

Эффективность и безопасность адъювантной терапии ниволумабом или плацебо у больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования после радикального хирургического лечения: обзор первых результатов рандомизированного исследования III фазы CheckMate 274

М.И. Волкова¹, А.С. Ольшанская^{1,2}, С.А. Калинин²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Данная публикация посвящена обзору первых результатов рандомизированного клинического исследования III фазы CheckMate 274, продемонстрировавших преимущество адъювантной иммунотерапии ингибитором PD-1 ниволумабом по сравнению с плацебо у больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования после радикального хирургического лечения.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный уротелиальный рак, адъювантная терапия, ниволумаб

Для цитирования: Волкова М.И., Ольшанская А.С., Калинин С.А. Эффективность и безопасность адъювантной терапии ниволумабом или плацебо у больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования после радикального хирургического лечения: обзор первых результатов рандомизированного исследования III фазы CheckMate 274. Онкоурология 2021;17(1):108–19. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-108-119.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-108-119



Efficacy and safety of adjuvant therapy with nivolumab or placebo in high-risk patients with muscle-invasive urothelial carcinoma after radical surgery: review of the first results of the randomized phase III trial CheckMate 274

M.I. Volkova¹, A.S. Olshanskaya^{1,2}, S.A. Kalinin¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

This article analyzes first results of the randomized phase III clinical trial CheckMate 274 that has demonstrated the advantage of adjuvant immunotherapy with nivolumab, a PD-1 inhibitor, over placebo in high-risk patients with muscle-invasive urothelial carcinoma after radical surgery

Key words: muscle-invasive urothelial carcinoma, adjuvant therapy, nivolumab

For citation: Volkova M.I., Olshanskaya A.S., Kalinin S.A. Efficacy and safety of adjuvant therapy with nivolumab or placebo in high-risk patients with muscle-invasive urothelial carcinoma after radical surgery: review of the first results of the randomized phase III trial CheckMate 274. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(1):108–19. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-108-119.

Уротелиальный рак является доминирующим вариантом опухолей мочевыводящих путей, в 80 % случаев развивается в мочевом пузыре и в 30 % наблюдений прорастает в мышечный слой стенки пораженного органа [1, 2]. Стандартным подходом к лечению мышечно-инвазивных уротелиальных опухолей является радикальное хирургическое вмешательство с предшествующей

неoadъювантной химиотерапией (НХТ), основанной на цисплатине [3–5]. Несмотря на наличие доказательств о преимуществе данной тактики по сравнению с выполнением операции без предшествующего системного лечения, многие пациенты не получают химиотерапию до хирургического вмешательства. Основными причинами этому служат персистирующая гематурия,

а также нарушение оттока мочи из верхних мочевыводящих путей и мочевиная инфекция, приводящие к развитию и прогрессированию хронической болезни почек [6]. Адьювантная химиотерапия, основанная на цисплатине, является альтернативой неoadьювантному лечению, однако уровень доказательности данной рекомендации при раке мочевого пузыря низкий [3–5]. Больным, получившим НХТ, назначение адьювантной химиотерапии не показано [3–5]. Кроме того, многие пациенты, перенесшие радикальное хирургическое лечение уротелиального рака, имеют противопоказания к назначению препаратов платины [6, 7].

В ряде исследований ингибиторы контрольных точек продемонстрировали хорошие результаты у больных диссеминированным уротелиальным раком с противопоказаниями к цисплатину и гиперэкспрессией белка программируемой смерти лимфоцитов 1 (PD-L1), а также при цисплатин-резистентных опухолях [8–12]. Получены обнадеживающие данные о применении неoadьювантной терапии ингибиторами PD-1 и его лиганда 1-го типа (PD-L1) при местно-распространенном уротелиальном раке [13, 14]. Однако до последнего времени не существовало доказательной базы, обосновывающей адьювантное применение иммуноонкологических препаратов после радикального хирургического лечения у этой категории больных.

Данная публикация посвящена обзору первых результатов рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы CheckMate 274, направленного на сравнительный анализ эффективности и безопасности адьювантной иммунотерапии ингибитором PD-1 ниволумабом или плацебо у больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком (МИУР) группы высокого риска прогрессирования после радикальной операции [15].

Ключевыми критериями включения в данное РКИ являлись наличие радикально оперированного в течение последних 120 дней МИУР pT2–pT4a и/или pN+ у больных, получавших НХТ, или у пациентов, которым НХТ не проводилась, с противопоказаниями или отказом от назначения адьювантной химиотерапии, без признаков прогрессирования заболевания в течение 4 нед.

Первичными целями исследования были безрецидивная выживаемость (БРВ) во всей популяции РКИ и БРВ у больных с экспрессией PD-L1 в опухоли $\geq 1\%$. БРВ определяли как время от даты рандомизации до первого рецидива уротелиального рака. При большинстве солидных опухолей первичной конечной точкой исследований адьювантной терапии обычно является общая выживаемость. Однако в ряде публикаций было продемонстрировано, что БРВ больных МИУР при наблюдении в течение 24–36 мес прямо коррелирует с общей выживаемостью [16, 17], что является обоснованием выбора БРВ в качестве первичной точки CheckMate 274.

Ко вторичным целям относились выживаемость без прогрессирования за пределами мочевыводящих путей, специфическая выживаемость и общая выживаемость.

Исследовательские цели включали выживаемость без отдаленных метастазов, безопасность и качество жизни.

Пациентов стратифицировали по статусу PD-L1 ($<1\%$ vs $\geq 1\%$), предшествующей НХТ, основанной на цисплатине, и категории pN, после чего рандомизировали в соотношении 1:1 в группы адьювантной терапии ниволумабом (240 мг 1 раз в 2 нед, внутривенно капельно, до 1 года) или плацебо. Дизайн исследования приведен на рис. 1.

