

# Эра иммуноонкологии в онкоурологии: чего мы достигли?

**Обзор симпозиума альянса компаний «Мерк» и «Пфайзер», состоявшегося в рамках XXV Российского онкологического конгресса. 9 ноября 2021 г.**

## ЭКСПЕРТЫ:

**Алексеев Борис Яковлевич** – д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

**Калпинский Алексей Сергеевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

**Матвеев Всеволод Борисович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием онкоурологии, зам. дир. по научной и инновационной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

**Гшwend Юрген (Jürgen Gschwend)** – проф., Немецкий кардиологический центр, Мюнхен, Германия;

**Носов Дмитрий Александрович** – проф. РАН, д-р мед. наук, зав. онкологическим отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром) ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

## Аннотация

В рамках XXV Российского онкологического конгресса 9 ноября 2021 г. состоялся симпозиум, в ходе которого обсуждались различные вопросы тактики медикаментозного и хирургического лечения метастатического почечно-клеточного рака и уротелиального рака. В настоящее время появляются новые препараты, проводятся крупные клинические исследования, открываются новые перспективы иммунотерапии злокачественных новообразований. Одна из новых опций – ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. На симпозиуме были представлены результаты двух исследований – JAVELIN Renal 101 и JAVELIN Bladder 100, уточняющие эффективность и безопасность ингибитора PD-L1 авелумаба. Симпозиум проводился при поддержке альянса компаний «Мерк» и «Пфайзер».

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, почечно-клеточный рак, исследование JAVELIN Renal 101, исследование JAVELIN Bladder 100, комбинированная иммунотерапия, таргетная терапия

**Для цитирования:** Эра иммуноонкологии в онкоурологии: чего мы достигли? Современная Онкология. 2021;23(4):578–587. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201315

## NEWS

# The era of immuno-oncology in onco-urology: what have we achieved?

**The review of the symposium of the alliance between Merck and Pfizer held within the framework of the XXV Russian Oncology Congress. November 9, 2021**

## EXPERTS:

**Boris Ya. Alekseev** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia;

**Alexey S. Kalpinsky** – Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia;

**Vsevolod B. Matveev** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

**Jürgen Gschwend** – M.D., Prof., German Cardiological Center, Munich, Germany;

**Dmitrii A. Nosov** – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Central Clinical Hospital of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

## Abstract

On November 9, 2021 in the framework of the XXV Russian Oncology Congress the symposium was held where the various issues of approaches of drug treatment and surgical treatment of metastatic renal cell carcinoma and urothelial cancer were discussed. New drugs are being appeared, large clinical studies are being conducted, new prospects for immunotherapy of malignant neoplasms are being developed, nowadays. One of the new options is immune checkpoint inhibitors. In the framework of the symposium were presented the results of two trials – the JAVELIN Renal 101 and the JAVELIN Bladder 100, showing the efficacy and safety of the PD-L1 inhibitor avelumab. The symposium was supported by the alliance between Merck and Pfizer.

**Keywords:** bladder cancer, renal cell carcinoma, the JAVELIN Renal 101 trial, the JAVELIN Bladder 100 trial, combined immunotherapy, targeted therapy

**For citation:** The era of immuno-oncology in onco-urology: what have we achieved? Journal of Modern Oncology. 2021;23(4): 578–587. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201315

## Обзор обновленных данных клинического исследования JAVELIN Renal 101 Обзор выступления проф. Б.Я. Алексеева

**Эпидемиология почечно-клеточного рака (ПКР).** В 2020 г. в мире выявлено более 430 тыс. новых случаев рака почки, в Российской Федерации – более 20 тыс. Заболеваемость как в мире, так и в нашей стране имеет тенденцию к росту. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, этот тренд будет сохраняться, что объясняется улучшением выявляемости, особенно на ранних стадиях, благодаря совершенствованию и более широкому распространению методов лучевой диагностики в рутинной практике. Также рост распространенности ПКР связан с увеличением продолжительности жизни, поскольку развитие заболевания ассоциировано с пожилым возрастом.

В РФ значительно увеличилась доля больных, у которых ПКР выявляется на стадии локализованного процесса (почти 64% от всех больных с впервые установленным диагнозом). Значительно меньше стало пациентов, у которых выявляется первичный местно-распространенный процесс (менее 15%), однако доля больных, у которых ПКР выявляется на стадии метастатического процесса, остается неизменной: в 2020 г. она составила 20,8% [1]. Кроме того, у части больных, примерно от 20 до 40%, оперированных по поводу неметастатического ПКР, в последующем развиваются прогрессирование заболевания и метастатический ПКР (мПКР).

**Лечение мПКР.** В своем выступлении профессор Б.Я. Алексеев напомнил об эволюции терапии этого заболевания от препаратов интерферонов  $\alpha$ , интерлейкина-2 в 1990-е годы до появления таргетной терапии и иммунотерапии нового поколения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО). Долгое время основным методом лечения мПКР была таргетная терапия, существенно улучшающая результаты выживаемости больных благоприятного прогноза. В то же время этот вариант терапии не демонстрировал преимуществ по сравнению с цитокиновой терапией у больных промежуточного и плохого прогноза. Прорывом, произошедшим в лечении мПКР за последние несколько лет, стало появление ИКТИО: сначала ниволумаба во 2-й линии, затем комбинации ниволумаба с ипилимумабом в 1-й линии у больных промежуточного и плохого прогноза. С внедрением комбинированной иммунотерапии в этой неблагоприятной прогностической подгруппе впервые получено значимое увеличение выживаемости, медиана общей выживаемости (ОВ) увеличилась до 4 лет. Однако двойная иммунотерапия не показала улучшения результатов по сравнению с таргетной терапией у больных с хорошим прогнозом. Новые комбинации таргетных препаратов и ИКТИО, которые рекомендованы онкологическими и урологическим профессиональными организациями и в настоящее время включены в стандарты, позволяют добиться успехов во всех прогностических группах, являются универсальными.

**Авелумаб.** Авелумаб – полностью человеческое моноклональное антитело иммуноглобулина G1 против PD-L1, трансмембранного белка, лиганда к рецептору программируемой клеточной смерти PD-1. PD-L1 экспрессируется опухолевыми клетками и иммунокомпетентными клетками микроокружения опухоли; связывание PD-L1 с рецептором PD-1, экспрессируемым цитотоксическими лимфоцитами, приводит к блоку их цитотоксической активности и позволяет опухоли ускользать от иммунного контроля. Препятствуя взаимодействию лиганда с рецептором PD-1, авелумаб снимает этот блок, и Т-лимфоциты осуществляют эффективный противоопухолевый иммунный ответ.

Кроме того, авелумаб активирует один из важных элементов врожденного иммунитета – NK-клетки, участвующие в распознавании опухолевых клеток. Молекула авелумаба имеет интактный участок Fc $\gamma$ , способный связываться с соответствующими рецепторами на NK-клетках и стимулировать их активность. Авелумаб – это единственное моноклональное антитело, стимулирующее антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность таким

образом [2]. Этот механизм способствует противоопухолевой эффективности авелумаба, в частности у больных ПКР.

Важная особенность авелумаба заключается в том, что, в отличие от анти-PD-1-препаратов, ингибитор PD-L1 авелумаб оставляет интактным сигнальный путь PD-1/PD-L2, блокада которого, возможно, усиливает аутоиммунные реакции в организме, что реализуется в виде соответствующих нежелательных явлений (НЯ) в клинической практике. Дело в том, что функция PD-L2 менее изучена, чем функция PD-L1. Предполагается, что PD-L2 в основном экспрессируют макрофаги и дендритные клетки для контроля активации Т-клеток в лимфоидной ткани, и, возможно, PD-L2-сигнальный путь предохраняет нормальные ткани от аутоиммунных реакций. Это объясняет меньшую частоту аутоиммунных реакций при применении ингибиторов PD-L1, в частности авелумаба, по сравнению с анти-PD-1-препаратами.

