

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-066>

Анализ эффективности и безопасности поддерживающей терапии авелумабом в разных подгруппах пациентов с метастатическим уротелиальным раком в реальной практике (исследование RAVE-Bladder)

Я.В. Гриднева^{1,2,3}, М.И. Волкова^{1,3}, Ю.В. Анжиганова⁴, В.С. Брагина⁵, В.А. Водолазский⁶, М.И. Глузман⁷, Р.А. Зуков⁸, А.М. Иванов⁹, Э.Р. Исраелян¹⁰, Е.В. Карабина¹¹, Е.И. Копыльцов⁶, А.А. Кельн¹², А.С. Калпинский¹³, А.А. Лебединец¹⁴, А.С. Мочалова¹⁵, О.Ю. Новикова¹⁶, Р.В. Орлова⁷, Э.Л. Парсаданова¹⁷, В.В. Петкау¹⁸, И.А. Покатаев¹, А.А. Румянцев¹⁰, С.З. Сафина¹⁹, О.А. Стативко¹, А.В. Султанбаев^{20,21,22}, Н.А. Товбик²³, А.О. Шкурят¹⁴, И.В. Тимофеев²⁴

¹ Онкологический центр No 1 Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

⁵ БУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 170008 Тверь, ул. 15 лет Октября, 57/37;

⁶ БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 19, корп. 1;

⁷ СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

⁸ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

⁹ ООО «Центр иммунной и таргетной терапии»; Россия, 121059 Москва, Брянская ул., 3;

¹⁰ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

¹¹ ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»; Россия, 300039 Тула, Калужское шоссе, 60;

¹² ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

¹³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

¹⁴ БУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Луначарского, 45, корп. 2;

¹⁵ АО «Группа компаний «Медси»; Россия, 143442 Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1;

¹⁶ КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Минздрава Хабаровского края; Россия, 680042 Хабаровск, Воронежское шоссе, 164;

¹⁷ БУЗ «Сахалинский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;

¹⁸ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

¹⁹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала»; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

²⁰ ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» Минздрава Республика Башкортостан; Россия, 450054 Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, 73/1;

²¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации; Россия, 450008 Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3;

²² БУЗ «Республиканский медико-генетический центр»; Россия, 450076 Республика Башкортостан, Уфа, ул. Гафури, 74

²³ ГАУЗ АО «Амурский областной онкологический диспансер»; Россия, 675005 Благовещенск, ул. Октябрьская, 110;

²⁴ АНО «Бюро по изучению рака»; Россия, 109147 Москва, переулок Маяковского, 2

Контакты: Илья Валерьевич Тимофеев tsimafeyeu@gmail.com

Резюме

Цель: оценить эффективность и безопасность поддерживающей терапии авелумабом у пациентов с метастатическим уротелиальным раком (УР) в реальной практике.

Методы: в амбиспективное исследование включались пациенты с метастатическим УР и измеряемыми опухолевыми очагами без прогрессирования на фоне и после химиотерапии (ХТ) первой линии, основанной на препаратах

платины, получавшие поддерживающую терапию авелумабом (800 мг в/в каждые 2 недели). Первичной конечной точкой исследования являлась общая выживаемость (ОВ).

Результаты: в исследование включено 110 пациентов, преобладали мужчины (81%). Медиана возраста всех больных составила 65 (диапазон 36–84) лет. При медиане наблюдения 11,9 месяца медиана ОВ не была достигнута, 1-летняя ОВ составила 78,7%. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) равнялась 9,5 месяца (95% ДИ, 7,8–11,2 месяца). Частота объективного ответа (ЧОО) на химиотерапию первой линии составила 48,2%. У 38 (39,2%) из 97 больных с оцененным объективным ответом зарегистрированы дополнительные объективные ответы на терапию авелумабом (16 полных и 22 частичных ответа). Нежелательные явления 3 степени во время терапии авелумабом наблюдались у 11,8% пациентов.

Выводы: эффективность и безопасность поддерживающей терапии авелумабом в условиях реальной практики сопоставимы с данными регистрационного исследования.

Ключевые слова: метастатический уротелиальный рак, авелумаб, поддерживающая терапия, реальная практика

Для цитирования: Гриднева Я.В., Волкова М.И., Анжиганова Ю.В. и соавт. Анализ эффективности и безопасности поддерживающей терапии авелумабом в разных подгруппах пациентов с метастатическим уротелиальным раком в реальной практике (исследование RAVE-Bladder). Злокачественные опухоли 2026;16(1):21–32. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-066>

Analysis of the efficacy and safety of avelumab maintenance therapy in subgroups of patients with metastatic urothelial carcinoma in real-world practice (RAVE-Bladder Study)

Ya. V. Gridneva^{1,2}, M. I. Volkova^{1,3}, Yu. V. Anzhiganova⁴, V. S. Bragina⁵, V. A. Vodolazsky⁶, M. I. Gluzman⁷, R. A. Zukov⁸, A. M. Ivanov⁹, E. R. Israelyan¹⁰, E. V. Karabina¹¹, E. I. Kopyltsov⁶, A. A. Keln¹², A. S. Kalpinsky¹³, A. A. Lebedinets¹⁴, A. S. Mochalova¹⁵, O. Yu. Novikova¹⁶, R. V. Orlova⁷, E. L. Parsadanova¹⁷, V. V. Petkau¹⁸, I. A. Pokataev¹, A. A. Rummyantsev¹⁰, S. Z. Safina¹⁹, O. A. Stativko¹, A. V. Sultanbaev^{20,21,22}, N. A. Tovbik²³, A. O. Shkurat¹⁴, I. V. Tsimafev²⁴

¹ Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴ 13A. I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

⁵ Tver Regional Clinical Oncology Dispensary; 57/3715 Let Oktyabrya St., Tver 170008, Russia;

⁶ Clinical Oncology Dispensary; Build 1, 19 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia

⁷ City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;

⁸ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

⁹ Center for Immune and Targeted Therapy; 3 Bryanskaya St., Moscow 121059, Russia;

¹⁰ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

¹¹ Tula Regional Oncology Dispensary; 60 Kaluzhskoe Shosse, Tula 300039, Russia;

¹² Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

¹³ P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia;

¹⁴ Leningrad Regional Clinical Hospital; Build. 2, 45 Prospekt Lunacharskogo, Saint Petersburg 194291, Russia;

¹⁵ Medsi Group of Companies; Build. 1, 2 Poselok Otradnoe, Krasnogorsk 143442, Russia;

¹⁶ Regional Clinical Oncology Center; 164 Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk 680042, Russia;

¹⁷ Sakhalin Regional Clinical Oncology Dispensary; 3 Gor'kogo St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;

¹⁸ Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russia;

¹⁹ Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after Professor M. Z. Sigal; 29 Sibirsky Trakt St., 420029 Kazan, Russia;

²⁰ Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, 450054 Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia;

²¹ Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 3 Lenina St., 450008 Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia;

²² Republican Medical and Genetic Center; 74 Gafuri St., 450076 Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia.