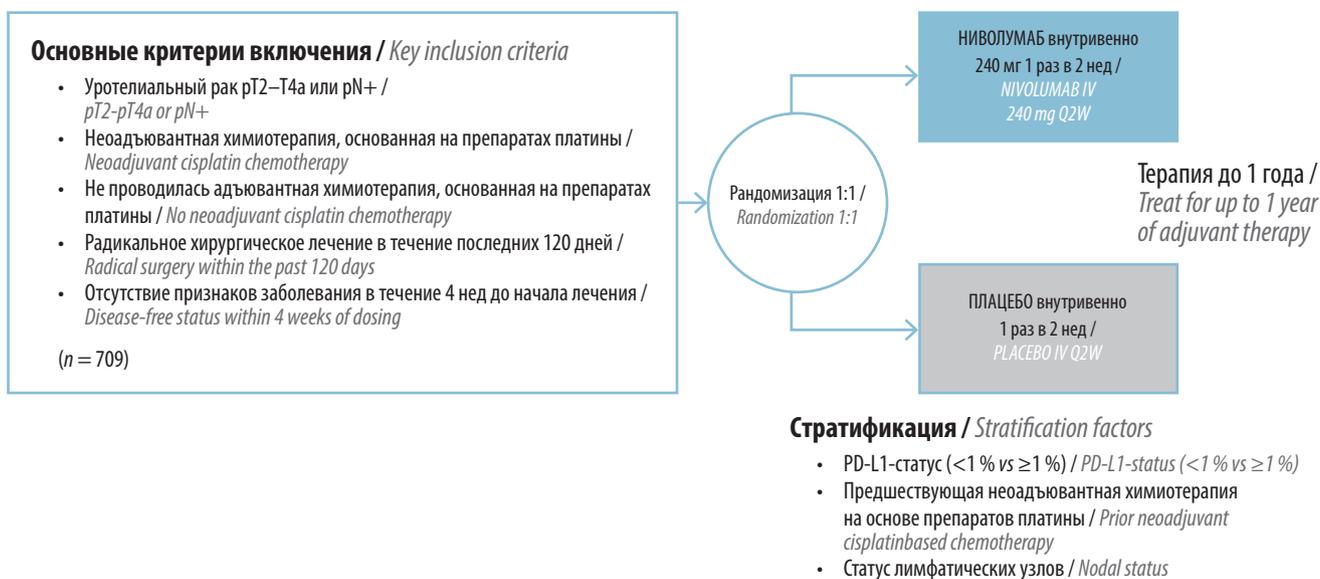


Рис. 1. Дизайн рандомизированного исследования III фазы CheckMate 274

Fig. 1. Design of the randomized phase III trial CheckMate 274

В исследование планировалось включение 700 пациентов. Согласно статистической гипотезе, во всей популяции больных для достижения отношения шансов (ОШ) БРВ 0,72 с силой 87 % и риском ошибки 1-го типа 2,5 % было необходимо зарегистрировать 410 случаев прогрессирования или смерти от уротелиального рака; в когорте пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % для достижения ОШ 0,61 БРВ с силой 80 % и риском ошибки 1-го типа 2,5 % требовалось достичь 162 случаев указанных исходов. В исследовании был запланирован один промежуточный анализ на этапе регистрации 85 % случаев прогрессирования или смерти от уротелиального рака со скорректированными уровнями альфа 0,01694 на этапе 348 неблагоприятных исходов во всей популяции больных и 0,01131 на этапе 137 неблагоприятных исходов у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1.

В РКИ были включены 709 пациентов, 353 из которых рандомизированы на проведение адьювантной иммунотерапии и 356 – в группу плацебо. Медиана возраста всех пациентов составила 65 лет. Около 38 % пациентов имели сниженный соматический статус на момент рандомизации. В 79 % наблюдений первичная опухоль локализовалась в мочевом пузыре, а в 29 % случаев исходила из верхних мочевыводящих путей. Уротелиальный рак рТ3–4а был морфологически подтвержден в ~74 % препаратов, поражение регионарных лимфатических узлов имело место в 47 % наблюдений. Группы исследования были сбалансированы по основным демографическим показателям, соматическому статусу, локализации, распространенности опухолевого процесса, частоте проведения НХТ и экспрессии PD-L1 (табл. 1).

При медиане наблюдения за всеми больными, рандомизированными в группу ниволумаба, 20,9 мес и пациентами контрольной группы 19,5 мес лечение продолжают 6,0 и 5,7 %, завершили запланированный курс терапии 40,7 и 37,9 %, прекратили лечение раньше запланированного срока 53,3 и 56,3 % больных соответственно.

Исследование оказалось положительным и достигло обеих первичных конечных точек. Адьювантная терапия ниволумабом достоверно увеличивала БРВ, снижая риск прогрессирования на 30 % по сравнению с плацебо во всей популяции больных (медиана 21,0 (17,1–33,4) мес vs 10,9 (8,3–13,9) мес соответственно; ОШ 0,70; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,89; $p < 0,001$) (рис. 2, а) и на 47 % у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли ≥ 1 % (медиана не достигнута (НД) (22,0–НД) мес vs 10,8 (5,7–21,2) мес соответственно; ОШ 0,53; 95 % ДИ 0,34–0,84; $p < 0,001$) (рис. 2, б).

Подгрупповой анализ БРВ у всей популяции исследования показал, что преимущество ниволумаба перед плацебо реализовывалось в большинстве подгрупп пациентов, за исключением малочисленных больных опухолями верхних мочевыводящих путей

($n = 74$). В промежуточном анализе разница результатов БРВ в пользу адьювантной иммунотерапии достигла статистической значимости у мужчин в возрастной группе 65–74 лет с хорошим соматическим статусом (0 баллов по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)), первичной опухолью мочевого пузыря рТ3N+, экспрессирующей PD-L1 ≥ 1 %, получавших НХТ, у которых с момента операции до рандомизации прошло >90–120 дней. Предварительный характер полученных данных субанализа РКИ не позволяет опираться на них в клинической практике. Однако несомненный интерес будут представлять зрелые результаты анализа исследования (рис. 3).

Адьювантная иммунотерапия ниволумабом достоверно увеличивала БРВ за пределами мочевыводящих путей, снижая риск прогрессирования за пределами мочевыводящих путей и смерти по сравнению с плацебо на 28 % как во всей популяции пациентов (медиана 24,6 (19,2–35,0) мес vs 13,7 (8,4–20,7) мес соответственно; ОШ 0,72; 95 % ДИ 0,58–0,89) (рис. 4, а), так и у больных с гиперэкспрессией PD-L1 (медиана 24,6 (19,2–35,0) мес vs 13,7 (8,4–20,7) мес соответственно; ОШ 0,72; 95 % ДИ 0,58–0,89) (рис. 4, б).

Также ниволумаб в адьювантном режиме значимо увеличивал выживаемость без отдаленных метастазов и в общей популяции (медиана 35,0 (24,6–НД) мес vs 29,0 (14,7–НД) мес соответственно; ОШ 0,74; 95 % ДИ 0,58–0,93) (рис. 5, а), и в когорте больных с гиперэкспрессией PD-L1 (медиана НД (33,9–НД) мес vs 21,2 (10,6–20,7) мес соответственно; ОШ 0,60; 95 % ДИ 0,41–0,88) (рис. 5, б).

Адьювантная иммунотерапия хорошо переносилась пациентами. Любые нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 98,9 % больных лечебной группы и достигли III–IV степеней тяжести в 42,7 % наблюдений. В контрольной группе данные показатели составили 95,4 и 36,8 % соответственно. НЯ, связанные с лечением, отмечены у 77,5 % пациентов основной (III–IV степеней тяжести – у 17,9 %) и у 55,5 % больных контрольной группы (III–IV степеней тяжести – у 7,2 %). Отмена терапии потребовалась 12,8 % пациентов, получавших ниволумаб, однако токсичность III–IV степеней тяжести послужила причиной прекращения лечебного курса только в 7,1 % наблюдений. Введение плацебо было прекращено из-за НЯ в 2,0 % случаев, в том числе у 1,4 % больных с токсичностью III–IV степеней тяжести (табл. 2, рис. 6).

