

## Эффективность и безопасность винфлунина во 2-й линии терапии у больных распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей в клинической практике

М.И. Волкова<sup>1</sup>, В.А. Черняев<sup>1</sup>, В.Б. Матвеев<sup>1</sup>, Б.Я. Алексеев<sup>2</sup>, К.М. Ньюшко<sup>2</sup>, Л.В. Болотина<sup>2</sup>,  
А.Л. Корниецкая<sup>2</sup>, А.А. Пайчадзе<sup>2</sup>, С.Ч. Майкопарова<sup>3</sup>, Л.А. Рядинская<sup>4</sup>, С.Н. Кабанов<sup>4</sup>,  
А.Э. Сторожакова<sup>4</sup>, Н.Ю. Саманева<sup>4</sup>, А.В. Щербинин<sup>5</sup>, С.А. Варламов<sup>6</sup>, И.С. Варламов<sup>6</sup>,  
Е.И. Копыльцов<sup>7</sup>, А.А. Лебединец<sup>8</sup>, М.В. Одинова<sup>9</sup>, С.С. Колесников<sup>10</sup>, Е.В. Карабина<sup>11</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России;

Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

<sup>3</sup>ГБУЗ РА «Адыгейский республиканский клинический онкологический диспансер им. М.Х. Аишмафа»;

Россия, 385000, Майкоп, ул. 2-я Короткая, 6;

<sup>4</sup>ФГБУ «Ростовский научный-исследовательский онкологический институт» Минздрава России;

Россия, 344037, Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63;

<sup>5</sup>ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер»; Россия, 614066, Пермь, ул. Баумана, 15;

<sup>6</sup>ГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656049, Барнаул, ул. Никитина, 77;

<sup>7</sup>БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644043, Омск, Больничный пер., 6;

<sup>8</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

<sup>9</sup>ФБГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России;

Россия, 117997, ГСП-7, Москва, ул. Профсоюзная, 86;

<sup>10</sup>ГБУЗ «Псковский областной онкологический диспансер»; Россия, 180000, Псков, ул. Профсоюзная, 10;

<sup>11</sup>ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»;

Россия, 300040, Тула, Пролетарский р-н, ул. Плеханова, 201 А

**Контакты:** Мария Игоревна Волкова [mivolkova@rambler.ru](mailto:mivolkova@rambler.ru)

**Цель исследования** – изучение безопасности, частоты и длительности ответов, беспрогрессивной и общей выживаемости у больных, получавших винфлунин в рутинной клинической практике по поводу распространенного переходно-клеточного рака мочевых путей, резистентного к 1-й линии химиотерапии (ХТ).

**Материалы и методы.** В ретроспективное наблюдательное многоцентровое исследование включены данные 25 больных верифицированным распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей, получавших винфлунин по поводу прогрессии опухоли после проведения ХТ 1-й линии с 23.03.2013 по 26.06.2016 в 11 клинических центрах России. Медиана возраста – 60 (44–81) лет. Исходный соматический статус по шкале ECOG был расценен как 0 у 1 (4,0 %), 1 – у 13 (52,0 %), 2 – у 9 (36,0 %), 3 – у 2 (8,0 %) больных. Наиболее распространенными локализациями опухолевых очагов были кости ( $n=14$ ; 56,0 %), лимфатические узлы различных групп ( $n=14$ ; 56,0 %) и легкие ( $n=9$ ; 36,0 %).

**Результаты.** Нежелательные явления были зарегистрированы в 24 (96,0 %) случаях. Наиболее распространенными видами токсичности являлись астения ( $n=19$ ; 76,0 %), анемия ( $n=18$ ; 72,0 %), нейтропения ( $n=13$ ; 52,0 %), тошнота ( $n=12$ ; 48,0 %). Нежелательные явления в большинстве наблюдений имели I–II степени тяжести и хорошо контролировались. Смертности, обусловленной нежелательными явлениями, не зарегистрировано. Наилучший ответ на лечение расценен как частичный у 6 (24,0 %), стабилизация – у 10 (40,0 %), прогрессирование – у 9 (36,0 %) больных. Медиана длительности частичного ответа составила 5,1 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,6–15,0) мес, стабилизации – 3,4 (95 % ДИ 1,2–6,3) мес. Медиана беспрогрессивной и общей выживаемости всех 25 больных составила 3,7 (95 % ДИ 2,1–5,3) и 6,5 (95 % ДИ 5,2–7,8) мес соответственно. Соматический статус являлся фактором прогноза общей выживаемости ( $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** Эффективность и безопасность применения винфлунина во 2-й линии терапии распространенного переходно-клеточного рака мочевых путей, резистентного к 1-й линии ХТ, у неотобранных больных соответствуют ранее полученным результатам рандомизированного исследования III фазы.

