

Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии рака мочевого пузыря: опыт применения авелумаба

А.А. Грицкевич^{1,2}, Т.П. Байтман^{1,2✉}, bit.t@mail.ru, С.В. Мишугин³, А.Ю. Попов¹, Д.М. Ягудаев^{2,4}, Л.А. Фалалеева⁵, И.Г. Русаков⁶

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинава; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

⁴ Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будаевская, д. 2

⁵ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

⁶ Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Резюме

Ингибиторы иммунных контрольных точек произвели революцию в лечении уротелиальной карциномы. В настоящее время они входят в стандарты лечения местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномы. Поддерживающая терапия авелумабом признана наиболее эффективной по сравнению с другими ингибиторами иммунных контрольных точек. На данный момент платиносодержащая химиотерапия с последующей поддерживающей терапией авелумабом – единственный режим, достоверно увеличивший общую выживаемость больных распространенным раком мочевого пузыря. В статье представлен опыт поддерживающей терапии авелумабом на примере 3 клинических наблюдений пациентов с неоперабельными формами уротелиальной карциномы. Ретроспективно проанализирован опыт лечения 3 пациентов, достигших стабилизации при стандартной химиотерапии и получивших поддерживающую терапию авелумабом. Возраст пациентов составил от 66 до 79 лет, в исследование вошли двое мужчин и одна женщина. В двух случаях первично верифицирован мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, в одном – прогрессирование через 7 лет после начала лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Лишь в одном из случаев объемное образование мочевого пузыря было радикально удалено, при этом отдаленные метастазы выявлены через 20 мес. после операции, остальные пациенты не получали радикального лечения. Общее состояние позволило всем пациентам получить полный курс платиносодержащей химиотерапии (по схеме «гемцитабин + цисплатин» или «гемцитабин + карбоплатин»), достигнута частичная ремиссия. Поддерживающая иммунотерапия авелумабом была начата в течение месяца после завершения химиотерапии. Продолжительность поддерживающей терапии в настоящее время составляет от 3 до 17 мес., во всех случаях достигнута стабилизация онкологического процесса. Ни в одном из случаев не отмечено клинически значимых нежелательных побочных эффектов. Представленный нами опыт поддерживающей иммунотерапии авелумабом соответствует мировой практике и иллюстрирует эффективность и безопасность данного препарата.

Ключевые слова: авелумаб, ингибиторы контрольных точек, поддерживающая иммунотерапия, рак мочевого пузыря, уротелиальная карцинома, метастатический рак

Для цитирования: Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Мишугин С.В., Попов А.Ю., Ягудаев Д.М., Фалалеева Л.А., Русаков И.Г. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии рака мочевого пузыря: опыт применения авелумаба. *Медицинский совет.* 2023;17(11):48–55. <https://doi.org/10.21518/ms2023-244>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immune checkpoint inhibitors in bladder cancer therapy: the experience with avelumab

Alexander A. Gritskevich^{1,2}, Tatiana P. Baitman^{1,2✉}, bit.t@mail.ru, Sergei V. Mishugin³, Anatoly Yu. Popov¹, Daniel M. Yagudaev^{2,4}, Lidiya A. Falaleeva⁵, Igor G. Rusakov⁶

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

² RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

⁴ Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 2, Budaevskaya St., Moscow, 129128, Russia

⁵ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

⁶ Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

Abstract

Immune checkpoint inhibitors have revolutionized the treatment of urothelial carcinoma. They are now part of the standard of care for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Maintenance therapy with avelumab has been found to be the most effective compared to other immune checkpoint inhibitors. To date, platinum-containing chemotherapy followed by maintenance therapy with avelumab is the only regimen that has significantly improved overall survival in patients with

advanced bladder cancer. The article presents the experience of maintenance therapy with avelumab on the example of 3 clinical cases of patients with inoperable forms of urothelial carcinoma. The experience of treating 3 patients who achieved stabilization with standard chemotherapy and received maintenance therapy with avelumab was retrospectively analyzed. The age of the patients ranged from 66 to 79 years, the study included two men and one woman. In two cases, muscle-invasive bladder cancer was initially verified, in one – progression 7 years after the start of treatment for non-muscle-invasive bladder cancer. Only in one of the cases, the volumetric formation of the bladder was radically removed, while distant metastases were detected 20 months after the operation, the rest of the patients did not receive radical treatment. The general condition allowed all patients to receive a full course of platinum-containing chemotherapy (gemcitabine + cisplatin or gemcitabine + carboplatin), partial remission was achieved. Maintenance immunotherapy with avelumab was started within a month of completion of chemotherapy. The duration of maintenance therapy currently ranges from 3 to 17 months; stabilization of the oncological process has been achieved in all cases. No clinically significant adverse side effects were noted in any of the cases. Our experience of maintenance immunotherapy with avelumab corresponds to world practice and illustrates the efficacy and safety of this drug.