Наиболее распространенными НЯ в группе ниволумаба были проявления кожной токсичности (40,7 %), эндокринопатии (19,1 %), гастроинтестинальные НЯ (18,5 %). Несколько реже регистрировались печеночная (8,3 %), почечная (7,1 %) и легочная (5,4 %) токсичность. В группе плацебо кожные реакции развились у 17,8 %, эндокринопатии – у 3,7 %,

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, включенных в рандомизированное исследование III фазы CheckMate 274

Table 1. Baseline characteristics of patients included in the randomized phase III trial CheckMate 274

Характеристика Characteristic	Ниволумаб (n = 353) Nivolumab (n = 353)	Плацебо (n = 356) Placebo (n = 356)
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	65,3 (30–92)	65,9 (42–88)
Мужской пол, % Male, %	75,1	77,2
Регион, %: Region, %:		
США United States	13,9	14,9
Европа Europe	48,2	48,0
Азия Asia	22,7	20,8
остальные страны rest of the world	15,3	16,3
Статус по шкале ECOG, %: ECOG PS, %:		
0	63,5	62,1
1	34,6	35,1
2	2,0	2,5
Локализация опухоли при постановке диагноза, %: Tumor origin at initial diagnosis, %:		
мочевой пузырь urinary bladder	79,0	78,9
верхние мочевыводящие пути upper tract disease	21,0	21,1
Присутствие других гистологических вариантов, % Minor histological variants present, %	41,1	39,6
PD-L1 ≥1 %*, %	39,7	39,9
Предшествующая цисплатинсодержащая химиотерапия, % Prior neoadjuvant cisplatin, %	43,3	43,5
Патоморфологическая стадия (T), %: Pathologic T stage at resection, %:		
pT0–2	22,7	24,2
pT3	58,4	57,3
pT4a	16,1	17,4
другая other	2,5	0,8
Статус лимфатических узлов на момент резекции, %: Nodal status at resection, %:		
N+	47,3	47,2
N0/x и <10 лимфатических узлов удалено N0/x with <10 nodes removed	26,6	27,8
N0 и ≥10 лимфатических узлов удалено N0 with ≥10 nodes removed	25,8	24,7

*Оценка с помощью IVRS (системы интерактивного голосового меню).

* Assessment using the IVRS (interactive voice-response system).

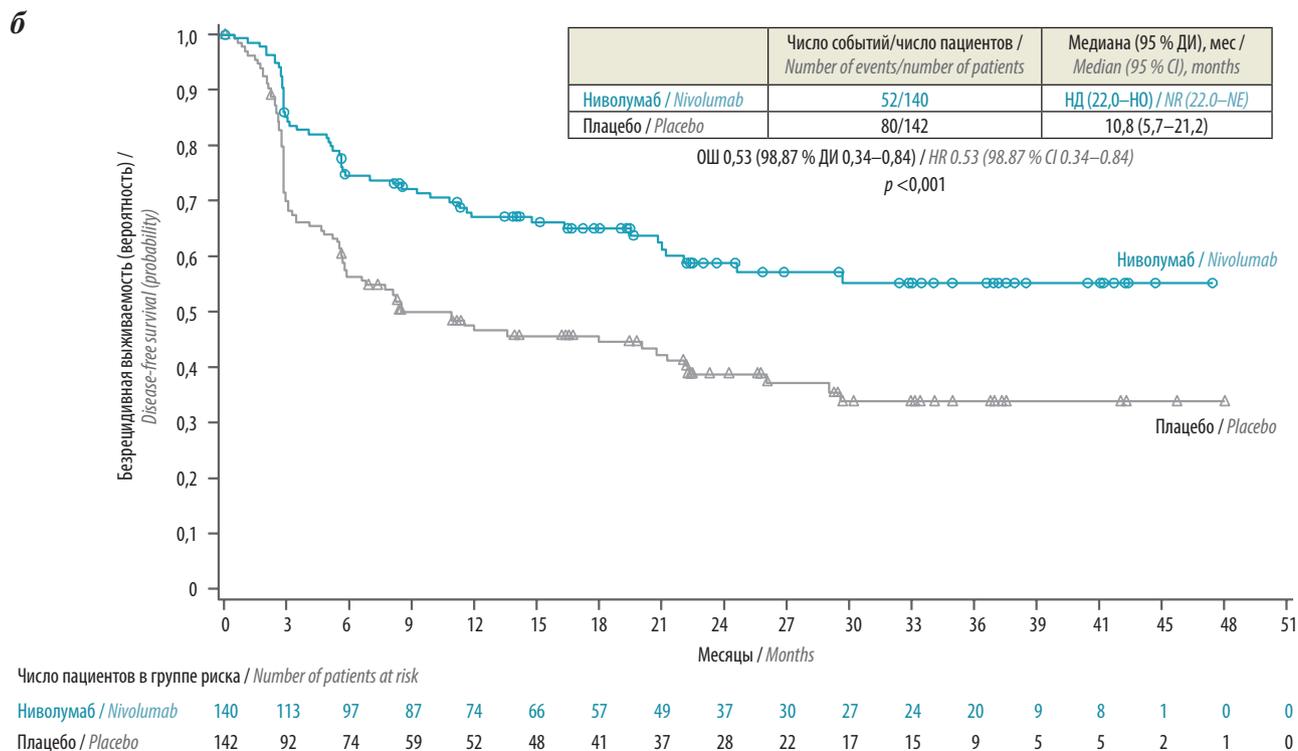
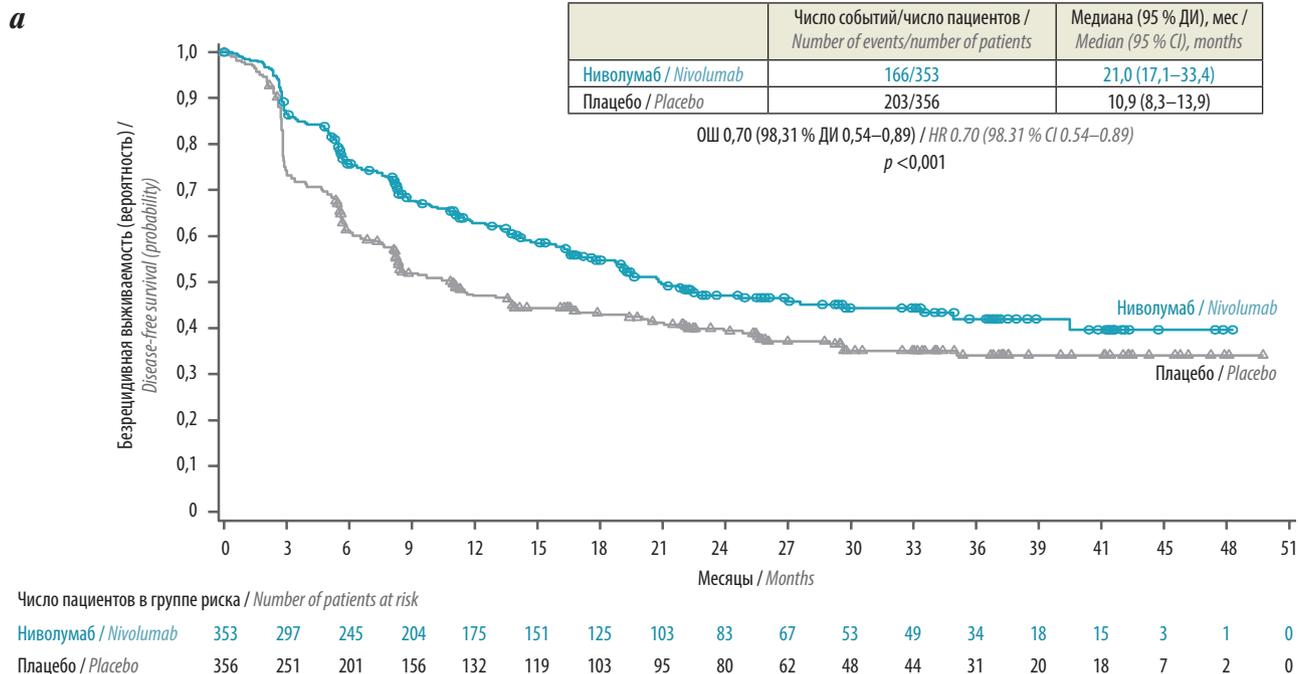


