого пузыря [86—88].

Проведенные исследования магнитных НЧ, конъюгированных с доксирубицином, показали повышение чувствительности УР к ХТ по сравнению с использованием только доксирубицина [89, 90].

НЧ, нагруженные молекулами с высокой мукоадгезивностью к уротелию, также применяли для оптимизации доставки молекул в ткань-мишень. Индуцированные НЧ способствовали увеличению цитотоксичности и специфичности доксирубицина для клеток МНФ УР [90, 91]. В других исследованиях была продемонстрирована возможность использования нанослоев цисплатина, что приводило к снижению токсичности и побочных эффектов [92].

Проведена I и II фазы клинических испытаний с использованием связанного с альбуминовыми НЧ паклитаксела, которые показали минимальную токсичность и системную абсорбцию во время внутривезикулярного введения при лечении МНФ УР [93]. Была продемонстрирована эффективность данной нанотерапии и для неоперабельного метастатического рака уретры [93].

Функционализация НЧ со специфическими МКАт является многообещающей стратегией для создания комплекса НЧ с МКАт, целенаправленной его доставки и поглощения опухолевыми клетками, что приведет к повышению эффективности лечения и снижению побочных эффектов [94].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, достижения молекулярной биологии, геномики, иммунологии и наномедицины дают новые идеи в области биологии злокачественных опухолей и очерчивает многочисленные потенциальные возможности для терапевтической ориентации. Недавние полногеномные профилирующие исследования выявили биомаркерные панели, которые могут предсказать прогноз и могут быть использованы для выявления пациентов, нуждающихся в более агрессивной

терапии. Сочетание традиционных методов лечения и новой целевой терапии с сопутствующей терапией представляет собой современную модель персонализированной терапии МИФ УР. Инновационные методы лечения УР с акцентом на специфическую иммунотерапию, включающую таргетную и цитокинотерапию, противоопухолевые вакцины, иммунные чек-пойнты и их ингибиторы, а также применение комбинированных и комплексных методов, являются перспективными в управлении неинвазивным и метастатическим УР. Наиболее оптимальным признан комбинированный подход, включающий в себя терапию блокаторами иммунных чек-пойнтов с одновременным действием на разные мишени. Исследования, направленные на создание противоопухолевых вакцин для пациентов с исчерпанными возможностями, позволяют добиться значительных результатов в лечении УР и улучшить качество жизни больного.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2017. V. 67. P. 7—30.
2. Сепиашвили Р.И. Физиология иммунной системы. М.: Медицина-Здоровье. 2015. 327 с.
3. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П., Славянская Т.А. Современная концепция иммунореабилитации // *Int. J. on Immunoreh.* 1997. № 6. С. 5.
4. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. Роль цитокинов в иммунопатологии // *Аллергология и иммунология*. 2004. Т. 5. № 1. С. 42.
5. Сепиашвили Р.И., Беляев А.М. Иммунотерапия рака: проблемы и перспективы // *Аллергология и иммунология*. 2015. Т. 16. № 4. С. 354—357.
6. Сальникова С.В., Славянская Т.А. и др. Инновационные технологии в лечении рака мочевого пузыря // *Аллергология и иммунология*. 2016. Т. 17. № 1. С. 21—26.
7. Сальникова С.В., Славянская Т.А. и др. Современные подходы и достижения в лечении рака мочевого пузыря // *Аллергология и иммунология*. 2016. Т. 17. № 1. С. 50—51.
8. Кудрявцева И.В., Славянская Т.А., Трунов А.Н., Трунова Л.А. Уровни аутоантител к ядерным ДНК, лактоферрина и некоторые иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом // *Бюлл. Сиб. отд. Российской академии мед. наук*. 1999. Т. 19. № 3—4. С. 66—68.
9. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И., Вишняков М.Н., Чихладзе М.В. Иммунологический мониторинг больных хроническим бронхитом в динамике восстановительной иммунореабилитации // *Int. J. on Immunoreh.* 1999. № 11. С. 70.
10. Славянская Т.А., Авдонкина Н.А., Сальникова С.В. Оптимизация условий получения жизнеспособной первичной культуры клеток уротелиальной карциномы // *Аллергология и иммунология*. 2016. Т. 17. № 3. С. 176—179.
11. Балдуева И.А., Новик А.В., Карицкий А.П., Кулева С.А., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Проценко С.А., Семенова А.И., Комаров Ю.И., Питиа Н.П., Славянская Т.А., Авдонкина Н.А., Сальникова С.В., Беляев А.М., Сепиашвили Р.И. Иммунотерапия рака: современные состояния проблемы // *Аллергология и иммунология*. 2015. Т. 16. № 4. С. 354.
12. Смирнова Т.А., Пономарева Е.П., Ханферян Р.А., Колесников В.В. Опыт применения ронколейкина при терапии язвенной болезни желудка, ассоциированной с *Helicobacter Pylori*, в амбулаторных условиях // *Терапевтический архив*. 2009. Т. 81. № 2. С. 30—35.
13. Славянская Т.А., Сальникова С.В. и др. Противоопухолевые вакцины: потенциальные мишени, современные разработки и перспективы использования // *Российский иммунологический журнал*. 2016. Т. 10 (19). № 2 (1). С. 498—500.
14. Славянская Т.А., Сальникова С.В., Сепиашвили Р.И. Хромосомные абберации и экспрессия опухолеассоциированных антигенов опухолевыми культурами рака мочевого пузыря при длительном культивировании // *Аллергология и иммунология*. 2016. Т. 17. № 4. С. 257—258.
15. Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A. Comparative characteristics of the level of expression of tumor-associated antigens in various forms of invasion of bladder cancer // *Int. Proc. Filodiritto "Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: Innovative Technologies"*. Ed. R. Sepiashvili. 2017. P. 273—279.
16. Slavyanskaya T., Salnikova S. Chromosome aberrations and the expression of tumor-associated antigens by tumor cultures of bladder cancer with long-term cultivation // *Int. Proc. Filodiritto "Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: Innovative Technologies"*. Ed. R. Sepiashvili. 2017. P. 265—272.
17. Slavyanskaya T., Avdonkina N., Salnikova S., Sepiashvili R. Cytogenetic analysis of tumor cultures for preparation of personified antitumor vaccines against bladder cancer // *Allergy*. 2017. August. 72 (Suppl.) S103. Ref. 0473: 329.
18. Slavyanskaya T., Salnikova S. Analysis of expression of cancer-testicular antigens on the tumor cell cultures of bladder cancer // *Int. Proc. Filodiritto "Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: Innovative Technologies"*. Ed. R. Sepiashvili. 2017. P. 257—264.