**Комбинация ингибитора тирозинкиназы (TKI) акситиниба и ингибиторов PD-1/PD-L1.** Комбинация авелумаба с акситинибом отличается синергическим механизмом действия. Авелумаб стимулирует Т-клетки через созревание дендритных клеток, активирует NK-клетки и врожденный иммунитет, устраняет супрессивное воздействие PD-L1 на цитотоксический потенциал Т-клеток. Тем самым авелумаб снимает блок, который опухоль выставляет против эффекторных Т-лимфоцитов, не давая им осуществлять противоопухолевый иммунитет.

Параллельно таргетный препарат, ингибитор ангиогенеза акситиниб, воздействует на другой опухолевый механизм. Выделяя различные факторы роста и цитокины, опухоль привлекает в свое микроокружение Т-регуляторные клетки, клетки-супрессоры миелоидного происхождения, и таким образом поддерживается патологический ангиогенез, а микроокружение опухолевой ткани становится иммуносупрессивным, что препятствует эффективному действию Т-лимфоцитов. Акситиниб за счет ингибирования этого механизма перепрограммирует микроокружение опухоли из иммуносупрессивного в иммуноподдерживающее. Таким образом, происходит ингибирование неоангиогенеза, пролиферации опухолевых клеток, а также иммуноподдерживающее микроокружение потенцирует эффективность действия ИКТИО авелумаба. Синергизм двух препаратов способствует более выраженному клиническому эффекту.

**Исследование JAVELIN Renal 101** – открытое рандомизированное исследование III фазы (рис. 1) [3–5]. В нем участвовало 298 центров в Азии, Австралии, Европе и Северной Америке. В исследование включены неоперабельные больные местно-распространенным ПКР или метастатическим светлоклеточным ПКР, которые не получали предшествующей терапии и имели измеряемые очаги по критериям RECIST. Перед включением у пациентов уточнялся статус экспрессии PD-L1. Больные рандомизированы в 2 группы:

- группу комбинированной терапии авелумабом (Бавенсио®) 10 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед в комбинации с акситинибом в стандартной дозе 5 мг 2 раза в сутки;
- в контрольной группе больные получали сунитиниб в стандартных дозе и режиме применения.

Первичными точками этого протокола были оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ в популяции больных с гиперэкспрессией PD-L1 в опухолевой ткани. Вторичными конечными точками были оценка ВБП и ОВ в общей популяции, частота объективного ответа (ЧОО), длительность ответа, выживаемость без повторного прогрессирования (ВБП2), профиль безопасности.

В 2019 г. опубликованы первые результаты исследования. Уже при первичном анализе данных комбинация авелумаба с акситинибом продемонстрировала достоверное увеличение ВБП как в группе PD-L1-позитивных пациентов, так и в общей популяции больных. Медиана ВБП в группе комбинированного лечения составила 13,8 мес, в группе сунитиниба – 7,2 мес. Тем не менее на комбинированном режиме

Рис. 1. JAVELIN Renal 101: дизайн исследования [3–5].  
Fig. 1. The JAVELIN Renal 101 trial: the design [3–5].

### Фаза III, открытое рандомизированное исследование

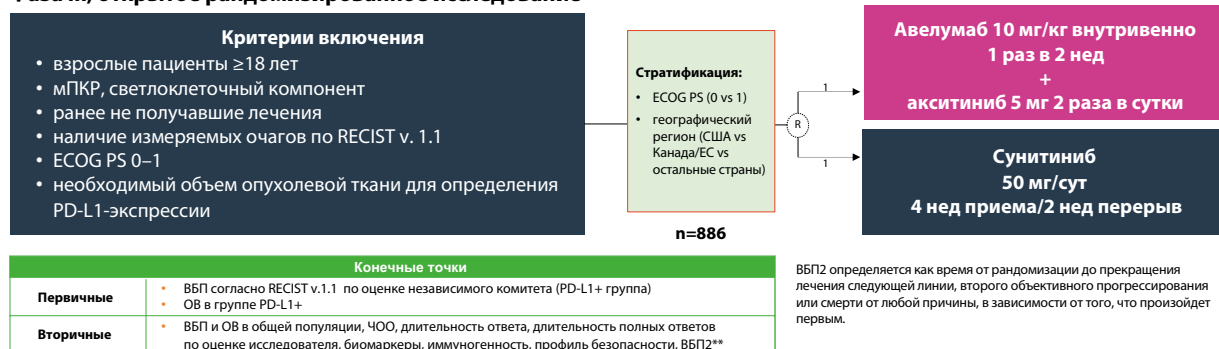
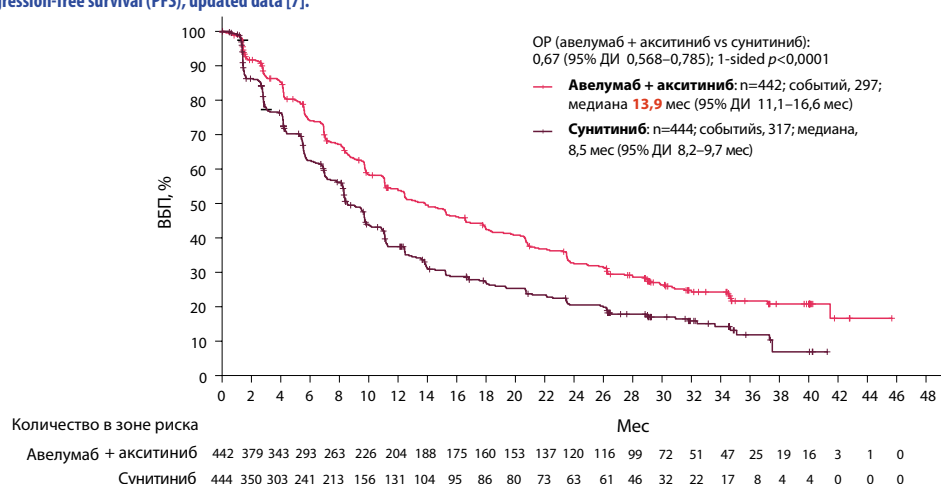
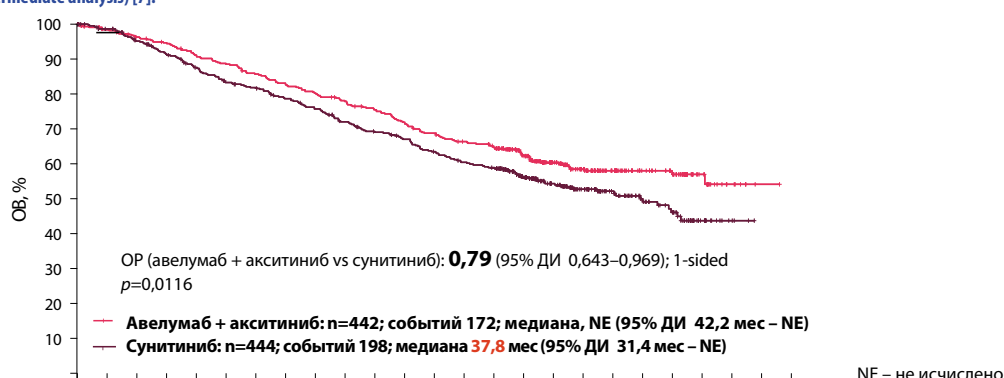


Рис. 2. ВБП, обновленные данные [7].  
Fig. 2. Progression-free survival (PFS), updated data [7].



Авелумаб + акситиниб продолжает демонстрировать значимое преимущество по показателю ВБП в сравнении с сунитинибом

Рис. 3. ОВ (промежуточный анализ) [7].  
Fig. 3. Overall survival – OS (intermediate analysis) [7].