²³ Amur Regional Oncology Dispensary; 110 Oktyabrskaya St., 675005 Blagoveshchensk, Russia;

²⁴ Bureau for Cancer Research; Russia, 2 Pereulok Mayakovskogo, 109147 Moscow, Russia;

Contacts: Ilya Valerievich Tsimafeyev tsimafeyev@gmail.com

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and safety of avelumab maintenance therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma (UC) in real-world practice.

Methods: This ambispective study included patients with metastatic UC and measurable tumor lesions, without progression during and after first-line platinum-based chemotherapy (CHT), who received avelumab maintenance therapy (800 mg IV every 2 weeks). The primary endpoint of the study was overall survival (OS).

Results: The study included 110 patients, with a predominance of men (81%). The median age of all patients was 65 (range, 36–84) years. With a median follow-up of 11.9 months, the median OS was not reached; the one-year OS was 78.7%. The median progression-free survival (PFS) was 9.5 months (95% CI, 7.8–11.2 months). The objective response rate (ORR) to first-line chemotherapy was 48.2%. Of the 97 patients with an evaluated objective response, 38 (39.2%) demonstrated additional objective responses to avelumab therapy (16 complete and 22 partial responses). Grade 3 adverse events during avelumab therapy were observed in 11.8% of patients.

Conclusions: The efficacy and safety of avelumab maintenance therapy in real-world practice are comparable to those in the pivotal study.

Keywords: metastatic urothelial cancer, avelumab, maintenance therapy, real-world practice

For citation: Gridneva Ya.V., Volkova M.I., Anzhiganova Yu.V., et al. Analysis of the efficacy and safety of avelumab maintenance therapy in subgroups of patients with metastatic urothelial carcinoma in real-world practice (RAVE-Bladder Study). *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2026;16(1):21–32 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-066>

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость уротелиальным раком (УР) растет во всем мире, преимущественно — за счет прироста заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП). При сохранении данной тенденции в течение следующих 15 лет РМП войдет в пятерку наиболее распространенных злокачественных опухолей у мужчин [1,2]. По мере роста заболеваемости УР можно ожидать увеличения абсолютного числа пациентов с диссеминированными формами заболевания, что делает актуальным внедрение современных методов лечения, увеличивающих общую выживаемость (ОВ) и способных снизить смертность от прогрессирования УР [3].

До недавнего времени единственным рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), продемонстрировавшим статистически значимое улучшение показателей ОВ у пациентов с метастатическим УР, которые получали химиотерапию (ХТ) первой линии, основанную на препаратах платины, и не имели прогрессирования заболевания, было РКИ Javelin Bladder 100 [4]. Результаты, полученные в нем, привели к пересмотру существующих стандартов первой линии терапии распространенного УР. В настоящее время проведение ХТ на основе препаратов платины с поддерживающей терапией авелумабом в случае достигнутого контроля над опухолью является методом выбора в лечении неоперабельного местнораспространенного и метастатического УР [5]. Согласно результатам последнего обновленного анализа РКИ

Javelin Bladder 100, медиана ОВ в группе авелумаба составила 23,8 месяца, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 5,5 месяца, а частота дополнительного объективного ответа (ЧОО) на авелумаб достигла 14,3% [6]. При медиане наблюдения 38,0 месяцев был подтвержден хороший профиль безопасности авелумаба: любые нежелательные явления (НЯ) развились у 78,2% пациентов группы исследуемой терапии, включая НЯ ≥ 3 степени тяжести в 19,5% случаев [6].

Хорошо известно, что характеристики пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих лечение в реальной практике, зачастую противоречат критериям включения в РКИ и нередко невыгодно отличаются от профиля больных, которые включались в клинические исследования [7,8]. Наиболее распространенными различиями между реальной практикой и РКИ являются возраст пациентов, соматический статус, отклонения в лабораторных показателях, степень распространенности опухолевого процесса, прогностически неблагоприятные локализации метастазов, и, как следствие, — режимы противоопухолевой терапии [9–11].

Исследование RAVE-Bladder было разработано с целью оценки эффективности и безопасности поддерживающей терапии авелумабом в реальной популяции пациентов с метастатическим УР.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования и лечение

Амбиспективный дизайн исследования подразумевал как проспективное, так и ретроспективное включение пациентов. Допускалось ретроспективное включение не более 30% больных, которые должны были строго соответствовать критериям отбора и начали лечение авелумабом не ранее, чем за 6 месяцев до старта исследования. Критериями включения являлись: возраст ≥ 18 лет на момент постановки диагноза, впервые выявленный, гистологически подтвержденный метастатический УР, опухолевые очаги, поддающиеся измерению в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.1, и отсутствие прогрессирования заболевания (продолжающийся ответ или стабилизация) после завершения не менее четырех курсов ХТ первой линии, основанной на препаратах платины. Допускалось включение пациентов, которые ранее получали неоадъювантную или конкурентную химиотерапию при метастатическом УР. Больные, участвовавшие в клинических испытаниях или получавшие другую системную противоопухолевую терапию, исключались. Позитивный статус экспрессии PD-L1 не был обязательным критерием включения.

После завершения ХТ всем пациентам проводилась поддерживающая терапия авелумабом в стандартной дозе 800 мг, вводимой внутривенно каждые 2 недели. Снижение дозы авелумаба не допускалось. Лечение продолжалось до прогрессирования или непереносимой токсичности или до решения врача или пациента о завершении терапии.

Исследование RAVE-Bladder проводилось в соответствии с правилами Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено главными исследователями и исследовательской группой. Все пациенты дали письменное согласие на лечение авелумабом.