**Ключевые слова:** распространенный переходно-клеточный рак мочевых путей, химиотерапия, винфлунин, беспрогрессивная выживаемость, общая выживаемость

The efficacy and safety of vinflunine in second-line therapy of patients with disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract in clinical practice

M.I. Volkova<sup>1</sup>, V.A. Chernyaev<sup>1</sup>, V.B. Matveev<sup>1</sup>, B. Ya. Alekseev<sup>2</sup>, K.M. Nyushko<sup>2</sup>, L.V. Bolotina<sup>2</sup>, A.L. Kornetskaya<sup>2</sup>, A.A. Paichadze<sup>2</sup>, S.Ch. Maikoparova<sup>3</sup>, L.A. Ryadinskaya<sup>4</sup>, S.N. Kabanov<sup>4</sup>, A.E. Storozhakova<sup>4</sup>, N.Yu. Samaneva<sup>4</sup>, A.V. Shcherbinin<sup>5</sup>, S.A. Varlamov<sup>6</sup>, I.S. Varlamov<sup>6</sup>, E.I. Kopyltsov<sup>7</sup>, A.A. Lebedinets<sup>8</sup>, M.V. Odintsova<sup>9</sup>, S.S. Kolesnikov<sup>10</sup>, E.V. Karabina<sup>11</sup>

<sup>1</sup>N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

<sup>2</sup>P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 Second Botkinsky Passage, Moscow, 125284, Russia;

<sup>3</sup>M. Kh. Ashkhamaf Adygei Republican Clinical Oncology Dispensary; 6 Second Korotkaya St., Maikop, 385000, Russia;

<sup>4</sup>Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 Fourteenth Line, Rostov-on-Don, 344037, Russia;

<sup>5</sup>Perm Territorial Oncology Dispensary; 15 Bauman St., Perm», 614066, Russia;

<sup>6</sup>Altay Territorial Oncology Dispensary; 77 Nikitin St., Barnaul, 656049, Russia;

<sup>7</sup>Clinical Oncology Dispensary; 6 Bolnichnyi Lane, Omsk, 644043, Russia;

<sup>8</sup>Saint Luke Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg, 194044, Russia;

<sup>9</sup>Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., GSP-7, Moscow, 117997, Russia;

<sup>10</sup>Pskov Regional Oncology Dispensary; 10 Profsoyuznaya St., Pskov, 180000, Russia;

<sup>11</sup>Tula Regional Oncology Dispensary; 201A Plekhanov St., Proletarsky District, Tula, 300040, Russia

**Objective:** to investigate the safety of vinflunine, the rate and duration of its treatment response, progression-free and overall survival rates in patients receiving this drug in routine clinical practice for first-line chemotherapy (CT) – resistant disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract.

**Materials and methods.** This retrospective observational multicenter study included data on 25 patients with verified disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract who took vinflunine for tumor progression after first-line CT performed in 11 Russian clinical centers in 23 March 2013 to 26 June 2016. The median age of the patients was 60 (44–81) years. Their baseline somatic status was rated as ECOG 0 in 1 (4.0 %) patient, ECOG 1 in 13 (52.0 %) patients, ECOG 2 in 9 (36.0 %), and ECOG 3 in 2 (8.0 %). The most common sites of tumor foci were bones (n = 14, 56.0 %), lymph nodes of different groups (n = 14; 56.0 %), and lung (n = 9; 36.0 %).

**Results.** Adverse reactions were recorded in 24 (96.0 %) cases. The most common types of toxicity were asthenia (n = 19; 76.0 %), anemia (n = 18; 72.0 %), neutropenia (n = 13; 52 %), and nausea (n = 12; 48.0 %). Most adverse events were grades I–II and well controlled. There were no deaths due to adverse events. The best treatment response was regarded as partial in 6 (24.0 %) patients; stabilization and progression were observed in 10 (40.0 %) and 9 (36.0 %) patients, respectively. The median duration of partial response was 5.1 (95 % confidence interval (CI), 0.6–15.0) months; that of stabilization was 3.4 (95 % CI, 1.2–6.3) months. In all the 25 cases, the median progression-free and overall survival rates were 3.7 (95 % CI, 2.1–5.3) and 6.5 (95 % CI, 5.2–7.8) months, respectively. The somatic status was a predictor of overall survival (p < 0.0001).