Keywords: avelumab, checkpoint inhibitors, maintenance immunotherapy, bladder cancer, urothelial carcinoma, metastatic cancer

For citation: Gritskevich A.A., Baitman T.P., Mishugin S.V., Popov A.Y., Yagudaev D.M., Falaleeva L.A., Rusakov I.G. Immune checkpoint inhibitors in bladder cancer therapy: the experience with avelumab. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):48–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-244>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В России заболеваемость раком мочевого пузыря (РМП) в 2021 г. составила 2,7% среди всех онкологических заболеваний, заняв 11-е место в структуре онкозаболеваемости обоих полов. Стандартизированный показатель заболеваемости РМП составил 5,6 (11,3 – у мужчин и 2,0 – у женщин) на 100 000 населения. Средний возраст заболевших составлял 67,4 года [1]. Мировая статистика в целом сходится с данными по РФ: стандартизированный показатель заболеваемости 5,6 (9,5 – у мужчин и 2,4 – у женщин) на 100 000 населения. По данным мировой статистики, в 2020 г. РМП занял 10-е место в общей структуре онкологической заболеваемости и 13-е – в структуре смертности от онкологических заболеваний¹. Риск развития РМП возрастает с увеличением возраста пациентов: более 90% диагнозов приходится на людей старше 55 лет² [2, 3]. Пятилетняя выживаемость для РМП в целом составляет 95,8%, однако при метастатическом поражении этот показатель не превышает 5% [2].

ХИМИОТЕРАПИЯ НА ОСНОВЕ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ

В настоящее время в качестве 1-й линии терапии при местнораспространенных и диссеминированных формах РМП рекомендованы многокомпонентные режимы, основанные на цисплатине: гемцитабин/цисплатин (GC); метотрексат, цисплатин, винбластин с доксорубицином или без него (MCV или MVAC) (рис. 1) [4, 5]. Терапия на основе цисплатина характеризуется относительно высокой частотой объективного ответа (ЧОО) и медианой общей выживаемости (ОВ): 45–50% и 15 мес. соответственно [6–8]. При этом цисплатинсодержащая терапия весьма токсична, что является причиной ряда значимых ограничений при назначении подобных схем лечения.

Около 50% пациентов с метастатическим РМП (мРМП) исходно не могут получать цисплатин: в связи с низким соматическим статусом (ECOG \geq 2), сопутствующими

заболеваниями (снижение слуха или периферическая полинейропатия \geq II степени) или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин) [9, 10]. Терапия карбоплатином является стандартной альтернативой, однако, помимо меньшей токсичности, ее отличает низкая эффективность [10, 11]. Кроме того, пациенты считаются непригодными для любой ХТ на основе платины как для цисплатина, так и для карбоплатина при Performance Status (общем состоянии, PS) $>$ 2, СКФ $<$ 30 мл/мин или при сочетании PS = 2 и СКФ $>$ 30 мл/мин, но $<$ 60 мл/мин, поскольку доказано, что клинический исход в этой группе неблагоприятен вне зависимости от применения препаратов платины [11].

Длительной ремиссии удастся достичь лишь у 10% пациентов, получающих ХТ на основе цисплатина [12]. Практически у всех больных мРМП, получающих в качестве первой линии цисплатинсодержащую ХТ, со временем происходит прогрессирование основного заболевания. Эффективность стандартной цитотоксической терапии второй линии невелика: общая ЧОО менее 10%, медиана ОВ – 7 мес. [13].

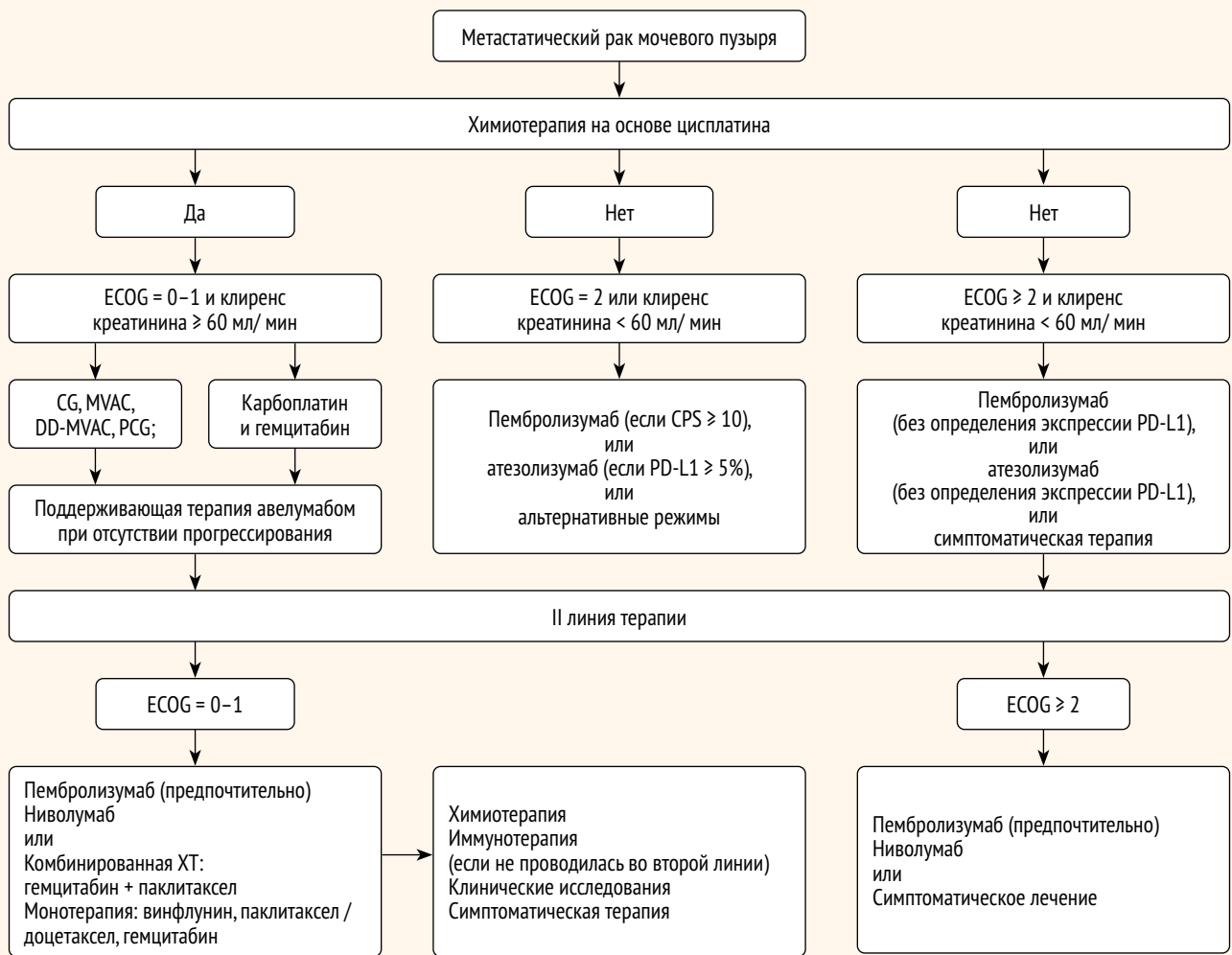
ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), впервые одобренные для лечения распространенного РМП в 2016 г., показали большую эффективность в 1-й линии терапии больных мРМП с противопоказанием к применению цисплатина и во 2-й линии у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне ХТ на основе платины [14]. Эти препараты являются гуманизированными моноклональными антителами из класса иммуноглобулинов G1 (IgG1) с видоизмененным Fc-фрагментом. Они связываются непосредственно с лигандом программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1) и блокируют его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1, таким образом, способствуя прекращению опосредованного PD-L1/PD-1-подавления иммунного ответа и вызывая реактивацию противоопухолевого иммунитета. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению опухоли [15–22].

