

# Поддерживающая терапия авелумабом – эффективный стандарт лекарственной терапии метастатического уротелиального рака

И.М. Шевчук<sup>1,2</sup>, Б.Я. Алексеев<sup>2,3</sup>, А.М. Иванов<sup>4</sup>, В.М. Перепухов<sup>1</sup>, К.М. Нюшко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

<sup>2</sup>Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

<sup>4</sup>ООО «Центр иммунной и таргетной терапии»; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Каретная, 8, стр. 6

**Контакты:** Ирина Мусаевна Шевчук [imshevchuk@mail.ru](mailto:imshevchuk@mail.ru)

**Введение.** Поддерживающая терапия авелумабом – стандарт лечения пациентов с метастатическим и местно-распространенным неоперабельным уротелиальным раком в случае отсутствия прогрессирования на фоне полихимиотерапии на основе препаратов платины. В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, а также в Центре иммунотаргетной терапии г. Москвы с 2021 по 2024 г. получали лечение 40 пациентов с метастатическим и местно-распространенным неоперабельным уротелиальным раком с подтвержденным контролируемым заболеванием в результате применения 4–6 курсов платиносодержащей полихимиотерапии и последующей поддерживающей терапии авелумабом.

**Цель исследования** – оценка эффективности и переносимости поддерживающей терапии авелумабом при метастатическом уротелиальном раке в условиях реальной клинической практики.

**Материалы и методы.** В исследование включены 11 (27,5 %) женщин, 29 (72,5 %) мужчин. Возраст пациентов составил от 39 до 80 лет, средний возраст – 63,95 ± 10,9 года, медиана – 65,5 года (межквартильный размах 58,3–72,0 года). По локализации первичной опухоли пациенты были распределены следующим образом: рак мочевого пузыря – у 24 (60 %) пациентов, рак верхних мочевыводящих путей – у 14 (35 %), первично-множественный рак (сочетанное поражение) – у 2 (5 %).

Все пациенты в 1-й линии получили 4–6 курсов химиотерапии на основе препаратов платины, причем у 28 (70 %) пациентов лечение начато с комбинации гемцитабин + цисплатин. Схему гемцитабин + цисплатин на протяжении всего лечения использовали в 24 (60 %) случаях, гемцитабин + карбоплатин – в 12 (30,0 %), у 4 (10 %) пациентов проведена смена схемы гемцитабин + цисплатин на гемцитабин + карбоплатин. В результате химиотерапии у 6 (15 %) пациентов зарегистрирован полный ответ, у остальных – частичный ответ (37,5 %) или стабилизация заболевания (47,5 %). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) были проанализированы методом Каплана–Майера с начала 1-й линии химиотерапии. Проведен подгрупповой анализ оценки 12-, 24- и 36-месячной ВБП с учетом факторов прогноза.

**Результаты.** Медиана периода наблюдения составила 23,3 мес (от 6 до 54 мес, межквартильный размах 27,1–45,8 мес). Медиана ВБП от момента начала полихимиотерапии – 18 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) не достигнуто – 11 мес). ВБП через 12, 24 и 36 мес составила 63,2 % (95 % ДИ 45,9–76,3), 49,3 % (95 % ДИ 32,5–64,0) и 45,8 % (95 % ДИ 29,1–61,0) соответственно. ВБП от начала терапии авелумабом – 14 мес. Медиана ОВ на момент анализа не была достигнута (95 % ДИ не достигнуто – 22 мес). ОВ через 12, 24 и 36 мес составила 88,9 % (95 % ДИ 73,1–95,7), 58,3 % (95 % ДИ 39,5–73,0) и 54,4 % (95 % ДИ 35,6–69,8) соответственно. Лучшие показатели ВБП отмечены у пациентов с полным ответом на платиносодержащую терапию по сравнению с пациентами с частичным ответом или стабилизацией заболевания, в случае использования цисплатина по сравнению с карбоплатином, при метастазах только в лимфатических узлах по сравнению с иной локализацией метастатического поражения, а также в случае первичной опухоли мочевого пузыря в отличие от рака верхних мочевыводящих путей. Иммуноопосредованные нежелательные явления зарегистрированы у 50 % пациентов, но только в 7,5 % ( $n = 3$ ) случаев это привело к отмене авелумаба. Приостановка терапии имела место у 1 пациента.

**Заключение.** В исследовании реальной клинической практики продемонстрировано, что поддерживающая терапия авелумабом после эффективной платиносодержащей терапии является эффективной стратегией длительного конт-

роля над заболеванием у пациентов с метастатическим и местно-распространенным неоперабельным уротелиальным раком, обладая приемлемым профилем иммуноопосредованной токсичности.