**Conclusion.** The efficacy and safety of vinflunine in second-line therapy for first-line CT-resistant disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract in unselected patients agree with those previously observed in Phase III randomized trial.

**Key words:** disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract; chemotherapy; vinflunine; progression-free survival; overall survival

## Введение

Переходно-клеточный рак мочевых путей является часто встречающимся злокачественным новообразованием, входящим в десятку лидеров по заболеваемости в России и странах Западной Европы [1, 2]. Распространенные формы данной опухоли чувствительны к химиотерапии (ХТ). Применение режимов, основанных на цисплатине, таких как гемцитабин и цисплатин (GC); метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин (MVAC); паклитаксел, цисплатин и гемцитабин (PCG) позволяет добиться объективного ответа на лечение в 40–70 % случаев [3–5]. Однако длительность ответа, как правило, невелика: у больных метастатическим переходо-клеточным раком мочевых путей, получавших 1-ю линию терапии, медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) составляют 8 и 15 мес соответственно [6].

В течение последних 10 лет проводилось изучение активности различных препаратов в монорежиме и комбинациях при опухолях, резистентных к цисплатину. В том числе исследовались возможности применения паклитаксела [7], наб-паклитаксела [8], иринотекана [9], иксабепилона [10], бортезומиба [11], пеметрекседа [12], оксалиплатина [13], ифосфамида [14], лапатиниба [15], доцетаксела [16], гефитиниба [17], сорафениба [18], сунитиниба [19] и пазопаниба [20] у данной категории больных. Наилучшие результаты среди предлагавшихся комбинаций продемонстрировали режимы, включавшие паклитаксел и гемцитабин [21], ифосфамид и гемцитабин [22], а также карбоплатин и паклитаксел [23]. Тем не менее, несмотря на все усилия, полученные результаты были более чем скромными. Частота объективных ответов в большинстве серий наблюдений составляла 10–20 % при медиане ВБП от 6 до 9 мес [24].

Винфлунин – новый винкаалкалоид, недавно ставший доступным в широкой клинической практике в нашей стране. Механизм действия препарата основан на нарушении полимеризации микротрубочек во время митоза и индукции апоптоза [25]. Основным отличием винфлунина от других винкаалкалоидов является его больший аффинитет к митотическому, чем к аксональному, тубулину. Это приводит к редукции нейротоксичности и позволяет создавать большую концентрацию препарата в плазме [26]. Исходно клиническая активность винфлунина при распространенном переходно-клеточном раке мочевых путей была показана в 2 нерандомизированных исследованиях II фазы [27, 28]. В этих протоколах частота ответов на лечение составила 18 и 15 % при медиане длительности эффектов 9,1 и 6,0 мес соответственно. Медиана ВВП и ОВ равнялась 3,0 и 6,6 мес в одном и 2,8 и 8,2 мес в другом исследовании. Полученные результаты послужили основанием для инициации пилотного многонационального рандомизированного исследования, в ходе которого сравнивали винфлунин с наилучшей поддерживающей терапией при распространенном переходно-клеточном раке уротелия у больных с прогрессированием после ХТ, основанной на цисплатине [29]. В исследование были включены 370 больных, и винфлунин продемонстрировал не достигшее статистической достоверности преимущество по сравнению с поддерживающим лечением – 6,9 и 4,6 мес соответственно (отношение рисков (ОР) 0,88; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,69–1,12;  $p = 0,287$ ). Однако при анализе фактических лечебных групп разница результатов в пользу винфлунина оказалась статистически значимой в отношении ОВ (6,9 и 4,3 мес соответственно;  $p = 0,04$ ), а также частоты ответов (16 и 0 %;  $p = 0,0063$ ), контроля над болезнью (41,1 и 24,8 %;  $p = 0,0024$ ) и медианы ВВП (3,0 и 1,5 мес;  $p = 0,0012$ ). Длительность объективного ответа на терапию винфлунином составила 7,4 (95 % ДИ 4,5–17,0) мес. В этом исследовании данные отдаленной выживаемости при наблюдении в течение более 45 мес подтвердили преимущество в группе винфлунина по сравнению с контрольной группой (медиана ОВ 6,9 и 4,6 мес соответственно) [30]. На основании результатов данного исследования винфлунин стал первым препаратом, разрешенным к применению при цисплатин-резистентном распространенном переходно-клеточном раке мочевых путей.