¹ <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf>.

² Там же.

- **Рисунок 1.** Алгоритм лечения больных метастатическим раком мочевого пузыря [4]
 ● **Figure 1.** Algorithm for the treatment of patients with metastatic bladder cancer [4]



В последние годы иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) стала альтернативным вариантом лечения и способствовала улучшению результатов лечения мРМП. В 2016 г. 5 ингибиторов ИКТ (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, ниволумаб и пембролизумаб) были одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). Одобрение пембролизумаба было основано на исследовании 3-й фазы KEYNOTE-045, подтвердившей превосходство пембролизумаба над ХТ в отношении ОВ и продолжительности ответа на терапию [23]. Прочие ингибиторы ИКТ были одобрены для терапии мРМП на основании предварительных однокрупных исследований. При этом дурвалумаб и атезолизумаб были исключены из стандарта в 2021 г., поскольку не прошли по критериям постмаркетинговых требований FDA. Атезолизумаб и пембролизумаб получили ускоренное одобрение FDA и Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) в качестве препаратов первой линии лечения мРМП у PD-L1-положительных пациентов, не подходящих для терапии цисплатином. В 2020 г. была доказана эффективность поддерживающей терапии авелумабом: выявлено улучшение ОВ у пациентов без прогрессирования заболевания после ХТ первой линии [24].

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Несмотря на преимущества иммунотерапии, для многих пациентов терапия ингибиторами ИКТ недостаточно эффективна. Исследования последних лет верифицировали многочисленные потенциальные терапевтические мишени при РМП, что дало несколько новых направлений таргетной терапии мРМП. Эрдафитиниб, пероральный ингибитор рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR), был одобрен для лечения больных мРМП с поврежденными FGFR на основании исследования фазы 2, в котором частота ответов на препарат (ЧО) достигла 40% [25]. К сожалению, этот препарат допустим к применению менее 20% больными мРМП, кроме того, еще не получены результаты 3-й фазы исследования [26].

КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

Конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC) были разработаны для «избирательной доставки» сильнодействующих цитотоксических препаратов к антигенэкспрессирующим опухолевым клеткам путем связывания цитотоксинов с моноклональными антителами. Это новая,

многообещающая терапевтическая опция для пациентов с мРМП. Энфортумаб ведотин (EV) представляет собой ADC с разрушающим микротрубочки агентом: монометилаури-статин E (MMAE), соединенный посредством протеазарас-щепляемого линкера с моноклональным антителом к нектину-4, белку, высоко экспрессируемому при РМП [27]. В настоящее время EV одобрен для лечения мРМП при неэффективности ХТ препаратами платины и ИКТ³.

Сацитумаб говитекан (SG) представляет собой конъюгат моноклонального антитела к Trog-2, ингибитор топо-изомеразы SN-38 и гидролизуемый линкер. Препарат показал значительную эффективность в ходе 1-й и 2-й фаз исследования и был в ускоренном порядке одобрен FDA для лечения мРМП в апреле 2021 г. [28].

Помимо нектин-4 и Trog-2, в настоящее время несколько других антител (в частности HER-2 и SLITRK6) представляются многообещающими и находятся в стадии разработки в текущих исследованиях [26].

АВЕЛУМАБ

Авелумаб представляет собой внутривенно вводимое человеческое моноклональное антитело IgG1 (mAb), кото-рое блокирует взаимодействие PD-L1 с его рецепторами PD-1 и B7.1 на Т-лимфоцитах и антигенпрезентирующих клетках. Этот препарат воздействует как на адаптивную, так и на врожденную иммунную функцию [29].

