

ОРИГИНАЛНА СТАТИЯ
ORIGINAL ARTICLE

**ПЕРСПЕКТИВИ ЗА ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ
НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ УРОЕПИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР**

Олга Антонова¹, Борис Младенов², Симеон Рангелов³, Чавдар Славов³, Драга Тончева¹

¹*Катедра по медицинска генетика, Медицински факултет, МУ–София*

²*Клиника по урология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“*

³*Клиника по урология, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“*

**PERSPECTIVES FOR TARGET THERAPY IN THE TREATMENT
OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE URINARY BLADDER**

Olga Antonova¹, Boris Mladenov², Simeon Rangelov³, Chavdar Slavov³, Draga Toncheva¹

¹*Department of medical genetics, Medical faculty, Medical university of Sofia*

²*Department of urology, UMHATEM “N.I. Pirogov”, Sofia*

³*Clinic of urology, UH, “Tsaritsa Yoanna-ISUL”*

РЕЗЮМЕ

Етиологията, патогенезата и лечението на злокачествените новообразувания на пикочния мехур все още поражда редица въпроси. Установени са биомаркери, показващи разлики в молекулния образ на инвазивния и неинвазивния уроепителен карцином, които са част от факторите, отговорни за големите вариации в лечението дори и при тумори с еднакъв хистологичен резултат. В момента стандартно прилаганата системна терапия включва различни цитотоксични химиотерапевтични схеми и се основава главно на хистологичната оценка и стадирането на тумора. От май 2016 г. за първи път се разреши прилагането на прицелна терапия при лечение на онкологични заболявания на пикочен мехур. Прицелната терапия се използва за спиране на растежа и разпространението на раковите клетки, посредством потискане на активирани сигнални пътища - най-често на фибробластния, епидермалния и ендотелния растежен фактор. Изборът на „правилното“ лекарство се базира до голяма степен върху молекулно-генетичната диагноза на тумора и наличие на специфични биомаркери, показващи възможността за прилагане на едно или друго лекарство.

През последните години е постигнат значителен напредък в ерата на молекулната диагностика и прицелната терапия, което неминуемо води до удължаване на преживяемостта на онкопациентите и подобряване качеството им на живот. В тази статия ние разглеждаме потенциалните и съществуващите възможности за приложение на прецизирана терапия при пациенти с уроепителни тумори.

Ключови думи: уроепителни тумори, прицелна терапия, прецизирана медицина

ABSTRACT

The etiology, pathogenesis and treatment of malignant neoplasms of the bladder still address a number of issues. Several biomarkers have been identified showing differences in the molecular image of invasive and non-invasive uroepithelial carcinoma. These biomarkers are part of the factors responsible for the large variation in treatment even in tumors with the same histological diagnosis. Currently, standard systemic therapy includes various cytotoxic chemotherapy regimens and is based mainly on histological evaluation

and tumor progression. Since May 2016, target therapy has been approved for the first time in the treatment of oncological bladder disease. Target therapy is used to stop the growth and spread of cancer cells by suppressing activated signaling pathways - most often fibroblast, epidermal and endothelial growth factor pathways. The choice of „the right“ drug is largely based on the molecular genetic diagnosis of the tumor and the presence of specific biomarkers indicating the applicability of one or another drug.

Significant progress has been made in the era of molecular diagnosis and target therapy, which leads to prolonged survival and improved quality of life of oncology patients. In this article, we examine the potential and existing options for the use of precision therapy in patients with uroepithelial tumors.

Keywords: uroepithelial tumors, target therapy, precision medicine

ВЪВЕДЕНИЕ

Прецизираната медицина представлява високоспециализирана и тясноспециализирана медицинска помощ, предназначена за оптимизиране на терапевтичния ефект при определени групи пациенти, чрез подбор на най-ефективното за тях лекарство/терапевтична схема. Този подход се базира до голяма степен на резултатите от проведено молекулно-генетично профилиране на пациента за наличие на специфични биомаркери, показващи възможността за прилагане на едно или друго лекарство. За избора на специфична терапия обаче, огромно значение се придава на прецизирането на диагнозата, селектирането и специфицирането на пациентите в отделни подгрупи. Установено е, че пациенти с еднакви диагнози се влияят различно от едно и също лечение, като в повечето случаи причината е в молекулната специфика на заболяването. Така при туморите на пикочния мехур са установени разлики в молекулната патогенеза между инвазивния и неинвазивния уроепителен карцином, които са част от факторите, отговорни за големите вариации в отговора към лечението (1). В тази обзорна статия ние разглеждаме потенциалните и съществуващите възможности за прецизирана терапия при уроепителните тумори, чрез инхибиране на важни пътища на сигналната трансдукция при туморните клетки.

