

Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«Национальный
медицинский
исследовательский центр
онкологии
им. Н.Н. Петрова»

Минздрава РФ
(Санкт-Петербург, Россия)

ВОЗМОЖНО ЛИ УВЕЛИЧИТЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМИ ОПУХОЛЯМИ? (ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ С УВЕЛИЧЕНИЕМ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ, КРИТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

А.И. Семёнова

IS IT POSSIBLE TO GET SURVIVAL BENEFIT IN ADVANCED MALIGNANT TUMORS? (DATA FROM TRIALS, CRITICAL ASPECTS)

А.И. Семёнова

*Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела
инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 68.*

A.I. Semёnova

*MD, PhD, Senior Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic
Oncology and Rehabilitation, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia,
197758, St. Petersburg, Leningradskaya str., 68.*

Метастатический уротелиальный рак (УР) является высокоагрессивной злокачественной опухолью с плохим прогнозом. Вплоть до настоящего времени стандартом первой линии лекарственной терапии являлись платиносодержащие режимы химиотерапии. Результаты двух крупных рандомизированных исследований III фазы изменяют существующие стандарты лекарственного лечения распространенного УР. Комбинация Ниволумаба и цисплатинсодержащего дуплета цитостатиков с поддерживающей терапией Ниволумабом (исследование CheckMate 901), опровергая негативные результаты исследований KEYNOTE-361 и IMvigor 130, демонстрирует увеличение общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Комбинация Энфортумаба ветодина (ЭВ) и Пембролизумаба в качестве первой линии лекарственной терапии (исследование EV-302) обеспечивает значительное улучшение показателей ОВ и ВБП как в общей популяции больных, так и в подгруппах. Эти результаты позволяют расценивать комбинацию ЭВ и Пембролизумаба в качестве нового стандарта у больных распространенным УР, не получавших ранее системного лечения.

Ключевые слова: уротелиальный рак, ингибиторы иммунных точек контроля, энфортумаб ветодин.

Metastatic urothelial carcinoma (UC) remains an aggressive disease with low survival rates. Platinum-based chemotherapy has remained the standard of care in the first-line setting for decades. Data from two randomized phase III studies are considered as a practice-changing options. After the negative results of the KEYNOTE-361 and IMvigor 130 trials, the combination of nivolumab with platinum-based chemotherapy followed by nivolumab maintenance (the CheckMate 901 trial) has demonstrated improvement in both overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). The combination of enfortumab vetodin (EV) and pembrolizumab in the first-line setting (the EV-302 study) significantly prolonged PFS and OS in the overall population and in all subgroups. These results support EV and pembrolizumab combination as a new standard in previously untreated locally advanced and metastatic UC.

Key words: urothelial carcinoma, immune checkpoint inhibitors, enfortumab vetodin.

Введение

Эффективное лечение метастатического уротелиального рака на протяжении многих лет является одной из наиболее сложных и требующих решения проблем современной терапевтической онкологии. Высокоагрессивный характер УР определяет прогрессирование заболевания

практически у половины больных, подвергшихся ранее радикальному хирургическому лечению в объеме цистэктомии. Кроме того, до 7–10% пациентов имеют местнораспространенный и метастатический опухолевый процесс при первичном обращении и установлении диагноза [1].

На протяжении последних двух-трех десятилетий «золотым стандартом» первой линии лекарственной терапии диссеминированного УР являются платиносодержащие комбинации цитостатиков, в первую очередь дуплет Гемцитабина и Цисплатина (GP). Данный режим обеспечивает достижение объективных ответов (ОО) у 40–60% пациентов, однако длительность эффекта не превышает 7–8 месяцев, а медиана общей выживаемости – 13–15 месяцев [2].

Помимо недостаточной эффективности, терапевтические возможности первой линии лекарственной терапии распространенного УР ограничены критериями т.н. «пригодности» к назначению Цисплатина, к которым относятся скорость клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин., состояние пациента по шкале ECOG ≤ 1 балла, отсутствие потери слуха и/или периферической нейропатии ≥ 2 ст., а также признаков хронической сердечной недостаточности III–IV класса по классификации NYHA [3].