Цели и задачи исследования

Целью исследования была оценка эффективности и безопасности поддерживающей терапии авелумабом в реальной российской практике у пациентов с метастатическим УР. Первичной конечной точкой исследования была медиана ОВ. Вторичные точки включали 1-летнюю ОВ, медиану ВБП, ЧОО, медиану продолжительности ответа и стабилизации заболевания, а также безопасность.

Оценка эффекта

Прогрессирование заболевания оценивалось на основе рентгенологических и клинических данных; кроме того, критериями прогрессирования считали изменение режима противоопухолевой терапии и смерть. Оценка эффекта проводилась каждые 8 (+/-2) недель с использованием компьютерной томографии или, в некоторых случаях,

магнитно-резонансной томографии до подтверждения прогрессирования заболевания, смерти или последнего визита. Оценка ответа на лечение производилась в соответствии с критериями RECIST, версия 1.1. НЯ явления оценивались в соответствии с критериями СТСАЕ, версия 5.0. Регистрировались все случаи перехода с терапии первой линии на терапию второй линии. Переход на следующую линию был определен как изменение режима противоопухолевого лечения в связи с прогрессированием заболевания или токсичностью.

Экспрессия PD-L1 оценивалась в образцах опухоли некоторых пациентов иммуногистохимическим методом по шкале CPS с использованием клона SP263 (Ventana Medical Systems) и считалась позитивной при не менее 25% опухолевых клеток, окрашенных на PD-L1, не менее 25% иммунных клеток, окрашенных на PD-L1, если более 1% площади опухоли содержали иммунные клетки, или 100% иммунных клеток, окрашенных на PD-L1, если не более 1% площади опухоли содержали иммунные клетки.

Методы статистической обработки данных

В окончательный анализ эффективности и безопасности включались пациенты, получившие хотя бы одну дозу авелумаба. Для описания исходных характеристик пациентов и схем лечения использовались описательные статистические данные (средние значения, медианы и пропорции). Количественные данные выражались в виде среднего значения \pm стандартного отклонения. Для анализа переменных с нормальным распределением использовался непараметрический тест Манна—Уитни с оценкой U — критерия. Продолжительность жизни рассчитывали со дня начала лечения авелумабом до дня смерти (ОВ) или до дня прогрессирования заболевания или смерти от любой причины (ВБП). Однолетняя выживаемость определялась как доля пациентов, которые оставались в живых через 12 месяцев после начала лечения. Кривые выживаемости были построены с использованием метода Каплана—Мейера. Связи между исходами, клиническими и демографическими факторами оценивались с помощью анализа Каплана—Мейера и Log-rank теста. Все значения P являлись двусторонними, и значения $p < 0,05$ считались критерием статистической значимости различий. Тесты предполагали 95% доверительный интервал (ДИ). Все статистические анализы были выполнены с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics Base версии 22.0 (SPSS, Inc., Чикаго, Иллинойс, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациента и лечения

С июня 2022 по декабрь 2023 года в 21 многопрофильном онкологическом учреждении в исследование было

включено 110 пациентов, в том числе из них проспективно — 89 (80,9%). Исходные характеристики пациентов приведены в таблице 1. Медиана возраста составила 65 (диапазон 36–84) лет, при этом 35,5% больных были старше 70 лет. Большинство пациентов были мужчинами (89 (81%)). Во всех случаях был верифицирован УР, в том числе низкодифференцированный — в 62,8% наблюдениях. Экспрессия PD-L1 была оценена в 28 (25,5%) слу-

Таблица 1. Характеристики и лечение пациентов

Table 1. Characteristics and treatment of patients

Все пациенты, N	110
Возраст, годы, медиана (диапазон)	65 (36–84)
Пол, N (%)	
Мужской	89 (81)
Женский	21 (19)
Географический регион России, N (%)	
Европейская часть	74 (67)
Азиатская часть	36 (33)
Гистологический подтип рака мочевого пузыря, N (%)	
Уротелиальный рак	110 (100)
Грейд опухоли, N (%)	
High	69 (62,8)
Low	41 (37,2)
Локализация первичной опухоли, N (%)	
Верхние мочевыводящие пути	26 (23,6)
Мочевой пузырь	84 (76,4)
PD-L1 экспрессия, N (%)	
Обследованные пациенты	28 (25,5)
Гиперэкспрессия PD-L1	5 (17,9)
Метастазы на момент постановки диагноза, N (%)	
Да	68 (61,8)
Нет	42 (38,2)
Висцеральные метастазы, N (%)	
Да	71 (64,5)
Нет	39 (35,5)
Количество локализаций метастазов, N (%)	
1	66 (60)
≥ 2	44 (40)
Удаление первичной опухоли, N (%)	
Да	45 (41)
Нет	65 (59)
Системная химиотерапия первой линии, N (%)	
Гемцитабин + цисплатин	51 (46,4)
Гемцитабин + карбоплатин	32 (29)
Только цисплатин	19 (17,3)
Только карбоплатин	7 (6,4)
Метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин	1 (0,9)
Количество циклов химиотерапии, N (%)	
4	61 (55,5)
5	8 (7,3)
6	38 (34,5)
7	2 (1,8)
9	1 (0,9)
Ответ на химиотерапию первой линии, N (%)	
Объективный ответ	53 (48,2)
Полный ответ	16 (14,6)
Частичный ответ	37 (33,6)
Стабилизация	57 (51,8)

чаях и являлась позитивной в 17,9% образцов. Первичная опухоль локализовалась в верхних мочевыводящих путях в 26 (23,6%) и в мочевом пузыре — в 84 (76,4%) случаях. Радикальное удаление первичной опухоли ранее было выполнено 45 (40,9%) пациентам. У 68 (61,8%) больных на момент постановки диагноза были метастазы, при этом в 44 (40%) случаях диагностировано метастатическое поражение двух и более локализаций. Медиана соотношения нейтрофилы и лимфоциты (NLR) составила 1,76 (диапазон 0,55–4,9). Почти у всех пациентов (101 (91,8%)) были хронические или сопутствующие заболевания.

Схемы ХТ первой линии включали комбинации GC (гемцитабин с цисплатином), GemCarbo (гемцитабин с карбоплатином), только цисплатин, только карбоплатин и MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин) у 51 (46,4%), 32 (29,0%), 19 (17,3%), 7 (6,4%) и 1 (0,9%) пациента соответственно. Пациентов, переведенных с комбинаций, содержащих цисплатин, на комбинации с карбоплатином или его монотерапию, в исследовании не было. Медиана числа циклов ХТ составила 4 (диапазон 4–9), при этом 49 (44,5%) пациентов получили ≥ 5 циклов. ЧОО на ХТ первой линии составила 48,2%, включая полный ответ у 16 (14,6%) пациентов, частичный ответ у 37 (33,6%) и стабилизацию у 57 (51,8%) больных.