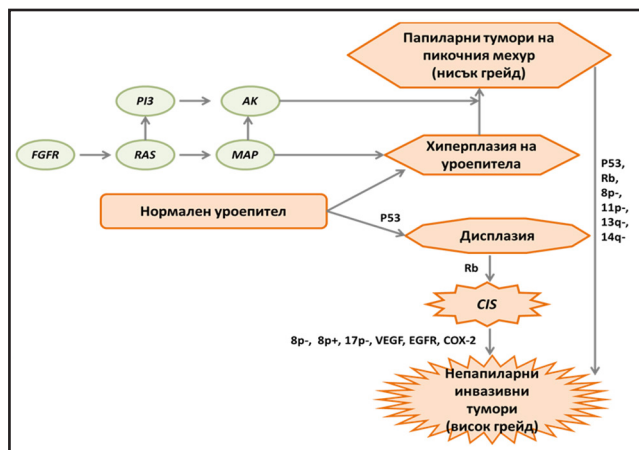
Класически подход при лечение на рак на пикочен мехур

Понастоящем преценката за подбора на лечението на пациенти с рак на пикочен мехур (РПМ) се основава главно върху традиционните клиничко-патологични характеристики, които включват дълбочина на инвазия на тумора в стената на пикочния мехур, наличие на засегнати лимфни възли и метастази (стадий по TNM класификация) и хистологичния резултат от туморното изследване. При този класически подход обаче не се установяват разликите в молекулната патогенеза между раз-

личните пациенти с еднакви клиничкопатологични характеристики (стадий и степен на диференциация), не може да се предскаже „поведението“ на заболяването при отделния пациент и се преминава към стандартна схема на лечение, чрез химиотерапевтични лекарствени средства.

Молекулна патология на уроепителния карцином

В хода на заболяването неопластичната клетка придобива нови свойства, различни от тези на високодиференцираните уроепителни клетки (Фиг. 1), като молекулната патогенеза на повърхностните неинвазивни карциноми се отличава от тази на мускул-инвазивните. Установени са разлики в молекулната патогенеза на инвазивния и неинвазивния уроепителен карцином, които са част от факторите, отговорни за големите вариации в отговора към лечението. Така например преходът от нормална уроепителна тъкан към карцином преминава главно през две основни молекулни събития – образуване на неинвазивни папиларни уротелиални (повърхностни) тумори и инвазивни (непапиларни) тумори на пикочен мехур (2). Предполага се, че папиларните или повърхностните тумори произхождат от дифузни плоски хиперпластични уроепителни изменения, които обикновено са нисък хистологичен клас без засягане на базална мембрана или инвазия в мускулен слой (3). Клинично те са често рецидивиращи, с малка вероятност (10-15%) да достигнат до хистологично високо ниво, като мутациите в гените *FGFR-3*, *H-RAS* и *PI3KCA* са основните генетични изменения, участващи в тяхното развитие. Непапиларните инвазивни тумори се развиват от клетки с тежка дисплазия или карцином *in situ* (*CIS*), характеризиращи се с висока хистологична степен на дедиференциация, както и афинитет за проникване в базалната мембрана (T1), и мускуления слой (T2). Клинично тези тумори се характеризират с по-агресивно поведение и тенденция към метастазиране (4).



Фиг. 1. Молекулни пътища при рак на пикочен мехур; папиларен (повърхностен) и инвазивен тип (адаптирано от Mohammed A и съавт., 2016 г.) (1).