продемонстрировано снижение риска прогрессирования, которое составило 31% в общей популяции и 39% в группе PD-L1-позитивных пациентов [5].

В 2020 г. опубликованы данные по ВБП в следующей линии терапии [6]. ВБП2 на 2-й линии терапии у пациентов из группы комбинированного лечения достоверно выигрывает как в PD-L1-позитивной, так и в общей популяции больных.

В 2021 г. на конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO) были представлены обновленные, но все еще промежуточные данные исследования (рис. 2) [7]. Риск прогрессирования при применении комбинированного режима снижается на 33% по сравнению с сунитинибом.

Б.Я. Алексеев сделал акцент на том, что преимущество комбинации достигнуто во всех группах по прогнозу по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium); табл. 1. Так, в группе благоприятного прогноза на фоне комбинированной терапии медиана ВБП составила 20,7 мес и только 13,8 мес – при применении монотерапии сунитинибом. В группе плохого прогноза отмечено двукратное преимущество комбинации по медиане ВБП.

Анализ ЧОО в исследовании JAVELIN Renal 101, по данным, опубликованным в 2020 г., показал почти двукратное преимущество комбинированного режима: 52,3% объективных регрессий в группе авелумаб + акситиниб и 27,35% в группе сунитиниба, в первом случае наблюдалась более вы-



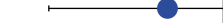


**Таблица 1. ВБП, медиана [7]**  
**Table 1. PFS, median [7]**


Группа прогноза по IMDC (95% ДИ)	Авелумаб + акситиниб (n=442)	Сунитиниб (n=444)	ОР (95% ДИ)
Благоприятный	20,7 (16,6–26,3)	13,8 (11,1–23,5)	0,71 (0,490–1,10)
Промежуточный	12,9 (11,1–16,6)	8,4 (7,9–10,1)	0,71 (0,578–0,866)
Плохой	8,7 (5,6–11,1)	4,2 (2,8–5,5)	0,45 (0,304–0,678)
Промежуточный/плохой	11,1 (9,8–14,6)	8,2 (6,9–8,4)	0,66 (0,550–0,787)

**Таблица 2. JAVELIN Renal 101: ЧОО в группах риска, обновленные данные [7]**  
**Table 2. The JAVELIN Renal 101 trial: ORT in risk groups, updated data [7]**

Группа прогноза по IMDC	Авелумаб + акситиниб (n=442)	Сунитиниб (n=444)
Благоприятный (95% ДИ), %	75,5 (65,6–83,8)	45,8 (35,6–56,3)
Полные ответы, %	9,6	5,2
Промежуточный (95% ДИ), %	59,6 (53,5–65,5)	31,2 (25,7–37,0)
Полные ответы, %	4,1	2,9
Плохой (95% ДИ), %	38,4 (27,2–50,5)	15,5 (8,0–26,0)
Полные ответы, %	1,4	1,4
Промежуточный/плохой (95% ДИ), %	55,1 (49,7–60,4)	28,0 (23,3–33,3)
Полные ответы, %	3,5	2,6

**Таблица 3. ОВ (промежуточный анализ) [6]**  
**Table 3. OS (intermediate analysis) [6]**

Подгруппа	Событие/пациенты		Отношение рисков ОВ с 95% ДИ	Отношение рисков (95% ДИ)
	авелумаб + акситиниб	сунитиниб		
Все пациенты	109/442	129/444		0,796 (0,616–1,027)
PD-L1-позитивные	66/270	79/290		0,856 (0,617–1,188)
IMDC – группа прогноза				
Хороший	9/94	11/96		0,812 (0,336–1,960)
Промежуточный	65/271	73/276		0,860 (0,615–1,202)
Плохой	33/72	45/71		0,570 (0,363–0,895)



сокая частота полных и частичных ответов. Отмечено, что у тех больных, у которых развивался объективный ответ, медиана времени до развития ответа была значительно меньше в группе комбинированного режима по сравнению с группой терапии сунитинибом – 2,7 и 4 мес соответственно [6]. На конгрессе ASCO 2021 г. озвучены обновленные данные по ЧОО в группах риска [7] (табл. 2). Продemonстрировано сохранение достоверного преимущества комбинированного режима.

Средняя длительность ответа в исследовании на комбинации авелумаб + акситиниб была на 4,2 мес больше в сравнении с сунитинибом (95% доверительный интервал – ДИ 2,9–5,6) [6].

Промежуточный анализ данных по ОВ был также представлен на конгрессе ASCO (рис. 3; табл. 3) [6, 7]. Эксперт привлек внимание к уверенному расхождению кривых на слайде: чем длительнее период наблюдения, тем оно больше (см. рис. 3). Несмотря на то, что ДИ для ОВ не достиг статистической значимости в соответствии с запланированным показателем, прослеживается тенденция в пользу комбинированной терапии авелумаб + акситиниб. По последним данным, комбинация показала снижение риска смерти на 21%. Преимущество комбинации в отношении ОВ достигается во всех подгруппах, и в общей популяции, и в популяции PD-L1-позитивных пациентов, вне зависимости от прогноза.

Исследование JAVELIN Renal 101 показало, что **профиль безопасности** комбинации авелумаб + акситиниб сопоставим с таковым у сунитиниба [5]. Наиболее частые НЯ: диарея, ар-

**Таблица 4. Частота НЯ в двух группах**  
**Table 4. Frequency of adverse events (AEs) in two groups**

НЯ, связанные с лечением	Авелумаб + акситиниб (n=429), %	Сунитиниб (n=425), %
Любая степень тяжести	95,4	96,4
Степень тяжести 3–5	56,7	55,4
Смерть	0,7	0,3

териальная гипертензия (АГ), слабость, ладонно-подошвенный синдром, гипотиреоз, тошнота, стоматиты. Что касается НЯ 3–4-й степени тяжести, в группе комбинированного режима выявлено увеличение частоты возникновения диареи (в 2 раза) и АГ, однако известно, что АГ при терапии акситинибом – это достоверный предиктор увеличения ВБП и ОВ. Диарея 3–4-й степени в 2 раза чаще наблюдалась в группе комбинированного режима. Некоторые НЯ выявлялись чаще в группе сунитиниба, в частности тошнота и гематологическая токсичность. В целом в двух группах частота НЯ была сопоставима (табл. 4). Профиль безопасности комбинации сопоставим с монотерапией сунитинибом, однако частота полной отмены терапии – значительно меньше [5]: в связи с развитием НЯ отмена обоих препаратов в группе комбинированного режима потребовалась в 7,6%, в группе сунитиниба – 13,4%.



Подводя итоги своего выступления, профессор Б.Я. Алексеев отметил следующие основные моменты:

1. Комбинация авелумаб + акситиниб продолжает демонстрировать высокую эффективность в 1-й линии терапии мПРК независимо от прогноза; увеличение ВВП в группе комбинированного лечения не зависит от статуса экспрессии PD-L1 и составило 5,4 мес по сравнению с сунитинибом (общая популяция); удвоение ЧОО в сравнении с монотерапией сунитинибом (51,4% vs 25,7%).

2. Данные ОВ являются неокончательными, однако отмечается отчетливая тенденция в отношении преимущества по

ОВ, риска смерти (на 21%) у комбинации авелумаб + акситиниб по сравнению с сунитинибом.

3. Частота и тяжесть НЯ, наблюдаемых у пациентов, получивших терапию комбинацией авелумаб + акситиниб, в целом соответствовали известным профилям безопасности авелумаба и акситиниба и сопоставимы с таковыми у сунитиниба.

4. Комбинированные режимы, выходящие в настоящее время на первое место при выборе терапии 1-й линии, позволяют улучшить показатели выживаемости пациентов, повысить частоту ответа при приемлемой переносимости.