От 30% до 55% больных метастатическим УР имеют противопоказания к применению Цисплатина, являясь кандидатами для химиотерапии с включением Карбоплатина, обладающего значительно меньшей эффективностью (частота ОО 36–42%, медиана выживаемости без прогрессирования 6,3–7,1 месяца). Неудовлетворенность результатами лечения пациентов, непригодных к назначению Цисплатина, усугубляется и тем фактом, что более половины от их числа не смогут получить лекарственную терапию второй и последующих линий из-за тяжести состояния, обусловленного как дальнейшим прогрессированием УР, так и отягощенным коморбидным статусом [4].

Биология УР, помимо агрессивности процесса, определяет его высокую чувствительность к иммуномодулирующим воздействиям. Многочисленные клинические исследования последних лет доказали возможность определенной коррекции противоопухолевого иммунного ответа при использовании ингибиторов иммунных точек контроля (ИИТК) в отношении как ранних, так и метастатических форм УР. Однако клиническое применение таких иммуноонкологических агентов, как Пембролизумаб и Атезолизумаб, в первой линии лекарственной терапии диссеминированного УР независимо от уровня экспрессии PD-L1 рекомендовано лишь у больных, имеющих противопоказания к любым платиносодержащим комбинациям цитостатиков [5].

В рандомизированных клинических исследованиях III фазы KEYNOTE-361 и IMvigor 130 была предпринята попытка повышения эффективности платиносодержащих режимов путем добавления в

комбинацию ИИТК (Пембролизумаба и Атезолизумаба соответственно). Несмотря на биологические предпосылки потенцирования эффектов цитостатиков и ИИТК (в частности, возможность стимуляции противоопухолевого иммунитета в присутствии производных платины), результаты исследований оказались разочаровывающими. Комбинация Пембролизумаба с платиносодержащим дуплетом не обеспечила увеличения медианы ОВ по сравнению с контрольной группой (17,0 мес. против 14,3 мес., $p=0,0407$), разделив неудачу с аналогичной комбинацией с включением Атезолизумаба (16,0 мес. против 13,4 мес., $p=0,027$) [6, 7].

Авелумаб, моноклональное антитело, направленное против PD-L1, доказал свою эффективность в качестве поддерживающей терапии у больных распространенным или метастатическим УР, завершивших первую линию платиносодержащей химиотерапии в объеме 4–6 циклов и не имеющих признаков прогрессирования. В 2023 г. T. Powles и соавт. представили обновленные результаты рандомизированного исследования III фазы JAVELIN Bladder 100, базирующиеся на более чем двухлетнем периоде наблюдения за его участниками. Зарегистрированное ранее преимущество в ОВ у больных, получавших поддерживающую терапию Авелумабом, сохраняется и при более длительном наблюдении (23,8 мес. против 15,0 мес., $p=0,036$, отношение рисков (OR)=0,76), однако становится менее значимым, возможно, благодаря влиянию лекарственной терапии второй и последующих линий в контрольной группе. В частности, 60,4% больных в группе наблюдения получали ингибиторы PD-1 или PD-L1 в качестве последующего системного лечения [8, 9].

К настоящему времени накоплен значительный объем доклинических данных, доказывающих возможность активации противоопухолевого иммунитета при использовании производных платины в терапии УР. По-видимому, именно эти механизмы лежат в основе длительной ВБП, достигающей пяти и более лет, регистрируемой у 10–15% больных как в клинических исследованиях, так и в рутинной практике [10].

В целом ряде работ были предприняты попытки более детального изучения генетических и иммунологических характеристик подобных «долгожителей». Так, J. Anker и соавт. в своем исследовании определили у данной когорты больных наличие уникального иммунологического фенотипа, характеризующегося повышенным уровнем маркеров адаптивной Т-клеточной активности, костимуляторных молекул и ИИТК [11]. В частности, назначение комбинации GP в сочетании с ингибитором CTLA-4 Ипилимумабом сопровождалось у этих пациентов дальнейшим нарастанием различных характеристик неоантигенспецифичной Т-клеточной цитотоксичности и активности натуральных киллеров (NK). Подобные результаты позволили авторам предположить наличие у опре-

деленной доли больных УР предсуществующего адаптивного иммунитета, способного значительно усиливаться при сочетанном применении Цисплатина и ИИТК (по крайней мере, Ипилимумаба). Отсутствие значимого влияния на ОВ комбинаций платиносодержащих дуплетов с ингибиторами PD-1 в рандомизированных исследованиях KEYNOTE-361 и IMvigor 130 может быть, по-видимому, обусловлено применением в исследуемых группах в том числе и Карбоплатина, значительно уступающего Цисплатину по своим иммуномодулирующим способностям [12].