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость радикально оперированных больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования в зависимости от назначения адъювантной иммунотерапии ниволумабом: а – вся популяция пациентов исследования CheckMate 274; б – больные с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % в опухоли. Здесь и на рис. 3–5: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнута; НО – не оценена

Fig. 2. Disease-free survival in high-risk patients operated on for muscle-invasive urothelial carcinoma depending on the administration of adjuvant immunotherapy with nivolumab: а – entire population of patients of the CheckMate 274 trial; б – patients with PD-L1 expression ≥ 1 % in the tumor. Here and in Fig. 3–5: HR – hazard ratio; CI – confidence interval; NR – not reached; NE – not estimable

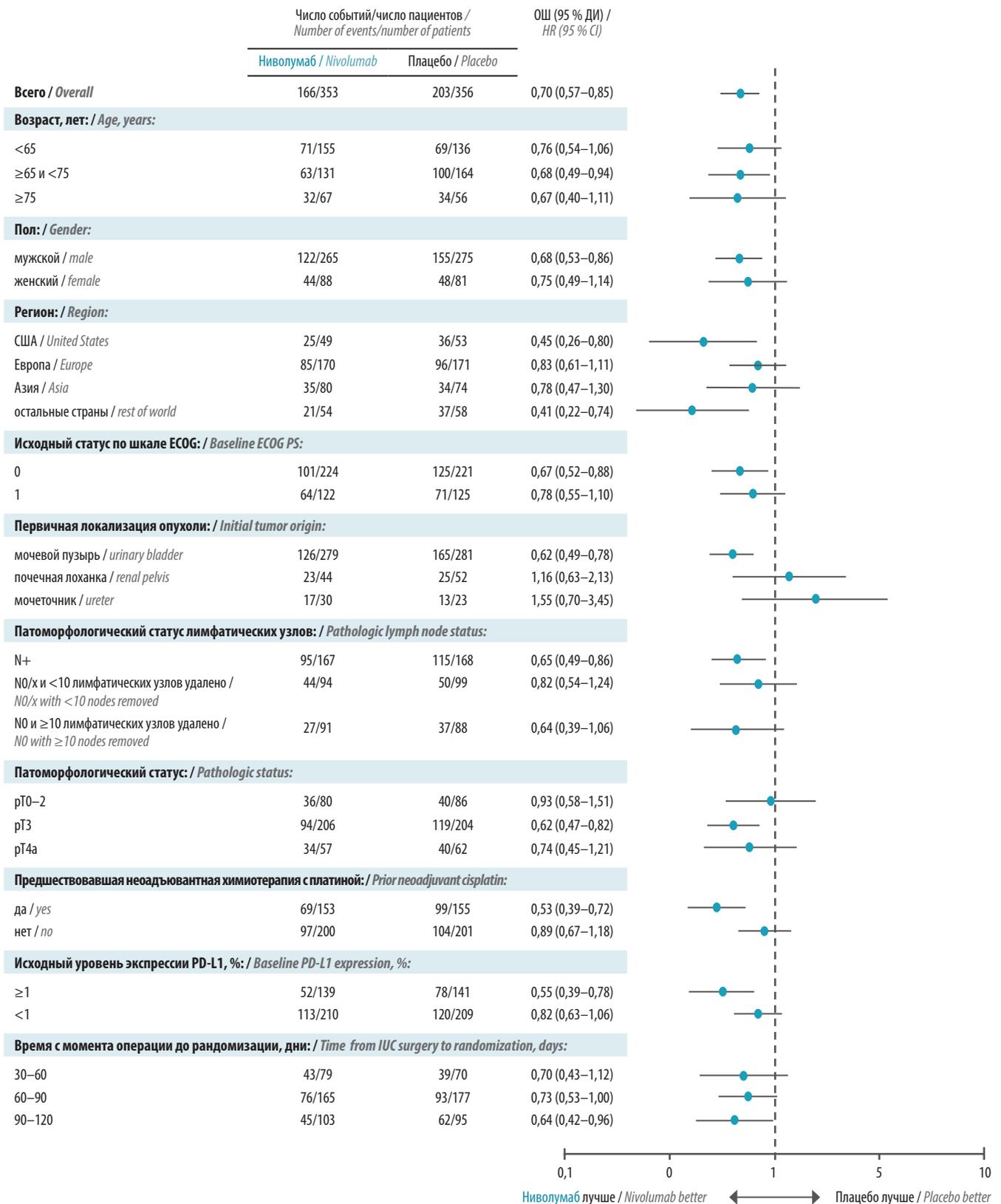
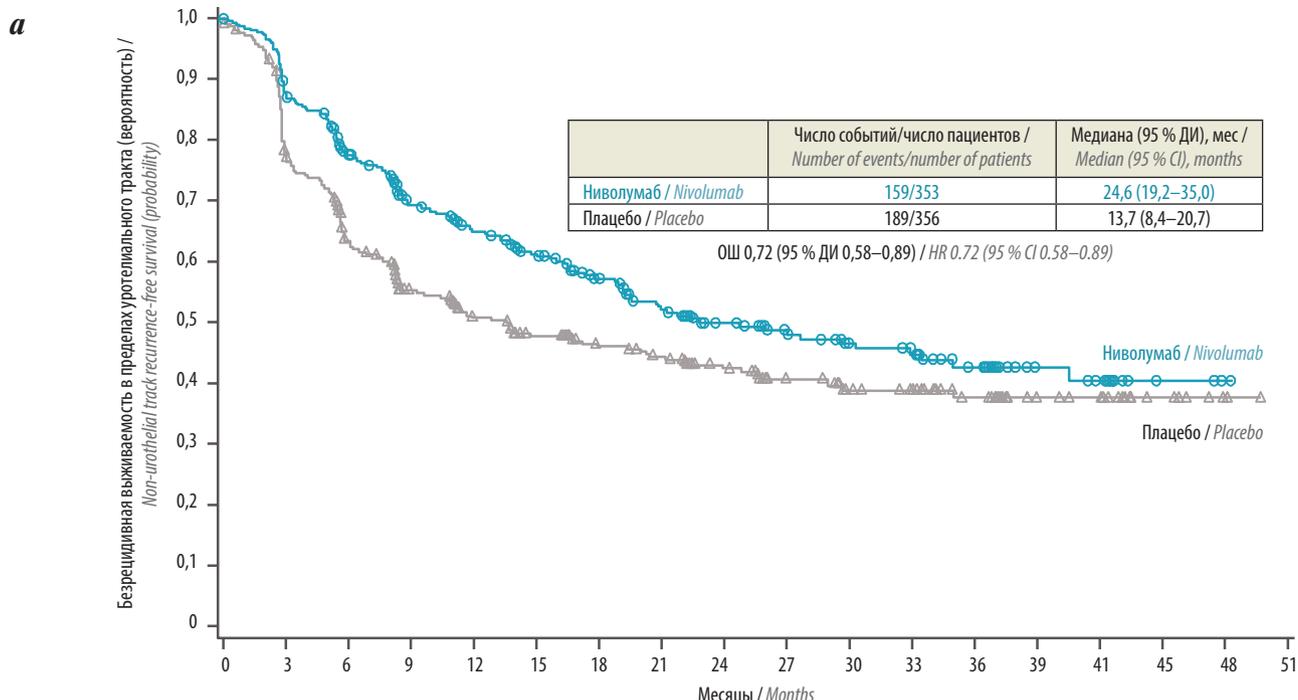