## От результатов клинических исследований к реальной практике Обзор выступления канд. мед. наук А.С. Калпинского

А.С. Калпинский принимал участие в исследовании JAVELIN Renal 101. Он представил собственный опыт применения комбинации авелумаб + акситиниб.

В МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» в рамках исследования JAVELIN Renal 101 получили комбинированную терапию 11 пациентов. Средний возраст – 57 лет. У всех пациентов диагностирован светлоклеточный вариант ПКР, выполнена ранняя нефрэктомия либо другое хирургическое лечение. Группу отличал высокий процент пациентов с неблагоприятным прогнозом: степень G3–G4 была установлена у 45% участников, также имелось значимое количество больных с наличием метастазов в более чем 4 органах и системах. У всех пациентов были выявлены метастазы в легких, у большинства – метастазы в лимфатических узлах – ЛУ (72,7%), а также в печени (45,4%), костях (18,2%). У одной из пациенток выявлен солитарный метастаз в головной мозг.

**ЧОО.** На комбинированную терапию уменьшением размеров измеряемых очагов ответили 63,6% больных. Несмотря на то, что у части пациентов имел место сильно распространенный опухолевый процесс, среднее уменьшение размеров измеряемых очагов составило 65,2% (35–87%); таким образом, у большинства пациентов удалось не только достичь частичного ответа, но и в 2 раза уменьшить опухолевую массу на фоне применения авелумаба + акситинибом. Стабилизацией заболевания ответили 36,6% пациентов. Контроль над заболеванием получен у 100% пациентов.

**ВВП.** Медиана времени наблюдения на ноябрь 2021 г. составила 33 мес. Медиана ВВП в данный момент в этой группе составляет 15 мес. Прогрессия выявлена у 6 (54,5%) больных.

**Последующая терапия.** Отмена терапии при прогрессировании – у 6 (54,5%) больных. Вторая линия терапии:

- не получил 1 (9,1%) пациент;
- ленватиниб + эверолимус – 3 (27,3%) пациента;
- сунитиниб – 2 (18,2%) пациента.

Хотя согласно существующим рекомендациям показаны препараты ленватиниб и эверолимус, в реальности 2 паци-

ента получили сунитиниб. Это случаи несоблюдения рекомендаций по месту жительства.

**ВВП2 (2-я линия).** Медиана ВВП на препаратах 2-й линии составила около 11 мес (2–19 мес), что представляется весьма впечатляющим. Прогрессирование выявлено у 3 (54,5%) больных.

**ОВ.** Медиана ОВ составила 33 мес (2–47 мес), умерли 7 (63,6%) пациентов, из них 2 (18,2%) – от других причин.

**НЯ 1–2-й степени тяжести.** Тяжесть большинства развившихся НЯ квалифицирована как 1–2-я. Как и в основном исследовании, чаще регистрировали диарею (63,6%), слабость (63,6%), осиплость голоса (54,4%), анемию (45,4%), уменьшение массы тела (45,4%). Одышка, снижение аппетита, ладонно-подошвенный синдром, увеличение степени хронической болезни почек – у 27,3%, кашель, АГ, увеличение уровня печеночных ферментов – у 18,2%, зуд и увеличение массы тела – у 9,1%.

**НЯ 3–5-й степени тяжести.** Анемия тяжелой степени выявлена у 2 (18,2%) пациентов, также имели место по одному (9,1%) случаю желудочно-кишечного кровотечения, инсульта, тромбоэмболии легочной артерии, перитонита с перфорацией тонкой кишки и увеличения степени хронической болезни почек. Два состояния из перечисленных развились у пациентов во время участия в данном исследовании и привели к их гибели – инсульт и тромбоэмболия легочной артерии.

**Выводы,** сделанные А.С. Калпинским на основании собственного практического опыта:

- за время наблюдения, которое на момент выступления составило 42 мес, в группе пациентов живы 37,2% пациентов, они продолжают лечение;
- частичный ответ зарегистрировали у 63,3% больных;
- перерыв в терапии по поводу развития НЯ потребовался 2 (18,2%) пациентам.

По мнению выступающего, в 1-й линии терапии предпочтение должно отдаваться комбинированным вариантам.

## Стратегия терапии метастатической уротелиальной карциномы: как может измениться текущая клиническая практика? Обзор выступления проф. В.Б. Матвеева

Начиная свое выступление, профессор В.Б. Матвеев подчеркнул, что в настоящее время происходит смена парадигмы лечения метастатического уротелиального рака. Проводится значительное число исследований, в ходе которых осуществляется поиск новых подходов к адъювантной и неoadъювантной терапии.

**Эпидемиология рака мочевого пузыря (РМП).** В структуре онкологической заболеваемости РМП занимает 10-е место по частоте среди злокачественных новообразований. В мире в 2020 г. зарегистрировано более 573 тыс., России в 2019 г. – 17 290 новых случаев РМП [1]. Распространенность РМП, по прогнозам, будет продолжать расти, что связано с различными канцерогенными воздействиями, в частности с канцерогенами, присутствующими в табачном дыме и нефтепродуктах.

**Терапия РМП.** До недавнего времени основой лечения метастатического уротелиального рака оставалась цитотоксическая химиотерапия (ХТ), основанная на препаратах платины, что было отражено в стандартах лечения. В настоящее время еще применяется высокодозная схема MVAC, однако она уступает схеме гемцитабин + цисплатин, поскольку при равной эффективности вторая схема отличается меньшей токсичностью. Препятствием к назначению схемы гемцитабин + цисплатин является сниженная почечная функция, и примерно у 1/2 больных цисплатин заменяется на карбоплатин, что существенно ухудшает эффективность лечения и на несколько месяцев снижает показатели ОВ.

В настоящее время помимо платиносодержащих препаратов пациентам с уротелиальным раком, которые не мо-

Рис. 4. JAVELIN Bladder 100 – международное клиническое исследование III фазы. Дизайн исследования [18, 19].  
Fig. 4. The JAVELIN Bladder 100 trial is an international phase III clinical trial. The design of the trial [18, 19].