Промяната в регулаторните механизми на клетъчния цикъл е подробно проучена при туморите на пикочния мехур. Молекулните изменения в тумор-супресорните гени са свързани главно с мутации в p53 и Rb (5). Най-често се наблюдават миссенс мутации в TP53 с последващо натрупване на мутиралия белтък p53 в ядрото. Това води до дерегулация на клетъчния цикъл и безпрепятствено преминаване през контролната точка G1-S (6). Според някои автори, мутациите в този ген се възприемат като лош прогностичен белег за изход от оперативно лечение при пациенти с рак на пикочен мехур, но това твърдение все още се характеризира със значителни противоречия по отношение на неговата тежест (7).

Rb1 е тумор-супресорен ген, чиято функция е да спира прогресията на клетъчния цикъл преди фазата на ДНК репликация. Инактивирането на pRb в резултат от мутация или делеция на Rb1 се свързва с патогенезата както на повърхностен, неинвазивен карцином на пикочния мехур, така и на нискодиференциран, мускул-инвазивен карцином (8-11).

CDKN2A в 9p21 кодира протеин p16, ключов регулатор на клетъчния цикъл. При анализ на литературните данни относно прогностичната стойност на p16 се установява, че този протеин може да служи като биомаркер за прогноза на прогресията на заболяването (12). Засега няма консенсус по въпроса дали хомозиготната делеция на 9p21 оказва влияние върху стадия и хистологичната класификация на преходно-клетъчните карциноми на пикочния мехур, но се свързва с по-голям размер на тумора и намален интервал без рецидиви (13). Понижена експресия на регулаторите на клетъчния цикъл - CDKN2A и CDKN2D се наблюдава и сред

уроепителни тумори на български пациенти, независимо от туморния стадий (14).

Прицелна (таргетна) терапия при уроепителни заболявания

Прицелната (таргетната) терапия се използва, за спиране растежа и разпространението на раковите клетки. Ефекта на таргетните лекарства предполага въздействие върху сигналните пътища предимно на увредените клетки, като клетките на нормалната мехурна лигавица почти не „усещат“ негативните ефекти от лечението. Най-често засегнатите сигнални пътища при раковите клетки са: фибробластния и епидермалния сигнален път, както и пътят на съдовия ендотелен растежен фактор. В момента са разработени редица лекарства, които повлияват тези пътища. Голяма част от тях се използват успешно при лечението на други онкологични заболявания, част се изследват в клинични проучвания, а друга част са все още в процес на разработка.

Лекарства, действащи чрез повлияването на рецептора за фибробластен растежен фактор: Фибробластните растежни фактори (FGF) са лиганди, които се свързват с разположените по клетъчната повърхност рецептори на фибробластни растежни фактори (FGFR). Лигандите се свързват с рецепторите, активират ги и по този начин клетката получава сигнал за клетъчен растеж. В нормалните клетки активирането на сигналния път на FGFR стимулира пролиферацията, диференциацията, ембрионалното развитие, клетъчната миграция, ангиогенезата (васкуларизацията) и органогенезата (развитието на органи).

Генетичните промени в FGFR включват точкови мутации, инсерции / делеции, амплификации или транслокации, водят до нарушена регулация на целия сигнален път, стимулират разрастването на тумора и развитието на метастази.

Въпреки, че ролята на рецептора на фибробластния растежен фактор (FGFR) е документирана в патогенезата на неинвазивния карцином на пикочния мехур, все още не е известна клиничната полза от неговото инхибиране. В момента мутациите в FGFR представляват активна област на изследване при уроепителните онкологични заболявания, като чувствителността на различните генетични мутации към FGFR-инхибитори е в процес на изследване. Лекарствата, насочени към сигналния път FGF/FGFR включват, както малки тирозин-киназни инхибитори, така и рекомбинантни молекули (антитела), свързващи лигандите на фибробластния растежен фактор. Промените в ня-

кои от гените, кодиращи FGFR включват активиращи мутации, генни сливания (фузии) и намножавания (амплификации), и могат да бъдат идентифицирани чрез генетични тестове. Инхибиторите на FGFR при уроепителните заболявания са в процес на клинични проучвания. Така например Gust et al. Проследява ефекта от инхибирането на FGFR3 с R3Mab при пациенти с рак на пикочен мехур (15). Фармакодинамиката, ефикасността и безопасността на друго вещество - мултикиназен инхибитор на FGFR, VEGFR и PDGFR, включително и на FGFR3 – Довитиниб (Dovitinib), са оценени при пациенти с предшестващо лечение с уроепителни карцином с и без *FGFR3* мутации. Въпреки, че като цяло довитиниба се понася добре, той има много ограничена активност, независимо от вида на *FGFR3* мутация (16).