Медиана количества инфузий авелумаба составила 19 (диапазон 2–48). Наиболее частой причиной окончательного прекращения лечения было прогрессирование заболевания, зарегистрированное у 65 (59,1%) пациентов. Трое (2,7%) больных прекратили лечение из-за НЯ.

Эффективность и безопасность

При медиане наблюдения 11,9 месяца 85 (77,3%) пациентов оставались живы, и медиана ОВ не была достигнута (рис. 1). Однолетняя ОВ составила 78,7%. ОВ больных, у которых на момент последнего наблюдения не наблюдалось прогрессирования заболевания, оказалась значимо выше по сравнению с пациентами, имевшими прогрессирование УР (медиана не достигнута по сравнению с 22,0 месяца соответственно, $p = 0,001$).

На момент завершения сбора данных 30 апреля 2024 года медиана ВБП составила 9,5 месяца (95% ДИ: 7,8–11,2 месяца). В однофакторном анализе не выявлено достоверной разницы медианы ВБП между группами пациентов, получавших комбинированную ХТ (GC, CarboGem, MVAC) и монотерапию (только цисплатин или карбоплатин) (12,0 против 8,0 месяцев; $p = 0,42$). Согласно российским рекомендациям (RUSSCO), монотерапия препаратами платины не входит в режимы первой линии ХТ УР, однако данный подход использовался в связи с недоступностью гемцитабина в двух центрах.

В когорте пациентов с оцененной экспрессией PD-L1 медиана ВБП была достоверно больше при гиперэкспрессии PD-L1 в опухоли (≥ 25% положительных клеток) по сравнению отсутствием экспрессии PD-L1 (16,7 против 7,18 меся-

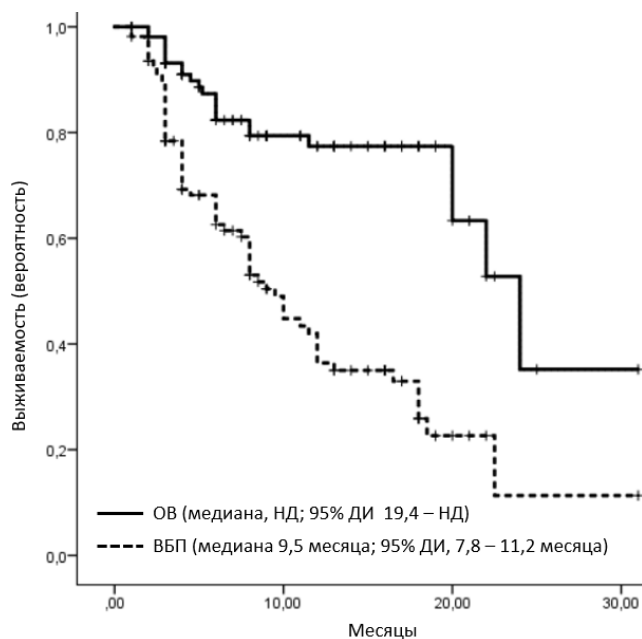


Рисунок 1. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования (метод Каплана—Майера)

Figure 1. Overall survival and progression-free survival (Kaplan—Mayer method)

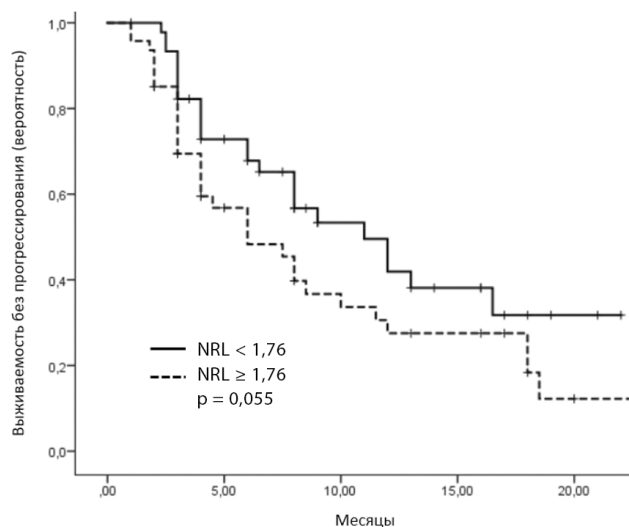


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от NLR (метод Каплана—Майера)

Figure 2. Progression-free survival depending on NLR (Kaplan—Mayer method)