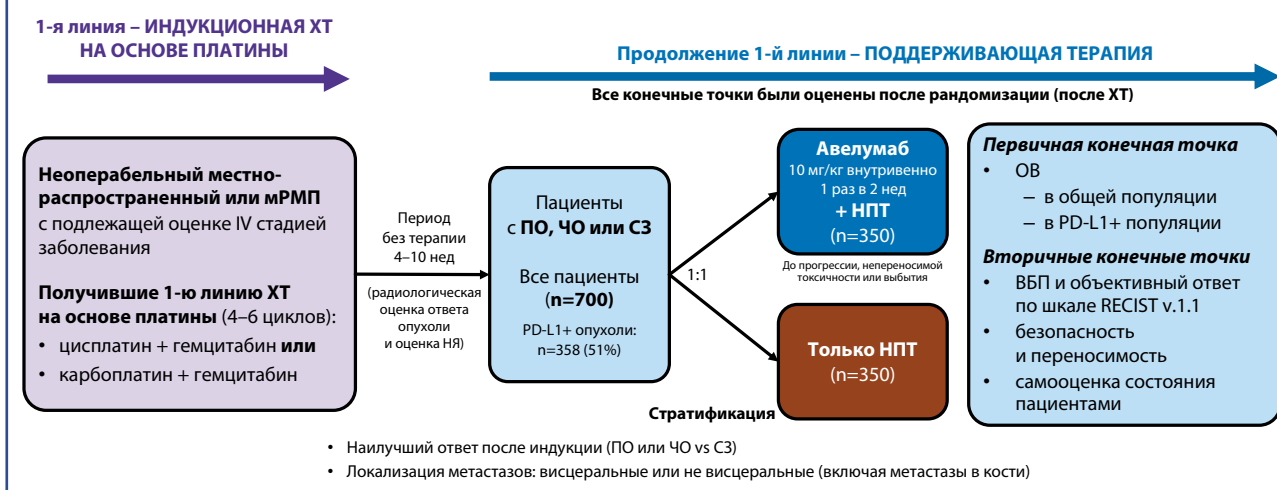
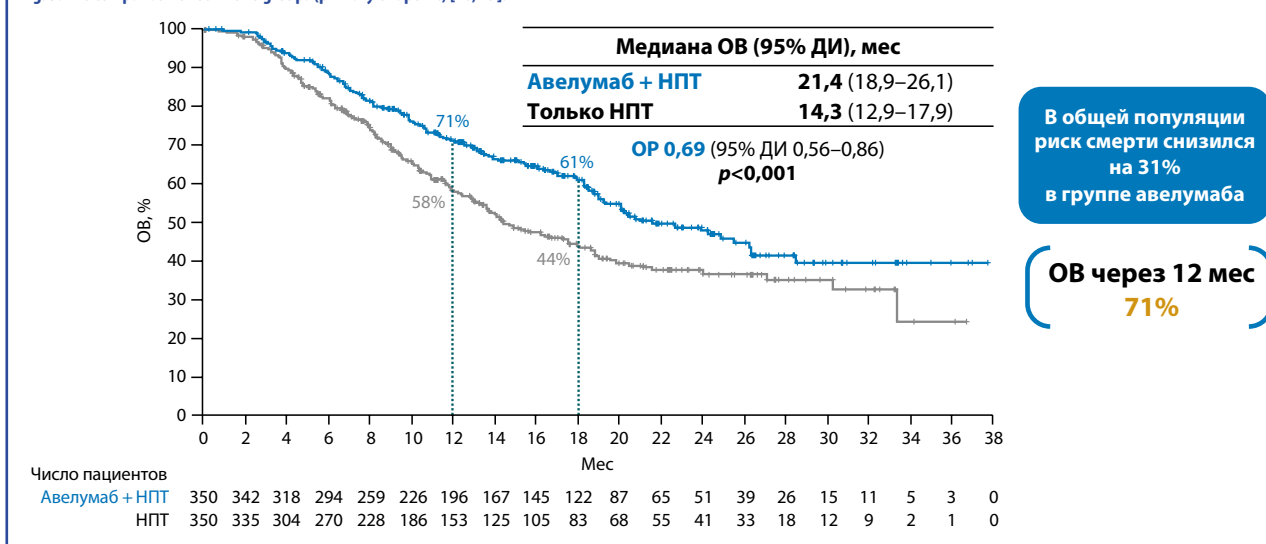


Рис. 5. Сравнение ОВ в двух группах (первичная конечная точка) [18, 19].  
Fig. 5. The comparison of OS in two groups (primary endpoint) [18, 19].



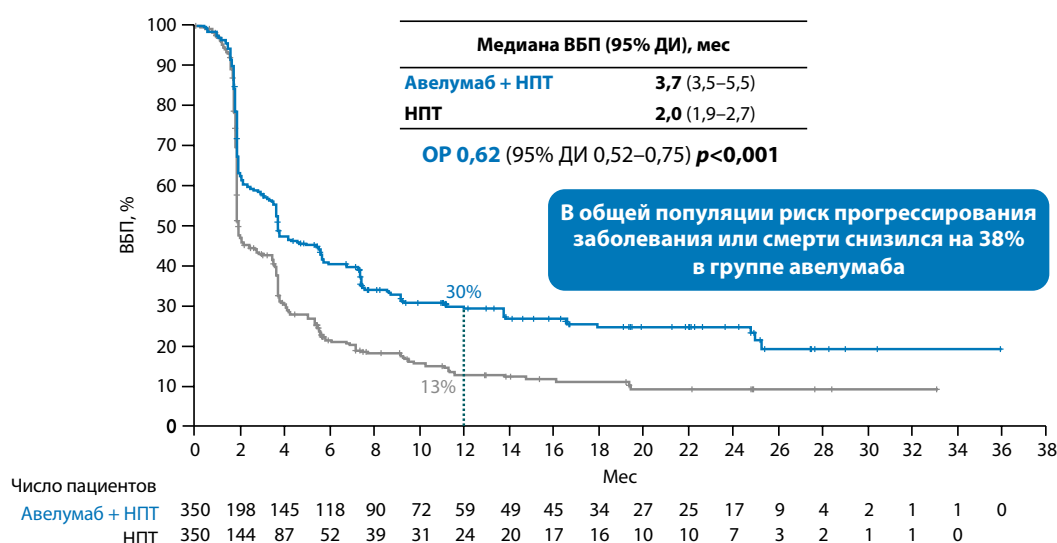
гут получать цисплатин, в 1-й линии предлагается лечение ИКТИО пембролизумабом или атезолизумабом, если у пациентов выявляется экспрессия PD-L1 более 5–10%. Во 2-й линии терапии применяются винфлуин, зарегистрированный в Европе и России, таксаны, но приходится признать, что 2-я линия терапии значительно менее эффективна, чем 1-я. Платиносодержащая ХТ позволяет добиться неплохих ответов на лечение, и, по данным крупных исследований, возможно рассчитывать на ЧОО, достигающую 75%, причем частота полных ответов может быть выше 40%. Рекомендованная максимальная длительность 1-й линии платиносодержащей ХТ – 6 циклов. Более длительное применение нецелесообразно из-за риска развития кумулятивной токсичности и отсутствия дополнительных преимуществ для пациентов [8–12]. Первая линия платиносодержащей ХТ позволяет ожидать достижения медианы ВБП ~6–8 мес и ОВ ~9–14 мес. Однако замена цисплатина на карбоплатин сразу снижает ОВ с 14 до 9 мес [9, 10, 13, 14]. Таким образом, данная замена является фактором плохого прогноза и значительно худшего ответа на проводимое лечение.

Появление ИКТИО стимулировало поиски оптимальной схемы терапии на разных этапах лечения. Выявлено, что комбинация ХТ и иммуноонкологических препаратов рациональна, поскольку ХТ может усиливать противоопухолевую активность ИКТИО при поддерживающей терапии (ПТ) [15–17]. Платиносодержащая ХТ обладает прямой цитотоксической

активностью, которая контролирует или уменьшает опухолевую нагрузку, а в сочетании с гемцитабином обладает определенным иммуностимулирующим эффектом. Распадающаяся под воздействием ХТ опухолевая клетка выделяет огромное количество опухоль-ассоциированных антигенов, которые распознаются антигенпрезентирующими клетками, в том числе дендритными. Кроме того, по мере проведения ХТ увеличивается экспрессия лиганда PD-L1, уменьшается количество иммуносупрессорных клеток в опухолевом микроокружении, в частности миелоидных клеток. Это улучшает последующий иммунологический ответ, если мы применяем иммуноонкологические препараты. Поэтому комбинация цитотоксической ХТ с ингибитором PD-L1 авелумабом имеет патогенетическое обоснование. Два препарата могут потенцировать эффективность друг друга. Доклинические исследования показывают, что ПТ может обеспечить синергетическую противоопухолевую активность между агентами с разными механизмами действия [15].

**Исследование JAVELIN Bladder 100.** В это международное клиническое исследование III фазы [18, 19] были включены пациенты с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП (мРМП) с подлежащей оценке IV стадией заболевания; в основном это был уротелиальный рак (рис. 4). Пациенты в рамках исследования в 1-й линии терапии получали 4–6 циклов ХТ на основе платины. Те из них, которые демонстрировали полный,

Рис. 6. Влияние авелумаба на ВБП по сравнению с НПТ [18, 19].  
Fig. 6. The effect of avelumab on PFS in comparison to BSC [18, 19].