Ефекта на друг panFGFR инхибитор – Ердафитиниб (Erdafitinib) също се проследява в клинични проучвания (17). Според резултатите от продължаващо отворено проучване фаза II, представени на 2018 Genitourinary Cancer Symposium, пан-. FGFR инхибиторът ердафитиниб демонстрира стабилен отговор при над една трета от пациентите с предварително третиран метастатичен или нерезекционен *FGFR*-позитивен уроепителен карцином (18).

Лекарства, действащи чрез повлияване на рецептора на епидермален растежен фактор (Epidermal growth factor receptor - EGFR): Рецепторите на епидермалния растежен фактор (EGFR) се кодират се от ErbB генната фамилия (*ErbB1*, *ErbB2*, *ErbB3* и *ErbB4*). Мутации в *ErbB* гените водят до свръхекспресия на рецепторите и са отговорни за възникването и развитието на редица злокачествени тумори, като тумор на млечната жлеза, дебелото черво, панкреаса, белия дроб, пикочния мехур, бъбреци и др. Лекарствата, насочени срещу рецептора на епидермалния растежен фактор са тирозин-киназните инхибитори Гефитиниб (Gefitinib) и Ерлотиниб (Erlotinib). Те са малки молекули, които блокират тирозин-киназната активност на вътреклетъчната част на рецептора и се използват успешно при терапията на недребноклетъчен белодробен карцином (19, 20). Гефитинибът се прилага активно и при терапията на колоректален карцином, както и рак на млечната жлеза. Гефитинибът е тестван като самостоятелен агент при 31 пациенти с метастатичен карцином на пикочния мехур и липса на ефект при предшестваща терапия с платина, като 81% от проследяваната кохорта вече са били с прогресиращо заболяване. Средното време на преживяемост на тестваните пациенти

е било изчислено на 3 месеца (21). Включването на Гефитиниб към терапията в друго проучване - не се отрази върху преживяемостта на пациентите в сравнение с контролната група, лекувани само с цисплатина и гемцитабин (22).

При фаза 2 клинично проучване за оценка на Ерлотиниб като неoadювант се оказа, че той няма същия позитивен ефект върху уроепителните карциноми, както при другите ракови заболявания (23).

Друго анти-EGFR моноклонално антителио Цетуксимаб (Cetuximab) е използвано като монотерапия при напреднал или метастатичен рак на пикочен мехур (РПМ), като резултатите от проучванията показват наличие на ниска терапевтична активност (24, 25).

При експерименти с мишки е установено е, че инхибиторите на EGFR са ефективни срещу подгрупата на „базалните“ уроепителни тумори, но такива са само 25% от мускулно-инвазивните ракови заболявания на пикочния мехур (26). Подгрупата на “базалните” карциноми включва тези тумори на пикочния мехур, при които се експресират молекулни маркери, подобни на базалния слой на нормалния уротелиум – т.е. *TP53* и *RBI* мутации и повишена експресия на p63, CD49, Cyclin B1 и EGFR (27).

Блокирането на EGFR повишава ефекта от лъчелечението. Но едновременното блокиране на активирания от радиацията EGFR и HER2 сигнални пътища с тирозин-киназни инхибитори от ново поколение по-добре се отразява на потискането на растежа на раковите клетки на пикочния мехур както *in vitro*, така и *in vivo*. Това предполага, че приложението на ерлотиниб заедно с подходящ HER2- инхибитор ще доведе до по-добър терапевтичен ефект при лъчелечение на “привидно” нечувствителните ракови клетки на пикочния мехур (28).