**Ключевые слова:** уротелиальный рак, авелумаб, платиносодержащая химиотерапия

**Для цитирования:** Шевчук И.М., Алексеев Б.Я., Иванов А.М. и др. Поддерживающая терапия авелумабом – эффективный стандарт лекарственной терапии метастатического уротелиального рака. Онкоурология 2025;21(4):68–75.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-68-75>

## Avelumab maintenance therapy: effective standard of drug therapy of metastatic urothelial carcinoma

I.M. Shevchuk<sup>1,2</sup>, B. Ya. Alekseev<sup>2,3</sup>, A.M. Ivanov<sup>4</sup>, V.M. Perepukhov<sup>1</sup>, K.M. Nyushko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3<sup>rd</sup> Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

<sup>2</sup>Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>4</sup>Center for Immune and Targeted Therapy; Build. 6, 8 Sadovaya-Karetnaya St., Moscow 127006, Russia

**Contacts:** Irina Musayevna Shevchuk [imshevchuk@mail.ru](mailto:imshevchuk@mail.ru)

**Background.** Maintenance therapy with avelumab is the standard of care for patients with metastatic and locally advanced inoperable urothelial carcinoma who have not progressed with platinum-based chemotherapy. Between 2021 and 2024, 40 patients with metastatic and locally advanced inoperable urothelial carcinoma were treated at the N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology and the Moscow Center for Immunotargeted Therapy. Their disease was confirmed to be controlled after 4–6 courses of platinum-based chemotherapy followed by maintenance therapy with avelumab.

**Aim.** To evaluate the efficacy and tolerability of maintenance therapy with avelumab in metastatic urothelial cancer in real-world clinical practice.

**Materials and methods.** The study included 11 women (27.5 %) and 29 men (72.5 %), aged 39 to 80 years. Mean age was 63.95 ± 10.9 years, median age was 65.5 (interquartile range 58.3–72.0 years). Patients were divided by primary tumor location as follows: bladder cancer (24 patients; 60 %), upper urinary tract cancer (14; 35 %), and multiple primary cancer (combined lesions) (2; 5 %).

All patients received 4–6 cycles of platinum-based chemotherapy in the first line, with 28 (70 %) patients starting with the gemcitabine + cisplatin combination. Gemcitabine + cisplatin was used throughout treatment in 24 cases (60 %), gemcitabine + carboplatin (30.0 %) was used in 12 cases, and 4 (10 %) patients underwent a switch from gemcitabine + cisplatin to gemcitabine + carboplatin. Chemotherapy resulted in complete response in 6 patients (15 %), while the remaining patients experienced partial response (37.5 %) or stable disease (47.5 %). Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were analyzed using the Kaplan–Meier method from the start of first-line chemotherapy. A subgroup analysis was performed to assess 12-, 24-, and 36-month PFS, taking into account prognostic factors.

**Results.** The median follow-up was 23.3 months (6 to 54, interquartile range 27.1–45.8 months). Median PFS from the start of chemotherapy was 18 months (95 % confidence interval (CI) not reached – 11 months). PFS at 12, 24, and 36 months was 63.2 % (95 % CI 45.9–76.3), 49.3 % (95 % CI 32.5–64.0), and 45.8 % (95 % CI 29.1–61.0), respectively. PFS from the start of avelumab therapy was 14 months. Median OS was not reached at the time of analysis (95 % CI not reached – 22 months). OS at 12, 24, and 36 months was 88.9 % (95 % CI 73.1–95.7), 58.3 % (95 % CI 39.5–73.0), and 54.4 % (95 % CI 35.6–69.8), respectively. Better PFS rates were demonstrated in patients with a complete response to platinum-based therapy compared with those with partial response or stable disease, in patients receiving cisplatin compared with carboplatin, in patients with lymph node-only metastases compared with other metastatic sites, and in primary bladder tumors compared with upper urinary tract cancer. Immune-related adverse events were reported in 50 % of patients, but only in 7.5 % ( $n = 3$ ) of cases did these lead to avelumab discontinuation. Therapy interruption occurred in 1 patient.

**Conclusion.** Real-world clinical practice has demonstrated that maintenance therapy with avelumab is an effective strategy for long-term disease control in patients with metastatic and locally advanced inoperable urothelial cancer, with an acceptable immune-mediated toxicity profile.

**Keywords:** urothelial cancer, avelumab, platinum-based chemotherapy

**For citation:** Shevchuk I.M., Alekseev B.Ya., Ivanov A.M. et al. Avelumab maintenance therapy: effective standard of drug therapy of metastatic urothelial carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):68–75. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-68-75>

## Введение

Лечение метастатического и местно-распространенного неоперабельного уротелиального рака представляет собой актуальную проблему в мире. Согласно действующим российским клиническим рекомендациям, наиболее эффективной опцией, применяемой в 1-й линии лечения, остается платиносодержащая полихимиотерапия (ПХТ) [1, 2]. Однако, несмотря на высокую частоту объективных ответов, достигаемых при использовании 4–6 курсов цисплатинили карбоплатинсодержащих комбинаций, длительность выживаемости без прогрессирования (ВБП) не превышает 5–6 мес, а общей выживаемости (ОВ) – 11–12 мес [3–8].