Авелумаб был одобрен Министерством здравоохранения Российской Федерации в качестве монотерапии в пер-вой линии при РМП не так давно – в сентябре 2021 г. На сегодняшний день авелумаб входит в стандарты лече-ния метастатической карциномы Меркеля и местнораспро-страненной или метастатической уротелиальной карцино-мы, однако его терапевтические возможности не исчерпа-ны. Изучение препарата активно продолжается: в настоя-щее время проводится 133 клинических исследования авелумаба при различных заболеваниях, в моно- и комби-нированной терапии (по состоянию на 24.04.2023 г.)⁴.

Несмотря на активное развитие других направлений терапии мРМП, иммунотерапия ингибиторами ИКТ остается одним из наиболее изученных и эффективных подходов.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Наш опыт поддерживающей терапии авелумабом представлен 3 клиническими наблюдениями пациентов с уротелиальной карциномой.

Пациентка 1, 66 лет, РМП впервые выявлен в 2013 г. Выполнена трансуретральная резекция мочевого пузы-ря (ТУР МП), верифицирован РМП pT1aN0M0 умеренной дифференцировки. В течение 2 лет находилась под наблю-дением, в 2015 и 2016 гг. – местные рецидивы, по поводу чего выполнены ТУР МП. В 2020 г. выявлено прогрессиро-вание РМП до мышечно-инвазивной формы, в связи с чем 06.08.2020 выполнена передняя экзентерация малого таза

с формированием мочевого резервуара по Брикеру. При контрольной мультиспиральной компьютерной томогра-фии (МСКТ) через 20 мес. после операции выявлены вто-ричные изменения парааортальных и аортокавальных лимфатических узлов, утолщение средней трети левого мочеточника. При диагностической пункции парааорталь-ного лимфатического узла верифицирован метастаз уротели-альной карциномы умеренной дифференцировки, по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томо-графии (ПЭТ-КТ) изменения левого мочеточника признаны доброкачественными, постоперационными. В мае 2022 г. начата ХТ по схеме «гемцитабин 1000 мг/м² + цисплатин 70 мг/м²», проведено 6 циклов. При контрольной МСКТ органов брюшной полости отмечено уменьшение разме-ров и изменение структуры ранее определяемых измене-ний лимфоузлов (максимальный размер при контрольном исследовании – 22 x 12 мм, до начала ХТ – 41 x 27 мм). По данным контрольных МСКТ органов грудной клетки и магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза – без признаков прогрессирования. По завершении ХТ назначена поддерживающая терапия авелумабом 800 мг в/в капельно 1 раз в 14 суток до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. При контрольном обследовании через 3 мес. после начала поддерживаю-щей терапии определена стабилизация онкологического процесса, терапия авелумабом продолжена.

Пациент 2, 79 лет, РМП верифицирован в 2016 г., по дан-ным гистологического исследования материала, полученно-го при ТУР, верифицирована папиллярная уротелиальная мышечно-неинвазивная карцинома высокой дифференци-ровки, без опухолевого роста в дне и краях резекции. Проведена внутривезикулярная терапия (ВВХТ) доксорубици-ном 50 мг, 1 раз в неделю в течение 5 нед. В связи с отка-зом пациента от радикальной цистэктомии продолжено динамическое наблюдение, при контрольных цистоскопиях от 2016–2019 г. – без признаков рецидива, в течение 2020 г. не обследовался. По данным ПЭТ-КТ от июня 2021 г. выявлены участки патологической метаболически актив-ной ткани неопластического характера в образовании правой стенки мочевого пузыря, мелких подпочечных лимфоузлах слева, медиастинальном лимфоузле, множе-ственных лимфоузлах забрюшинного пространства и мало-го таза. При цитологическом исследовании мочи на атипич-ские клетки, а также гистологическом исследовании материала биопсии подпочечных лимфоузлов верифици-рована низкодифференцированная уротелиальная карци-нома. В июле 2021 г. начата ХТ по схеме «гемцитабин 1000 мг/м² + цисплатин 30 мг/м²». При контрольной ПЭТ-КТ после 3 циклов ХТ выявлена частичная ремиссия: отмечено уменьшение образования правой стенки мочевого пузыря, уменьшение размеров и регресс патологического метабо-лизма радиофармакологического препарата (РФП) под-почечных и забрюшинных лимфатических узлов. При контрольном обследовании после завершения курса ХТ не выявлено значимой динамики. С декабря 2021 г. начата иммунотерапия авелумабом. На данный момент проведено 30 курсов иммунотерапии, по данным ПЭТ-КТ от 19.03.23 г. сохраняется стабилизация онкологического процесса.

³ <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-21-24-february-2022>.

⁴ <https://clinicaltrials.gov/>.

Пациент 3, 76 лет, ТУР МП выполнена в июле 2022 г. При гистологическом исследовании выявлена папиллярная уротелиальная карцинома низкой дифференцировки с инвазивным ростом в собственную и мышечную пластинки мочевого пузыря. По данным МРТ органов малого таза от 30.07.22 г., по передней, задней, левой боковой стенкам мочевого пузыря определяется объемное образование с ограничением диффузии на ADC-карте. Отмечено увеличение внутренних и наружных подвздошных лимфатических узлов, преимущественно слева (до 13 мм). В костях таза (правой половине крестца, обеих подвздошных костях), вертельной области правой бедренной кости определяется пять участков замещения костного мозга метастатическими очагами с низкой интенсивностью МР-сигнала на T1ВИ, размерами до 9 мм. При МСКТ органов грудной клетки патологических изменений не выявлено. По данным МРТ органов брюшной полости обнаружены парааортальные и паракавазные лимфатические узлы размерами до 13 мм, левосторонняя пиелозктазия. С августа по декабрь 2022 г. проведено 6 циклов ХТ по схеме «гемцитабин 1000 мг/м² + карбоплатин 300 мг/м²». Лечение сопровождалось гематологической токсичностью 1–2-й степени. При контрольной МРТ органов брюшной полости после окончания курса ХТ выявлен регресс забрюшинной лимфаденопатии (с 13 до 7 мм), уменьшение пиелозктазии, слабopоложительная динамика в отношении метастазов в костную ткань (с 65 x 15 мм до 50 x 15 мм). При контрольном обследовании через месяц после завершения ХТ не отмечено выраженной динамики, пациенту рекомендована поддерживающая иммунотерапия (авелумаб 800 мг в/в каждые 14 сут.). При контрольном обследовании через 4 мес. после начала иммунотерапии стабилизация онкологического процесса подтверждена.