Други клинични проучвания на тирозин-киназни инхибитори на EGFR (EGFR-ТК) не показват наличие на допълнителна терапевтична полза от прилагането им като адювант, по сравнение със стандартната химиотерапия т.к поради причини, които все още не са ясни, лечението на пациенти с мускулно-инвазивен уроепителен карцином с химиотерапевтични агенти, прави туморите резистентни на EGFR-ТК инхибитори (29). Използването на EGFR-ТК инхибитори, като неoadювант преди радикална цистектомия показва обещаващи резултати. Така, EGFR-ТК инхибитори могат да се окажат полезни при пациенти без предшестваща

химиотерапия, с повишена експресия на *EGFR* или *ERBB2* (29).

Рецептор за човешки епидермален растежен фактор (Human epidermal growth factor receptor 2 - HER-2): HER-2 (HER-2/neu или ErbB2) е важна мишена за таргетната терапия. Генът е амплифициран в около 10% - 20% от инвазивните преходноклетъчни карциноми на пикочен мехур, а свръхекспресията му се наблюдава при 10% до 50% от случаите (30-32). Сред проучване на български пациенти с уроепителни заболявания е установено десетократно увеличена генна експресия на *EGFR* и *ERBB2* сред мускул-инвазивните карциноми по сравнение със здравата контрола (14).

Лапатинибът (Lapatinib) е ТК-инхибитор, който блокира интрацелуларната част на рецептора *ERBB2*. Рецептора става неактивен и не реагира на получените отвън растежни сигнали (33). de Martino и сътр. докладват, че чувствителността към лапатиниб на туморни клетъчни линии от пикочен мехур е по-висока при тези, които имат активиращи мутации в *ERBB2* гена (34). Лапатинибът е изследван и като терапевтичен агент от втора линия при пациенти с напреднал локално инвазирал или метастатичен уроепителен карцином в многоцентрово, отворено, фаза II клинично проучване, но получените от проучването резултати не отговарят на неговата първична крайна цел и не могат да се оценят (35). Друго проучване изследва безопасността на лапатиниба в комбинация с гемцитабин / цисплатина при пациенти с напреднал рак на пикочния мехур и установява непоносимостта/неприемливостта на използването на тази комбинация (36).

Лекарствени средства, повлияващи ангиогенезата: Моноклонално антитяло срещу васкуларен ендотелен растежен фактор (VEGF) – Бевацизумаб (Bevacizumab), е използвано като неoadювант в комбинация с химиотерапия в няколко нерандомизирани фаза II клинични проучвания без да се наблюдава подобрене в туморния стадий, но с по-високи нива на хирургични усложнения (37). Други антиангиогенни средства, като Сунитиниб (Sunitinib), Пазопаниб (Pazopanib), Афлиберцепт (Aflibercept) и Рамуцирумаб (Ramucirumab), са били оценявани в множество проучвания за уроепителен карцином, но без ясна клинична полза (38-41).

Атезолизумабът (Atezolizumab) принадлежи към клас имунотерапевтични агенти, известни като инхибитори на контролни точки. Предотвратява потискането на имунната система посредством

предотвръщане на свързването на PD-L1 лиганд (Programmed death-ligand 1) за програмирана клетъчна смърт от туморните клетки с друг протеин, PD-1 (Programmed cell death protein 1), разположен върху имунните клетки. При свързване на PD-1 лигандите с рецептора PD-1 от Т-клетките на имунната система, се инхибира пролиферацията и цитокиновата продукция на Т-клетки. Така, повишената експресия на PD-1 лигандите, която се наблюдава при някои уроепителни тумори, инхибира активните Т-клетки на имунната система, които атакуват раковите клетки.

От 2016 г. това антитяло е одобрено от Американската агенция за контрола на храните и лекарствата (The Food and Drug Administration - FDA) за лечение на пациенти с локално инвазирал или метастатичен уроепителен карцином, след неуспех на платинобазирана химиотерапия или в рамките на една година от получаването ѝ. Лекарството се прилага интравенозно по 1200 mg на ден 1 от всеки 21 дни, докато не се появи неприемлива токсичност или прогресия на заболяването. Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции от приемането му са инфекции на уринарния тракт, анемия, умора, хематурия и диспнея (42).