Внедрение в клиническую практику иммунотерапевтических подходов несколько увеличило продолжительность жизни пациентов с метастатическим уротелиальным раком. Препараты пембролизумаб, атезолизумаб и ниволумаб, применяемые во 2-й линии после прогрессирования на фоне ПХТ или на старте лечения у пациентов с непереносимостью препаратов платины и положительной экспрессией PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1) в опухолевой ткани, позволили достичь медианы ОВ 16–18 мес [9–12]. Однако результаты исследования JAVELIN Bladder изменили мировую клиническую практику, продемонстрировав 30-месячную ОВ у пациентов с метастатическим уротелиальным раком с достигнутым контролем над заболеванием на фоне платиносодержащей терапии и поддерживающей терапии ингибитором PD-L1 авелумабом [13, 14]. На сегодняшний день в России эта терапевтическая стратегия 1-й линии является стандартом лечения метастатического уротелиального рака [1].

В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, а также в Центре иммунотаргетной терапии г. Москвы с 2021 по 2024 г. получали лечение 40 пациентов с метастатическим и местно-распространенным неоперабельным уротелиальным раком с подтвержденным контролируемым заболеванием в результате применения 4–6 курсов платиносодержащей ПХТ и последующей поддерживающей терапии авелумабом.

**Цель исследования** – оценка эффективности и переносимости поддерживающей терапии авелумабом при метастатическом уротелиальном раке в условиях реальной клинической практики.

## Материалы и методы

В исследование включены 11 (27,5 %) женщин, 29 (72,5 %) мужчин. Возраст пациентов составил от 39 до 80 лет, средний возраст –  $63,95 \pm 10,9$  года, медиана – 65,5 года (межквартильный размах 58,3–72,0 года).

По локализации первичной опухоли пациенты были распределены следующим образом: рак мочевого пузыря – у 24 (60 %) пациентов, рак верхних мочевыводящих путей – у 14 (35 %), первично-множественный рак (сочетанное поражение) – у 2 (5 %).

Все пациенты в 1-й линии получили 4–6 курсов химиотерапии на основе препаратов платины, причем у 28 (70 %) пациентов лечение начато с комбинации гемцитабин + цисплатин. Схему гемцитабин + цисплатин на протяжении всего лечения использовали в 24 (60 %) случаях, гемцитабин + карбоплатин – в 12 (30,0 %), у 4 (10 %) пациентов проведена смена схемы гемцитабин + цисплатин на гемцитабин + карбоплатин. Смена режима ПХТ во всех случаях была ассоциирована с прогрессированием хронической почечной недостаточности. Острог почечного повреждения за время лечения не зарегистрировано. Далее все пациенты получали авелумаб в дозе 800 мг каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

В результате химиотерапии у 6 (15 %) пациентов зарегистрирован полный ответ, у остальных – частичный ответ (37,5 %) или стабилизация заболевания (47,5 %) (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 40)

Table 1. Characteristics of the patients (n = 40)

Показатель Characteristic	Значение Value
Средний возраст, лет Mean age, years	63,95 (40–80)
Локализация первичной опухоли, n (%): Primary tumor site, n (%):	
мочевой пузырь bladder	24 (60)
верхние мочевыводящие пути upper urinary tract	14 (35)
первично-множественный рак multiple primary cancer	2 (5)
Ответ на полихимиотерапию, n (%): Response to polychemotherapy, n (%):	
полный complete	6 (15)
частичный partial	15 (37,5)
стабилизация stable disease	19 (47,5)
Локализация метастазов, n (%): Sites of metastases, n (%):	
только лимфатические узлы only lymph nodes	15 (37,5)
кости (изолированно или сочетанные метастазы) bones (only or in combination with other sites)	19 (47,5)
метастатическое поражение, выходящее за пределы 1 локализации metastatic lesions beyond 1 site	17 (42,5)

У 15 (37,5 %) больных метастазы локализовались только в лимфатических узлах, 19 (47,5 %) имели костные метастазы (изолированно или в сочетании с другой локализацией метастатического поражения), а у 17 (42,5 %) пациентов имело место метастатическое поражение, выходящее за пределы одной локализации (см. табл. 1).

Были проанализированы ВБП и ОВ методом Каплана–Майера с начала 1-й линии химиотерапии. Проведен подгрупповой анализ оценки 12-, 24- и 36-месячной ВБП с учетом факторов прогноза.

### Результаты

Медиана периода наблюдения составила 23,3 мес (от 6 до 54 мес, межквартильный размах 27,1–45,8 мес).

В анализ ВБП включены данные 38 пациентов (20 событий, 18 цензурированных наблюдений). Медиана ВБП от момента начала ПХТ составила 18 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) не достигнуто – 11 мес). ВБП через 12, 24 и 36 мес составила 63,2 % (95 % ДИ 45,9–76,3), 49,3 % (95 % ДИ 32,5–64,0) и 45,8 % (95 % ДИ 29,1–61,0) соответственно (рис. 1). ВБП от начала терапии авелумабом – 14 мес.