частичный ответ или стабилизацию заболевания, рандомизировались на 2 группы. Первая группа получала авелумаб в комбинации с наилучшей ПТ (НПТ) в стандартной дозировке. Вторая группа получала только НПТ. Терапия авелумабом начиналась через 4–6 нед после окончания индукционного курса ХТ.

Первичной конечной точкой была оценка ОВ в общей популяции и популяции с высокой экспрессией PD-L1. Вторичные конечные точки включали оценку ВБП и объективный ответ по шкале RECIST, безопасность, переносимость и оценку качества жизни.

Пациенты в обеих группах имели сбалансированные исходные характеристики по возрасту, статусу ECOG, локализации первичной опухоли, локализации метастазов, статусу PD-L1. Важным отличием группы авелумаб + НПТ было несколько меньшее количество пациентов после терапии комбинацией гемцитабин + цисплатин, что предположительно должно было бы снизить показатели ОВ в этой группе пациентов. Тем не менее основная точка исследования была достигнута, и ОВ через 12 мес достоверно отличалась в пользу получавших авелумаб по сравнению с пациентами, получавшими только НПТ (рис. 5). Показано хорошее отношение рисков (ОР) – 0,69, снижение риска смерти на 31% в общей популяции в группе авелумаба [18, 19].

Подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество авелумаба над НПТ по ОВ во всех подгруппах больных. При этом преимущество авелумаба по ОВ сохранялось и у пациентов, получавших схему индукционной ХТ с карбоплатином [20]. ОВ также не зависела от длительности интервала от окончания ХТ до начала ПТ авелумабом: вне зависимости от интервала во всех случаях достоверно преимущество у пациентов, получавших авелумаб [21].

Уротелиальный рак в настоящее время классифицируется на разные подтипы в зависимости от молекулярно-генетического строения. Пока это не имеет существенного клинического значения для выбора варианта терапии, тем не менее в исследовании JAVELIN Bladder 100 был проведен анализ зависимости эффекта терапии авелумабом от морфогенетического подтипа уротелиального рака. Вне зависимости от геномного подтипа рака во всех случаях авелумаб демонстрировал ОВ по крайней мере не хуже, чем НПТ, что говорит о том, что вне зависимости от геномного подтипа мы можем назначать авелумаб в качестве ПТ после индукционной ХТ [22].

ВБП, вторая конечная точка исследования, также позитивно отличалась в пользу пациентов, получавших авелумаб. В общей популяции риск прогрессирования заболевания или смерти снизился на 38% в группе авелумаба. ВБП

была больше в группе ПТ авелумабом + НПТ в 1-й линии по сравнению с только НПТ во всех подгруппах (рис. 6).

**Продолжительность применения препарата авелумаб в исследовании JAVELIN Bladder 100.** Почти 1/2 (47%) пациентов из группы авелумаб + НПТ получали лечение авелумабом в течение не менее 6 мес и около 1/3 (28%) – более 1 года [18]. Это говорит о достаточно высокой эффективности препарата.

**Сроки назначения авелумаба.** Естественен вопрос: ингибитор PD-L1 лучше назначить сразу после окончания цитотоксической ХТ или при прогрессировании? В исследовании JAVELIN Bladder 100 показано, что назначение авелумаба в качестве ПТ демонстрирует преимущество перед назначением при начале прогрессирования заболевания. Поддерживающая терапия авелумабом продлевала время до окончания терапии в следующей линии [23].

**Профиль безопасности авелумаба в режиме ПТ** не отличался от установленного ранее в других клинических исследованиях [18, 24]. Профиль безопасности авелумаба довольно благоприятный:

- частота НЯ 3-й степени тяжести, расцененных как связанные с лечением, составила **16,6%**;
- частота отмены авелумаба в связи с НЯ составила **11,9%**;
- летальные исходы, связанные тем или иным образом с назначением препарата, отмечены у 2 (0,6%) пациентов в группе авелумаб + НПТ: вследствие сепсиса (на 10-м цикле терапии) и ишемического инсульта (100 дней после одной дозы авелумаба).

Не зарегистрировано ни одного иммуноопосредованного НЯ 4–5-й степени. Высокие дозы глюкокортикостероидов ( $\geq 40$  мг – суточная доза преднизона или эквивалент) были назначены по причине развития иммуноопосредованных НЯ только 9,0% пациентов, получивших терапию авелумабом [18].

**Варианты лечения мРМП и их влияние на ОВ по данным клинических исследований.** Профессор В.Б. Матвеев сопоставил ожидаемую медиану ОВ от начала 1-й линии терапии при применении нескольких схем. При назначении ингибитора PD-1 во 2-й линии терапии после ХТ уже при прогрессировании медиана ОВ у этих пациентов составляет всего 14 мес (исследование с пембролизумабом) [25]. При назначении комбинации атезолизумаба с ХТ в 1-й линии терапии медиана ОВ составляет 16 мес [26]. При монотерапии ингибиторами чекпойнтов (атезолизумабом или пембролизумабом) медиана ОВ варьирует от 12 до 18,5 мес [27, 28]. Если назначается индукционный курс ХТ – 4–6 циклов платиносодержащей терапии с последующей ПТ авелумабом,

медиана ОВ существенно возрастает и составляет около 25 мес [18].

Поэтому, по мнению В.Б. Матвеева, традиционный подход, при котором в 1-ю линию назначается цитотоксическая ХТ и затем, уже при прогрессировании, она меняется на 2-ю и последующие линии, должен быть изменен, поскольку существенна разница в выживаемости пациентов, которым был назначен авелумаб в качестве ПТ. *Новая стратегия гласит: рекомендуется назначение ПТ авелумабом, не дожидаясь прогрессирования у пациентов, которые достигли стабилизации, частичного или полного ответа после проведения 4–6 курсов ХТ.* В настоящее время новая стратегия уже отражена в рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2021 г. [29] и рекомендациях ESMO (European Society for Medical Oncology) 2020 г. [30] в качестве предпочтительного варианта для пациентов, заболевание которых не прогрессировало при индукционной ХТ.

## Собственный опыт работы с авелумабом в терапии пациентов с распространенным уротелиальным раком

### Обзор выступления проф. Юргена Гшвенда

В своем докладе профессор Ю. Гшвенд поделился собственным опытом применения ИКТИО, в частности авелумабом, на примере 3 клинических случаев.

#### Клинический случай 1

У курильщицы 60 лет, поступившей с гематурией, при обследовании выявлена опухоль мочевого пузыря (категория T2a) с метастазами тазовых (категория N3) и ретроперитонеальных ЛУ (категория M1a). Верифицирован уротелиальный рак G3. Пациентке проведено 6 циклов ХТ в режиме цисплатин + гемцитабин. По данным компьютерной томографии (КТ), у больной отмечен частичный ответ, при этом ранее определявшийся забрюшинный ЛУ уменьшился с 3 см до менее 1 см в диаметре. Вопрос о выборе дальнейшей тактики лечения у подобных больных с категорией M1a в последнее время активно обсуждается. Какой вариант лечения является оптимальным – радикальная цистэктомия с забрюшинной лимфодиссекцией или поддерживающая терапия авелумабом?

Следуя рекомендациям Европейской ассоциации урологов, кандидаты для радикальной цистэктомии, т.е. больные без отдаленных метастазов, должны получать неоадьювантную ХТ, основанную на цисплатине. К сожалению, по данным М. Galsky и соавт. (2016 г.), неоадьювантная ХТ не обеспечивает существенного выигрыша выживаемости даже у больных с категориями N1-3. Тем не менее, в некоторых публикациях частота морфологической категории pN0 у оперированных больных с клинической категорией pN+, получавших цисплатин-основанную неоадьювантную ХТ, достигает 48%. Результаты радикальной цистэктомии с забрюшинной лимфаденэктомией у пациентов с категорией M1a (метастазы в забрюшинных ЛУ) отражены в небольших публикациях и являются неудовлетворительными.