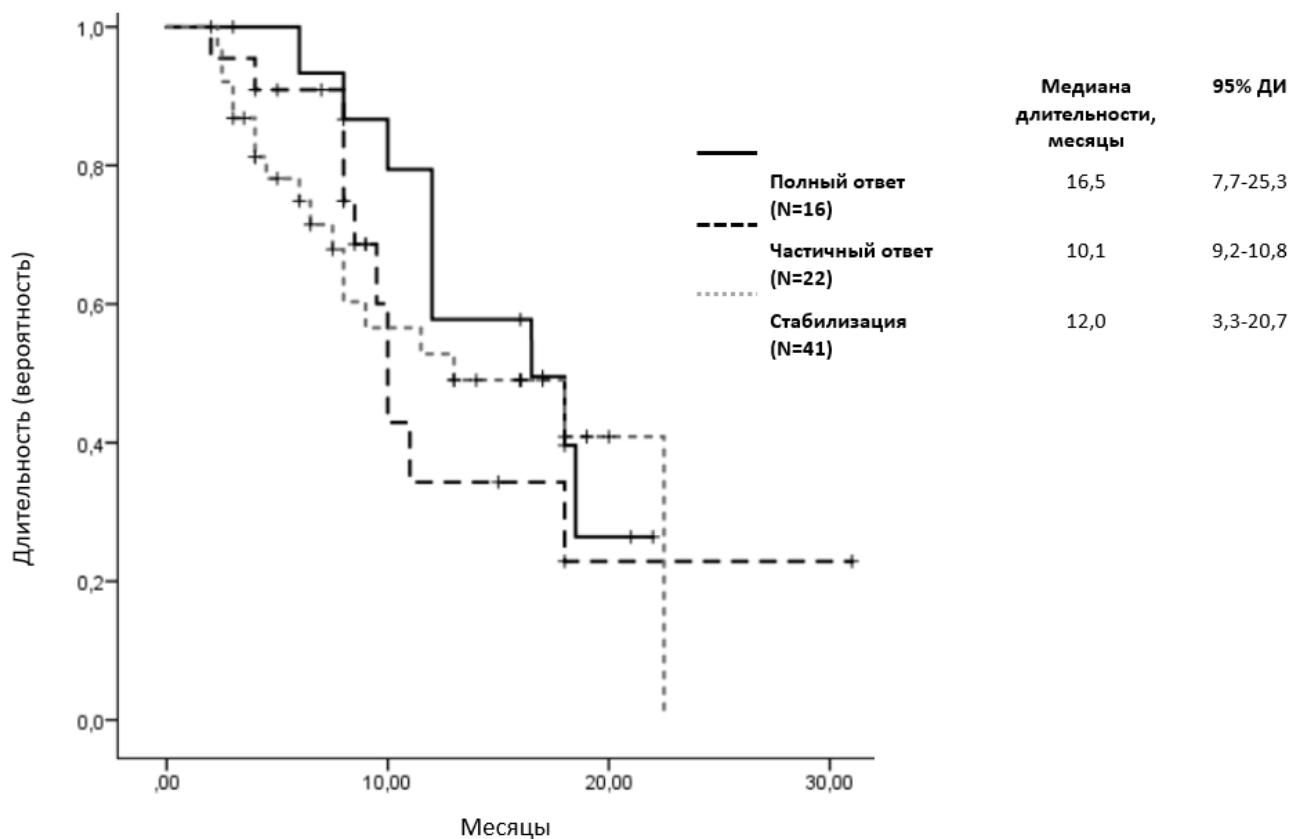


Рисунок 3. Длительность ответа

Figure 3. Response time

цев соответственно, $p = 0,194$). Однофакторный анализ не выявил значимых различий ВБП в зависимости от характеристик пациентов и их лечения, включая возраст (< 70 против ≥ 70 , $p = 0,79$), пол (мужчины против женщин, $p = 0,44$), локализацию первичной опухоли (верхние мочевые пути против мочевого пузыря, $p = 0,44$), грейд УР (low grade по сравнению с high grade, $p = 0,099$), наличие метастазов на момент постановки диагноза (да или нет, $p = 0,79$), удаление первичной опухоли в анамнезе (да или нет, $p = 0,82$), локализацию метастазов (висцеральные или невисцеральные, $p = 0,05$), количество циклов ХТ первой линии (4 против ≥ 5 , $p = 0,093$) и ответ на терапию первой линии (объективный ответ по сравнению со стабилизацией, $p = 0,302$). Отмечена тенденция к увеличению медианы ВБП при NLR ниже медианы (NLR $< 1,76$) по сравнению с NLR $\geq 1,76$ (11 месяцев по сравнению с 6 месяцами, $p = 0,055$, рис. 2).

ЧОО на терапию авелумабом была оценена у 97 (88,2%) пациентов. ЧОО достигла 39,2% (95% ДИ: 36–42%), включая 16 (16,5%) дополнительных полных ответов и 22 (22,7%) — частичных ответов. У 41 (42,3%) больных отмечена стабилизация, а у 18 (18,6%) пациентов — прогрессирование опухолевого процесса. За 11 месяцев наблюдения отмечено увеличение ЧОО на 30%. Полные ответы имели наибольшую продолжительность (медиана 16,5 месяцев, 95% ДИ: 7,7–25,3 месяца; рис. 3). На момент окончания сбора данных 44 пациента (40%) продолжали терапию авелумабом. Среди 65 больных, завершивших поддерживающее лечение из-за прогрессирования заболевания, 19 (29,2%) получали последующую противоопухолевую лекарственную терапию, включая ингибиторы PD-1/PD-L1 в 3 (4,6%) случаях.

НЯ любой степени тяжести развились у 89 (80,9%) больных, в том числе, НЯ ≥ 3 степени тяжести — у 13 (11,8%) пациентов (табл. 2). Среди тяжелых НЯ, представляющих угрозу жизни и ее качеству, фигурировали протеинурия, артралгия, надпочечниковая недостаточность, тромбоэм-

болия легочной артерии и инфузионная реакция. Препарат был отменён у трёх пациентов (2,7%) из-за развития надпочечниковой недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии и инфузионной реакции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании реальной практики RAVE-Bladder, включившем более ста пациентов с метастатическим УР без прогрессирования на фоне и после стандартной ХТ, основанной на препаратах платины, мы оценили эффективность и безопасность поддерживающей иммунотерапии авелумабом. В целом, результаты нашего исследования согласуются с данными РКИ III фазы Javelin Bladder 100 [6]. В частности, 1-летняя ОВ составила 78,7% в исследовании RAVE-Bladder, что сопоставимо с 71,3% в исследовании Javelin Bladder 100. В реальной практике частота ответа на терапию авелумабом постепенно увеличивалась, и при медиане наблюдения около года треть всех пациентов ответили на терапию. Кроме того, мы продемонстрировали, что полный ответ на терапию авелумабом был стойким и продолжался, в среднем, 16,5 месяца. Период контроля над заболеванием в реальной практике оказался больше, чем в проспективном РКИ, о чем свидетельствует медиана ВБП, равная 9,5 месяца по сравнению с 5,5 месяца, соответственно. Этот длительный период контроля над заболеванием, возможно, повлиял на медиану ОВ, которая не была достигнута в подгруппе пациентов, у которых на момент анализа данных не наблюдалось прогрессирования заболевания, в то время как в подгруппе пациентов с прогрессирующим УР медиана ОВ составила 22 месяца.