Между тем октябрь 2023 г. ознаменовался представлением в рамках ежегодного онкологического Конгресса ESMO результатов двух рандомизированных исследований, которые, по мнению большинства исследователей, приведут к принципиальным коррекциям существующих алгоритмов лекарственного лечения распространенного и метастатического УР как первой, так и последующих линий.

Рандомизированное исследование III фазы CheckMate 901 (CM 901)

В международное рандомизированное исследование III фазы были включены 608 больных гистологически подтвержденным нерезектабельным или метастатическим УР, не получавших ранее системного лекарственного лечения и имевших первичную локализацию опухоли в почечной лоханке, мочеточнике, мочевом пузыре или уретре [13].

Принципиальным отличием настоящего исследования от аналогичных по дизайну исследований KEYNOTE-361 и IMvigor 130 являлось отсутствие противопоказаний к использованию Цисплатина. Допускалась предшествовавшая неоадъювантная или адъювантная платиносодержащая терапия при условии регистрации прогрессирования спустя 12 и более месяцев после ее окончания. Стратификация пациентов осуществлялась по таким факторам, как уровень экспрессии PD-L1 и наличие метастазов в печени. Первичными точками исследования были ВБП и ОВ, также оценивались частота ОО и профиль безопасности комбинаций препаратов в обеих группах, ВБП и ОВ у больных с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$.

304 пациента исследуемой группы получали стандартную комбинацию GP (максимально до 6 циклов) в сочетании с Ниволумабом в дозе 360 мг каждые 3 недели с последующей поддерживающей терапией Ниволумабом в дозе 480 мг каждые 4 недели на протяжении двух лет. Больным контрольной группы ($n=304$) назначалась только цитостатическая терапия по схеме GP не более 6 циклов. Лечение проводилось до прогрессирования, непереносимой токсичности, отзыва информированного согласия, а также до достижения запланированной длительности терапии в обеих группах.

Коррекция дозы Ниволумаба не допускалась. Модификация дозы цитостатиков осуществлялась в

соответствии с существующими рекомендациями. Пациенты, у которых на фоне цитостатической терапии возникли противопоказания к дальнейшему применению Цисплатина, могли получать Карбоплатин до суммарного достижения 6 циклов. В исследуемой группе данная опция была реализована у 16,1% больных, в контрольной – у 14,9%. Полный объем лекарственного лечения в группе комбинации Ниволумаба и GP получило большинство участников (74%), в контрольной группе – только 54,5%. Наиболее частой причиной завершения терапии в обеих группах являлось прогрессирование УР. Этот показатель был выше в исследуемой группе по сравнению с контрольной (55,3% против 17,4%), однако только в 6,6% случаев он был зарегистрирован на протяжении этапа цитостатической терапии.

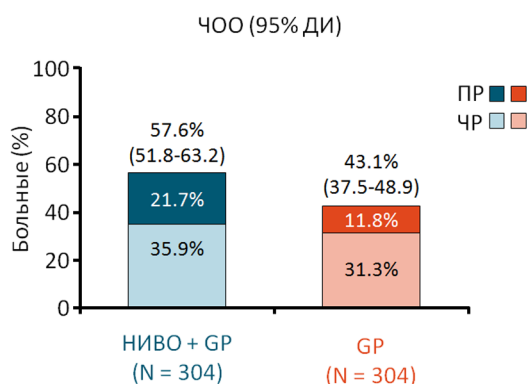
Результаты данного клинического исследования впервые подтвердили возможность повышения эффективности стандартной платиносодержащей химиотерапии первой линии с помощью добавления в схему ингибитора PD-1 Ниволумаба.