19. *Slavyanskaya T., Salnikova S., Sepiashvili R., et al.* Targeted therapy of patients with urothelial carcinoma // *Int. Proc. Filodiritto Allergy, Asthma & Immunophysiology: Innovative Technologies*. Ed. by R. Sepiashvili. 2016. P. 281—288.
20. *Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A., Ivanchenko L.P., Sepiashvili R.I.* The advantages of the combined modality therapy of muscular non-invasive bladder cancer // *Int. J. on Immunoreh.* 2016. Dec. V. 18. № 2. P. 129—130.
21. *Slavyanskaya T.A., Salnikova S.V., et al.* Targeted therapy of patients with urothelial carcinoma // *Int. J. Immunoreh.* 2016. V. 18. № 1. P. 55—56.
22. *Сальникова С.В., Славянская Т.А. и др.* Новые подходы и достижения в лечении рака мочевого пузыря // *Int. J. Immunoreh.* 2015. Т. 17. № 2. С. 87.
23. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ радиологии» Минздрава России. 2018. 236 с.
24. *Sjödahl G., Lövgren K., Lauss M., Patschan O., Gudjonsson S., Chebil G., Aine M., Eriksson P., M°ansson W., Lindgren D., Fernö M., Liedberg F., Höglund M.* Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma // *Am. J. Pathol.* 2013. V. 183. № 3. P. 681—91.
25. *Slavyanskaya T.A., Salnikova S.V., Sepiashvili R.I.* Chromosome aberrations and the expression of tumor-associated antigens by tumor cultures of bladder cancer with long-term cultivation // *Int. J. Immunoreh.* 2016. V. 18. № 2. P. 128—129.
26. *Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A.* Comparative characteristics of the level of expression of tumor-associated antigens in various forms of invasion of bladder cancer // *Int. J. Immunoreh.* 2016. V. 18 (2). P. 129.
27. *Собин Л.Х., Господарович М.К., Вуттекинд К.* TNM: классификация злокачественных опухолей. Пер. с англ. под ред. Н.Н. Блинова. СПб.: Эскулап. 6-е издание. 2003. 244 с.
28. *Sjödahl G., Lövgren K., Lauss M., Patschan O., Gudjonsson S., Chebil G., Aine M., Eriksson P., M°ansson W., Lindgren D., Fernö M., Liedberg F., Höglund M.* Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma // *Am. J. Pathol.* 2013. V. 183. № 3. P. 681—691.
29. *Choi W., Porten S., Kim S., Willis D., Plimack E.R., Hoffman-Censits J., Roth B., Cheng T., Tran M., Lee I.L., Melquist J., Bondaruk J., Majewski T., Zhang S., Pretzsch S., Baggerly K., Siefker-Radtke A., Czerniak B., Dinney C.P., McConkey D.J.* Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy // *Cancer Cell.* 2014. V. 25. № 2. P. 152—65.
30. *Kumari N., Dubey U.S., Agrawal U.* Evolution of Classification of Bladder (Urothelial) Cancer // *Bladder Cancer Classification*. NJIRM 2015. Vol. 6. № 6. Nov — Dec. P. 89—94.
31. *Скрябин Н.А., Кашееварова А.А., Денисов Е.В., Лебедев И.Н.* Методы исследования метилирования ДНК: возможности и перспективы использования в онкологии // *Сибирский онкологический журнал*. 2003. № 6. С. 65—69.
32. *Xylinas E., Cha E., Khani F., Kluth L., Rieken M., Volkmer B., Hautmann R., Küfer R., Chen Y., Zerbib M., Rubin M., Scherr D., Shariat S., Robinson B.* Association of oncofetal protein expression with clinical outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder // *J. Urol.* 2014. Mar. V. 191. № 3. P. 830—841.
33. *Hoadley K.A., Yau C., Wolf D.M., Cherniack A.D., Tamborero D., Ng S., Leiserson M.D., Niu B., McLellan M.D., Uzunangelov V., Zhang J., Kandoth C., Akbani R., Shen H., Omberg L., Chu A., Margolin A.A., Van't Veer L.J., Lopez-Bigas N., Laird P.W., Raphael B.J., Ding L., Robertson A.G., Byers L.A., Mills G.B., Weinstein J.N., Van Waes C., Chen Z., Collisson E.A.* Cancer Genome Atlas Research Network, Benz C.C., Perou C.M., Stuart J.M. Multiplatform analysis of 12 cancer types reveals molecular classification within and across tissues of origin // *Cell.* 2014. Aug 14. V. 158. № 4. P. 929—944.
34. *Weinstein JN, Akbani R, Broom BM, Wang W. et al.* Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma // *Cancer Genome Atlas Research Network*. *Nature*. 2014 Mar 20. V. 507. № 7492. P. 315—322.
35. *Santos C, Sanz-Pamplona R, Nadal E, Grasselli J, Pernas S, Dienstmann R, Moreno V, Tabernero J, Salazar R.* Intrinsic cancer subtypes-next steps into personalized medicine // *Cell Oncol (Dordr)*. 2015 Feb. V. 38. № 1. P. 3—16.
36. *Ryan M.J., Hoffman-Censits J., Gomella L.G.* Basic Concepts in Bladder Cancer Immunotherapy // *AJHO*. 2017. V. 13. № 9. P. 12—17.
37. *Gallyamov E., Sergeev V., Shirokorad V., Volodin D., Ledenev S., Popov I.S., Orlov T., Topuzov T., Meschan-kin A., Novikov A., Sanzharov A., Bolgov E., Mikhay-likov T.* Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy in technical aspects // *25-th World Congress on Video-urology & Advances in Clinical Urology*. 2014 June. Sofia. Bulgaria. Book of abstracts. P. 74.
38. *Ryan J.M., Hoffman-Censite J., Gomella L.G.* Basic concepts in immunotherapy for bladder cancer // *AJHO*. 2017. V. 13. № 9. P. 12—17.
39. *Киселев О.И., Бендзко П.Г., Школьникова Л.Л., Хансон К.П., Киселев В.И.* Вирусные и опухолевые антигены, их использование в конструировании противораковых вакцин // *Медицинский академический журнал*. 2002. Т. 2. № 1. С. 1933.