Важно отметить, что исходные характеристики пациентов в реальных условиях были сопоставимы с характеристиками когорты в исследовании Javelin Bladder 100; однако реальная популяция была более неоднородной из-за различных факторов. В частности, по сравнению с пациентами, входившими в РКИ, в нашей серии наблюдений была отмечена более высокая доля больных с висцеральными метастазами (64,5% против 54,6%), получавших монотерапию препаратами платины в первой линии ХТ (23,7% против 0%) и завершивших только 4 курса ХТ (55,5% против 36,3%). К ограничениям также можно отнести отсутствие конкретной информации по выбору режима введения цисплатина — классический или с разделенной дозой. Кроме того, в нашей популяции была высока частота таких неблагоприятных характеристик, как УР high grade (62,8%) и ≥ 2 локализации метастазов (40%). Несмотря на это, подгрупповой анализ, проведенный в ходе нашего исследования, подтвердил, что поддерживающая терапия авелумабом в составе первой линии противоопухолевого лекарственного лечения подходит для пациентов с различными характеристиками. Хотелось бы подчеркнуть, что существенных различий в ВБП у пациентов, получавших различные режимы ХТ, выявлено не было.

Таблица 2. Нежелательные явления ≥ 3 степени тяжести

Table 2. Adverse events ≥ 3 degrees of severity

Тяжелые нежелательные явления	N (%)
Все нежелательные явления ≥ 3 степени тяжести	13 (11,8)
Усталость	2 (1,8)
Гипотиреоз	2 (1,8)
Рвота	2 (1,8)
Анемия	1 (0,9)
Нейтропения	1 (0,9)
Тромбоцитопения	1 (0,9)
Надпочечниковая недостаточность	1 (0,9)
Артралгия	1 (0,9)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (0,9)
Инфузионные реакции	1 (0,9)

Одним из потенциальных предикторов эффективности авелумаба может быть NLR, что было ранее продемонстрировано в нескольких работах [12–14]. В нашем исследовании медиана ВБП оказалась в 1,8 раза выше у пациентов с NLR ниже популяционной медианы. Интересно, что исходная медиана NLR в RAVE-Bladder и других исследованиях реальной практики ниже по сравнению с РКИ [15]. Конечно, небольшая выборка не позволяет нам сделать окончательные выводы, и полученные результаты требуют проведения дальнейших исследований.

В исследовании RAVE-Bladder все пациенты получали авелумаб в фиксированной дозе 800 мг, которая отличается от режима дозирования, использованного в исследовании Javelin Bladder 100 (10 мг/кг). Стандартизация дозового режима и отсутствие учета массы тела не оказали негативного влияния на показатели безопасности. Частота всех НЯ, связанных с терапией авелумабом, была сопоставима в двух исследованиях (80,9% и 78,2%). Более того, частота НЯ ≥ 3 степени тяжести оказалась ниже в исследовании RAVE-Bladder (11,8%) по сравнению с РКИ III фазы Javelin Bladder 100 (19,5%), хотя эта разница может быть объяснена сокращением периода наблюдения в 2 раза, а также недорепортированием НЯ в реальной практике. Следует отметить, что прекращение лечения из-за плохой переносимости препарата потребовалось только у трех пациентов.

Несколько исследований подтвердили эффективность и безопасность авелумаба в качестве поддерживающей терапии у пациентов с распространенным УР. В крупнейшем амбиспективном исследовании AVENANCE приняли участие 595 пациентов, включая 82,5% мужчин. Диссеминированный УР имел место в 91,9% случаев, при этом доминировали больные с висцеральными метастазами (84,8%). В 74,9% наблюдений первичная опухоль локализовалась в мочевом пузыре. Режимы ХТ первой линии включали GemCarco у 61,5%, GC у 27,9% и MVAC с уплот-

ненной дозой (ddMVAC) у 4,2% пациентов. При медиане наблюдения 26,3 месяца медиана ОВ с момента начала лечения авелумабом составила 21,3 месяца, а 1-летняя ОВ достигла 66,5%. Медиана ВБП равнялась 5,7 месяца. НЯ были репортированы в 59,1% случаев, серьезные НЯ имели место у 6,2% больных. Несмотря на отличия доли пациентов, получавших комбинацию препарата платины с гемцитабином, а также возможные различия характеристик больных, данные по эффективности и безопасности в исследованиях AVENANCE и RAVE-Bladder были сопоставимы. Результаты исследований с участием более 100 пациентов с УР, получавших поддерживающую терапию авелумабом после ХТ, представлены в таблице 3.

Поддерживающая терапия авелумабом позволила добиться значительного улучшения показателей ВБП и ОВ в реальной практике по сравнению с эпохой, когда в качестве первой линии терапии распространенного УР использовалась только ХТ. Например, в датском регистре, включавшем 952 пациентов, получавших лечение с 2017 по 2019 год, медиана ОВ составила 11,7 месяца [20]. Аналогично, в немецком регистре, включавшем в 2016 году 435 пациентов с УР [21], медиана ОВ равнялась 16,1 месяца. В регистре США, содержащем данные 1811 больных УР, лечившихся с 2011 по 2017 год [22], медиана ОВ составила 12,7 месяца. Более того, в развивающихся странах, где ХТ на основе препаратов платины получало меньшее количество пациентов, эти показатели были еще ниже. В исследовании российского регистра URRU, включившего 246 пациентов с УР, получавших лечение в период с 2017 по 2018 год, медиана ОВ составила 7,0 месяцев, а 1-летняя ОВ — 34% [23,24]. В исследовании регистра OSURK, проведенном в Казахстане с использованием медицинских данных 480 больных УР, получавших лечение с 2017 по 2018 год, медиана ОВ составила 7,3 месяца, а 1-летняя ОВ — 31% [8]. Таким образом, результаты исследования RAVE-Bladder указывают на необходимость

Таблица 3. Результаты клинических исследований, в которые было включено более 100 пациентов с УР, получавших авелумаб

Table 3. Results of clinical trials that included more than 100 patients with Urothelial cancer treated with avelumab

	Количество пациентов, получавших лечение авелумабом	Дизайн	ОВ, медиана, месяцы	1-летняя ОВ, %	ВБП, медиана, месяцы	ЧОО, %	НЯ, все степени (НЯ ≥ 3 степени), %
Javelin Bladder 100 [4,6]	350	РКИ III фазы	23,8	71,3	5,5	14,3	78,2 (19,5)
AVENANCE [16]	595	Амбиспективное	21,3	66,5	5,7	–	59,1
READY [17]	464	Проспективное	НД	69,2	8,1	–	(7,1)
PATRIOT II [18]	160	Ретроспективное	24,4	75,7	5,4	–	38,8
Bakaloudi et al. [19]	108	Ретроспективное	НД	72,5	9,6	28,7	–
RAVE-Bladder	110	Амбиспективное	НД	78,7	9,5	39,2	80,9 (11,8)

ОВ — общая выживаемость, ВБП — выживаемость без прогрессирования, ЧОО — частота объективного ответа, НЯ — нежелательные явления, связанные с лечением, НД — не достигнута

дальнейшей интеграции современных методов лечения в реальную практику с целью повышения ОВ и ВБП у пациентов с ранее не леченным метастатическим УР.