В момента, освен атезолизумаб, за лечение на метастатичен уроепителен рак се използват и Ниволумаб (Nivolumab), Дурвалумаб (Durvalumab), Авелумаб (Avelumab) и Пембролизумаб (Pembrolizumab). Механизмът на действието им е аналогичен на това на атезолизумаба. Всички те представляват хуманизиран моноклонални антитела (IgG4-κIgG), които блокират връзката между PD-1 с лигандите му PD-L1 и PD-L2 (43-46).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ракът на пикочния мехур е все още недостатъчно добре изучено заболяване с неясна етиология и патогенеза. Стандартно прилаганата системна терапия, която до голяма степен включва различни цитотоксични химиотерапевтични схеми се основава главно на хистологичната оценка и стадията на тумора. Все още високата честота на рецидиви на неинвазивен папиларен рак на пикочния мехур, ниската степен на оцеляване на болни с инвазивен такъв, както и различния молекулен образ на инвазивните и неинвазивните уроепителни тумори, ясно очертават необходимостта от разработването на допълнителни терапевтични подходи при лечението на тези новообразувания.

През последните 15 години е постигнат значителен напредък в ерата на молекулярната диагно-

стика, прицелната терапия и прецизираната медицина, което се свързва с очевидно удължаване на преживяемостта на онкопациентите и подобряване качеството им на живот. Разработването на нови и клиничните изпитвания на вече съществуващи терапевтични схеми и агенти, които въздействат директно върху определени молекули от активирани сигнални пътища на раковите клетки и по този начин инхибират туморния растеж и развитие, дават надежда за пациентите с онкологични уроепителни заболявания.

Благодарности към проект ДМ 13/4, 20.12.2017г.от ФНИ и на Д-60/03.05.2018г към СМН, МУ-София