40. Sternberg C.N., Donat S.M., Bellmunt J., Millikan R.E., Stadler W., De Mulder P., Sherif A., von der Maase H., Tsukamoto T., Soloway M.S. Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer // *Urology*. 2007. Jan. V. 69. (1 Suppl). P. 62—79.
41. Askeland E.J. et al. Bladder Cancer Immunotherapy: BCG and Beyond // *Advances in Urology*. V. 2012. Article ID 181987.
42. Данильченко Д.И., Герхард С, Юнг К., Кёниг Ф., Вальдман А., Аль-Шукри С, Лёнинг Ш.А. Влияние активности опухолевого процесса на уровень матрикс-металлопротеиназ 2 и 9 в моче при раке мочевого пузыря // *Экспериментальная онкология*. 2002. Т. 24. № 3. С. 203—207.
43. Fuge O., Vasdev N., Allchorne P., Green J.S.A. Immunotherapy for bladder cancer // *Research and Reports in Urology*. 2015. № 7. P. 56.
44. Burger M., Thiounn N., Denzinger S., Kondas J., et al. The application of adjuvant autologous intravesical macrophage cell therapy vs. BCG in non-muscle invasive bladder cancer: a multicenter, randomized trial // *J. Transl Med*. 2010. Jun. V. 8. № 8. P. 54.
45. Lima L., Oliveira D., Tavares A., Amaro T., Cruz R., Oliveira M.J., et al. The predominance of M2-polarized macrophages in the stroma of low-hypoxic bladder tumors is associated with BCG immunotherapy failure // *Urol Oncol*. 2014. № 32. P. 449—57.
46. Hao M., Zheng O., Hou K., Wang J., Chen X., Lu X., Bo J, Xi C., Shen K., Wang J. Role of chemokine receptor CXCR7 in bladder cancer progression // *H Biochem Pharmacol*. 2012. Jul. 15; Epub 2012 Apr 13. *Biochem Pharmacol*. 2012 Jul doi: 10.1016/j.bcp.2012.04.007. Epub 2012 Apr 13.
47. LaRue H., Ayari C., Bergeron A., Fradet Y. Toll-like receptors in urothelial cells—targets for cancer immunotherapy // *Nat Rev Urol*. 2013. V. 10. № 9. P. 537—45.
48. Gong J., Chehrizi-Raffle A. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations // *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2018. № 6. P. 8.
49. O'Donnell P.H., Grivas P., Balar A.V., et al. First-line Pembrolizumab in cisplatin ineligible advanced urothelial cancer (KEYNOTE-052) // A multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017. V. 18. № 11. P. 1483—92.
50. Apolo A.B., Infante J.R., Balmanoukian A., Patel, et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study // *Journal of Clinical Oncology*. 2017. V. 35. P. 2117—24.
51. Powles T., O'Donnell P.H., Massard C., Arkenau, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Updated results from a phase 1/2 open-label study // *JAMA Oncology*. 2017. 3(9):e172411. doi: 10.1001/jamaoncol.2017. 2411.
52. Dong H., Markovic S.N. The basics of cancer immunotherapy // Springer Nature. 2018. 160 p.
53. Sharma P., Retz M., Seifker-Radtke A., et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (Check-Mate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. 2017. V. 18. № 3. P. 312—22.
54. Kavecansky J., Pavlick A.C. Beyond Checkpoint Inhibitors: The Next Generation of Immunotherapy in Oncology // *AJHO*. 2017. V. 13. № 2. P. 9—20.
55. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma // *N Engl J Med*. 2015. № 373. P. 23—34.
56. Postow M.A., Chesney J., Pavlick A.C., Robert C., Grossmann K., McDermott D., et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in untreated melanoma // *N Engl J Med*. 2015. № 372. P. 2006—2017.
57. Wu P., Wu D., Li L., Chai Y., Huang J. PD-L1 and Survival in Solid Tumors: A Meta-Analysis // *Soutto M. ed. PLoS ONE*. 2015. 10(6): e0131403.
58. Sturgill E.R., Redmond W.L. TNFR Agonists: A Review of Current Biologics Targeting OX40, 4-1BB, CD27, and GITR // *AJHO*. 2017. V. 13. № 11. P. 4—15.
59. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma // *N Engl J Med*. 2017. V. 376. № 11. P. 1015—26.
60. Diesendruck Y., Benhar I. Novel immune check point inhibiting antibodies in cancer therapy—opportunities and challenges // *Drug Resist. Updat*. 2017. № 30. P. 39—47.
61. Camisaschi C., Vallacchi V., Vergani E. et al. Targeting immune regulatory networks to counteract immune suppression in cancer // *Vaccines (Basel)*. 2016. V. 4. № 4. P. 38.
62. Dominguez G., Condamine T.C., Mony S. et al. Selective targeting of myeloid-derived suppressor cells in cancer patients using DS-8273a, an agonistic TRAIL-R2 antibody // *Clin. Cancer Res*. 2017. V. 23. № 12. P. 2942—2950.
63. Ling Z.Q., Li P., Ge M.H. et al. Hypermethylation-modulated downregulation of CDH1 expression contributes to the progression of esophageal cancer // *Int. J. Mol. Med*. 2011. № 27. P. 625—635.
64. Глушанкова Н.А., Житняк И.Ю., Айолло Д.В., Рубцова С.Н. Роль Е-кадгерина в неопластической эволюции эпителиальных клеток. // *Успехи молекулярной онкологии*. 2014. № 1. С. 12—17.