В анализ ОВ включены данные 36 пациентов (15 летальных исходов, 21 цензурированное наблюдение). Медиана ОВ на момент анализа не была достигнута (95 % ДИ не достигнуто – 22 мес). ОВ через 12, 24 и 36 мес составила 88,9 % (95 % ДИ 73,1–95,7), 58,3 % (95 % ДИ 39,5–73,0) и 54,4 % (95 % ДИ 35,6–69,8) соответственно (рис. 2).

При анализе ВБП в зависимости от глубины ответа на платиносодержащую химиотерапию у пациентов с полным ответом продемонстрированы лучшие показатели ВБП по сравнению с пациентами с частичным ответом или стабилизацией заболевания.

В группе полного ответа медиана ВБП не была достигнута на момент анализа. В группе частичного ответа медиана ВБП соответствовала 25 мес, в случае стабили-

зации заболевания – 11 мес. Однолетняя ВБП составила 100 % у пациентов с полным ответом, 66,7 % у пациентов с частичным ответом и 47,1 % при стабилизации; 2-летняя ВБП – 100; 59,3 и 23,5 %; 3-летняя – 100; 49,4 и 23,5 % соответственно ( $p = 0,018$ ) (рис. 3).

При анализе ВБП от начала 1-й линии химиотерапии выявлены значимые различия между пациентами, получавшими цисплатин- и карбоплатинсодержащие режимы.

В группе цисплатина ( $n = 23$ ) медиана ВБП не была достигнута на момент отсечки, тогда как в группе карбоплатина ( $n = 11$ ) медиана ВБП составила 11,0 мес.

Однолетняя ВБП в группе цисплатина составила 78,3 % по сравнению с 36,4 % в группе карбоплатина; 2-летняя ВБП – 59,5 и 27,3 %; 3-летняя ВБП – 52,9 и 27,3 % соответственно (рис. 4).

Кривые Каплана–Майера демонстрировали выраженное расхождение в пользу цисплатинсодержащего режима, однако различия не достигли статистической значимости, что, вероятно, обусловлено ограниченным размером выборки.

При стратификации пациентов по локализации метастатического поражения выявлены различия в показателях ВБП. У пациентов с изолированными метастазами в лимфатических узлах ( $n = 15$ ) медиана ВБП не была достигнута на момент анализа, тогда как в группе с другими локализациями метастазов ( $n = 23$ ) медиана ВБП составила 14,0 мес.

Через 12, 24 и 36 мес ВБП составила соответственно 73,3; 73,3 и 64,2 % в группе изолированной лимфогенной диссеминации и 56,5; 34,2 и 34,2 % в группе гематогенного и сочетанного метастатического поражения. В случае наличия метастазов в костях 1-летняя ВБП составила 42 %. Кривые Каплана–Майера демонстрировали более длительный контроль над заболеванием у пациентов с изолированным поражением лимфатических узлов, особенно после 12–24 мес наблюдения (рис. 5).

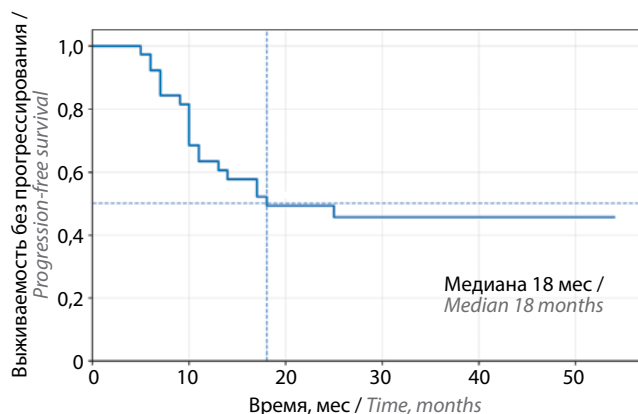


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов от начала 1-й линии лекарственного лечения  
 Fig. 1. Progression-free survival of patients from the start of 1<sup>st</sup>-line drug treatment