При медиане наблюдения, равной 33,6 месяцев, комбинация платиносодержащего дуплета и Ниволумаба продемонстрировала преимущество как в ОВ (медиана ОВ 21,7 мес. против 18,9 мес., $p=0,02$, OR=0,78), так и в ВБП (медиана ВБП 7,9 мес. против 7,6 мес., $p=0,001$, OR=0,72) по сравнению с комбинацией GP. Показатели двухлетней ОВ составили 46,9% и 40,7% соответственно. Через 24 месяца от рандомизации признаки прогрессирования УР отсутствовали у 23,5% больных из группы Ниволумаба и лишь у 9,6% больных из контрольной группы.

Преимущество исследуемой комбинации представляется значительным в частоте ОО по сравнению с группой контроля (57,6% против 43,1%). У каждого пятого пациента в группе Ниволумаба был зарегистрирован полный регресс всех опухолевых очагов с медианой длительности ответа, равной 37,1 месяцам. Частота полных ответов в группе химиотерапии составила 11,8%. Медиана их длительности лишь незначительно превысила 1 год (13,2 месяца), практически в 3 раза уступив аналогичному показателю в исследуемой группе. Медиана времени до регистрации ОО была одинаковой в обеих группах (2,1 месяца) [13].

Представляют интерес данные о последующей лекарственной терапии в обеих группах (табл. 1). Следует отметить, что 14,5% больных контрольной группы получали Авелумаб или Пембролизумаб в качестве поддерживающей терапии. Последующая системная терапия по поводу прогрессирования УР была назначена половине больных из группы GP (51,3%) и 35,5% больных, получавших комбинацию GP и Ниволумаба. Наиболее часто в контрольной группе применялись ИИТК (40,8%) и платиносодержащие режимы (8,6%). Пациенты исследуемой группы, объяснимо реже являясь кандидатами для назначения ингибиторов PD-1/PD-L1 (8,2%), в большинстве

CheckMate 901: объективный ответ



ОО	Ниво + GP (n = 175)	GP (n = 131)
Медиана времени до наступления ОО, мес	2.1	2.1
Медиана длительности ОО, мес	9.5	7.3

Полный регресс (ПР)	Ниво + GP (n = 66)	GP (n = 36)
Медиана времени до наступления ПР, мес	2.1	2.1
Медиана длительности ПР, мес (95% ДИ)	37.1 (18.1-НД)	13.2 (7.3-18.4)

Van der Heijden. ESMO 2023. Abstr LBA7. Van der Heijden. NEJM. 2023

Slide credit: clinicaloptions.com



Рис. 1. Частота объективных ответов в группах больных (исследование III фазы CheckMate 901)

Таблица 1.

Последующая противоопухолевая терапия в группах больных (исследование III фазы CheckMate 901)

Варианты последующей противоопухолевой терапии	Ниволумаб + GP n (%)	GP n (%)
Любая противоопухолевая терапия	127 (41,8)	171 (56,3)
Лучевая терапия	31 (10,2%)	36 (11,8%)
Хирургическое лечение	26 (8,6%)	22 (7,2%)
Системная терапия	108 (35,5%)	156 (51,3%)
Анти-PD-1/PD-L1	25 (8,2%)	124 (40,8)
Платиносодержащая терапия	25 (8,2%)	26 (8,6%)
Другие противоопухолевые агенты (Доцетаксел, Паклитаксел, Кабозантиниб, Энфортумаб ветодин, Эрдафитиниб, Гемцитабин и др.)	91 (29,9%)	81 (26,6%)

Примечание. Пациенты могли получать ≥1 варианта последующей противоопухолевой терапии.

своем получали в дальнейшем производные платины, таксаны, Гемцитабин, Энфортумаб ветодин и другие противоопухолевые агенты.

Оценивая профиль токсичности обеих лекарственных комбинаций, исследователи не обнаружили каких-либо новых нежелательных явлений. Осложнения ≥3 степени тяжести, связанные с проводимой терапией, были зарегистрированы у 61,8% и 51,7% больных в исследуемой и контрольной группах соответственно, и стали причиной прекращения лечения у 11,2% и 7,6% пациентов в данных группах. Качество жизни участников клинического исследования CheckMate 901 в обеих группах было сопоставимым.