Обобщим данные по рассмотренной группе пациентов. Возраст составил 66–79 (66, 76, 79) лет, в исследование

вошли двое мужчин и одна женщина. В двух случаях первично верифицирован мышечно-инвазивный РМП, в одном – в течение 7 лет до прогрессирования имело место наблюдение за пациентом с немышечно-инвазивным РМП. Лишь в одном из случаев объемное образование мочевого пузыря было радикально удалено, при этом отделенные метастазы выявлены через 20 мес. после операции, остальные пациенты не получали радикального лечения. Общее состояние позволило всем пациентам получить полный курс платиносодержащей ХТ (по схеме «гемцитабин + цисплатин» или «гемцитабин + карбоплатин»), достигнута частичная ремиссия. Поддерживающая иммунотерапия авелумабом была начата в течение месяца после завершения ХТ. Продолжительность поддерживающей терапии в настоящее время составляет 3–17 (3, 4, 17) мес., во всех случаях достигнута стабилизация онкологического процесса. Ни в одном из случаев не отмечено клинически значимых нежелательных побочных эффектов.

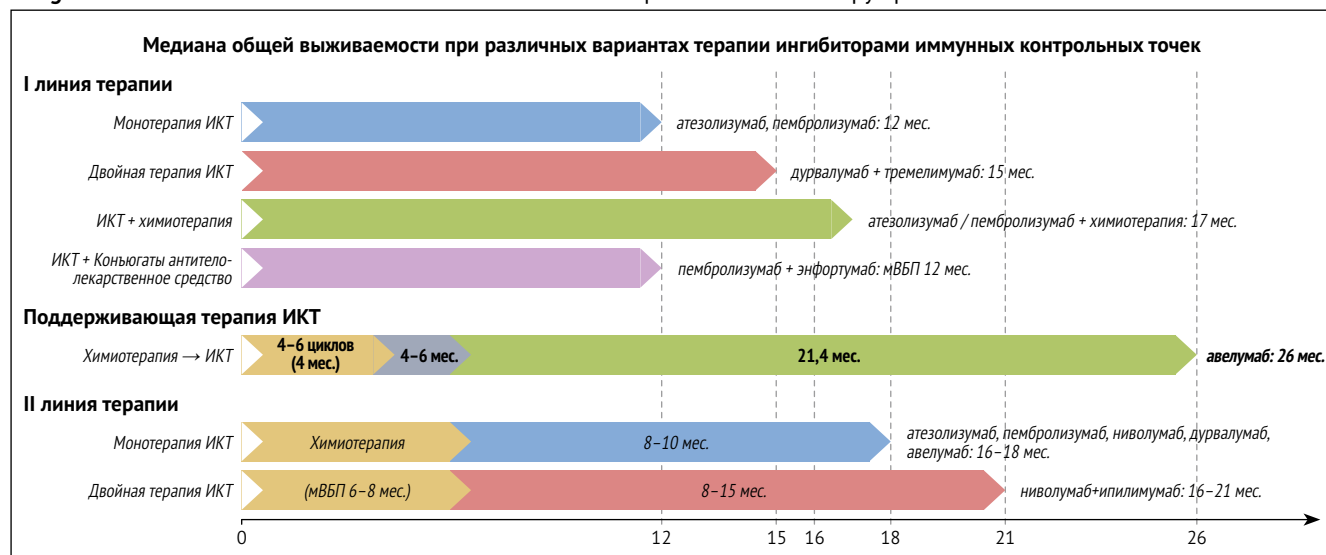
ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время авелумаб входит в стандарты лечения местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномы. Поддерживающая терапия авелумабом признана наиболее эффективной по сравнению с другими ИКТ (рис. 2).

Отличительной особенностью авелумаба, по сравнению с большинством одобренных в настоящее время моноклональных антител, является то, что он обладает антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью за счет сохранения нативной Fc-области [30, 31]. Что немаловажно, антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность авелумаба не вызывает лизис иммунных клеток, несмотря на экспрессию последними PD-L1. Как доклинические модели, так и клинические исследования

● **Рисунок 2.** Оценка медианы ОВ при различных вариантах терапии ИКТ

● **Figure 2.** Median OS estimates with different immune checkpoint inhibitor therapy options



Примечание: В первой линии: ОВ около 12 мес. при монотерапии ИКТ; ОВ 15–17 мес. при лечении комбинацией анти-PD1/PD-L1 с ХТ или анти-CTLA-4 (статистически не значимо в исследованиях). Применение пембролизумаба с энфортумабом ведением не позволило достичь медианы ОВ, однако медиана ВБП составила 12 мес., что указывает на значимость продолжения исследования данной комбинации препаратов. Поддерживающая терапия авелумабом добавляет 21,4 мес. mOS к 4–6 мес. химиотерапии первой линии у пациентов, достигших стабилизации или ответивших на ХТ, что на сегодняшний день представляет собой самую продолжительную выживаемость для пациентов с мРМП. Во второй линии: ИКТ добавляют 8–15 мес. к ОВ после ХТ, при этом ОВ составляет 16–21 мес. [29].