Изучаются следующие методы ведения больных РМП с метастазами в забрюшинных ЛУ. Первый подход включает трансуретральную резекцию мочевого пузыря, 6 циклов ХТ с последующей ДЛТ на этапе консолидации. Второй вариант предполагает поэтапное выполнение лимфодиссекции со срочным гистологическим исследованием удаленных ЛУ и продолжение лимфодиссекции дистальнее при негативных результатах морфологического исследования (забрюшинная – тазовая – обтураторная лимфодиссекция); при негативных ЛУ забрюшинного пространства и таза операция завершается радикальной цистэктомией. Вариантом может служить забрюшинная лимфодиссекция с отказом от радикальной цистэктомии или ДЛТ в случае морфологического подтверждения полного ответа в мочевом пузыре и ЛУ.

Также, ссылаясь на исследование «CM 274 Nivolumab», эксперт отметил, что радикально оперированные больные

В заключение В.Б. Матвеев перечислил основные выводы своего выступления:

1. Результаты исследования JAVELIN Bladder 100 продемонстрировали обоснованность ранее существовавших предположений о влиянии ХТ на микроокружение опухоли, усилении иммунного ответа после ХТ и потенцировании противоопухолевого ответа при ПТ авелумабом.

2. Авелумаб в качестве ПТ 1-й линии пациентов с мРМП, заболевание которых не прогрессировало при индукционной ХТ 1-й линии на основе платины, представляет собой инновационный подход к лечению распространенного уротелиального рака.

3. На данный момент терапия авелумабом в режиме ПТ – единственный вариант лечения, который достоверно увеличивает продолжительность жизни пациентов по сравнению с НПТ (медиана ОВ 21,4 мес, ОР 0,69;  $p < 0,0001$ ).

уротелиальным раком из группы высокого риска прогрессирования могут получить выигрыш безрецидивной выживаемости от назначения ниволумаба в адьювантном режиме. Однако препарат пока не разрешен к применению по этому показанию ни в Европе, ни в России [31].

Спикер сообщил, что, несмотря на изучение новых подходов, согласно европейским рекомендациям, стандартом лечения пациентов со стадией M1 (в том числе – M1a), получавших ХТ и достигших контроля над опухолью, является назначение поддерживающей терапии авелумабом. В рандомизированном исследовании III фазы JAVELIN Bladder 100 авелумаб достоверно увеличивал ОВ по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией независимо от локализации отдаленных метастазов.

Пациентка, достигшая частичного ответа на фоне 6 циклов ХТ, основанной на цисплатине, получила поддерживающую терапию авелумабом (12 циклов), на фоне которой зарегистрирован полный лечебный эффект.

#### Клинический случай 2

Второй клинический случай, описанный экспертом, касался рецидива уротелиального рака в тазовых ЛУ, выявленный через 3 мес и окончательно подтвержденный через 7 мес после радикальной цистэктомии. Пациент получил 4 цикла комбинированной ХТ (гемцитабин + цисплатин), позволившей добиться полной ремиссии. После завершения ХТ больному проводилась поддерживающая терапия авелумабом, на фоне которой в течение 16 циклов лечения сохранялся полный ответ на лечение. После 16 циклов терапии авелумабом у больного отмечены эпизод колита 1-й степени тяжести и боль в суставах, по поводу которых терапия авелумабом была прервана. Тем не менее, последующая КТ подтвердила сохранение полной ремиссии.

По данным JAVELIN Bladder 100, прекращение терапии авелумабом по причине развития НЯ потребовалось только в 11,9% случаев. Большинство пациентов могли продолжать получать терапию авелумабом без развития выраженных НЯ. Препарат имеет приемлемый профиль безопасности.

#### Клинический случай 3

В третьем наблюдении, описанном экспертом, у больного, подвергнутого радикальной цистэктомии по поводу местно-распространенного РМП, развился рецидив тазовых и забрюшинных ЛУ. После проведения 6 циклов ХТ отмечена частичная ремиссия, после чего была назначена поддерживающая терапия авелумабом, на фоне которой сохранялся продолжающийся частичный ответ. После 18 циклов иммунотерапии зарегистрирована полная ремиссия.



# Клинические рекомендации в онкоурологии в 2021 г. Обзор выступления проф. Д.А. Носова

В своем выступлении профессор Д.А. Носов рассказал об основных вопросах, которые обсуждаются или будут обсуждаться при подготовке обновленных версий российских клинических рекомендаций в 2022 г., а также представил текущие позиции по лекарственной терапии ряда опухолей.

## Рак почки

Выступающий напомнил, что проведено 5 важных исследований, в которых изучались комбинированные режимы в 1-й линии мПКР<sup>1</sup>.

**Выбор терапии в 1-й линии мПКР в международных клинических рекомендациях.** Рекомендации NCCN [32]. Приводится 4 комбинированных режима TKI + ИКТИО для клинического использования вне зависимости от принадлежности больного к прогностической группе:

- кабозантиниб + ниволумаб;
- акситиниб + пембролизумаб;
- ленватиниб + пембролизумаб;
- акситиниб + авелумаб.

При благоприятном прогнозе не отдается предпочтение какому-либо режиму; 5-й режим, ипилимумаб + ниволумаб, может использоваться только у больных с плохим промежуточным прогнозом.

**Выбор терапии в 1-й линии мПКР в международных клинических рекомендациях.** В рекомендациях ESMO комбинации с TKI показаны всем пациентам независимо от прогностической группы.

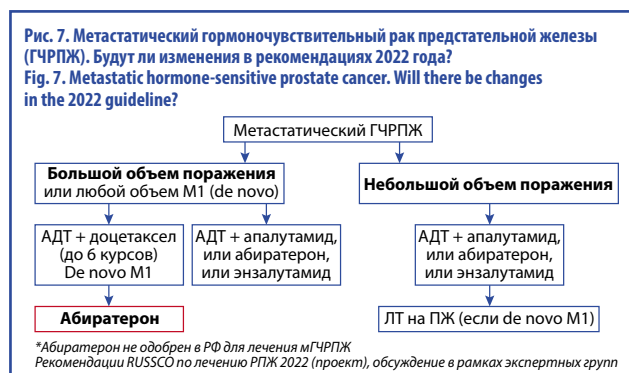
В отечественных клинических рекомендациях RUSSCO и Ассоциации онкологов России (АОР) не выделены какие-либо предпочтительные комбинации в отношении пациентов с благоприятным прогнозом, поскольку все они увеличивают либо ЧОО, либо ВБП, хотя пока не выявлены их преимущества с точки зрения ОВ:

- пембролизумаб + акситиниб;
- авелумаб + акситиниб;
- ниволумаб + кабозантиниб;
- пембролизумаб + ленватиниб<sup>2</sup>.

Пациентам с благоприятным прогнозом, у которых необходимо добиться быстрого объективного эффекта либо выявлено наличие саркоматоидного компонента, очень желательно назначение комбинации TKI + анти-PD-1 или PD-L1. В группе пациентов с благоприятным прогнозом в качестве допустимой опции рассматриваются сунитиниб и пазопаниб в том случае, если имеет место аутоиммунное заболевание, которое является противопоказанием для назначения ИКТИО, либо отсутствуют симптомы болезни и выявляется минимальная опухолевая нагрузка.

**Клинические рекомендации RUSSCO по терапии мПКР в 2020 г.: 2-я и последующие линии [33].** В случае прогрессирования последующая терапия определяется тем вариантом, который пациенты получили в 1-й линии. Если после TKI в монорежиме нет разногласий об оптимальных опциях (ниволумаб и кабозантиниб – режимы предпочтения, акситиниб, ленватиниб + эверолимус – возможные опции), но нет понимания дальнейшей тактики в случае прогрессирования на комбинированных режимах с включением TKI. Нет исследований, которые помогли бы ответить на этот вопрос.