Мы провели ретроспективное наблюдательное многоцентровое исследование, направленное на изучение токсичности, частоты и длительности ответов, ВВП и ОВ у больных, получавших винфлунин в рутинной клинической практике по поводу распространенного переходно-клеточного рака мочевых путей, резистентного к 1-й линии ХТ.

## Материалы и методы

В ретроспективное наблюдательное многоцентровое исследование включены данные 25 больных верифицированным распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей, получавших винфлунин по поводу прогрессирования опухолевого процесса после проведения ХТ 1-й линии с 23.03.2013 по 26.06.2016 в 11 клинических центрах Российской Федерации. Медиана возраста составляла 60 (44–81) лет. Соотношение мужчин и женщин – 4:1. Первичная опухоль локализовалась в мочевом пузыре у 21 (84,0 %), почечной лоханке – у 4 (16,0 %) пациентов. Диагноз переходно-клеточного рака был верифицирован у всех 25 (100 %) больных. До начала терапии винфлунином первичная опухоль была полностью удалена 9 (36,0 %) пациентам, в том числе 3 (12,0 %) больным раком почечной лоханки; удаление метастазов переходно-клеточного рака выполняли в 6 (24,0 %) случаях. В 12 (48,0 %) наблюдениях до ХТ проводили дистанционную лучевую терапию (по радикальной программе – 5 (20,0 %), адьювантную – 6 (24,0 %), паллиативную – 1 (4,0 %)).

Все пациенты до назначения винфлунина получали ХТ, основанную на цисплатине ( $n = 20$ ; 80,0 %), карбоплатине ( $n = 4$ ; 16,0 %) или паклитакселе ( $n = 1$ ; 4,0 %). В среднем в 1-й линии лечения проводилось 2 (1–6) курса терапии. Ответ на 1-ю линию ХТ был расценен как частичный у 3 (12,0 %), стабилизация – у 15 (60,0 %), прогрессирование – у 7 (28,0 %) пациентов. Медиана длительности контроля за опухолью на фоне 1-й линии ХТ (сумма частичных ответов и стабилизаций опухолевого процесса) составила 7 (3–17) мес. У всех больных после ХТ 1-й линии зарегистрировано радиологически подтвержденное прогрессирование опухолевого процесса.

В 1 (4,0 %) случае лечение винфлунином проводили по поводу местного рецидива рака мочевого пузыря, не подлежащего хирургическому лечению, в 24 (96,0 %) наблюдениях – при наличии метастазов. У большинства ( $n = 20$  (80,0 %)) больных имели место множественные метастазы. Одна локализация опухолевых очагов выявлена у 5 (20,0 %), более 1 – в 20 (80,0 %) случаях. Чаще всего диагностировали метастазы в кости ( $n = 14$ ; 56,0 %), лимфатические узлы различных групп ( $n = 14$ ; 56,0 %) и легкие ( $n = 9$ ; 36,0 %). У 18 (72,0 %) пациентов опухолевые очаги являлись измеряемыми. На момент начала терапии винфлунином соматический статус по шкале ECOG был расценен как 0 у 1 (4,0 %), 1 – у 13 (52,0 %), 2 – у 9 (36,0 %), 3 – у 2 (8,0 %) больных (табл. 1).

Всем 25 пациентам проводили терапию винфлунином. Стартовую дозу препарата рассчитывали согласно инструкции по применению: 320 мг/м<sup>2</sup> ( $n = 6$ ; 24,0 %), 280 мг/м<sup>2</sup> ( $n = 13$ ; 52,0 %) или 250 мг/м<sup>2</sup> ( $n = 6$ ; 24,0 %). Медиана числа циклов терапии составила 4 (1–7).

Медицинские данные пациентов были формализованы в виде электронных таблиц. Продолжительностью ВПБ считали период от начала терапии винфлунином до даты регистрации прогрессирования заболевания или смерти пациента от переходно-клеточного рака. Общую продолжительность жизни рассчитывали от начала терапии винфлунином до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Ответ на лечение оценивал лечащий врач; при наличии измеряемых опухолевых очагов – по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1 [31]. Объективным считали полный или частичный ответ, контролем над опухолью – полный, частичный ответы и стабилизацию заболевания в течение 3 мес

**Таблица 1.** Характеристика больных распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей, получающих винфлунин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии

Характеристика числа	Число пациентов (n = 25)	
	n	%
Возраст, медиана (min–max), лет	60 (44–81)	
Пол:		
мужской	20	80,0
женский	5	20,0
Локализация первичной опухоли		
мочевой пузырь	21	84,0
почечная лоханка	4	16,0
Радикальное удаление первичной опухоли	9	36,0
Предшествующая лучевая терапия	12	48,0
Предшествующая химиотерапия:		
основанная на цисплатине	20	80,0
основанная на карбоплатине	4	16,0
паклитаксел	1	4,0
Количество опухолевых очагов:		
солитарные	5	20,0
множественные	20	80,0
Число локализаций опухолевых очагов:		
1	5	20,0
> 1	20	80,0
Локализация опухолевых очагов:		
кости	14	56,0
легкие	9	36,0
тазовые лимфатические узлы	8	32,0
забрюшинные лимфатические узлы	3	12,0
печень	3	12,0
мягкие ткани	2	8,0
медиастинальные лимфатические узлы	2	8,0
паховые лимфатические узлы	1	4,0
местный рецидив	1	4,0
ECOG:		
0	1	4,0
1	13	52,0
2	9	36,0
3	2	8,0

и более. Нежелательным явлением считали любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие у участвующего в исследовании пациента после начала терапии винфлунином. Степень тяжести нежелательных явлений оценивали согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 4.0 [32].

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании коммерчески доступного блока статистических программ. ОВ и ВВП оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста.

### Результаты

На момент окончания сбора медицинских данных в июне 2016 г. 21 (84,0 %) пациент закончил терапию винфлунином, 4 (16,0 %) продолжали лечение. У 17 (68,0 %) больных зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса, 9 (36,0 %) пациентов умерли от переходно-клеточного рака. Медиана продолжительности терапии винфлунином составила 2,1 (1–18) мес.

Нежелательные явления были зарегистрированы в 24 (96,0 %) из 25 случаев. Наиболее распространенными видами токсичности являлись общая (76,0 %), гематологическая (72,0 %) и гастроинтестинальная (48,0 %). Проявления общей токсичности включали астению ( $n = 19$ ; 76,0 %), снижение массы тела ( $n = 4$ ; 16,0 %), отеки ( $n = 2$ ; 8,0 %) и миалгии ( $n = 2$ ; 8,0 %); гематологическая токсичность была представлена анемией ( $n = 18$ ; 72,5 %), нейтропенией ( $n = 13$ ; 52,0 %) и тромбоцитопенией ( $n = 8$ ; 32,0 %). Основными нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта были тошнота ( $n = 12$ ; 48,0 %) и запоры ( $n = 11$ ; 44,0 %). Нежелательные явления в большинстве наблюдений имели I–II степени тяжести и хорошо контролировались. Третьей степени тяжести достигали проявления гематологической токсичности: анемия ( $n = 3$ ; 12,0 %), нейтропения ( $n = 9$ ; 36,0 %); кроме того, к таким нежелательным явлениям были отнесены: запор – у 1, пневмония – у 1 и гипертонический криз – у 2 пациентов. Единственным осложнением IV степени тяжести являлась анемия у 1 пациента (табл. 2). Случаев смерти, обусловленной нежелательными явлениями на фоне терапии винфлунином, не зарегистрировано. Редукция дозы препарата потребовалась в 2 (8,0 %) случаях, отмена лечения потребовалась у 1 (4,0 %) больного из-за анемии IV степени тяжести.

Наилучший ответ на лечение расценен как частичный у 6 (24,0 %), стабилизация – у 10 (40,0 %), прогрессирование – у 9 (36,0 %) из 25 больных. Контроль за опухолью (частичный ответ или стабилизация) достигнут у 16 (64,0 %) пациентов. Из 18 больных с измеряемыми очагами частичный ответ зарегистрирован

**Таблица 2.** Нежелательные явления на фоне терапии винфлунином у больных распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии

Токсичность	Нежелательное явление	Общее число		I–II степени		III–IV степени	
		n	%	n	%	n	%
Гематологическая	Анемия	18	72,0	14	56,0	4	16,0
	Нейтропения	13	52,0	4	16,0	9	36,0
	Тромбоцитопения	8	32,0	8	52,0	0	0,0
Лабораторная	Повышение уровня панкреатической амилазы	1	4,0	1	4,0	0	0,0
Общая	Астения	19	76,0	19	76,0	0	0,0
	Снижение массы тела	4	16,0	4	16,0	0	0,0
	Отеки	2	8,0	2	8,0	0	0,0
	Миалгия	2	8,0	2	8,0	0	0,0
Иммунная	Инфекция	1	4,0	0	0,0	1	4,0
Сердечно-сосудистая	Артериальная гипертензия	2	8,0	0	0,0	2	8,0
Гастроинтестинальная	Запор	11	44,0	10	40,0	1	4,0
	Тошнота	12	48,0	12	48,0	0	0,0