65. *Ata R., Antonescu C.N.* Integrins and cell metabolism: an intimate relationship impacting cancer // *Int J Mol Sci*. 2017 Jan; 18(1): 189.
66. *Hadley G.A., Higgins J.M.* Integrin $\alpha\beta 7$: molecular features and functional significance in the immune system // *Adv Exp Med Biol*. 2014. 819. 97—110.
67. *Takimoto C.* Forty Seven, Inc. Trial of Hu5F9-G4 in combination with cetuximab in patients with solid tumors and advanced colorectal cancer (NCT02953782) // *BioPortfolio*: 2016-11-04T08: 38: 21-0400.
68. *Hersey P., Sosman J., O'Day S. et al.* Etaracizumab Melanoma Study Group. A randomized phase 2 study of etaracizumab, a monoclonal antibody against integrin $\alpha(v)\beta(3)$, + or – dacarbazine in patients with stage IV metastatic melanoma // *Cancer*. 2010. V.116. № 6. P. 1526—34.
69. *Stanley E.R., Chitu V.* CSF-1 receptor signaling in myeloid cells // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014. V. 6. P. 1—21.
70. *Tesaro A.* Phase I study of TSR-022, an anti-TIM-3 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors (NCT02817633) // *BioPortfolio*: 2016-06-29T20:53:21-0400.
71. *Haji-Fatahaliha M., Hosseini M., Akbarian A., Sadreddini S., Jadidi-Niaragh F., Yousefi M.* CAR-modified T-cell therapy for cancer: an updated review // *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2015. P. 1—11.
72. *Rosenberg S.A., Restifo N.P.* Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer // *Science (New York, N.Y.)*. 2015. V. 348. № 6230. P. 62—68.
73. *Kochenderfer J.N., Dudley M.E., Kassim S.H., Somerville R.P., et al.* Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015. V. 33. № 6. P. 540—49.
74. *Dai H., Wang Y., Lu X., Han W.* Chimeric Antigen Receptors Modified T-Cells for Cancer Therapy // *Journal of the National Cancer Institute*. 2016. V. 108. № 7. djv439.
75. *Melero I., Gaudernack G., Gerritsen W., Huber C., Parmiani G., Scholl S. et al.* Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials // *Nat Rev Clin Oncol*. 2014. № 11. P. 509—24.
76. *Eriksson E., Milenova I., Wenthe J. et al.* Shaping the tumor stroma and sparking immune activation by CD40 and 4-1BB signaling induced by an armed oncolytic virus // *Clin Cancer Res*. 2017. V. 23. № 19. P. 5846—57.
77. *Matsumoto K., Noguchi M., Satoh T. et al.* A phase I study of personalized peptide vaccination for advanced urothelial carcinoma patients who failed treatment with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin // *BJU Int.*, 2017. P. 1464—70.
78. *Keehn A., Gartrell B., Schoenberg M.P.* Vesigenurtacel-L (HS-410) in the management of high-grade non-muscle invasive bladder cancer // *Future Oncology*. 2016. V. 12. № 23. P. 2673—82.
79. *Lesterhuis W.J., Schreiber G., Scharenborg N.M. et al.* Wild-type and modified gp100 peptide-pulsed dendritic cell vaccination of advanced melanoma patients can lead to long-term clinical responses independent of the peptide used // *Cancer Immunol Immunother*. 2011. V. 60. № 2. P. 249—60.
80. *Lowenfeld L., Mick R., Datta J., et al.* Dendritic cell vaccination enhances immune responses and induces regression of HER2pos DCIS independent of route: results of randomized selection design trial // *Clin Cancer Res*. 2016. PMID: 27965306 [PubMed — as supplied by publisher].
81. *Segal N.H., Logan T.F., Hodi F.S. et al.* Results from an integrated safety analysis of urelumab, an agonist anti-CD137 monoclonal antibody // *Clin Cancer Res*. 2017. V. 23. № 8. P. 1929—1936.
82. *Славянская Т.А., Сальникова С.В. и др.* Целенаправленная терапия больных с уротелиальной карциномой // *Аллергология и иммунология*. 2016. Т. 17. № 2. С. 153.
83. *Gasser O., Sharples K.J., Barrow C., Williams G.M., Bauer E., Wood C.E., et al.* A phase I vaccination study with dendritic cells loaded with NY-ESO-1 and α -galactosylceramide: induction of polyfunctional T cells in high-risk melanoma patients // *Cancer Immunol Immunother*. 2018. Feb; V. 67. № 2. P. 285—98.
84. *Чкадуа Г.З., Заботина Т.Н., Буркова А.А., Тамаева З.Э., Огородникова Е.В., Жордания К.И.* Адаптирование методики культивирования дендритных клеток человека из моноцитов периферической крови для клинического применения // *Российский биотерапевтический журнал*. 2002. № 3. С. 56—62.
85. *Sasada T., Suekane S.* Variation of tumor-infiltrating lymphocytes in human cancers: controversy on clinical significance // *Immunotherapy*. 2011. V. 3. № 10. P. 1235—51.
86. *Erdogar N., Iskit A.B., Eroglu H., Sargon M.F., Mungan N.A., Bilensoy E.* Cationic core-shell nanoparticles for intravesical chemotherapy in tumor-induced rat model: Safety and efficacy // *Int. J. Pharm*. 2014. № 471. P. 1—9.
87. *Erdogar N., Iskit A.B., Mungan N.A., Bilensoy E.* Prolonged retention and in vivo evaluation of cationic nanoparticles loaded with Mitomycin C designed for intravesical chemotherapy of bladder tumours // *J. Microencapsul*. 2012. № 29. P. 576—82.
88. *Nowicka A.M., Kowalczyk A., Jarzebinska A., Donten M., Krynski P., Stojek Z. et al.* Progress in targeting tumor cells by using drug-magnetic nanoparticles conjugate // *Biomacromolecules*. 2013. № 14. P. 828—33.

89. Wei Y., Gao L., Wang L., Shi L., Wei E., Zhou B. et al. Polydopamine and peptide decorated doxorubicin-loaded mesoporous silica nanoparticles as a targeted drug delivery system for bladder cancer therapy // *Drug Deliv.* 2017. № 24. P. 681—91.
90. Zhang Q., Neoh K.G., Xu L., Lu S., Kang E.T., Mahendran R. et al. Functionalized mesoporous silica nanoparticles with mucoadhesive and sustained drug release properties for potential bladder cancer therapy // *Langmuir.* 2014. № 30. P. 6151—61.
91. Sudha T., Bharali D.J., Yalcin M., Darwish N.H., Coskun M.D., Keating K. A., et al. Targeted delivery of cisplatin to tumor xenografts via the nanoparticle component of nano-diamino-tetrac // *Nanomedicine (Lond).* 2017 Feb;12(3):195—205.
92. McKiernan J.M., Barlow L.J., Laudano M.A., Mann M.J., Petrylak D.P., Benson M.C. A phase I trial of intravesical nanoparticle albumin-bound paclitaxel in the treatment of bacillus Calmette-Guérin refractory nonmuscle invasive bladder cancer // *J. Urol.* 2011. № 186. P. 448—51.
93. Eloy J.O., Petrilli R., Trevizan L.N.F., Chorilli M. Immunoliposomes: a review on functionalization strategies and targets for drug delivery // *Colloids Surf. B Biointerfaces* 2017. № 159. P. 454—67.
94. Bilensoy E., Sarisozen C., Esendagli G., Dogan A.L., Aktaş Y., Sen M., et al. Intravesical cationic nanoparticles of chitosan and polycaprolactone for the delivery of Mitomycin C to bladder tumors // *Int. J. Pharm.* 2009. № 371. P. 170—76.