Таким образом, комбинация Ниволумаба, Цисплатина и Гемцитабина является первой из изученных к

настоящему времени комбинаций ИИТК и платиносодержащего дуплета, продемонстрировавшей возможность увеличения ОВ в первой линии лекарственной терапии больных распространенным и метастатическим УР независимо от уровня экспрессии PD-L1. Клинически значимую пользу в виде достижения полного регресса с медианой длительности, превышающей 3 года, имеет каждый пятый пациент. Принципиальным условием высокой эффективности данной комбинации является, по-видимому, возможность применения Цисплатина, проявляющего свои иммуномодулирующие свойства. Длительное (в течение двух лет) применение Ниволумаба в исследуемой группе в качестве поддерживающей терапии, безусловно, внесло существенный вклад в реализацию

эффекта данной комбинации. Тем не менее скорость наступления, частота и продолжительность объективных и, особенно, полных ответов, свидетельствует о преимуществе именно сочетанного, а не последовательного назначения цитостатиков и ИИТК у больных диссеминированным УР, не имеющих противопоказаний к Цисплатину.

Рандомизированное исследование III фазы EV-302/KEYNOTE-A39

Результаты данного исследования, по мнению большинства специалистов, занимающихся лечением диссеминированного УР, являются основанием для принципиальной коррекции существующих алгоритмов его лекарственного лечения. Впервые за последние десятилетия произошла смена парадигмы преимущественного назначения платиносодержащих режимов цитостатиков в первой линии системной терапии больных метастатическим УР в сторону комбинации ИИТК и конъюгированного моноклонального антитела (КМА).

В рандомизированном исследовании EV-302 была изучена эффективность и безопасность комбинации Пембролизумаба и Энфортумаб ветодина в сравнении со стандартным платиносодержащим дуплетом в качестве первой линии терапии больных распространенным УР [14].

Энфортумаб ветодин представляет собой конъюгат человеческого моноклонального антитела к трансмембранному белку нектину-4 и цитотоксического агента Монометил ауристатина Е (ММАЕ), мишенью которого является микротубулярный аппарат опухолевой клетки. Высокая экспрессия нектин-4, имеющего важное значение в механизмах клеточной адгезии, миграции и пролиферации, на поверхности клеток уротелиальной карциномы, обеспечивает реализацию противоопухолевого эффекта ЭВ. В 2019 г. препарат был в ускоренном порядке одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, США) для лечения больных местнораспро-

страненным и метастатическим УР, получавших ранее платиносодержащие режимы химиотерапии и ИИТК.

В ряде доклинических исследований была доказана возможность потенцирования противоопухолевой активности ЭВ и ИИТК (в частности, Пембролизумаба) при их сочетанном применении (рис. 2) [15].

Клиническое подтверждение эффективности комбинации ЭВ и Пембролизумаба в качестве первой линии терапии у больных распространенным и метастатическим УР, имеющих противопоказания для назначения Цисплатина, было получено в рандомизированном исследовании Ib/II фазы EV-103 [16].

76 участников данного исследования получали ЭВ в дозе 1,25 мг/кг веса в 1-й и 8-й дни и Пембролизумаб в дозе 200 мг в 1-й день 21-дневного цикла до прогрессирования или непереносимой токсичности. Частота ОО, регистрируемого в среднем через 2 месяца от начала терапии, составила 64,5%, 10,5% из них были представлены полными регрессами. При этом более чем у половины больных (65,4%), ответивших на лечение, эффект сохранялся на протяжении 12 и более месяцев. Контроля над заболеванием удалось достичь в 86,8% случаев. Медиана ОВ достигла 22,3 месяцев (95% ДИ 19,09 – НД). При этом возможность реализации противоопухолевого эффекта не зависела от уровня экспрессии PD-L1 и нектин-4.

Высокая эффективность комбинации ЭВ и Пембролизумаба, продемонстрированная в исследованиях I/II фазы, была успешно подтверждена результатами крупного рандомизированного исследования III фазы EV-302/KEYNOTE-A39 [14].