доказали отсутствие значимого опосредованного авелумабом лизиса PD-L1+ иммунных клеток, что, вероятно, связано с более низкой плотностью PD-L1 на иммунных клетках по сравнению с опухолевыми клетками [29, 31].

Наиболее значимым среди исследований этого препарата является многоцентровое рандомизированное открытое параллельное комплексное исследование JAVELIN Bladder.


В ходе исследования Ib-фазы JAVELIN 249 больных уротелиальной карциномой получали авелумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед. PD-L1-положительными считали пациентов, уровень экспрессии PD-L1 у которых достигал $\geq 5\%$. Среди пациентов с прогрессированием на терапии препаратами платины ЧОО составила 17% [31]. У 42 пациентов, получавших авелумаб по поводу местнораспространенного РМП, удалось достичь ЧОО 18,2% (95% ДИ, 8,2–32,7%), средняя ВБП составила 11,6 нед., а медиана ОВ – 13,7 мес. (95% ДИ). Уровень выживаемости в течение 1 года составил 54,3%. При этом положительный ответ имел место независимо от экспрессии PD-L1, однако у пациентов с экспрессией PD-L1 ОВ и ВБП были выше. Нежелательные побочные эффекты (НПЭ) 3-й и более степени имели место в 6,8% случаев: наиболее частыми из них были слабость, реакция на инфузию, тошнота [22]. Через 2 года наблюдения медиана ОВ составила 7 мес. (95% ДИ, 5,9–8,5 мес.), двухлетняя ОВ – 20,1% (95% ДИ, 15,2–25,4%) со средней продолжительностью ответа 20,5 мес. (95% ДИ). Более длительная ОВ достигнута у пациентов, давших положительный ответ на лечение в первые 3 мес. терапии (95% ДИ, 18,9 мес., против 7,1 мес., 95% CI 5,2–9,0 мес.) [32].

В ходе III фазы исследования JAVELIN Bladder 100, пациенты, достигшие частичного или полного ответа или стабилизации после терапии первой линии (цисплатин или карбоплатин, гемцитабин, не менее 4 курсов), были рандомизированы 1:1 для сравнения оптимальной поддерживающей терапии и комбинации авелумаба с оптимальной поддерживающей терапией после интервала без терапии, составившего 4–10 нед. В исследование были включены 700 пациентов. В группе пациентов, получавших авелумаб, медиана ОВ составила 21,4 мес. против 14,3 мес. у пациентов, получавших стандартную терапию (ОР = 0,69; 95% ДИ, 0,56–0,86; $p = 0,001$) [24]. Поддерживающая терапия авелумабом добавила 21,4 мес. медианы ОВ к 4–6 мес. у пациентов, получавших ХТ первой линии и достигших стабилизации или положительной динамики. В общей сложности это 25–27 мес., что на сегодняшний день представляет собой самую продолжительную ОВ для пациентов с мРМП [33].

При этом доля пациентов, получивших терапию последующих ступеней, была выше в группе, которая проходила

терапию с авелумабом (53% против 9%). Нежелательные побочные эффекты (НПЭ) были зарегистрированы у 17% пациентов из группы авелумаба и не зарегистрированы в контрольной группе, наиболее частым из них было повышение уровня ферментов поджелудочной железы [24, 34]. Таким образом, в ходе III фазы JAVELIN Bladder 100 было подтверждено, что монотерапия авелумабом в режиме поддерживающей терапии достоверно увеличивает ОВ у пациентов с местнораспространенным или метастатическим РМП без признаков прогрессирования после завершения платиносодержащей терапии первой линии. JAVELIN Bladder 100 стало первым исследованием, в рамках которого был изучен и доказал свою эффективность подход поддерживающей терапии иммуноонкологическим препаратом у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РМП. При этом на сегодняшний день другие иммуноонкологические препараты, исследовавшиеся в первой линии терапии у пациентов с местнораспространенным или мРМП, не продемонстрировали увеличение ОВ [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный нами опыт поддерживающей иммунотерапии авелумабом соответствует мировой практике и иллюстрирует эффективность и безопасность данного препарата. В настоящее время авелумаб входит в стандарты лечения местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномы. Поддерживающая терапия авелумабом признана наиболее эффективной по сравнению с другими ИКТ, добавляя 21,4 мес. медианы ОВ к 4–6 мес. у пациентов, получавших ХТ первой линии и достигших стабилизации или положительной динамики. На данный момент платиносодержащая ХТ с последующей поддерживающей терапией авелумабом – единственный режим, достоверно увеличивший ОВ пациентов с распространенным РМП. В целом ИКТ значительно изменили парадигму лечения мРМП, значимо увеличив продолжительность жизни пациентов. Положительное влияние поддерживающей иммунотерапии по сравнению с ХТ второй линии доказано, однако результаты моноиммунотерапии или иммунотерапии в комбинации с ХТ в качестве первой линии лечения значимо хуже стандартной ХТ первой линии. Сегодня активно изучаются комбинации ИКТ и конъюгатов антител, а также определяются новые биомаркеры эффективности иммунотерапии. 