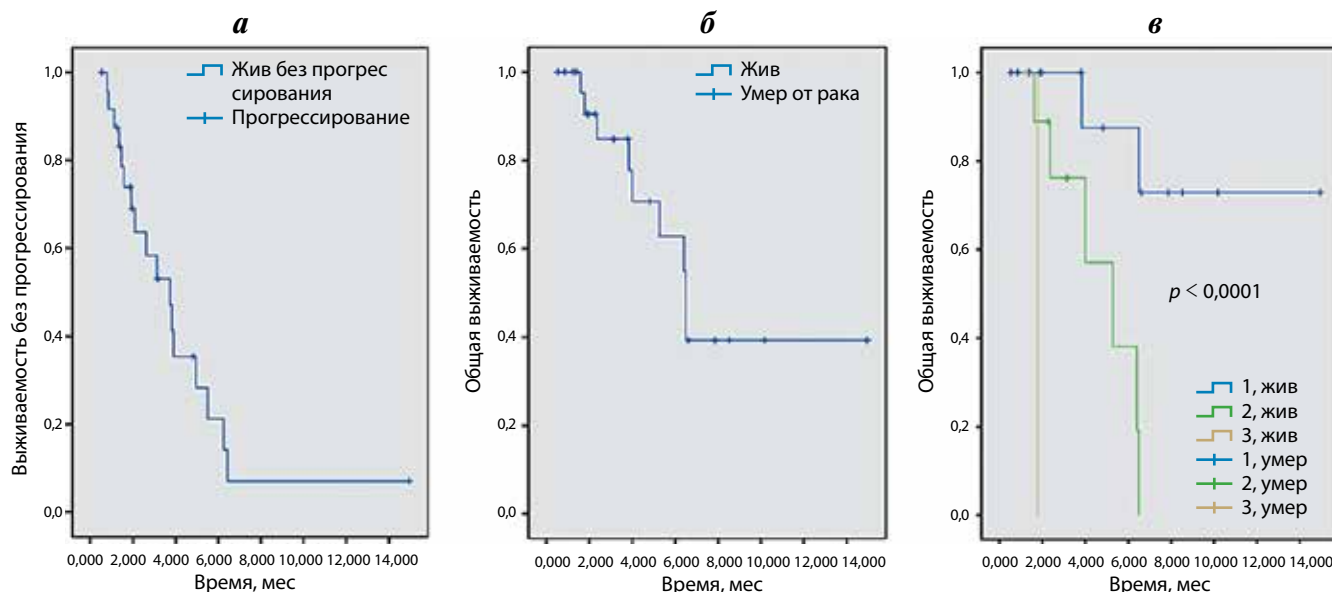
у 5 (20,0 %), стабилизация – у 6 (24,0 %), прогрессирование – у 7 (28,0 %). Медиана длительности частичного ответа у 6 пациентов составила 5,1 (95 % ДИ 0,6–15,0) мес, медиана длительности стабилизации у 10 больных – 3,4 (95 % ДИ 1,2–6,3) мес, медиана контроля над болезнью у 16 больных – 3,7 (95 % ДИ 0,5–14,7) мес.

Медиана ВВП (см. рисунок а) и ОВ (см. рисунок б) всех 25 больных составила 3,7 (95 % ДИ 2,1–5,3) и 6,5 (95 % ДИ 5,2–7,8) мес соответственно. При однофакторном анализе отмечено значимое снижение медианы ОВ по мере ухудшения исходного соматического статуса (ECOG 0–1 – не достигнута, ECOG 2 – 5,3 мес, ECOG 3 – 1,8 мес;  $p < 0,0001$ ) (см. рисунок в). Кроме того, обращает на себя внимание недостоверное снижение ОВ у пациентов с первичным поражением почечной лоханки (с 6,4 до 3,8 мес;  $p = 0,670$ ) и неудаленной первичной опухолью (с 6,4 до 1,9 мес;  $p = 0,157$ ). Мы не выявили влияния на ОВ числа и локализации метастазов, а также применения цисплатина в 1-й линии терапии (табл. 3).

### Обсуждение

До настоящего времени проблема лечения распространенного переходно-клеточного рака мочевых путей не разрешена. Современные режимы лекарственной терапии не приводят к существенному увеличению ОВ этой тяжелой категории больных. В связи с этим большинство пациентов с прогрессированием опухолевого процесса после проведения 1-й линии ХТ не получают эффективного лечения.