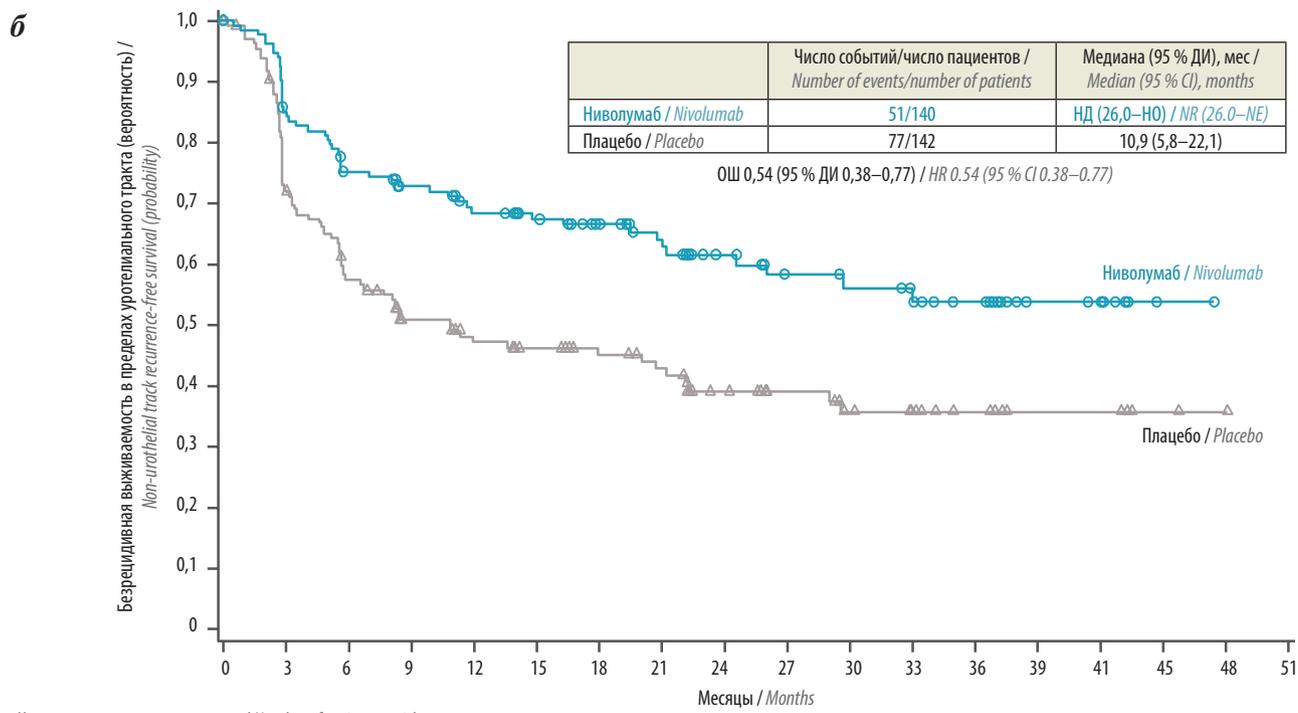
Рис. 3. Подгрупповой анализ безрецидивной выживаемости радикально оперированных больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования в зависимости от назначения адьювантной иммунотерапии ниволумабом (forest-plot)

Fig. 3. Subgroup analysis of disease-free survival in high-risk patients operated on for muscle-invasive urothelial carcinoma depending on the administration of adjuvant immunotherapy with nivolumab (forest-plot)



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Ниволумаб / Nivolumab	353	300	250	208	179	156	130	108	88	71	57	51	36	18	15	3	1	0
Плацебо / Placebo	356	260	206	162	138	124	108	100	85	68	53	49	35	21	19	7	2	0



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Ниволумаб / Nivolumab	140	113	98	88	76	68	59	51	39	31	28	24	20	9	8	1	0	0
Плацебо / Placebo	142	94	74	59	52	48	41	37	28	23	18	16	10	6	6	2	1	0

Рис. 4. Выживаемость без рецидива за пределами мочевыводящих путей у радикально оперированных больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования в зависимости от назначения адъювантной иммунотерапии ниволумабом: а – вся популяция пациентов исследования CheckMate 274; б – больные с экспрессией PD-L1 ≥ 1% в опухоли

Fig. 4. Non-urothelial track recurrence-free survival in high-risk patients operated on for muscle-invasive urothelial carcinoma depending on the administration of adjuvant immunotherapy with nivolumab: а – entire population of patients of the CheckMate 274 trial; б – patients with PD-L1 expression ≥ 1% in the tumor