Участниками настоящего исследования являлись 886 больных местнораспространенным и метастатическим УР, не имеющих противопоказаний к назначению платиносодержащего дуплета (с включением Цисплатина или Карбоплатина). Рандомизация пациентов осуществлялась в соотношении 1:1 на комбинации ЭВ и Пембролизумаба в исследуемой и Гемцитабина и Цисплатина/Карбоплатина в контрольной группах. Факторами стратификации являлись уровень экспрессии PD-L1, пригодность к Цисплатину, нали-

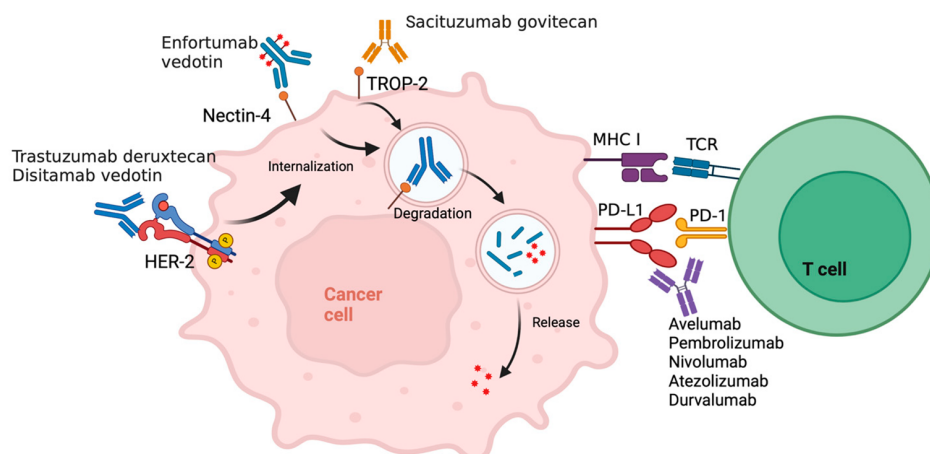


Рис. 2. Потенцирование противоопухолевой эффективности КМА и ИИТК

чие метастазов в печени. Максимальное количество введений для Пембролизумаба составляло 35, для платиносодержащей комбинации – 6, для ЭВ не лимитировалось. Первичными оцениваемыми точками в исследовании являлись ВБП и ОВ.

При медиане наблюдения, равной 17,2 месяца, применение комбинации ЭВ и Пембролизумаба привело практически к удвоению медианы ВБП (12,5 мес. против 6,3 мес., $p \leq 0,00001$, ОР 0,45) и ОВ (31,5 мес. против 16,1 мес., $p \leq 0,00001$, ОР 0,47) (рис. 3 и 4). Столь значительный выигрыш со стороны ВБП и ОВ отмечался во всех подгруппах больных, независимо от уровня экспрессии PD-L1, наличия или отсутствия метастазов в печени, локализации первичной опухоли, а также применения Цисплатина или Карбоплатина в группе контроля.

Различия в частоте ОО в пользу комбинации ЭВ и Пембролизумаба также были убедительными и значимыми (67,7% против 44,4%, $p \leq 0,00001$). В подгруппах пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1, отсутствием метастазов в печени и изолированным метастатическим поражением лимфатических узлов

частота ОО достигла 71,1–77,5%. В общей популяции участников исследования полные регрессы были зарегистрированы у 29% больных, существенно превысив аналогичный показатель в группе платиносодержащей химиотерапии (12,5%).

Подобные доказательства преимущества комбинации ЭВ и Пембролизумаба над платиносодержащими дуплетами кардинально меняют представление о стандартах лекарственной терапии распространенного УР. В декабре 2023 г. было получено одобрение FDA на применение данной комбинации в первой линии у больных местнораспространенным и метастатическим УР, не получавших ранее системного лечения.

Заключение

В 2023 г. были представлены результаты двух крупных рандомизированных исследований, посвященных поиску путей повышения эффективности первой линии лекарственной терапии больных диссеминированным УР. Оба исследования доказали возможность повышения показателей ВБП и ОВ по сравнению со стандартными платиносодержащими режимами химиотерапии.

В исследовании CheckMate 901 было подтверждена целесообразность и обоснованность сочетанного применения цисплатинсодержащей комбинации и ИИТК (Ниволумаба), позволяющего реализовать иммуномодулирующие свойства цитостатика. Отсутствие столь же убедительного успеха комбинаций ИИТК с платиносодержащими режимами в исследованиях KEYNOTE-361 и IMvigor 130, по-видимому, не исключает возможности достижения эффекта при совместном назначении Пембролизумаба или Атезолизумаба с комбинацией Цисплатина и Гемцитабина.