Поступила / Received 16.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2023

Принята в печать / Accepted 14.06.2023

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2022. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%98%D0%A1%202021%20%D1%8D%D0%BB.%20%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F.pdf.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Schachzadova O.A. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2022. 252 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%98%D0%A1%202021%20%D1%8D%D0%BB.%20%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F.pdf.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
- Теплов А.А., Грицкевич А.А., Степанова Ю.А., Мирошкина И.В., Пьянкин С.С., Дунаев С.А. и др. Первично-множественный рак переходноклеточного эпителия: диагностика и особенности течения заболевания. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;(4):22–28. Режим

- доступна: <https://ecuro.ru/en/article/primary-multiple-cancer-transitional-epithelium-diagnostics-and-peculiarities-disease>.
 Teplov A.A., Gritskevich A.A., Stepanova Yu.A., Miroshkina I.V., Pyanikin S.S., Dunaev S.A. et al. Primary-multiple cancer of transitional epithelium: diagnostics and peculiarities of the disease. *Experimental and Clinical Urology* 2018;(4):22–28. (In Russ.) Available at: <https://ecuro.ru/en/article/primary-multiple-cancer-transitional-epithelium-diagnostics-and-peculiarities-disease>.
4. Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б., Митин Т. Носов Д.А., Попов А.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):589–606. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606>
 Gladkov O.A., Zukov R.A., Matveev V.B., Mitin T., Nosov D.A., Popov A.M. Practical recommendations for the drug treatment of bladder cancer. *Malignant Tumors*. 2022;12(3s2-1):589–606. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606>.
 5. Грицкевич А.А., Попов А.Ю., Русаков И.Г., Возный Э.К., Макаров В.А., Гриднев Д.И. и др. Вторая линия терапии метастатической уротелиальной карциномы. Клинический случай применения препарата винфлунина. *Медицинский совет*. 2022;16(9):95–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-95-103>.
 Gritskevich A.A., Popov A.Yu., Rusakov I.G., Vozniy E.K., Makarov V.A., Gridnev D.I. et al. Second line therapy for metastatic urothelial carcinoma. Clinical case of vinflunine use. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):95–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-95-103>.
 6. Kacew A., Sweis R.F. *FGFR3* Alterations in the Era of Immunotherapy for Urothelial Bladder Cancer. *Front Immunol*. 2020;11:575258. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575258>.
 7. von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T., Dogliotti L., Oliver T., Moore M.J. 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;18(17):3068–3077. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3068>.
 8. Sotelo M., Alonso-Gordoa T., Gajate P., Gallardo E., Morales-Barrera R., Pérez-Gracia J.L. et al. Atezolizumab in locally advanced or metastatic urothelial cancer: a pooled analysis from the Spanish patients of the IMvigor 210 cohort 2 and 211 studies. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(4):882–891. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02482-9>.
 9. Bamias A., Tzannis K., Harshman L.C., Crabb S.J., Wong Y.-N., Kumar Pal S. et al. Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a retrospective international study of invasive/advanced cancer of the urothelium (RISC). *Ann Oncol*. 2018;29(2):361–369. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx692>.
 10. Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J., Sonpavde G., Hutson T., Oh W.K. et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2011;12(3):211–214. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70275-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70275-8).
 11. De Santis M., Bellmunt J., Mead G., Kerst J.M., Leahy M., Maroto P. 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(2):191–199. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.373571>.
 12. Loeferer P.J., Einhorn L.H., Elson P.J., Crawford E.D., Kuebler P., Tannock I. et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1066–1073. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.7.1066>.
 13. Gómez De Liaño A., Durán I. The continuing role of chemotherapy in the management of advanced urothelial cancer. *Ther Adv Urol*. 2018;10(12):455–480. <https://doi.org/10.1177/1756287218814100>.
 14. Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Мишугин С.В., Попов А.Ю., Оганян В.А., Русаков И.Г., Костин А.А. Опыт применения атезолизумаба в первой линии терапии метастатической уротелиальной карциномы. *Медицинский совет*. 2022;16(22):58–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-58-64>.
 Gritskevich A.A., Baitman T.P., Mishugin S.V., Popov A.Yu., Oganyan V.A., Rusakov I.G., Kostin A.A. Atezolizumab (Tecentriq) as first-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(22):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-58-64>.
 15. Gartrell B.A., He T., Sharma J., Sonpavde G. Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2017;35(12):678–686. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.09.021>.
 16. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E., Powles T., Petrylak D.P., Bellmunt J. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2).
 17. Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H., Grivas P., Vuky J., Powles T. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1483–1492. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2).
 18. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S., Loriot Y., Vogelzang N.J., De Giorgi U. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10122):748–757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X).
 19. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., van der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909–1920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4).
 20. Massard C., Gordon M.S., Sharma S., Raffi S., Wainberg Z.A., Luke J. et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3119–3125. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9761>.
 21. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., Baron A., Necchi A., Bedke J. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):312–322. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7).
 22. Apolo A.B., Infante J.R., Balmanoukian A., Patel M.R., Wang D., Kelly K. et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2117–2124. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.6795>.
 23. Fradet Y., Bellmunt J., Vaughn D.J., Lee J.L., Fong L., Vogelzang N.J. 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):970–976. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz127>.
 24. Powles T., Park S.H., Voog E., Caserta C., Valderrama B.P., Gurney H. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218–1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>.
 25. Loriot Y., Necchi A., Park S.H., Garcia-Donas J., Huddart R., Burgess E. et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381(4):338–348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817323>.
 26. Padua T.C., Moschini M., Martini A., Pederzoli F., Nocera L., Marandino L. et al. Efficacy and toxicity of antibody-drug conjugates in the treatment of metastatic urothelial cancer: A scoping review. *Urol Oncol*. 2022;40(10):413–423. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2022.07.006>.
 27. Hoffman-Censits J.H., Lombardo K.A., Parimi V., Kamanda S., Choi W., Hahn N.M. et al. Expression of Nectin-4 in bladder urothelial carcinoma, in morphologic variants, and nonurothelial histotypes. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2021;29(8):619–625. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000938>.
 28. Tagawa S.T., Balar A.V., Petrylak D.P., Kalebasty A.R., Loriot Y., Flechon A. et al. TROPY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2474–2485. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03489>.
 29. Heery C.R., O'Sullivan-Coyne G., Madan R.A., Cordes L., Rajan A., Rauckhorst M. et al. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN Solid Tumor): a phase 1a, multicohort, dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):587–598. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30239-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30239-5).
 30. Grenga I., Donahue R.N., Lepone L.M., Richards J., Schlom J. A fully human IgG1 anti-PD-L1 MAb in an in vitro assay enhances antigen-specific T-cell responses. *Clin Transl Immunol*. 2016;5(5):e83. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.27>.
 31. Boyerinas B., Jochems C., Fantini M., Heery C.R., Gulley J.L., Tsang K.Y., Schlom J. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-pd-l1 antibody avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(10):1148–1157. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0059>.
 32. Patel M.R., Ellerton J., Infante J.R., Agrawal M., Gordon M., Aljumaity R. et al. Avelumab in Metastatic Urothelial Carcinoma after Platinum Failure (JAVELIN Solid Tumor): Pooled Results from Two Expansion Cohorts of an Open-Label, Phase 1 Trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):51–64. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30900-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30900-2).
 33. Apolo A.B., Ellerton J.A., Infante J.R., Agrawal M., Gordon M.S., Aljumaity R. et al. Avelumab as Second-Line Therapy for Metastatic, Platinum-Treated Urothelial Carcinoma in the Phase Ib JAVELIN Solid Tumor Study: 2-Year Updated Efficacy and Safety Analysis. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001246. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001246>.
 34. Maiorano B.A., De Giorgi U., Ciardiello D., Schinzari G., Cisternino A., Tortora G., Maiello E. Immune-Checkpoint Inhibitors in Advanced Bladder Cancer: Seize the Day. *Biomedicines*. 2022;10(2):411. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020411>.
 35. Powles T., Park S.H., Voog E., Caserta C., Valderrama B.P., Gurney H. 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. *J Clin Oncol*. 2020;38:1BA1. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA1.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Грицкевич, Д.М. Ягудаев, И.Г. Русаков