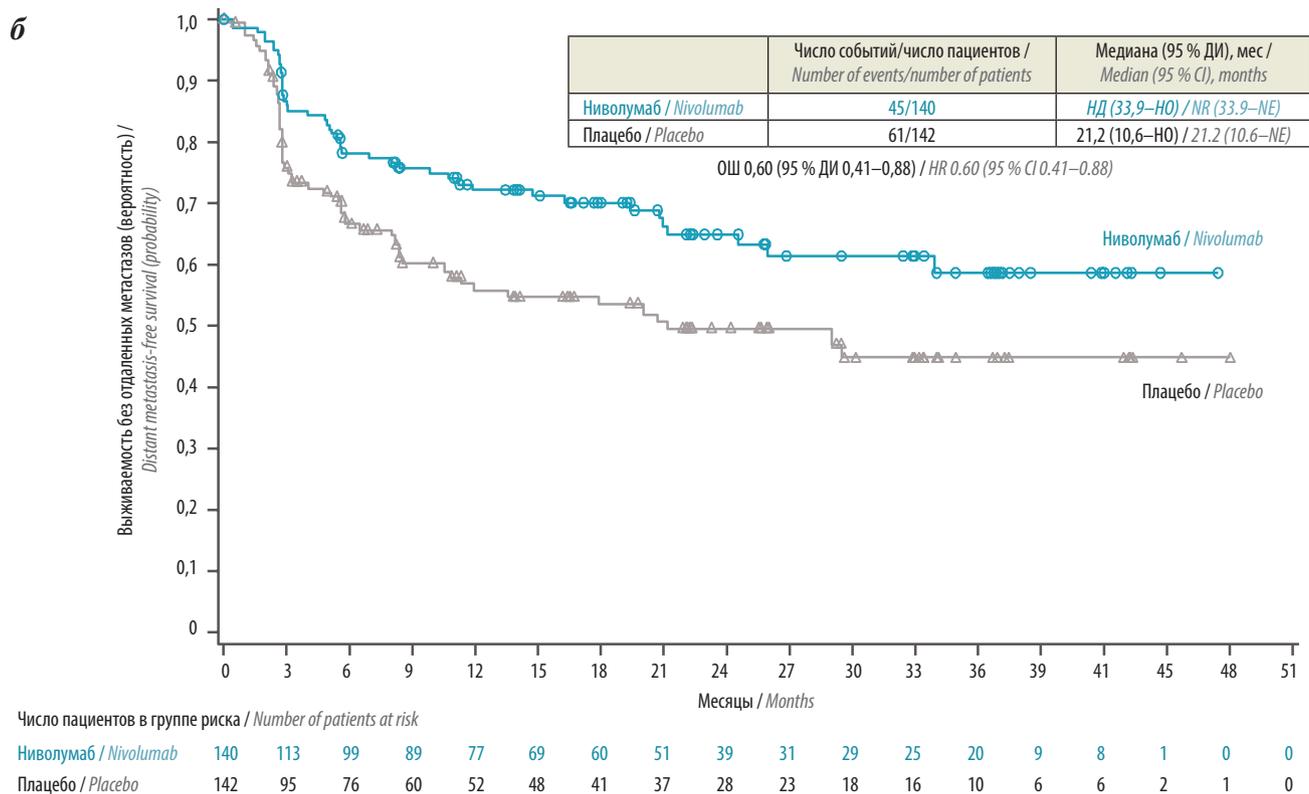
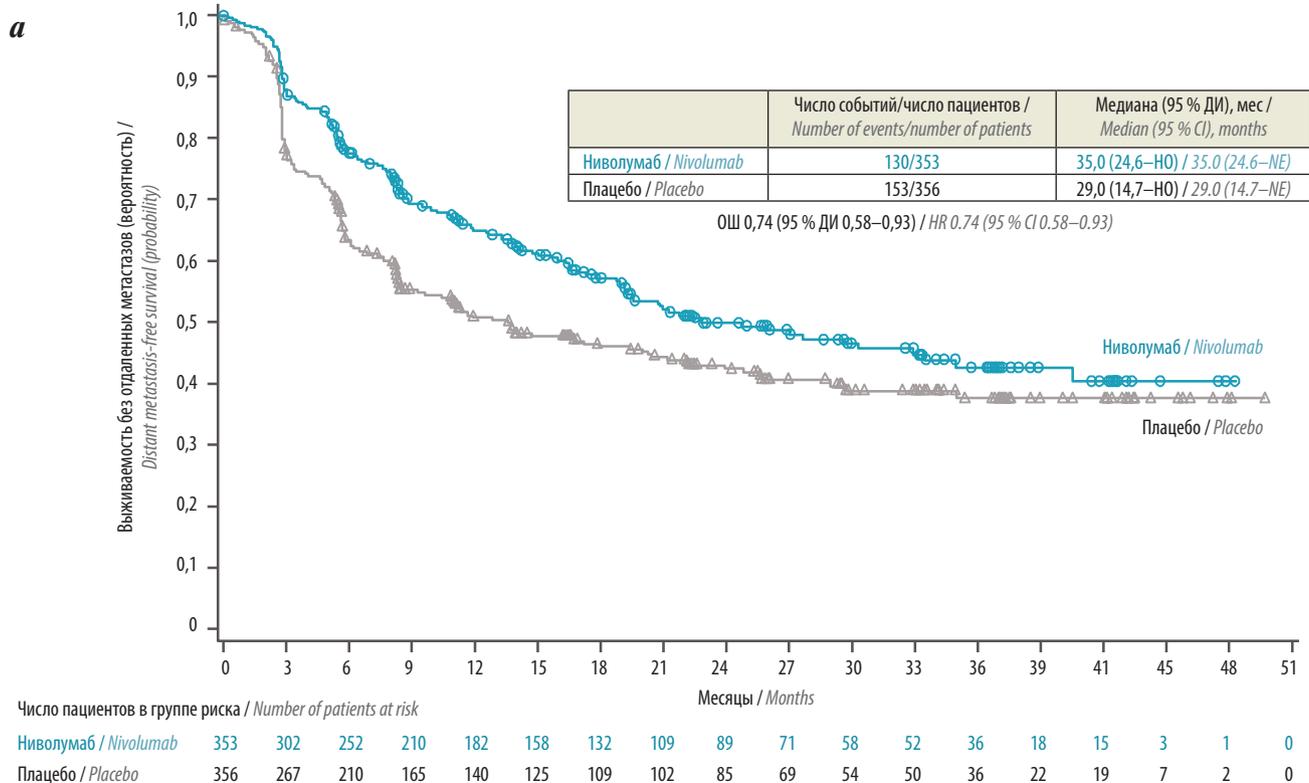


Рис. 5. Выживаемость без отдаленных метастазов у радикально оперированных больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования в зависимости от назначения адъювантной иммунотерапии ниволумабом: а – вся популяция пациентов исследования CheckMate 274; б – больные с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % в опухоли

Fig. 5. Distant metastasis-free survival in high-risk patients operated on for muscle-invasive urothelial carcinoma depending on the administration of adjuvant immunotherapy with nivolumab: а – entire population of patients of the CheckMate 274 trial; б – patients with PD-L1 expression ≥ 1 % in the tumor

Таблица 2. Безопасность адъювантной терапии ниволумабом или плацебо после радикального хирургического лечения больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования, %

Table 2. Safety of adjuvant therapy with nivolumab or placebo after radical surgery in high-risk patients with muscle-invasive urothelial carcinoma, %

Нежелательные явления Adverse events	Ниволумаб (n = 351) Nivolumab (n = 351)		Плацебо (n = 348) Placebo (n = 348)	
	Любая степень тяжести Any grade	Степень тяжести ≥III Grade ≥III	Любая степень тяжести Any grade	Степень тяжести ≥III Grade ≥III
Любые Any-cause	98,9	42,7	95,4	36,8
Связанные с лечением Treatment-related	77,5	17,9	55,5	7,2
Связанные с лечением, приведшие к отмене терапии Treatment-related adverse events leading to discontinuation	12,8	7,1	2,0	1,4