ВЫВОДЫ

Исследование RAVE-Bladder продемонстрировало эффективность и безопасность авелумаба в условиях реальной практики, которые сопоставимы с данными РКИ, а также других проспективных и ретроспективных исследований. Продолжающееся наблюдение за пациентами предоставит дополнительную информацию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rahib L., Wehner M.R., Matrisian L.M., Nead K.T. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Netw Open* 2021;4(4):e214708. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.4708>
2. Tsimafeyeu I., Rahib L. The future landscape of cancer incidence and mortality until 2036 in the Russian Federation. *J Clin Oncol* 2022;40(16_suppl):e22518-e22518. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22518
3. Tsimafeyeu I., Tjulandin S. First-line checkpoint inhibitors in PD-L1-positive patients with advanced urothelial carcinoma. *BJU Int* 2019;123(4):563–565. <https://doi.org/10.1111/bju.14627>
4. Powles T., Park S.H., Voog E., 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>
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer v.2.2025//https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
6. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01792>
7. Tsimafeyeu I., Shatkovskaya O., Krasny S., et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in Russia, Kazakhstan, and Belarus: a report from the RENSUR3 registry. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021;4(3):e1331. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1331>
8. Shatkovskaya O., Kaidarova D., Ongarbayev B., Sagi M., Tsimafeyeu I. Five-year overall survival of patients with advanced bladder cancer in Kazakhstan: OSURK registry study. *Am J Clin Exp Urol* 2023;11(6):542–548.
9. Massari F., Santoni M., Takeshita H., et al. Global real-world experiences with pembrolizumab in advanced urothelial carcinoma after platinum-based chemotherapy: the ARON-2 study. *Cancer Immunol Immunother* 2024;73(6):106. <https://doi.org/10.1007/s00262-024-03682-w>
10. Mitin T., Dengina N., Chernykh M., et al. Management of Muscle Invasive Bladder Cancer with Bladder Preservation in Russia: a Survey-Based Analysis of Current Practice and the Impact of an Educational Workshop on Clinical Expertise. *J Cancer Educ* 2021;36(5):1005–1013. <https://doi.org/10.1007/s13187-020-01728-y>
11. Grivas P., Grande E., Davis I.D., et al. Avelumab first-line maintenance treatment for advanced urothelial carcinoma: review of evidence to guide clinical practice. *ESMO Open* 2023;8(6):102050. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102050>
12. Inoue S, Sai H, Hayakawa A, et al. The pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict clinical response to maintenance avelumab therapy in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2024;42(4_suppl):e22518-e22518. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.620
13. Miyama Y., Kaneko G., Nishimoto K., Yasuda M. Lower neutrophil-to-lymphocyte ratio and positive programmed cell death ligand-1 expression are favorable prognostic markers in patients treated with pembrolizumab for urothelial carcinoma. *Cancer Med* 2022;11(22):4236–4245. <https://doi.org/10.1002/cam4.4779>
14. Maiorano B.A., Schinzari G., Carbone C., et al. Prognostic role of circulating cytokines and inflammation indexes for avelumab maintenance in metastatic urothelial carcinoma. *Front Immunol* 2024;15:1401214. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1401214>
15. Yip S.M., Kaiser J., Li H., et al. Real-world outcomes in advanced urothelial cancer and the role of neutrophil to lymphocyte ratio. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(3):e637-e644. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.12.009>
16. Barthelemy Ph., Lorient Y., Thibault C., et al. Updated results from AVENANCE: Real-world effectiveness of avelumab first-line maintenance (1LM) in patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (aUC) and analysis of subsequent treatment. *J Clin Oncol* 2024;42(4):(suppl_561). https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.561
17. Bracarda S., Antonuzzo L., Maruzzo M., et al. READY: Real-world data from an Italian compassionate use program of avelumab first-line maintenance (1LM) treatment for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). *J Clin Oncol* 2024;42(4):(suppl_558). https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.558

18. Grivas P, Barata PC, Moon HH, et al. Avelumab first-line maintenance therapy for locally advanced/metastatic urothelial carcinoma: Results from the real-world US PATRIOT-II study. *J Clin Oncol* 2024;42(4):(suppl_697). https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.697
19. Bakaloudi D.R., Talukder R., Lin G.I., et al. Response and Outcomes of Maintenance Avelumab After Platinum-Based Chemotherapy (PBC) in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma (aUC): “Real World” Experience. *Clin Genitourin Cancer* 2023;21(5):584–593. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2023.06.008>
20. Omland L.H., Lindberg H., Carus A., et al. Real-world Treatment Patterns and Overall Survival in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Tract Cancer Patients Treated with Chemotherapy in Denmark in the Preimmunotherapy Era: A Nationwide, Population-based Study. *Eur Urol Open Sci* 2020;24:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2020.12.002>
21. Niegisch G., Gerullis H., Lin S.W., et al. A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. *J Cancer* 2018;9(8):1337–1348. <https://doi.org/10.7150/jca.23162>
22. Simeone J.C., Nordstrom B.L., Patel K., et al. Treatment patterns and overall survival in metastatic urothelial carcinoma in a real-world, US setting. *Cancer Epidemiol* 2019;60:121–127. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.03.013>
23. Тимофеев И.В., Алексеева Г.Н., Петкау В.В., и соавт. Продолжительность жизни больных метастатическим раком мочевого пузыря в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования URRU. *Онкоурология* 2021;17(3):102–109. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109>.
Tsimafeyeu I.V., Alekseeva G.N., Petkau V.V., et al. Survival of patients with metastatic bladder cancer in the Russian Federation: results of a multicenter registry study URRU. *Cancer Urology*. 2021;17(3):102–109. [https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109\(InRuss.\)](https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109(InRuss.))
24. Petkau V, Alekseeva G, Zukov R, et al. The association of access to systemic therapy and overall survival in metastatic bladder cancer in Russia: An analysis of URRU register. *J Clin Oncol* 2021;39(28_suppl):88–88. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.39.28_suppl.88.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гриднева Я.В.: сбор данных, написание текста статьи;
Волкова М.И.: сбор данных, написание, редактирование текста статьи;