В настоящее время принято решение о том, что, если прогрессирование наблюдается на фоне ипилимумаб + ниволумаб, предпочтение отдается участию пациентов в клинических исследованиях либо назначается один из TKI (сунитиниб, пазопаниб, кабозантиниб, акситиниб). В том



случае, если прогрессирование зарегистрировано на фоне комбинации анти-PD1-препарат + TKI, предпочтение отдается участию пациентов в клинических исследованиях. В качестве альтернативных режимов можно использовать кабозантиниб либо комбинацию ленватиниб + эверолимус; допустимые режимы – TKI.

## Уротелиальный рак

Рекомендации NCCN, ESMO, RUSSCO и AOP практически совпадают: стандартными режимами для пациентов без противопоказаний к цисплатину являются GC, MVAC или HD-MVAC. В том случае, если достигается хотя бы частичный ответ либо стабилизация процесса после индукционной терапии на основе платиносодержащих режимов, назначается ПТ авелумабом, преимущества применения которого подтверждены в исследовании JAVELIN 100.

**Вторая линия терапии метастатического уротелиального рака.** Появляются новые препараты с другим механизмом действия, помимо ИКТИО. Это энфортамаб ведотин<sup>3</sup> (конъюгат MoAb и цитостатика) и эрдафитиниб<sup>3</sup> (анти-FGFR-тирозинкиназный ингибитор). Эти препараты одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), и в случае регистрации в России они будут включены в российские рекомендации.

**Адьювантная иммунотерапия уротелиального рака.** Получены противоречивые результаты исследований IMvigor 010 и CheckMate 274 в отношении ВБП. Остаются вопросы, которые будут обсуждаться экспертными группами в ближайшее время.

## Рак предстательной железы

Комбинированные режимы лидируют. Предпочтительны комбинации кастрационной терапии с новыми гормональными агентами – антиандрогенами нового поколения, либо ингибитора стероидогенеза абиратерона с преднизолоном, либо комбинация кастрационной терапии с доцетакселом для больных с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. Вне зависимости от объема поражения всем пациентам рекомендуется кастрационная терапия в комбинации с антиандрогенами нового поколения. Если у пациента большой объем поражения либо выявлены метастазы синхронно с первичной опухолью de novo, возможна альтернатива в виде комбинации: кастрационная терапия + доцетаксел. Дальнейшая тактика будет обсуждаться экспертами в ближайшее время (рис. 7).

<sup>1</sup>Исследования CheckMate-214, KEYNOTE-426, JAVELIN 101, Checkmate 9ER, CLEAR.

<sup>2</sup>Комбинация не зарегистрирована в РФ на 14.10.2021.

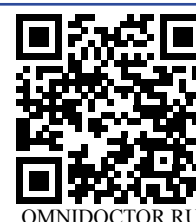
<sup>3</sup>Не зарегистрированы на территории РФ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 g. (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow, 2021 (in Russian)].
2. Leilei Ai, Jian Chen, Hao Yan, et al. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:3625-49. DOI:10.2147/DDDT.S267433
3. Choueiri TK, Rini BI, Larkin JMG, et al. Avelumab plus axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: Phase 3 study (JAVELIN Renal 101). 2017 ASCO Annual Meeting I. Abstract TPS4594.
4. Motzer R. JAVELIN Renal 101: A randomized, phase III study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC). Abstract LBA6\_PR (oral presentation).
5. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1103-15. DOI:10.1056/NEJMoa1816047
6. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: First-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1030-9. DOI:10.1016/j.annonc.2020.04.010
7. Haanen J, Larkin J, Choueiri TK, et al. Efficacy of avelumab + axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) by IMDC risk group in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Extended follow-up results from JAVELIN Renal 101. 2021 ASCO Annual Meeting I. Abstract 4574.
8. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000;17:3068-77. DOI:10.1200/JCO.2000.18.17.3068
9. Dogliotti L, Carteni G, Siena S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol.* 2007;52:134-41. DOI:10.1016/j.eururo.2006.12.029
10. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30:191-9. DOI:10.1200/JCO.2011.37.3571
11. Sonpavde GP, Mariani L, Lo Vullo S, et al. Impact of the Number of Cycles of Platinum Based First Line Chemotherapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *J Urol.* 2018;200(6):1207-14. DOI:10.1016/j.juro.2018.07.035
12. NCCN Guidelines: Bladder Cancer, V6.2020. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/bladder.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf). Accessed: 15.11.2021
13. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4602-8. DOI:10.1200/JCO.2005.07.757
14. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumbar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol.* 1999;17:3173-81. DOI:10.1200/JCO.1999.17.10.3173
15. Grivas P, Monk BJ, Petrylak D, et al. Immune Checkpoint Inhibitors as Switch or Continuation Maintenance Therapy in Solid Tumors: Rationale and Current State. *Target Oncol.* 2019;14:505-25. DOI:10.1007/s11523-019-00665-1
16. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. *Cancer Cell.* 2015;28:690-714. DOI:10.1016/j.ccell.2015.10.012
17. De Biasi AR, Villena-Vargas J, Adusumilli PS. Cisplatin-induced antitumor immunomodulation: a review of preclinical and clinical evidence. *Clin Cancer Res.* 2014;20:5384-91. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-1298
18. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383:1218-30. DOI:10.1056/NEJMoa2002788
19. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. 2020 ASCO Annual Meeting II. Abstract LBA1 (oral presentation).
20. Grivas P, Park SH, Voog E, et al. 704MO Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone with 1L chemotherapy (CTx) for advanced urothelial carcinoma (UC): Subgroup analyses from JAVELIN Bladder 100. *Ann Oncol.* 2020;31(Suppl. 4):S555-6. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.776
21. Sridhar SS, Powles T, Loriot Y, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC) in the JAVELIN Bladder 100 trial: Subgroup analysis by duration of treatment-free interval (TFI) from end of chemotherapy to start of maintenance. 2021 ASCO Annual Meeting I. Abstract 4527.
22. Powles T, Petrylak DP, Park SH, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): Analysis of clinical and genomic subgroups from the JAVELIN Bladder 100 trial. 2021 ASCO Annual Meeting I. Abstract 4520.
23. Grivas P, Park SH, Voog E, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance plus best supportive care (BSC) versus BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC): Analysis of time to end of next-line therapy in JAVELIN Bladder 100. 2021 ASCO Annual Meeting I. Abstract 4525.
24. Kelly K, Infante JR, Taylor H, et al. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: A pooled analysis of data from the phase 1 JAVELIN solid tumor and phase 2 JAVELIN Merkel 200 clinical trials. *Cancer.* 2018;124(9):2010-7. DOI:10.1002/cncr.31293
25. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(6):970-6. DOI:10.1093/annonc/mdz127
26. Galsky MD, Arijia JAA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1547-57. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30230-0
27. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):67-76. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32455-2
28. Vuky J, Balar AV, Castellano D, et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2658-66. DOI:10.1200/JCO.19.01213
29. National Comprehensive Cancer Network. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org). Accessed: 15.11.2021
30. European Society for Medical Oncology. Available at: [www.esmo.org](http://www.esmo.org). Accessed: 15.11.2021.
31. Bajorin D, Witjes JA, Gschwend J, et al. First results from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab vs placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC). Genitourinary Cancers Symposium, 2021.
32. NCCN Guidelines Version 4.2021: Kidney Cancer.
33. Носов Д.А., Гладков О.А., Волкова М.И., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2020;11:513-22 [Nosov DA, Gladkov OA, Volkova MI, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu pochechnokletchnogo raka. Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2. 2020;11:513-22 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-31

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021



OMNIDOCTOR.RU