Поступила 12.10.2018

Принята 22.11.2018

UDC: 616.62-006, 616-006.699, 616.62-089, 615.371

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-4-365-386

A MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF TREATMENT OF UROTHELIAL CANCER

S.V. Salnikova^{1,2}, T.A. Slavyanskaya^{1,2}

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²Institute of Immunophysiology, Moscow, Russia

Abstract. Urothelial cancer (UC) is one of the leading onco-urological diseases. The lack of clinical manifestations of the disease at earlier stages does not allow assigning an adequate therapy in good time. Currently they extensively use conventional methods of treatment, which are constantly improving. Nevertheless, such methods are not always sufficiently effective: they neither always avert recurring, nor ensure sufficient remission and longevity of a patient. Identification of new trends in the early diagnostics of not only cancers but also pre-cancers plays an important role in forming conceptually new approaches to medical treatments. Molecular genetic features of UC have shown a significant chromosomal mutational variability, the dependence of genetic variations on the tumor invasion level, as well as its high level of immunizing power. Successes achieved in understanding the processes taking place not only in the tumor microenvironment but also in tumors have enabled creating fundamentally new anticancer drugs and achieving a significant progress in treating UC. This article presents a new classification of UCs based on immune histochemical data and molecular genetic characteristics of tumors, presents a cluster analysis of various types of UCs, recites present-day data on the disease incidence, analyses up-to-date conventional and innovative methods of UC treatment including non-specific and specific immunotherapy, describes the underlying mechanisms preventing tumors to evade immune surveillance, shows the role of immune checkpoints and their inhibitors, target and cytokine therapies, tumor vaccines, cell-based therapies, combined and integral methods of noninvasive and metastatic UC, as well as describes the results of clinical trials when using various methods of tumor treatments.

Key words: urothelial cancer, conventional treatments, nonspecific immunotherapy, cytokine therapy, targeted therapy, monoclonal antibodies, immune check-points, tumor vaccines, gene therapy, prognostication, survivability

Corresponding author: Salnikova S.V., PhD, Associate Professor Department of Immunology & Allergology, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia 8/2, Miklukho-Maklaya Street, 117198, Moscow, Russia, E-mail: drsalnikova@mail.ru

REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2017. V. 67. P. 7—30.
2. Sepiashvili R.I. Physiology of the Immune System. Moscow: Medicine-Health. 2015. 327 p. (translation)
3. Sepiashvili R.I., Balmasova I.P., Slavyanskaya T.A. Current Concept of Immune Rehabilitation. *Int. J. on Immunoreh.* 1997. No 6. P. 5. (translation)
4. Slavyanskaya T.A., Sepiashvili R.I. The Role of Cytokines in Immunopathology. *Allergology & Immunology.* 2004. V. 5. No 1. P. 42. (translation)
5. Sepiashvili R.I., Belyayev A.M. Cancer Immunotherapy: Challenges and Opportunities. *Allergology & Immunology.* 2015. V. 16. No 4. P. 354—357. (translation)
6. Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A. et al. Innovations and Technologies in Bladder Cancer Therapies. *Allergology & Immunology.* 2016. V. 17. No 1. P. 21—26. (translation)
7. Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A. et al. Current Approaches and Achievements in Treatment of Bladder Cancers. *Allergology & Immunology.* 2016. V. 17. No 1. P. 50—51. (translation)
8. Kudryavtseva I.V., Slavyanskaya T.A., Trunov A.N., Trunova L.A. Levels of Autoantibodies Targeting Nuclear DNA, Lactoferrin and Some Immunological Indicators in Rheumatoid Arthritis Patients. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.* 1999. V. 19. No 3—4. p. 66—68. (translation)
9. Slavyanskaya T.A., Sepiashvili R.I., Vishnyakov M.N., Chikhladze M.V. Immune Monitoring of Chronic Bronchitis Patients in the Course of Rehabilitation. *Int. J. on Immunoreh.* 1999. No 11. P. 70. (translation)
10. Slavyanskaya T.A., Avdonkina N.A., Salnikova S.V. Optimization of Conditions for Obtaining Teleorganic Primary Culture of Urothelial Carcinoma Cells. *Allergology & Immunology.* 2016. V. 17. No 3. P. 176—179. (translation)
11. Balduyeva I.A., Novik A.V., Karitsky A.P., Kulyova S.A., Nekhayeva T.L., Danilova A.B., Protsenko S.A., Semyonova A.I., Komarov Y.I., Pipia N.P., Slavyanskaya T.A., Avdonkina N.A., Salnikova S.V., Belyayev A.M., Sepiashvili R.I. Cancer Immunotherapy: Current Status of the Problem. *Allergology & Immunology.* 2015. V. 16. No 4. P. 354. (translation)
12. Smirnova T.A., Ponomaryova Y.P., Khanferyan R.A., Kolesnikov V.V. Experience in Application of Roncoleukinum When Treating Helicobacter Pylori Associated Gastric Ulcers in the Outpatient Setting. *Therapeutic Archive.* 2009. V. 81. No 2. p. 30—35. (translation)
13. Slavyanskaya T.A., Salnikova S.V. et al. Tumour Vaccines: Potential Targets, Current Developments and Prospects of Using. *Russian Journal of Immunology.* 2016. V. 10 (19). No 2 (1). P. 498—500. (translation)
14. Slavyanskaya T.A., Salnikova S.V., Sepiashvili R.I. Chromosome aberrations and the expression of tumor-associated antigens by tumor cultures of bladder cancer with long-term cultivation. *Allergology & Immunology.* 2016. V. 17. No 4. P. 257—258. (translation)
15. Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A. Comparative characteristics of the level of expression of tumor-associated antigens in various forms of invasion of bladder cancer. *Int. Proc. Filodiritto "Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: Innovative Technologies"*. Ed. R. Sepiashvili. 2017. P. 273—279.
16. Slavyanskaya T., Salnikova S. Chromosome aberrations and the expression of tumor-associated antigens by tumor cultures of bladder cancer with long-term cultivation. *Int. Proc. Filodiritto "Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: Innovative Technologies"*. Ed. R. Sepiashvili. 2017. P. 265—272.
17. Slavyanskaya T., Avdonkina N., Salnikova S., Sepiashvili R. Cytogenetic analysis of tumor cultures for preparation of personified antitumor vaccines against bladder cancer. *Allergy.* 2017. August. 72 (Suppl.) S103. Ref. 0473: 329.
18. Slavyanskaya T., Salnikova S. Analysis of expression of cancer-testicular antigens on the tumor cell cultures of bladder cancer. *Int. Proc. Filodiritto "Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: Innovative Technologies"*. Ed. R. Sepiashvili. 2017. P. 257—264.
19. Slavyanskaya T., Salnikova S., Sepiashvili R., et al. Targeted therapy of patients with urothelial carcinoma. *Int. Proc. Filodiritto Allergy, Asthma & Immunophysiology: Innovative Technologies.* Ed. By R. Sepiashvili. 2016. P. 281—288.
20. Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A., Ivanchenko L.P., Sepiashvili R.I. The advantages of the combined modality therapy of muscular non-invasive bladder cancer. *Int. J. on Immunoreh.* 2016. Dec. V. 18. № 2. P. 129—130.
21. Slavyanskaya T.A., Salnikova S.V., et al. Targeted therapy of patients with urothelial carcinoma. *Int. J. Immunoreh.* 2016. V. 18. № 1. P. 55—56.
22. Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A. et al. New Approaches in Bladder Cancer Treatment. *Int. J. Immunoreh.* 2015. V. 17. No 2. P. 87. (translation)
23. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Status of Cancer Care Facilities in Russia in 2017. Moscow: Moscow P.A. Herten Scientific and Research Oncological Institute, Branch of 'National Medical Radiological Research Centre' Federal State-Budgeted Hospital, Russian Ministry of Health. 2018. 236 p. (translation)
24. Sjö Dahl G., Lövgren K., Lauss M., Patschan O., Gudjonsson S., Chebil G., Aine M., Eriksson P., Månsson W., Lindgren D., Fernö M., Liedberg F., Höglund M. Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma. *Am. J. Pathol.* 2013. V. 183. № 3. P. 681—91.