Значимые преимущества комбинации ЭВ и Пембролизумаба над платиносодержащими дуплетами, продемонстрированные в исследовании EV-302/KEYNOTE-A39, вероятно, послужат основанием для смены парадигмы платиноориентированной лекарственной терапии распространенного УР.

Кроме того, длительное (до двух лет) применение ИИТК (Ниволумаба или Пембролизумаба) в обеих представленных комбинациях, имитирующее стандартную поддерживающую терапию Авелумабом, может изменить и его позицию в современных алгоритмах лекарственного лечения метастатического УР.

EV-302/KEYNOTE-A39:

выживаемость без прогрессирования

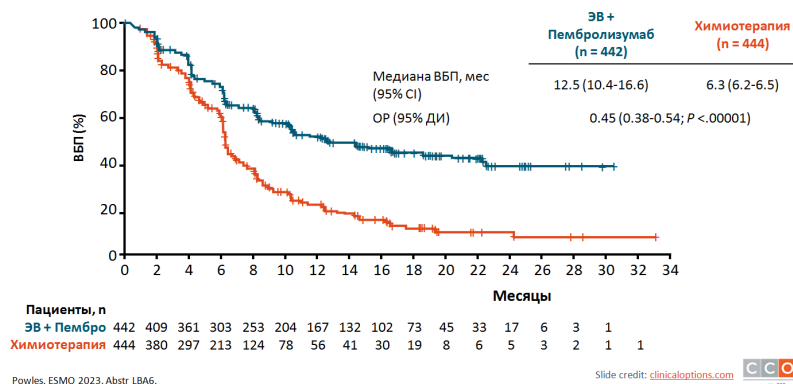


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в группах больных (исследование III фазы EV-302/KEYNOTE-A39)

EV-302/KEYNOTE-A39: общая выживаемость

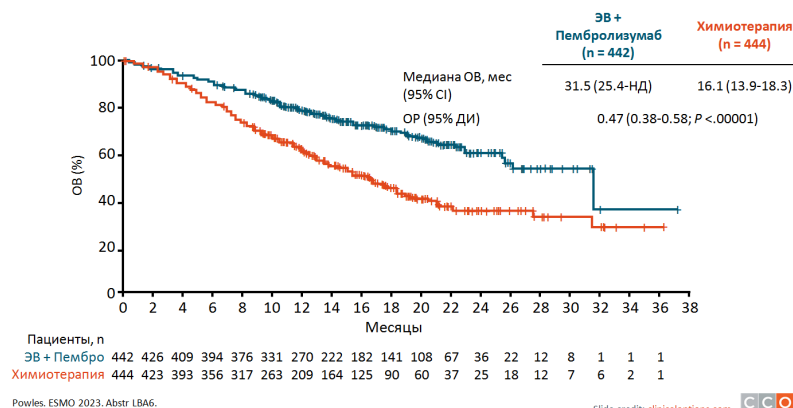


Рис. 4. Общая выживаемость в группах больных (исследование III фазы EV-302/KEYNOTE-A39)