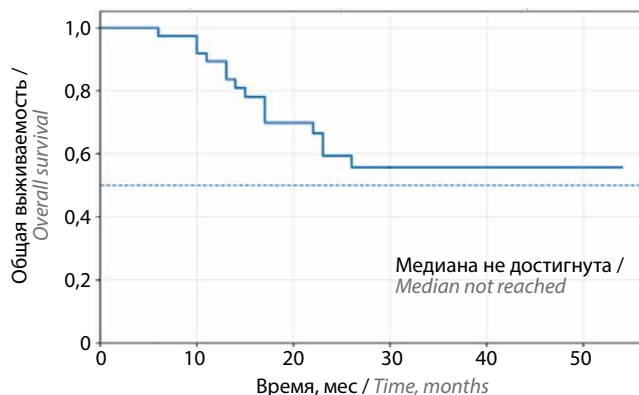
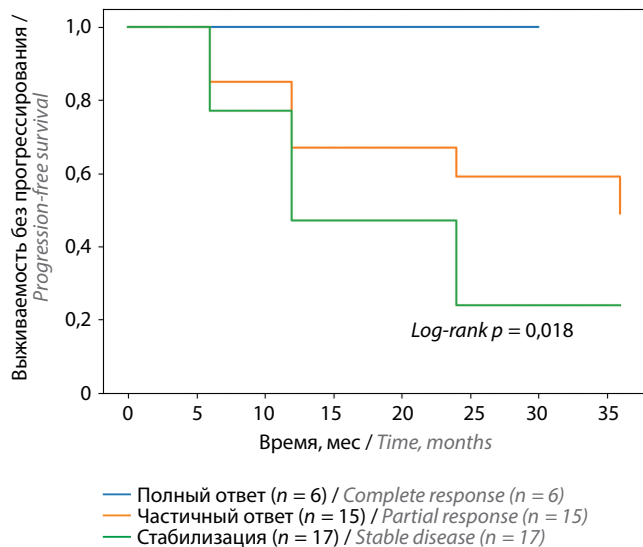
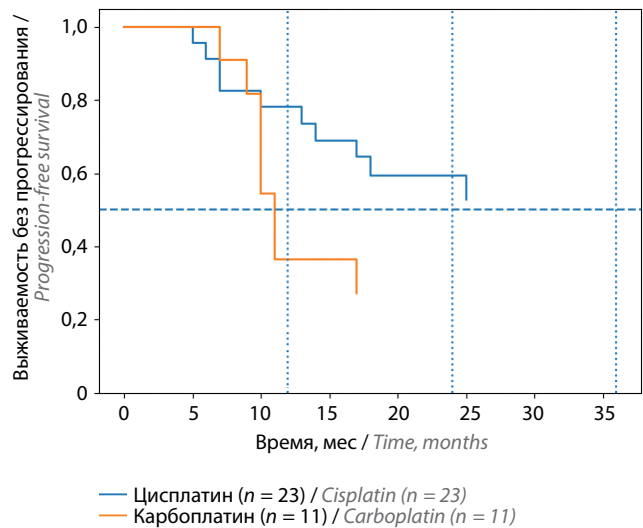


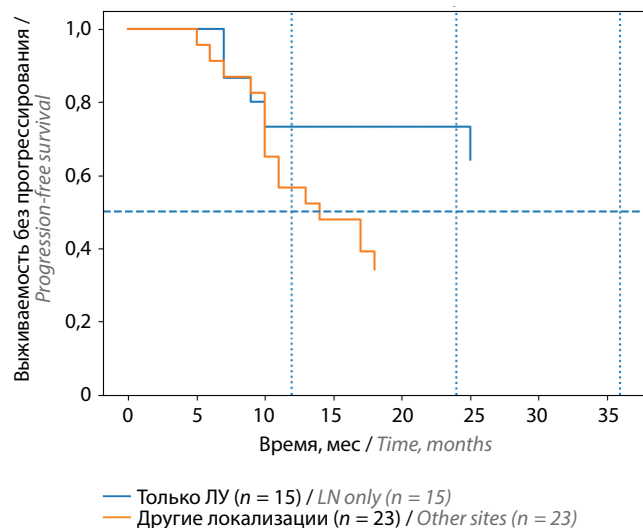
Рис. 2. Общая выживаемость пациентов от начала 1-й линии лекарственного лечения  
 Fig. 2. Overall survival of patients from the start of 1<sup>st</sup>-line drug treatment



**Рис. 3.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от глубины ответа на платиносодержащую химиотерапию  
**Fig. 3.** Progression-free survival depending on the response to platinum-based chemotherapy



**Рис. 4.** Выживаемость без прогрессирования от начала 1-й линии химиотерапии в зависимости от типа платиносодержащего режима. Показаны кривые Каплана–Майера для пациентов, получавших цисплатин- и карбоплатинсодержащие режимы. Пунктирная горизонтальная линия соответствует уровню 50 % (медиана), вертикальные пунктирные линии – временным точкам 12, 24 и 36 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования была достигнута только в группе карбоплатина  
**Fig. 4.** Progression-free survival from the start of 1<sup>st</sup>-line chemotherapy depending on the type of platinum-based regimen. Kaplan–Meier curves for patients receiving cisplatin- or carboplatin-containing regimens are presented. Dashed horizontal line corresponds to 50 % level (median), vertical dashed lines correspond to time points 12, 24 and 36 months. Median progression-free survival was reached only in the carboplatin group



**Рис. 5.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от локализации метастатического поражения. Показаны кривые Каплана–Майера для пациентов с изолированными метастазами в лимфатических узлах (только ЛУ) и пациентов с другими вариантами метастатического поражения. Пунктирная горизонтальная линия соответствует уровню 50 %, вертикальные пунктирные линии – временным точкам 12, 24 и 36 мес. У пациентов с изолированным поражением лимфатических узлов отмечались более благоприятные показатели выживаемости без прогрессирования  
**Fig. 5.** Progression-free survival depending on the site of metastases. Kaplan–Meier curves for patients with isolated metastases in the lymph nodes (LN only) and patients with other types of metastatic lesions are presented. Dashed horizontal line corresponds to 50 % level, vertical dashed lines correspond to time points 12, 24 and 36 months. In patients with isolated lesions in the lymph nodes, more favorable progression-free survival was observed

В группе пациентов с первичной локализацией опухоли в мочевом пузыре медиана ВВП не была достигнута на момент анализа; 12-, 24- и 36-месячная ВВП составила 78,3 % (95 % ДИ 56,6–89,9), 60,6 % (95 % ДИ 38,0–77,2) и 60,6 % (95 % ДИ 38,0–77,2) соответственно.