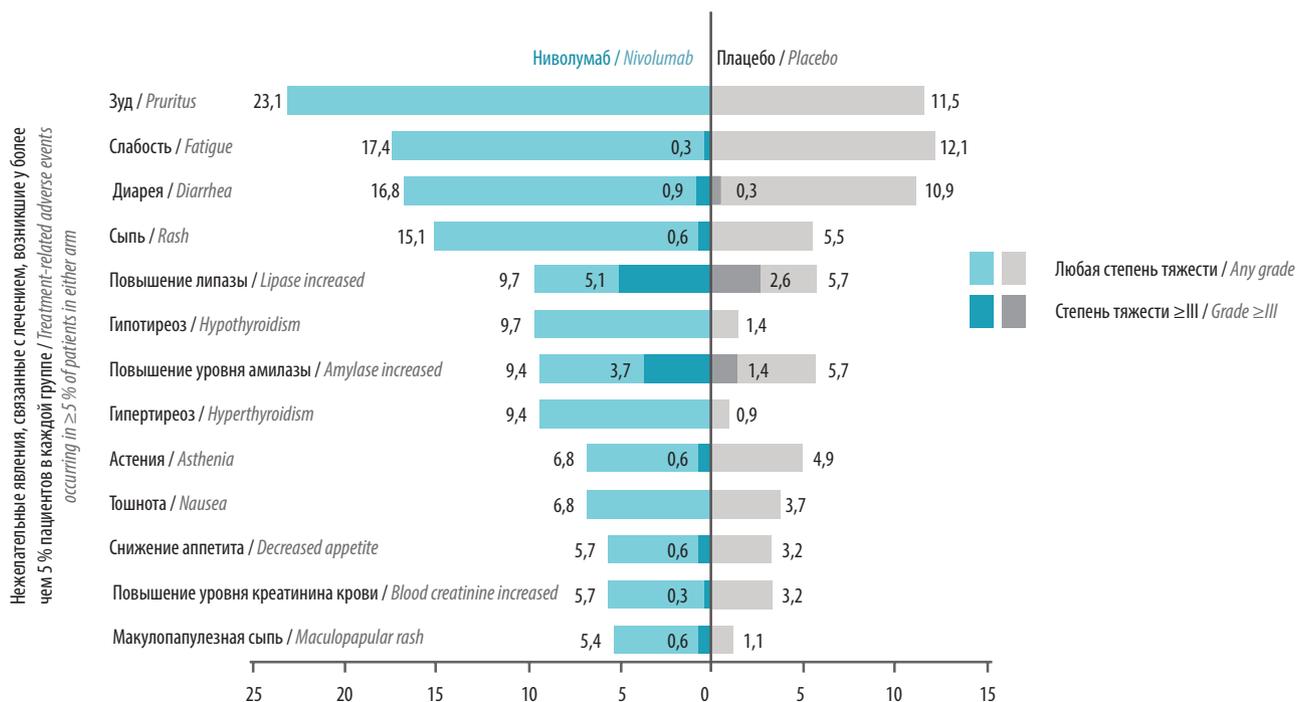


Рис. 6. Структура, частота и степень тяжести нежелательных явлений на фоне адъювантной терапии ниволумабом или плацебо после радикального хирургического лечения больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования

Fig. 6. Structure, incidence, and severity of adverse events during adjuvant therapy with nivolumab or placebo after radical surgery in high-risk patients with muscle-invasive urothelial carcinoma

гастроинтестинальные расстройства – у 11,2 %, печеночная, почечная и легочная дисфункция – у 4,9; 3,4 и 1,4 % пациентов соответственно. Самыми частыми НЯ III–IV степеней тяжести в группе ниволумаба являлись диарея (0,9 %), колит (0,9 %) и пневмонит

(0,9 %), в контрольной группе – колит (0,6 %), диарея (0,3 %), повышение уровня гамма-глутаминтрансферазы (0,3 %) и гепатит (0,3 %) (табл. 3).

Согласно результатам анкетирования больных с помощью опросников общей шкалы состояния

Таблица 3. Нежелательные явления, представляющие особый интерес, %

Table 3. Treatment-related select adverse events, %

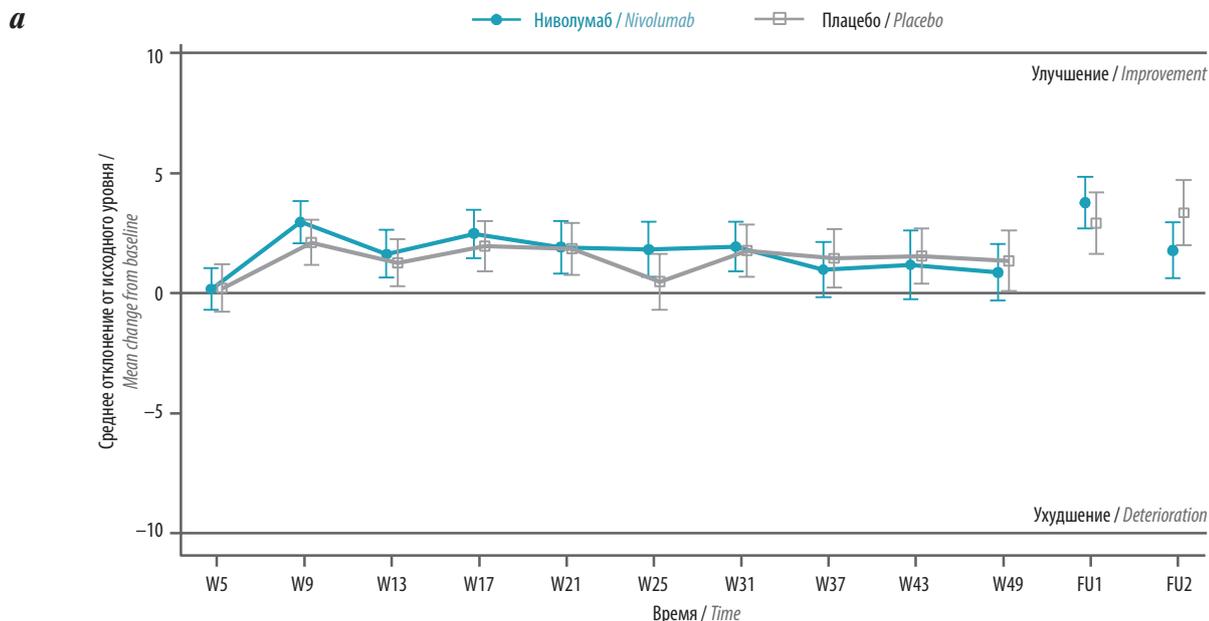
Нежелательные явления по системам органов Organ class category	Ниволумаб (n = 351) Nivolumab (n = 351)		Плацебо (n = 348) Placebo (n = 348)	
	Все степени тяжести Any grade	Степень тяжести ≥III Grade ≥III	Все степени тяжести Any grade	Степень тяжести ≥III Grade ≥III
Кожные Skin	40,7	1,7	17,8	0
Эндокринные Endocrine	19,1	0,3	3,7	0
Желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal	18,5	1,7	11,2	0,9
Печеночные Hepatic	8,3	1,7	4,9	0,3
Почечные Renal	7,1	1,1	3,4	0
Легочные Pulmonary	5,4	1,4	1,4	0

здоровья EORTC-QLQ-C30, адъювантное назначение ниволумаба не снижало качество жизни по сравнению с плацебо как в общей популяции исследования, так и у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 в опухоли (рис. 7).