БИБЛИОГРАФИЯ

- Mohammed AA, El-Tanni H, El-Khatib HM, Mirza AA, Mirza AA, Alturaifi TH. Urinary Bladder Cancer: Biomarkers and Target Therapy, New Era for More Attention. *Oncology reviews*. 2016;10(2):320.
- Dinney CP, McConkey DJ, Millikan RE, Wu X, Bar-Eli M, Adam L, et al. Focus on bladder cancer. *Cancer cell*. 2004;6(2):111-6.
- McConkey DJ, Lee S, Choi W, Tran M, Majewski T, Lee S, et al. Molecular genetics of bladder cancer: Emerging mechanisms of tumor initiation and progression. *Urologic oncology*. 2010;28(4):429-40.
- Millis SZ, Bryant D, Basu G, Bender R, Vranic S, Gatalica Z, et al. Molecular profiling of infiltrating urothelial carcinoma of bladder and nonbladder origin. *Clinical genitourinary cancer*. 2015;13(1):e37-49.
- Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nature reviews Cancer*. 2015;15(1):25-41.
- Lamy A, Gobet F, Laurent M, Blanchard F, Varin C, Moulin C, et al. Molecular profiling of bladder tumors based on the detection of FGFR3 and TP53 mutations. *The Journal of urology*. 2006;176(6 Pt 1):2686-9.
- Shariat SF, Lotan Y, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Isbarn H, Fradet Y, et al. p53 predictive value for pT1-2 N0 disease at radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2009;182(3):907-13.
- Cairns P, Proctor AJ, Knowles MA. Loss of heterozygosity at the RB locus is frequent and correlates with muscle invasion in bladder carcinoma. *Oncogene*. 1991;6(12):2305-9.
- Ishikawa J, Xu HJ, Hu SX, Yandell DW, Maeda S, Kamidono S, et al. Inactivation of the retinoblastoma gene in human bladder and renal cell carcinomas. *Cancer research*. 1991;51(20):5736-43.
- Miyamoto H, Shuin T, Torigoe S, Iwasaki Y, Kubota Y. Retinoblastoma gene mutations in primary human bladder cancer. *British journal of cancer*. 1995;71(4):831-5.
- Xu HJ, Cairns P, Hu SX, Knowles MA, Benedict WF. Loss of RB protein expression in primary bladder cancer correlates with loss of heterozygosity at the RB locus and tumor progression. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1993;53(5):781-4.
- Gan X, Lin X, He R, Lin X, Wang H, Yan L, et al. Prognostic and Clinicopathological Significance of Downregulated p16 Expression in Patients with Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Disease markers*. 2016;2016:5259602.
- Orlow I, LaRue H, Osman I, Lacombe L, Moore L, Rabbani F, et al. Deletions of the INK4A gene in superficial bladder tumors. Association with recurrence. *The American journal of pathology*. 1999;155(1):105-13.
- Антонова ОС. Характеризиране на молекулни промени в преходноклетъчни уроепителни карциноми и определяне на анти туморен ефект на хемоцианини: Медицински Университет-София; 2015.
- Gust KM, McConkey DJ, Awrey S, Hegarty PK, Qing J, Bondaruk J, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 is a rational therapeutic target in bladder cancer. *Molecular cancer therapeutics*. 2013;12(7):1245-54.
- Milowsky MI, Dittrich C, Duran I, Jagdev S, Millard FE, Sweeney CJ, et al. Phase 2 trial of dovitinib in patients with progressive FGFR3-mutated or FGFR3 wild-type advanced urothelial carcinoma. *Eur J Cancer*. 2014;50(18):3145-52.
- Ineichen GB, Rothlisberger R, Johnner KF, Seiler R. Different stages in drug development for muscle-invasive bladder cancer. *Translational andrology and urology*. 2017;6(6):1060-6.
- <https://www.onclive.com/conference-coverage/gu-2018/erdafitinib-elicits-high-response-rates-in-fgfr-positive-urothelial-cancer>. [cited 2018 26 August].
- Rolfo C, Passiglia F, Ostrowski M, Farracho L, Ondoichova T, Dolcan A, et al. Improvement in lung cancer outcomes with targeted therapies: an update for family physicians. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*. 2015;28(1):124-33.
- Pirker R. What is the best strategy for targeting EGF receptors in non-small-cell lung cancer? *Future oncology*. 2015;11(1):153-67.
- Petrylak DP, Tangen CM, Van Veldhuizen PJ, Jr., Goodwin JW, Twardowski PW, Atkins JN, et al. Results of the Southwest Oncology Group phase II evaluation (study S0031) of ZD1839 for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *BJU international*. 2010;105(3):317-21.
- Philips GK, Halabi S, Sanford BL, Bajorin D, Small EJ, Cancer, et al. A phase II trial of cisplatin (C), gemcitabine (G) and gefitinib for advanced urothelial tract carcinoma: results of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90102. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20(6):1074-9.
- Pruthi RS, Nielsen M, Heathcote S, Wallen EM, Rathmell WK, Godley P, et al. A phase II trial of neoadjuvant erlotinib in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy: clinical and pathological results. *BJU international*. 2010;106(3):349-54.
- Kamat AM. Commentary on "Phase II trial of cetuximab with or without paclitaxel in patients with advanced urothelial tract carcinoma." Wong YN, Litwin S, Vaughn D, Cohen S, Plimack ER, Lee J, Song W, Dabrow M, Brody M, Tuttle H, Hudes G, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA: *J Clin Oncol* 2012;30(28):3545-51 [Epub 2012 Aug 27]. *Urologic oncology*. 2013;31(5):719.
- Wong YN, Litwin S, Vaughn D, Cohen S, Plimack ER, Lee J, et al. Phase II trial of cetuximab with or without paclitaxel in