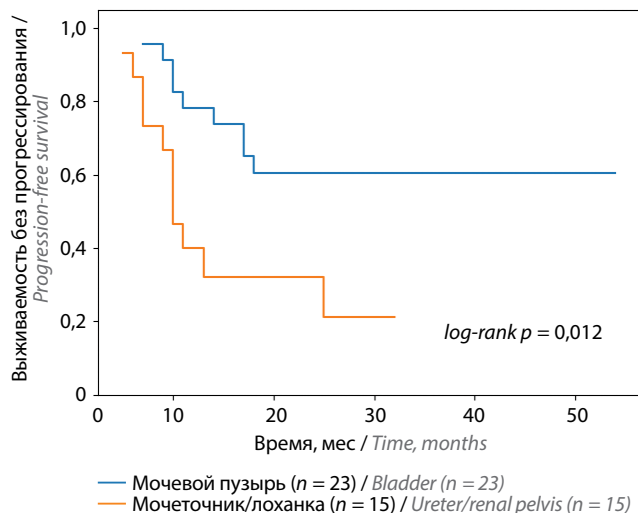
У пациентов с опухолями верхних мочевыводящих путей медиана ВВП составила 10 мес (95 % ДИ 6–18); 12-, 24- и 36-месячная ВВП составила 40,0 % (95 % ДИ 18,2–61,2), 32,0 % (95 % ДИ 13,4–52,2) и 21,3 % (95 % ДИ 6,8–41,3) соответственно.

Различия ВВП между группами были статистически значимыми ( $\log\text{-rank } p = 0,012$ ) (рис. 6).

На фоне применения авелумаба у 5 (12,5 %) пациентов зарегистрировано углубление объективного ответа: в 1 случае – до полной ремиссии, в 4 – до частичной.

Результаты 1-летней ВВП в зависимости от наиболее значимых прогностических факторов прогрессирования представлены в табл. 2.

Данные динамического наблюдения: 15 пациентов умерли, связь с 3 пациентами потеряна через 12 мес терапии авелумабом, 1 пациент отказался от продолжения терапии через 6 мес лечения, у 1 пациентки



**Рис. 6.** Выживаемость без прогрессирования от начала индукционной химиотерапии в зависимости от первичной локализации опухоли  
**Fig. 6.** Progression-free survival from the start of induction chemotherapy depending on the primary tumor site

**Таблица 2.** Однолетняя выживаемость без прогрессирования в зависимости от прогностических факторов (n = 40)

**Table 2.** One-year progression-free survival depending on prognostic factors (n = 40)

Показатель Factor	Однолетняя выживаемость без прогрессирования, % One-year progression-free survival, %
Локализация первичной опухоли: Primary tumor site:	
мочевой пузырь bladder	82,6
верхние мочевыводящие пути upper urinary tract	46,0
первично-множественный рак primary multiple cancer	50,0
Ответ на полихимиотерапию: Response to polychemotherapy:	
полный complete	100
частичный partial	66,7
стабилизация stable disease	47,1
Локализация метастазов: Sites of metastases:	
только лимфатические узлы only lymph nodes	73,3
не только лимфатические узлы not only lymph nodes	56,5
кости bones	42,0
Платиновый агент: Platinum agent:	
цисплатин cisplatin	76,3
карбоплатин carboplatin	36,4

диагностирована метастатическая форма меланомы, рак толстой кишки.

На момент среза данных 12 (30 %) пациентов продолжают получать терапию в поддерживающем режиме.

Терапия последующих линий была проведена 12 (60 %) из 20 пациентов с зарегистрированным прогрессированием заболевания. Использованы такие препараты, как пембролизумаб, доцетаксел, паклитаксел, реиндукция препаратов платины, энфортумаб ведотин.

В рамках планирования терапии 2-й и последующих линий 17 пациентов были протестированы на *FGFR3*, мутаций не выявлено.

Три (7,5 %) пациента получили 3-ю линию терапии.

Иммуноопосредованные нежелательные явления зарегистрированы у 50 % пациентов, но только в 7,5 % (n = 3) случаев это привело к отмене авелумаба. У этих 3 пациентов был диагностирован аутоиммунный гепатит III степени. Приостановка терапии имела место у 1 пациента в связи с тромбоцитопенией III степени. Инфузионные реакции зарегистрированы у 4 пациентов. Другими иммуноопосредованными реакциями были гепатит, дерматит, тиреоидит, артериальная гипертензия, психическое расстройство, нефрит (табл. 3).