Таким образом, результаты РКИ III фазы CheckMate 274 продемонстрировали, что у больных МИУР высокого риска после радикального хирургического лечения адъювантная иммунотерапия ниволумабом увеличивает БРВ независимо от статуса PD-L1 (вдвое у пациентов всей популяции и показатель БРВ не достигнут на момент оценки в когорте пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1 %), а также снижает риск прогрессирования за пределами мочевыводящих путей и уменьшает вероятность развития отдаленных метастазов по сравнению с плацебо. Переносимость ниволумаба в адъювантном режиме оказалась сопоставимой с данными ранее опубликованных исследований, новых

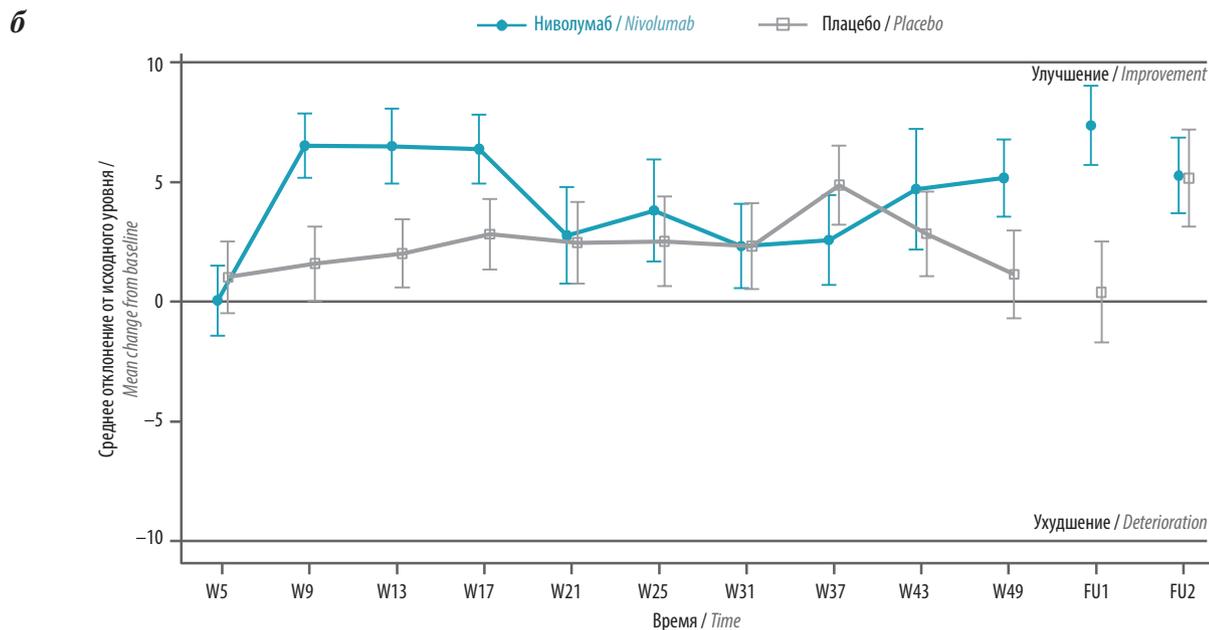
сигналов по безопасности не зарегистрировано. Адъювантная иммунотерапия не приводит к снижению качества жизни пациентов.

CheckMate 274 – первое исследование, показавшее значимые преимущества адъювантной иммунотерапии при МИУР. Важным клиническим аспектом полученных данных является реализация эффекта ниволумаба независимо от проведения НХТ до хирургического вмешательства. На основании предварительных результатов РКИ III фазы CheckMate 274 ниволумаб претендует на то, чтобы стать новым рекомендованным стандартом адъювантного лечения радикально оперированных больных МИУР высокого риска независимо от статуса PD-L1 в опухоли и предшествующего цитотоксического лечения. Однако для того, чтобы сделать окончательные выводы о месте иммунотерапии в лечении этой категории больных, желательно получение данных относительно общей выживаемости.



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Ниволумаб / Nivolumab	296	273	250	221	211	192	167	154	139	131	125	112
Плацебо / Placebo	291	282	238	212	212	190	162	148	130	124	113	99



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Ниволумаб / Nivolumab	116	106	97	86	80	73	65	61	56	50	50	46
Плацебо / Placebo	117	110	87	77	77	68	58	54	47	42	41	36

Рис. 7. Качество жизни больных на фоне адъювантной терапии ниволумабом или плацебо после радикального хирургического лечения мышечно-инвазивного уротелиального рака высокого риска прогрессирования: а – вся популяция пациентов исследования CheckMate 274; б – больные с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ в опухоли

Fig. 7. Health-related quality of life of patients receiving adjuvant therapy with nivolumab or placebo after radical surgery for muscle-invasive urothelial carcinoma: а – entire population of patients of the CheckMate 274 trial; б – patients with PD-L1 expression $\geq 1\%$ in the tumor

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
2. Kamat A.M., Hahn N.M., Efstathiou J.A. et al. Bladder cancer. *Lancet* 2016;388(10061):2796–810. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30512-8.
3. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», 2021. [Clinical guideline. Bladder cancer. Russian National Union “Russian Association of Oncologists”, 2021. (In Russ.)].
4. Flaig T.W., Spiess P.E., Agarwal N. et al. Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(3):329–54. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0011.
5. Witjes J.A. (Chair), Bruins H.M., Cathomas R. et al. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. EAU Guidelines. 2020. Available at: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#9>.
6. Raj G.V., Karavadia S., Schlomer B. et al. Contemporary use of perioperative cisplatin-based chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2011;117(2):276–82. DOI: 10.1002/cncr.25429.
7. Donat S.M., Shabsigh A., Savage C. et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol* 2009;55(1):177–86. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.018.
8. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
9. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. 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. Massard C., Gordon M.S., Sharma S. et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(26):3119–25. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9761.
11. Apolo A.B., Infante J.R., Hamid O. et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic urothelial carcinoma from the JAVELIN solid tumor phase 1b trial: analysis of safety, clinical activity, and PD-L1 expression [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34:4514.
12. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.
13. Necchi A., Raggi D., Gallina A. et al. Updated results of PURE-01 with preliminary activity of neoadjuvant pembrolizumab in patients with muscle-invasive bladder carcinoma with variant histologies. *Eur Urol* 2020;77(4):439–46. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.10.026.
14. Powles T., Rodriguez-Vida A., Duran I. et al. A phase II study investigating the safety and efficacy of neoadjuvant atezolizumab in muscle invasive bladder cancer (ABACUS). *JCO* 2018;36(15_suppl).
15. Bajorin D.F., Witjes J.A., Gschwend J.E. et al. First results from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab versus placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma. Oral presentation at the 2021 Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU). February 11–13, 2021; Virtual Meeting.
16. Kim H.S., Jeong C.W., Kwak C. et al. Disease-free survival at 2 and 3 years is a significant early surrogate marker predicting the 5-year overall survival in patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: external evaluation and validation in a cohort of Korean patients. *Front Oncol* 2015;5:246. DOI: 10.3389/fonc.2015.00246.
17. Sonpavde G., Khan M.M., Lerner S.P. et al. Disease-free survival at 2 or 3 years correlates with 5-year overall survival of patients undergoing radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2011;185(2):456–61. DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.110.

Вклад авторов

М.И. Волкова, А.С. Ольшанская, С.А. Калинин: написание текста статьи.

Authors' contributions

M.I. Volkova, A.S. Olshanskaya, S.A. Kalinin: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Волкова / M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

А.С. Ольшанская / A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>

С.А. Калинин / S.A. Kalinin: <https://orcid.org/0000-0002-0694-7911>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 13.02.2021. Принята к публикации: 12.03.2021.

Article submitted: 13.02.2021. Accepted for publication: 12.03.2021.