Концепция и дизайн исследования – Т.П. Байтман, С.В. Мишугин, А.Ю. Попов

Написание текста – Т.П. Байтман

Сбор и обработка материала – Т.П. Байтман, С.В. Мишугин

Обзор литературы – Т.П. Байтман

Перевод на английский язык – Т.П. Байтман

Анализ материала – Т.П. Байтман, А.Ю. Попов

Статистическая обработка – Л.А. Фалалеева

Редактирование – А.А. Грицкевич, А.Ю. Попов

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Грицкевич, А.Ю. Попов, И.Г. Русаков

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander A. Gritskevich, Daniel M. Yagudaev, Igor G. Rusakov

Study concept and design – Tatiana P. Baitman, Sergei V. Mishugin, Anatoly Yu. Popov

Text development – Tatiana P. Baitman

Collection and processing of material – Tatiana P. Baitman, Sergei V. Mishugin

Literature review – Tatiana P. Baitman

Translation into English – Tatiana P. Baitman

Material analysis – Tatiana P. Baitman, Anatoly Yu. Popov

Statistical processing – Lidiya A. Falaleeva

Editing – Alexander A. Gritskevich, Anatoly Yu. Popov

Approval of the final version of the article – Alexander A. Gritskevich, Anatoly Yu. Popov, Igor G. Rusakov

Информация об авторах:

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением хирургического лечения урологических заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>; grekaa@mail.ru

Байтман Татьяна Павловна, научный сотрудник отделения хирургического лечения урологических заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>; bit.t@mail.ru

Мишугин Сергей Владимирович, к.м.н., заведующий онкоурологическим отделением, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-6751-2399>; sergeymishugin@yandex.ru

Попов Анатолий Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-6267-8237>; popov_63@mail.ru

Ягудаев Даниэль Меерович, д.м.н., профессор кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; заведующий отделением онкоурологии, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будаевская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

Фалалеева Лидия Александровна, врач-онколог, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-2315-6457>; lidochka924@yandex.ru

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-0945-2498>; igorrusakov@mail.ru

Information about the authors:

Alexander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical treatment of urological Diseases, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of Oncourology of the Medical Institute, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>; grekaa@mail.ru

Tatiana P. Baitman, Researcher of the Department of Surgical treatment of urological Diseases, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Assistant of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of Oncourology of the Medical Institute, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>; bit.t@mail.ru

Sergei V. Mishugin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncourological Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6751-2399>; sergeymishugin@yandex.ru

Anatoly Yu. Popov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6267-8237>; popov_63@mail.ru

Daniel M. Yagudaev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Head of the Oncourology Department, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 2, Budaevskaya St., Moscow, 129128, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

Lidiya A. Falaleeva, Oncologist, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2315-6457>; lidochka924@yandex.ru

Igor G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Oncology, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0945-2498>; igorrusakov@mail.ru