В нашем небольшом ретроспективном исследовании продемонстрировано, что винфлунин является эффективным и удовлетворительно переносимым агентом для лечения переходно-клеточного рака мочевых путей, прогрессирующего после 1-й линии ХТ. Эффективность винфлунина, достигнутая в неотобранной популяции пациентов, не уступает результатам рандомизированного исследования III фазы. Частота объективных ответов в нашей серии, достигшая 24 %, несколько превысила показатель, полученный в III фазе клинических испытаний (16 %) [29]. Контроль за опухолью отмечался также чаще у наших больных (64 %), чем в регистрационном исследовании (41 %) [29]. Представляет интерес практически полное совпадение результатов, достигнутых в нашей серии наблюдений, и других ретроспективных исследованиях. В работе D. Castellano и соавт. (2014), включившей 102 неотобранных больных, получавших винфлунин во 2-й линии терапии переходно-клеточного рака мочевых путей, частота объективных ответов и контроля за опухолью составили 24,4 и 65,7 % соответственно [33]. В аналогичном исследовании A. Hegele и соавт. (2013) частота объективных ответов у 77 пациентов была равна 23,4 % [34]. J. Medioni и соавт. (2013), проводившие терапию винфлунином 134 больным, приводят похожие данные (22 %) [35]. Можно предположить, что столь высокая эффективность винфлунина в широкой клинической практике может быть связана с менее тщательной оценкой ответа на лечение, проводившейся согласно принятым в каждой клинике



Выживаемость больных распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей, получающих винфлуинин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии: а – выживаемость без прогрессирования; б – общая выживаемость; в – общая выживаемость в зависимости от исходного соматического статуса

**Таблица 3.** Выживаемость больных распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей, получающих винфлуинин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии

Группа	Медиана выживаемости (95 % ДИ нижн. – верхн.), мес	p
Все больные (ВБП)	3,7 (2,1–5,3)	–
Все больные (ОВ)	6,5 (5,2–7,8)	–
Больные (ОВ)		
по локализации первичной опухоли: в мочевом пузыре в лоханке	6,4 (6,3–6,7) 3,8 (3,6–5,0)	0,670
по наличию первичной опухоли: с неудаленной с полностью удаленной	6,4 (6,3–6,6) 1,9 (1,7–2,1)	0,157
с предшествующей химиотерапией, основанной на цисплатине основанной не на цисплатине	6,4 (6,3–6,6) 5,2 (4,9–6,4)	0,615
с солитарными опухолями с множественными опухолями	3,8 (0,5–7,2) 6,5 (6,3–6,6)	0,456
с 1 локализацией опухолевых очагов с >1 локализации опухолевых очагов	6,4 (4,9–7,8) 6,4 (4,7–6,8)	0,789
ECOG 0–1 2 3	Не достигнута 5,3 (2,5–8,0) 1,8 (0,0–1,9)	< 0,0001

**Примечание.** ВБП – выживаемость без прогрессирования. ОВ – общая выживаемость

стандартами отсутствием централизованного пересмотра результатов радиологического обследования.

Так же, как и D. Castellano и соавт. (2014), нам удалось провести большее число циклов терапии винфлуинином (4) [33], чем в пилотном исследовании (3) [29]. Среднее число циклов лечения в серии J. Medioni и соавт. (2013) было еще выше и достигло 5 [35]. На наш взгляд, этот факт подчеркивает благоприятный профиль безопасности препарата у неотобранных больных, имеющих более высокую частоту сопутствующих заболеваний и худший соматический статус по сравнению с пациентами, включенными в клинический протокол. Так, в нашу серию вошли 44 % больных с соматическим статусом по шкале ECOG > 1. Даже в широкой практике испанских авторов доля пациентов с соматическим статусом по шкале ECOG 2 составила только 8,1 %, а больные, состояние которых оценивалось как ECOG 3, лечение не получали [33].

Профиль токсичности винфлуинина, отмеченный в нашей работе, соответствовал регистрационным данным. Несмотря на высокую частоту всех нежелательных явлений (96 %), необходимо подчеркнуть, что большинство из них имели I–II степени тяжести и хорошо контролировались. Редукция дозы и отмена винфлуинина из-за токсичности потребовались только 2 и 1 пациентам из нашей серии соответственно. Частота ряда специфических для винфлуинина тяжелых нежелательных явлений оказалась несколько ниже по сравнению с рандомизированным исследованием III фазы, в том числе это касалось запоров (4 и 16 %), тошноты (0 и 2,8 %) и нейтропении (36 и 50 %) [29]. Наши результаты ожидаемо перекликаются с данными испанской ретроспек-

тивной серии, в которой данные показатели составили 5,9; 2,0 и 12,8 % соответственно [33].