**Таблица 3.** Нежелательные явления, зарегистрированные на фоне терапии авелумабом

**Table 3.** Adverse events reported during avelumab therapy

Нежелательное явление Adverse event	n (%)
Инфузионные реакции Infusion reactions	4 (10)
Гепатотоксичность III степени (отмена терапии) Grade III hepatotoxicity (therapy discontinuation)	3 (7,5)
Тромбоцитопения III степени (приостановка терапии) Grade III thrombocytopenia (therapy pause)	1 (2,5)
Иммуноопосредованные нежелательные явления: Immune-mediated adverse events:	
гепатит: hepatitis:	
GR3	4 (10)
GR1	2 (5)
дерматит GR2 GR2 dermatitis	2 (5)
тиреоидит thyroiditis	4 (10)
артериальная гипертензия arterial hypertension	1 (2,5)
психическое расстройство mental disorder	1 (2,5)
нефрит GR2 GR2 nephritis	1 (2,5)

## Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании показатели выживаемости отражают особенности анализа последовательной стратегии лечения и условий реальной клинической практики. В нашем исследовании показатели ВБП оказались выше, чем в регистрационном протоколе JAVELIN Bladder 100 [13, 14] и большинстве опубликованных исследований реальной клинической практики [15–17], что связано в том числе с различием во временной точке отсчета выживаемости. В то время как в JAVELIN и ряде исследований реальной практики ВБП и ОВ рассчитывались от начала поддерживающей терапии авелумабом, в настоящей работе анализ выживаемости проводился от начала 1-й линии платиносодержащей химиотерапии, что, на наш взгляд, наиболее корректно, поскольку терапия авелумабом является продолжением терапии 1-й линии и логичнее оценивать показатели выживаемости от начала этой лечебной стратегии. Такой подход позволяет учитывать весь период контроля над заболеванием, включая фазу индукционной химиотерапии, на фоне которой у части пациентов достигается стабилизация или объективный ответ.

В нашем исследовании кривые Каплана–Майера демонстрировали более выраженное и раннее снижение ВБП в группе карбоплатина, тогда как у пациентов, получавших цисплатин, отмечались более длительное сохранение контроля над заболеванием и формирование плато после 24 мес наблюдения. Эти данные сопоставимы и с результатами рандомизированного клинического исследования JAVELIN Bladder 100 [13, 14]. При подгрупповом анализе ВБП была значимо больше (82,6 %) при первичной локализации опухоли в мочевом пузыре, тогда как менее половины больных (46 %) были живы без прогрессирования через 12 мес при уротелиальном раке верхних мочевыводящих путей или сочетанной локализации.

Наблюдаемое преимущество цисплатинсодержащих режимов по ВБП, вероятно, частично опосредовано большей глубиной достигаемого ответа по сравнению с карбоплатином, что нашло подтверждение в ряде исторических исследований [5–8]. В связи с этим большая когорта пациентов настоящего исследования, стартовавшая с цисплатинсодержащих комбинаций (70 %), по сравнению с рандомизированным клиническим исследованием (52,3 %), исследованиями реальной практики AVENANCE (32 %), READY CUP (44 %), определила и лучшие показатели выживаемости. По-видимому, тип платинового агента и глубина ответа не являются независимыми факторами, а формируют последовательную цепочку, влияющую на отдаленные результаты лечения.

Полученные данные позволяют предположить, что пациенты с более глубоким ответом на индукци-

онную химиотерапию могут получать больший и более длительный клинический эффект от поддерживающей терапии авелумабом. Вследствие этого, планируя платиносодержащую терапию, необходимо рассмотреть все возможности увеличения доли пациентов, которые получают цисплатин, в том числе нефропротективные мероприятия, расщепление дозы цисплатина при пограничных значениях скорости клубочковой фильтрации (50–60 мл/мин), адекватную терапию сопутствующих заболеваний.

Лучший прогноз отмечался у больных с метастазами только в лимфатических узлах. У этих пациентов 12-месячная ВБП соответствовала 73,3 %, при метастазах в костях – только 42 %. Аналогичные тренды были продемонстрированы и в ранее опубликованных работах [14–17].

Ограничениями настоящего исследования являются ретроспективный характер, небольшое число пациентов и ограниченное количество событий, что снижает статистическую значимость и не позволяет делать окончательные выводы о влиянии прогностических факторов на ОВ. Тем не менее полученные тренды и их биологическая обоснованность придают результатам клиническую значимость.

В совокупности указанные особенности – различие в точке отсчета анализа выживаемости, селекция пациентов, характерная для поддерживающей стратегии, клиническая гетерогенность и влияние последующих линий терапии – позволяют объяснить наблюдаемые различия между результатами настоящего исследования, JAVELIN Bladder 100 и другими опубликованными работами. Эти различия не указывают на несопоставимость эффективности лечения, а отражают различные клинические и методологические контексты, в которых оценивалась стратегия поддерживающей терапии авелумабом.