Список литературы

1. *Richthers A., Aben K., Kiemeney L.* The global burden of urinary bladder cancer: an update // *World J Urol.* – 2018. – Vol. 38. – P. 1895–1904.
2. *von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T., 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. – Vol. 23. – P. 4602–4608.
3. *Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J., et al.* Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 2432–2438.
4. *Sonpavde G.P., Galsky M.D., Wright P., et al.* Real-world treatment patterns and clinical outcomes with first-line therapy in cisplatin-eligible and ineligible patients with advanced urothelial carcinoma // *J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40. – 16 suppl; abstr 4565.
5. *Grivas P., Plimack E., Balar A.V., et al.* Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC): outcomes from KEYNOTE-052 in senior patients (pts) with poor performance status // *Ann Oncol.* – 2017. – Vol. 28. – v301.
6. *Powles T., Csoszi T., Ozguroglu M., et al.* Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomized, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22. – P. 931–945.
7. *Galsky M.D., Ariba J., Bamias A., et al.* Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1547–1557.
8. *Powles T., Park S.H., Voog E., et al.* Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383. – P. 1218–1230.
9. *Powles T., Park S.H., Caserta C., et al.* Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥2 years of follow-up // *J Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 41, № 19. – P. 3486–3492.
10. *Patel D.M., Mateen R., Qaddour N., et al.* A comprehensive review of immunotherapy clinical trials for metastatic urothelial carcinoma: immune checkpoint inhibitors alone or in combination, novel antibodies, cellular therapies, and vaccines // *Cancers.* – 2024. – Vol. 16, № 335.
11. *Anker J., Pal S.K., Kim-Schulze S., et al.* Antitumor immunity as the basis for durable disease-free treatment-free survival in patients with metastatic urothelial cancer // *J Immunother Cancer.* – 2023. – Vol. 11. – P. e007613.
12. *Galsky M.D., Guan X., Banchereau R., et al.* 658Mo cisplatin (Cis)-related immunomodulation and efficacy with atezolizumab (Atezo) + cis- vs carboplatin (Carbo)-based chemotherapy (Chemo) in metastatic urothelial cancer (mUC) // *Annals of Oncology.* – 2021. – Vol. 32. – P. 682–983.
13. *van der Heijden M.S., Sonpavde G., Powles T., et al.* Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma // *N Engl J Med.* – 2023. – Vol. 389, № 10. – P. 1778–1789.
14. *Powles T.B., Valderrama B.P., Gupta S., et al.* EV-302/KEYNOTE-A39: Open-label, randomized phase III study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (EV + P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC) // *Ann Oncol.* – 2023. – Vol. 34. – Issue 52. LBA6.
15. *Chalita-Eid P.M., Satpayev D., Yang P., et al.* Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models // *Cancer Res.* – 2016. – Vol. 76. – P. 3003–3013.
16. *O'Donnell P.H., Milowsky M.I., Petrylak D.P., et al.* Enfortumab vedotin with or without pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer // *J Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 41. – P. 4107–4117.

References

1. *Richthers A., Aben K., Kiemeney L.* The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol.* 2018; 38: 1895-1904.
2. *von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T., 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: 4602-4608.
3. *Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J., et al.* Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2432-2438.
4. *Sonpavde G.P., Galsky M.D., Wright P., et al.* Real-world treatment patterns and clinical outcomes with first-line therapy in cisplatin-eligible and ineligible patients with advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2022; 40: 16 suppl; abstr 4565.
5. *Grivas P., Plimack E., Balar A.V., et al.* Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC): outcomes from KEYNOTE-052 in senior patients (pts) with poor performance status. *Ann Oncol.* 2017; 28: v301.
6. *Powles T., Csoszi T., Ozguroglu M., et al.* Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 931-945.
7. *Galsky M.D., Ariba J., Bamias A., et al.* Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395: 1547-1557.

8. Powles T., Park S.H., Voog E., et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1218-1230.
9. Powles T., Park S.H., Caserta C., et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥ 2 years of follow-up. *J Clin Oncol.* 2023; 41(19): 3486-3492.
10. Patel D.M., Mateen R., Qaddour N., et al. A comprehensive review of immunotherapy clinical trials for metastatic urothelial carcinoma: immune checkpoint inhibitors alone or in combination, novel antibodies, cellular therapies, and vaccines. *Cancers.* 2024; 16(335). Doi: 10.3390/cancers16020335.
11. Anker J., Pal S.K., Kim-Schulze S., et al. Antitumor immunity as the basis for durable disease-free treatment-free survival in patients with metastatic urothelial cancer. *J Immunother Cancer.* 2023; 11: e007613. Doi: 10.1136/jitc-2023-007613.
12. Galsky M.D., Guan X., Banchereau R., et al. 658Mo cisplatin (Cis)-related immunomodulation and efficacy with atezolizumab (Atezo) + cis- vs carboplatin (Carbo)-based chemotherapy (Chemo) in metastatic urothelial cancer (mUC). *Annals of Oncology.* 2021; 32: 682-983.
13. van der Heijden M.S., Sonpavde G., Powles T., et al. Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2023; 389(10): 1778-1789.
14. Powles T.B., Valderrama B.P., Gupta S., et al. EV-302/KEYNOTE-A39: Open-label, randomized phase III study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (EV + P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). *Ann Oncol.* 2023; 34: Issue 52. LBA6.
15. Chalita-Eid P.M., Satpayev D., Yang P., et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. *Cancer Res.* 2016; 76: 3003-3013.
16. O'Donnell P.H., Milowsky M.I., Petrylak D.P., et al. Enfortumab vedotin with or without pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41: 4107-4117.