25. Slavyanskaya T.A., Salnikova S.V., Sepiashvili R.I. Chromosome aberrations and the expression of tumor-associated antigens by tumor cultures of bladder cancer with long-term cultivation. *Int. J. Immunoreh.* 2016. V. 18. № 2. P. 128—129.
26. Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A. Comparative characteristics of the level of expression of tumor-associated antigens in various forms of invasion of bladder cancer. *Int. J. Immunoreh.* 2016. V. 18 (2). P. 129. (translation)
27. Sobin L.K., Gospodarovich M.K., Vittekind K. TNM: Classification of Malignant Tumours. Translated from English under the editorship of N.N. Blinov. SPb., Aesculapius. 6th edition. 2003. 244 p.
28. Sjö Dahl G., Lövgren K., Lauss M., Patschan O., Gudjonsson S., Chebil G., Aine M., Eriksson P., Månsson W., Lindgren D., Fernö M., Liedberg F., Höglund M. Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma. *Am. J. Pathol* 2013. V. 183. № 3. P. 681—691.
29. Choi W., Porten S., Kim S., Willis D., Plimack E.R., Hoffman-Censits J., Roth B., Cheng T., Tran M., Lee I.L., Melquist J., Bondaruk J., Majewski T., Zhang S., Pretzsch S., Baggerly K., Siefker-Radtke A., Czerniak B., Dinney C.P., McConkey D.J. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell*. 2014. V. 25. № 2. P. 152—65.
30. Kumari N., Dubey U.S., Agrawal U. Evolution of Classification of Bladder (Urothelial) Cancer. *Bladder Cancer Classification. NJIRM* 2015; Vol. 6 № 6. Nov — Dec. P. 89—94.
31. Skryabin N.A., Kashevarova A.A., Denisov Y.V., Lebedev I.N. DNA Methylation Research Methods: Opportunities for Using in Oncology. *Siberian Journal of Oncology*. 2003. No 6. P. 65—69. (translation)
32. Xylinas E., Cha E., Khani F., Kluth L., Rieken M., Volkmer B., Hautmann R., Küfer R., Chen Y., Zerbib M., Rubin M., Scherr D., Shariat S., Robinson B.. Association of oncofetal protein expression with clinical outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 2014. Mar. V. 191. № 3. P. 830—841.
33. Hoadley K.A., Yau C., Wolf D.M., Cherniack A.D., Tamborero D., Ng S., Leiserson M.D., Niu B., McLellan M.D., Uzunangelov V., Zhang J., Kandoth C., Akbani R., Shen H., Omberg L., Chu A., Margolin A.A., Van't Veer L.J., Lopez-Bigas N., Laird P.W., Raphael B.J., Ding L., Robertson A.G., Byers L.A., Mills G.B., Weinstein J.N., Van Waes C., Chen Z., Collisson E.A. Cancer Genome Atlas Research Network, Benz C.C., Perou C.M., Stuart J.M. Multiplatform analysis of 12 cancer types reveals molecular classification within and across tissues of origin. *Cell*. 2014. Aug 14. V. 158. № 4. P. 929—944.
34. Weinstein JN, Akbani R, Broom BM, Wang W. et al. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Cancer Genome Atlas Research Network. Nature*. 2014 Mar 20. V 507. № 7492. P. 315—322.
35. Santos C, Sanz-Pamplona R, Nadal E, Grasselli J, Pernas S, Dienstmann R, Moreno V, Tabernero J, Salazar R. Intrinsic cancer subtypes-next steps into personalized medicine. *Cell Oncol (Dordr)*. 2015 Feb. V. 38. № 1. P. 3—16.
36. Ryan M.J., Hoffman-Censits J., Gomella L.G. Basic Concepts in Bladder Cancer Immunotherapy. *AJHO*. 2017. V. 13. № 9. P. 12—17.
37. Gallyamov E., Sergeev V., Shirokorad V., Volodin D., Ledenev S., Popov I.S., Orlov T., Topuzov T., Meschanin A., Novikov A., Sanzharov A., Bolgov E., Mikhaylikov T. Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy in technical aspects. *25-th World Congress on Video-urology & Advances in Clinical Urology*. 2014 June. Sofia. Bulgaria. Book of abstracts. P. 74.
38. Ryan J.M., Hoffman-Censite J., Gomella L.G. Basic concepts in immunotherapy for bladder cancer. *AJHO*. 2017. V. 13. № 9. P.12—17.
39. Kiselyov O.I., Bendzko P.G., Shkolnikova L.L., Khanson K.P., Kiselyov V.I. Virus and Tumour Antigens, Their Use in Cancer Vaccine Construction. *Academic Medical Journal*. 2002. V. 2. No 1. P. 1933. (translation)
40. Sternberg C.N., Donat S.M., Bellmunt J., Millikan R.E., Stadler W., De Mulder P., Sherif A., von der Maase H., Tsukamoto T., Soloway M.S. Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer. *Urology*. 2007. Jan. V. 69. (1 Suppl). P. 62—79.
41. Askeland E.J. et al. Bladder Cancer Immunotherapy: BCG and Beyond. *Advances in Urology*, V. 2012. Article ID 181987
42. Danilchenko D.I., Gerhard S, Jung K., König F., Waldman A., Al-Shukri S., Löning S.A. Effect of Neoplastic Process Activity on the Level of Matrix-Metalloproteinases 2 and 9 in Urine at Bladder Cancer. *Experimental Oncology*. 2002. V. 24. No 3. P. 203—207. (translation)
43. Fuge O., Vasdev N., Allchorne P., Green J.S.A. Immunotherapy for bladder cancer. *Research and Reports in Urology*. 2015. № 7. P. 56.
44. Burger M., Thiounn N., Denzinger S., Kondas J., et al., The application of adjuvant autologous intravesical macrophage cell therapy vs. BCG in non-muscle invasive bladder cancer: a multicenter, randomized trial. *J. Transl Med*. 2010. Jun. V. 8. № 8. P. 54.
45. Lima L., Oliveira D., Tavares A., Amaro T., Cruz R., Oliveira M.J., et al. The predominance of M2-polarized macrophages in the stroma of low-hypoxic bladder tumors is associated with BCG immunotherapy failure. *Urol Oncol*. 2014. № 32. P. 449—57.