- patients with advanced urothelial tract carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(28):3545-51.
26. Bladder cancers respond to EGFR inhibitors. *Cancer discovery*. 2014;4(9):980-1.
27. Dadhania V, Zhang M, Zhang L, Bondaruk J, Majewski T, Siefker-Radtke A, et al. Meta-Analysis of the Luminal and Basal Subtypes of Bladder Cancer and the Identification of Signature Immunohistochemical Markers for Clinical Use. *EBioMedicine*. 2016;12:105-17.
28. Tsai YC, Ho PY, Tzen KY, Tuan TF, Liu WL, Cheng AL, et al. Synergistic Blockade of EGFR and HER2 by New-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Enhances Radiation Effect in Bladder Cancer Cells. *Molecular cancer therapeutics*. 2015;14(3):810-20.
29. Mooso BA, Vinall RL, Mudryj M, Yap SA, deVere White RW, Ghosh PM. The role of EGFR family inhibitors in muscle invasive bladder cancer: a review of clinical data and molecular evidence. *The Journal of urology*. 2015;193(1):19-29.
30. Coombs LM, Pigott DA, Sweeney E, Proctor AJ, Eydmann ME, Parkinson C, et al. Amplification and over-expression of c-erbB-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *British journal of cancer*. 1991;63(4):601-8.
31. Gardiner RA, Samaritunga ML, Walsh MD, Seymour GJ, Lavin MF. An immunohistological demonstration of c-erbB-2 oncoprotein expression in primary urothelial bladder cancer. *Urological research*. 1992;20(2):117-20.
32. Lipponen P. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in transitional cell bladder cancer. *Eur J Cancer*. 1993;29A(5):749-53.
33. Burris HA, 3rd. Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib. *The oncologist*. 2004;9 Suppl 3:10-5.
34. de Martino M, Zhuang D, Klatt T, Rieken M, Roupret M, Xylinas E, et al. Impact of ERBB2 mutations on in vitro sensitivity of bladder cancer to lapatinib. *Cancer biology & therapy*. 2014;15(9):1239-47.
35. Wulfing C, Machiels JP, Richel DJ, Grimm MO, Treiber U, De Groot MR, et al. A single-arm, multicenter, open-label phase 2 study of lapatinib as the second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *Cancer*. 2009;115(13):2881-90.
36. Narayan V, Mamtani R, Keefe S, Guzzo T, Malkowicz SB, Vaughn DJ. Cisplatin, Gemcitabine, and Lapatinib as Neoadjuvant Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2016;48(3):1084-91.
37. Chaudhary U GA, Brisendine A Phase II trial of neoadjuvant GC and bevacizumab followed by radical cystectomy (RC) in patients with muscle-invasive transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29:abstract 276.
38. Twardowski P, Stadler WM, Frankel P, Lara PN, Ruel C, Chatta G, et al. Phase II study of Aflibercept (VEGF-Trap) in patients with recurrent or metastatic urothelial cancer, a California Cancer Consortium Trial. *Urology*. 2010;76(4):923-6.
39. Petrylak DP, Tagawa ST, Kohli M, Eisen A, Canil C, Sridhar SS, et al. Docetaxel As Monotherapy or Combined With Ramucirumab or Icrucumab in Second-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: An Open-Label, Three-Arm, Randomized Controlled Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(13):1500-9.
40. Sonpavde G, Jian W, Liu H, Wu MF, Shen SS, Lerner SP. Sunitinib malate is active against human urothelial carcinoma and enhances the activity of cisplatin in a preclinical model. *Urologic oncology*. 2009;27(4):391-9.
41. Gallagher DJ, Milowsky MI, Gerst SR, Ishill N, Riches J, Regazzi A, et al. Phase II study of sunitinib in patients with metastatic urothelial cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(8):1373-9.
42. Mullane SA, Bellmunt J. Cancer immunotherapy: new applications in urologic oncology. *Current opinion in urology*. 2016;26(6):556-63.
43. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9333c79b-d487-4538-a9f0-71b91a02b287&audience=consumer>. [cited 2018 25 August].
44. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f570b9c4-6846-4de2-abfa-4d0a4ae4e394&audience=consumer>. [cited 2018 25 August].
45. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=8baba4ea-2855-42fa-9bd9-5a7548d4cec3>. [cited 2018 25 August].
46. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5cd725a1-2fa4-408a-a651-57a7b84b2118>. [cited 2018 25 August].

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Гл. ас. д-р Олга Антонова, дб
Медицински факултет, МУ-София
Катедра по медицинска генетика
гр. София, 1431, ул. „Здраве“ 2,
e-mail: olga.boyanova@gmail.com