Анжиганова Ю.В., Брагина В.С., Водолазский В.А., Глузман М.И., Зуков Р.А., Иванов А.М., Израелян Э.Р., Карабина Е.В., Копыльцов Е.И., Кельн А.А., Калпинский А.С., Лебединец А.А., Мочалова А.С., Новикова О.Ю., Орлова Р.В., Парсаданова Э.Л., Петкау В.В., Покатаев И.А., Румянцев А.А., Сафина С.З., Стативко О.А., Султанбаев А.В., Товбик Н.А., Шкурат А.О.: сбор данных, написание текста статьи;

Тимофеев И.В.: дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ORCID АВТОРОВ

Яна Владимировна Гриднева
<https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>

Мария Игоревна Волкова
<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

AUTHORS' CONTRIBUTION

Gridneva Ya. V.: data collection, article writing;
Volkova M. I.: data collection, article writing, and article editing;

Anzhiganova Yu. V., Bragina V. S., Vodolazsky V. A., Gluzman M. I., Zukov R. A., Ivanov A. M., Israelyan E. R., Karabina E. V., Kopyltsov E. I., Cologne A. A., Kalpinsky A. S., Lebedinets A. A., Mochalova A. S., Novikova O. Yu., Orlova R. V., Parsadanova E. L., Petkau V. V., Pokataev I. A., Rumyantsev A. A., Safina S. Z., Stativko O. A., Sultanbaev A. V., Tovbik N. A., Shkurat A. O.: data collection, article writing;

Tsimafeyeu I. V.: study design, data collection and analysis, article writing.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ORCID OF AUTHORS

Yana Vladimirovna Gridneva
<https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>

Maria Igorevna Volkova
<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

Юлия Владимировна Анжиганова
<https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>

Варвара Сергеевна Брагина
<https://orcid.org/0009-0001-0258-2513>

Владислав Анатольевич Водолазский
<https://orcid.org/0000-0002-6839-5411>

Марк Игоревич Глузман
<https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>

Руслан Александрович Зуков
<https://orcid.org/0000-0003-1576-5930>

Алексей Михайлович Иванов
<https://orcid.org/0000-0002-7858-7513>

Эдгар Рудикович Израелян
<https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>

Елена Владимировна Карабина
<https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>

Евгений Иванович Копыльцов
<https://orcid.org/0000-0003-3165-9118>

Артем Александрович Кельн
<https://orcid.org/0000-0002-5071-0604>

Алексей Сергеевич Калпинский
<https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Андрей Александрович Лебединец
<https://orcid.org/0009-0002-0240-6656>

Анастасия Сергеевна Мочалова
<https://orcid.org/0000-0002-7681-5383>

Ольга Юрьевна Новикова
<https://orcid.org/0000-0002-0950-0648>

Рашида Вахидовна Орлова
<https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>

Эльвира Левоновна Парсаданова
<https://orcid.org/0009-0001-5470-0219>

Владислав Владимирович Петкау
<https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

Илья Анатольевич Покатаев
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Алексей Александрович Румянцев
<https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Суфия Зыевна Сафина
<https://orcid.org/0000-0002-5309-8406>

Олеся Алексеевна Стативко
<https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>

Александр Валерьевич Султанбаев
<https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

Алексей Олегович Шкурат
<https://orcid.org/0000-0003-0776-724X>

Илья Валерьевич Тимофеев
<https://orcid.org/0000-0002-7357-0392>

Yulia Vladimirovna Anzhiganova
<https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>

Varvara Sergeevna Bragina
<https://orcid.org/0009-0001-0258-2513>

Vladislav Anatolyevich Vodolazsky
<https://orcid.org/0000-0002-6839-5411>

Mark Igorevich Gluzman
<https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>

Ruslan Alexandrovich Zukov
<https://orcid.org/0000-0003-1576-5930>

Alexey Mikhailovich Ivanov
<https://orcid.org/0000-0002-7858-7513>

Edgar Rudikovich Israelyan
<https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>

Elena Vladimirovna Karabina
<https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>

Evgeny Ivanovich Kopyltsov
<https://orcid.org/0000-0003-3165-9118>

Artem Alexandrovich Cologne
<https://orcid.org/0000-0002-5071-0604>

Alexey Sergeevich Kalpinsky
<https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Andrey Alexandrovich Lebedinets
<https://orcid.org/0009-0002-0240-6656>

Anastasia Sergeevna Mochalova
<https://orcid.org/0000-0002-7681-5383>

Olga Yurievna Novikova
<https://orcid.org/0000-0002-0950-0648>

Rashida Vakhidovna Orlova
<https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>

Elvira Levonovna Parsadanova
<https://orcid.org/0009-0001-5470-0219>

Vladislav Vladimirovich Petkau
<https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

Ilya Anatolievich Pokataev
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Alexey Alexandrovich Rumyantsev
<https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Sufiya Zyevna Safina
<https://orcid.org/0000-0002-5309-8406>

Olesya Alekseevna Stativko
<https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>

Alexander Valerievich Sultanbaev
<https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

Alexey Olegovich Shkurat
<https://orcid.org/0000-0003-0776-724X>

Ilya Valerievich Tsimafeyev
<https://orcid.org/0000-0002-7357-0392>

Конфликт интересов. Орлова Р.В., Покатаев И.А. являются членами редакционного совета журнала «Злокачественные опухоли», с 2019 г. Карабина Е.В., Румянцев А.А. являются членами редакционного совета журнала «Злокачественные опухоли», с 2023 г. Израелян Э.Р. является членом редакционной коллегии журнала «Злокачественные опухоли», с 2025 г. но не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 31.07.2025, прошла рецензирование 21.10.2025, принята к печати 12.01.2026

Conflict of interest. R. V. Orlova, I. A. Pokataev are members of the editorial board of the journal “Malignant Tumors” since 2019. E. V. Karabina, A. A. Rumyantsev are members of the editorial board of the journal “Malignant Tumors” since 2023. E. R. Israelyan has been a member of the editorial board of the journal “Malignant Tumors” since 2025 but had no role in the decision to publish this article. The article has undergone the journal’s established peer-review process. The authors declared no other conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 31 July 2025.

Reviewed 21 October 2025.

Accepted for publication 12 January 2026