## Заключение

Поддерживающая терапия авелумабом в 1-й линии – стандарт лечения пациентов с метастатическим и местно-распространенным уротелиальным раком, заболевание которых не прогрессировало на фоне химиотерапии на основе препаратов платины. Данные реальной клинической практики, в том числе собственный опыт, коррелируют с результатами рандомизированного клинического исследования. Эта лекарственная опция обеспечивает значимое преимущество в показателях ОВ и ВБП независимо от выбора платинового агента (цисплатина или карбоплатина) в 1-й линии. При выборе в пользу цисплатина пациенты имеют преимущество в отношении как ВБП, так и ОВ. Кроме того, сохраняются возможности для реализации 3-й линии лечения, наибольшая эффективность которого достигается благодаря применению конъюгатов.

## Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Рак мочевого пузыря Клинические рекомендации, 2023. Доступно по: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo-puzurya\\_23.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo-puzurya_23.pdf) Bladder cancer. Clinical guidelines, 2023. Available at: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo-puzurya\\_23.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo-puzurya_23.pdf) (In Russ.).
2. Румянцев А.А., Булычкин П.В., Волкова М.И. и др. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):229–50. Rumyantsev A.A., Blulichkin P.V., Volkova M.I. et al. Bladder cancer. RUSSCO clinical guidelines, part 1.2. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2025;15(3s2):229–50. (In Russ.).
3. Von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. 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):3068–77. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068
4. Bamias A., Mouloupos L.A., Koutras A. et al. The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2006;106(2):297–303. DOI: 10.1002/cncr.21604
5. Dreicer R., Manola J., Roth B.J. et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin *versus* carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004;100(8):1639–45. DOI: 10.1002/cncr.20123
6. Bellmunt J., Ribas A., Eres N. et al. Carboplatin-based *versus* cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997;80(10):1966–72. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19971115)80:10<1966::aid-cncr14>3.0.co;2-w
7. Petrioli R., Frediani B., Manganelli A. et al. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer* 1996;77(2):344–51. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960115)77:2<344::AID-CNCR18>3.0.CO;2-1
8. 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(1):134–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.12.029
9. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
10. Fradet Y., Bellmunt J., Vaughn D.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):970–6. DOI: 10.1093/annonc/mdz127
11. Van der Heijden M.S., Loriot Y., Durán I. et al. Atezolizumab *versus* chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a long-term overall survival and safety update from the phase 3 IMvigor211 clinical trial. *Eur Urol* 2021;80(1):7–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.03.024
12. Galsky M., Saci A., Szabo P.M. et al. Nivolumab in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: efficacy, safety, and biomarker analyses with extended follow-up from CheckMate 275. *Clin Cancer Res* 2020;26:5120–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-4162
13. Powles T., Park S.H., Voogt E. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383:1218–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788
14. Sridhar S.S., Powles T., Gupta S. et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): long-term follow-up from the JAVELIN Bladder 100 trial in subgroups defined by 1L chemotherapy regimen and analysis of overall survival (OS) from start of 1L chemotherapy. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl 6):abstr 508.
15. Barthelemy P., Thibault C., Flechon A. et al. Real-world study of avelumab first-line maintenance treatment in patients with advanced urothelial carcinoma in France: overall results from the noninterventional avengeance study and analysis of outcomes by second-line treatment. *Eur Urol Oncol* 2025;8(2):407–16. DOI: 10.1016/j.euo.2024.09.014
16. Antonuzzo L., Maruzzo M., De Giorgi U. et al. READY: REAL-world Data from an Italian compassionate use program of avelumab first-line maintenance for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *ESMO Real World Data Digit Oncol* 2024;5:100068. DOI: 10.1016/j.esmorw.2024.100068
17. Moon H.H., Kearney M., Hamidreza S. et al. Real-world treatment patterns, sequencing, and outcomes in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma receiving avelumab first-line maintenance in the United States. *Curr Oncol* 2024;31:5662–76. DOI: 10.3390/curroncol31090420

### Вклад авторов

И.М. Шевчук: набор клинического материала, анализ полученных данных, написание текста статьи;  
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных;  
А.М. Иванов: набор клинического материала;  
В.М. Перепухов: статистическая обработка данных;  
К.М. Нюшко: обзор публикаций по теме статьи.

### Authors' contributions

I.M. Shevchuk: collection of clinical material, article writing, analysis of the obtained data;  
B.Ya. Alekseev: development of article design, analysis of obtained data;  
A.M. Ivanov: collection of clinical material;  
V.M. Perepukhov: statistical data processing;  
K.M. Nyushko: review of publications on the topic of the article.

### ORCID авторов / ORCID of authors

И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>  
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>  
А.М. Иванов / A.M. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0002-7858-7513>  
В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>  
К.М. Нюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 15.02.2026. **Принята к публикации:** 25.02.2026. **Опубликована онлайн:** 27.02.2026.  
**Article submitted:** 15.02.2026. **Accepted for publication:** 25.02.2026. **Published online:** 27.02.2026.