46. Hao M., Zheng O., Нои K., Wang J., Chen X., Lu X., Bo J, Xi C., Shen K., Wang J. Role of chemokine receptor CXCR7 in bladder cancer progression. *H Biochem Pharmacol*. 2012. Jul. 15; Epub 2012 Apr 13. *Biochem Pharmacol*. 2012 Jul doi: 10.1016/j.bcp.2012.04.007. Epub 2012 Apr 13.
47. LaRue H., Ayari C., Bergeron A., Fradet Y. Toll-like receptors in urothelial cells—targets for cancer immunotherapy. *Nat Rev Urol*. 2013. V. 10. № 9. P. 537—45.
48. Gong J., Chehraz-Raffle A. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2018. № 6. P. 8.
49. O'Donnell, P. H., Grivas, P., Balar, A. V., et al. First-line Pembrolizumab in cisplatin ineligible advanced urothelial cancer (KEYNOTE-052). *A multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol*. 2017. V. 18. № 11. P. 1483—1492.
50. Apolo, A. B., Infante, J. R., Balmanoukian, A., Patel, et al., Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. V. 35. P. 2117—2124.
51. Powles, T., O'Donnell, P. H., Massard, C., Arkenau, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncology*. 2017. 3(9):e172411. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2411.
52. Dong H., Markovic S.N. The basics of cancer immunotherapy. *Springer Nature*. 2018. 160 p.
53. Sharma P., Retz M., Seifker-Radtke A., et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (Check-Mate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017. V. 18. № 3. P.312—22.
54. Kavecansky J., Pavlick A.C. Beyond Checkpoint Inhibitors: The Next Generation of Immunotherapy in Oncology. *AJHO*. 2017. V. 13. № 2. P. 9—20.
55. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015. № 373. P. 23—34.
56. Postow M.A., Chesney J., Pavlick A.C., Robert C., Grossmann K., McDermott D., et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015. № 372. P. 2006—17.
57. Wu P., Wu D., Li L., Chai Y., Huang J. PD-L1 and Survival in Solid Tumors: A Meta-Analysis. *Soutto M. ed. PLoS ONE*. 2015. 10(6): e0131403.
58. Sturgill E.R., Redmond W.L. TNFR Agonists: A Review of Current Biologics Targeting OX40, 4-1BB, CD27, and GITR. *AJHO*. 2017. V. 13. № 11. P. 4—15.
59. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017. V. 376. № 11. P. 1015—26.
60. Diesendruck Y., Benhar I. Novel immune check point inhibiting antibodies in cancer therapy—opportunities and challenges. *Drug Resist. Updat*. 2017. № 30. P. 39—47.
61. Camisaschi C., Vallacchi V., Vergani E. et al. Targeting immune regulatory networks to counteract immune suppression in cancer. *Vaccines (Basel)*. 2016. V. 4. № 4. P. 38.
62. Dominguez G., Condamine T.C., Mony S. et al. Selective targeting of myeloid-derived suppressor cells in cancer patients using DS-8273a, an agonistic TRAIL-R2 antibody. *Clin. Cancer Res*. 2017. V. 23. № 12. P. 2942—50.
63. Ling Z.Q., Li P., Ge M.H. et al. Hypermethylation-modulated downregulation of CDH1 expression contributes to the progression of esophageal cancer. *Int. J. Mol. Med*. 2011. № 27. P. 625—35.
64. Glushankova N.A., Zhitnyak I.Y., Ayollo D.V., Rubtsova S.N.. The Role of E-Cadherin in Neoplastic Evolution of Epithelial Cells. *Successes of Molecular Oncology*. 2014. No 1. P. 12—17. (translation)
65. Ata R., Antonescu C.N. Integrins and cell metabolism: an intimate relationship impacting cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan; 18(1): 189.
66. Hadley G.A, Higgins J.M. Integrin $\alpha E\beta 7$: molecular features and functional significance in the immune system. *Adv Exp Med Biol*. 2014. 819. P. 97—110.
67. Takimoto C. Forty Seven, Inc. Trial of Hu5F9-G4 in combination with cetuximab in patients with solid tumors and advanced colorectal cancer (NCT02953782). *BioPortfolio*: 2016-11-04T08: 38: 21-0400.
68. Hersey P., Sosman J., O'Day S. et al. Etaracizumab Melanoma Study Group. A randomized phase 2 study of etaracizumab, a monoclonal antibody against integrin $\alpha(v)\beta(3)$, + or – dacarbazine in patients with stage IV metastatic melanoma. *Cancer*. 2010. V. 116. № 6. P. 1526—34.
69. Stanley E.R., Chitu V. CSF-1 receptor signaling in myeloid cells. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014. V. 6. P. 1—21.
70. Tesaro A. Phase I study of TSR-022, an anti-TIM-3 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors (NCT02817633). *BioPortfolio*: 2016-06-29T20:53:21-0400.
71. Haji-Fatahaliha M., Hosseini M., Akbarian A., Sadreddini S., Jadidi-Niaragh F., Yousefi M. CAR-modified T-cell therapy for cancer: an updated review. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2015. P. 1—11.
72. Rosenberg S.A., Restifo N.P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science (New York, N.Y.)*. 2015. V. 348. № 6230. P. 62—68.
73. Kochenderfer J.N., Dudley M.E., Kassim S.H., Somerville R.P., et al., Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing

- an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015. V. 33. № 6. P. 540—49.
74. Dai H., Wang Y., Lu X., Han W. Chimeric Antigen Receptors Modified T-Cells for Cancer Therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016. V. 108. № 7. djv439.
 75. Melero I., Gaudernack G., Gerritsen W., Huber C., Parmiani G., Scholl S. et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014. № 11. P. 509—24.
 76. Eriksson E., Milenova I., Wenthe J. et al. Shaping the tumor stroma and sparking immune activation by CD40 and 4-1BB signaling induced by an armed oncolytic virus. *Clin Cancer Res*. 2017. V. 23. № 19. P. 5846—57.
 77. Matsumoto K., Noguchi M., Satoh T. et al. A phase I study of personalized peptide vaccination for advanced urothelial carcinoma patients who failed treatment with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin. *BJU Int.*, 2017. P. 1464—70.
 78. Keehn A., Gartrell B., Schoenberg M.P. Vesigenurtacel-L (HS-410) in the management of high-grade nonmuscle invasive bladder cancer. *Future Oncology*. 2016. V. 12. № 23. P. 2673—82.
 79. Lesterhuis W.J., Schreibelt G., Scharenborg N.M. et al. Wild-type and modified gp100 peptide-pulsed dendritic cell vaccination of advanced melanoma patients can lead to long-term clinical responses independent of the peptide used. *Cancer Immunol Immunother*. 2011. V. 60. № 2. P. 249—60.
 80. Lowenfeld L., Mick R., Datta J., et al. Dendritic cell vaccination enhances immune responses and induces regression of HER2pos DCIS independent of route: results of randomized selection design trial. *Clin Cancer Res*. 2016. PMID: 27965306 [PubMed — as supplied by publisher].
 81. Segal N.H., Logan T.F., Hodi F.S. et al. Results from an integrated safety analysis of urelumab, an agonist anti-CD137 monoclonal antibody. *Clin Cancer Res*. 2017. V. 23. № 8. P. 1929—36.
 82. Slavyanskaya T.A., Salnikova S.V. et al. Target Therapy of Urothelial Carcinoma Patients. *Allergology & Immunology*. 2016. V. 17. No 2. P. 153. (translation)
 83. Gasser O., Sharples K.J., Barrow C., Williams G.M., Bauer E., Wood C.E., et al. A phase I vaccination study with dendritic cells loaded with NY-ESO-1 and α -galactosylceramide: induction of polyfunctional T cells in high-risk melanoma patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2018. Feb; V. 67. № 2. P. 285—98.
 84. Chkadua G.Z., Zabolina T.N., Burkova A.A., Tamaeva Z.E., Ogorodnikova Y.V., Zhordania K.I. Adaptation of Methods of Human Dendrite Cell Cultivation From Peripheral Blood Monocytes for Clinical Administration. *Russian Journal of Biotherapeutics*. 2002. No 3. P. 56—62. (translation)
 85. Sasada T., Suekane S. Variation of tumor-infiltrating lymphocytes in human cancers: controversy on clinical significance. *Immunotherapy*. 2011. V. 3. № 10. P. 1235—51.
 86. Erdogar N., Iskit A.B., Eroglu H., Sargon M.F., Mungan N.A., Bilensoy E. Cationic core-shell nanoparticles for intravesical chemotherapy in tumor-induced rat model: Safety and efficacy. *Int. J. Pharm*. 2014. № 471. P. 1—9.
 87. Erdogar N., Iskit A.B., Mungan N.A., Bilensoy E. Prolonged retention and in vivo evaluation of cationic nanoparticles loaded with Mitomycin C designed for intravesical chemotherapy of bladder tumours. *J. Microencapsul*. 2012. № 29. P. 576—82.
 88. Nowicka A.M., Kowalczyk A., Jarzebinska A., Donten M., Krysinski P., Stojek Z. et al. Progress in targeting tumor cells by using drug-magnetic nanoparticles conjugate. *Biomacromolecules* 2013. № 14. P. 828—33.
 89. Wei Y., Gao L., Wang L., Shi L., Wei E., Zhou B. et al. Polydopamine and peptide decorated doxorubicin-loaded mesoporous silica nanoparticles as a targeted drug delivery system for bladder cancer therapy. *Drug Deliv*. 2017. № 24. P. 681—91.
 90. Zhang Q., Neoh K. G., Xu L., Lu S., Kang E. T., Mahendran R. et al. Functionalized mesoporous silica nanoparticles with mucoadhesive and sustained drug release properties for potential bladder cancer therapy. *Langmuir*. 2014. № 30. P. 6151—61.
 91. Sudha T., Bharali D.J., Yalcin M., Darwish N.H., Coskun M.D., Keating K.A., et al. Targeted delivery of cisplatin to tumor xenografts via the nanoparticle component of nano-diamino-tetrac. *Nanomedicine (Lond)*. 2017 Feb;12(3):195—205.
 92. McKiernan J.M., Barlow L.J., Laudano M.A., Mann M.J., Petrylak D.P., Benson M.C. A phase I trial of intravesical nanoparticle albumin-bound paclitaxel in the treatment of bacillus Calmette-Guérin refractory nonmuscle invasive bladder cancer. *J. Urol*. 2011. № 186. P. 448—51.
 93. Eloy J.O., Petrilli R., Trevizan L.N.F., Chorilli M. Immunoliposomes: a review on functionalization strategies and targets for drug delivery. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 2017. № 159. P. 454—67.
 94. Bilensoy E., Sarisozen C., Esendagli G., Dogan A.L., Aktaş Y., Sen M., et al. Intravesical cationic nanoparticles of chitosan and polycaprolactone for the delivery of Mitomycin C to bladder tumours. *Int. J. Pharm*. 2009. № 371. P. 170—76.

Received 12.10.2018

Accepted 22.11.2018