Медиана ВВП у наших больных (3,7 мес) сходна с результатами исследования III фазы (3,0 мес) [29]. В других ретроспективных исследованиях этот показатель колебался от 3,9 до 4,9 мес [33, 35]. ОВ в нашей серии практически не уступала данным регистрационного исследования (6,5 и 6,9 мес соответственно) [29], однако была ниже, чем приведенная в публикациях А. Negele и соавт. (7,7 мес) [34], J. Medioni и соавт. (8,2 мес) [35] и D. Castellano и соавт. (10 мес) [33]. Мы полагаем, что это связано с более высокой долей пациентов с низким соматическим статусом в нашей серии наблюдений.

По данным регистрационного исследования, наличие висцеральных метастазов, низкий соматический статус (ECOG > 0) и анемия (гемоглобин < 10 г/л) являются факторами неблагоприятного прогноза ОВ больных цисплатин-резистентным переходно-клеточным раком мочевых путей [36]. Небольшие размеры нашей выборки не позволили нам валидировать данную модель. Однако даже в этой небольшой серии наблюдений удалось подтвердить значимое влияние соматического статуса на ОВ, что подчеркивает необходимость своевременного начала 2-й линии терапии. Аналогичные данные получены D. Castellano и соавт. (2014) [33].

Представляет интерес не достигшее достоверности улучшение результатов лечения пациентов, ранее перенесших удаление первичной опухоли, и больных раком мочевого пузыря. Эти факты требуют дальнейшего изучения.

Наша работа имеет ряд недостатков, связанных с ретроспективным набором пациентов, отсутствием четких критериев включения, малой выборкой, отсут-

ствием контрольной группы, рутинной локальной оценкой эффекта и токсичности. Тем не менее высокая доля больных с висцеральными метастазами и низким соматическим статусом, получавших интенсивное предшествующее лечение, в том числе комбинированное, четко отражает истинную структуру общей популяции пациентов с распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей. Несмотря на все очевидные недостатки нашей работы, полученные результаты, сходные с данными других ретроспективных серий, подтверждают воспроизводимость полученных в регистрационном исследовании показателей эффективности и безопасности винфлунина в широкой практике.

### Заключение

В данном исследовании подтверждены эффективность и безопасность винфлунина во 2-й линии терапии распространенного переходно-клеточного рака мочевых путей, резистентного к 1-й линии ХТ. Полученные результаты соответствуют ранее опубликованным данным, зарегистрированным в ходе рандомизированного исследования III фазы и в нескольких крупных ретроспективных сериях наблюдений. Наше исследование включило медицинские данные неотобранных больных и подтвердило воспроизводимость результатов регистрационного исследования в широкой клинической практике. Мы не отметили существенных различий длительности терапии винфлунином, профиля безопасности препарата и выживаемости, зарегистрированных в нашей серии и в рандомизированном исследовании. Эти результаты подтверждают целесообразность использования винфлунина в рутинной практике в качестве 2-й линии ХТ распространенного переходно-клеточного рака мочевых путей.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2016. [Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Status of oncologic assistance to the population of Russia in 2015. Moscow, 2015. (In Russ.)].
- Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30.
- 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(21):4602–8.
- Roberts J.T., von der Maase H., Sengelov L. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;17:118–22.
- Bellmunt J., von der Maase H., Mead G.M. et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin inpatients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1107–13.
- Clark P.E., Agarwal N., Biagioli M.C. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(4):446–75.
- Vaughn D.J., Broome C.M., Hussain M. et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(4):937–40.
- Ko Y.J., Canil C.M., Mukherjee S.D. et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol* 2013;14(8):769–76.
- Beer T.M., Goldman B., Nichols C.R. et al. Southwest Oncology Group phase II study of irinotecan in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium that progressed after platinum-based

- chemotherapy. *Clin Genitourin Cancer* 2008;6(1):36–9.
10. Dreicer R., Li S., Manola J., et al. Phase II trial of epothilone B analog BMS-247550 (ixabepilone) in advanced carcinoma of the urothelium (E3800): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2007;110(4):759–63.
11. Rosenberg J.E., Halabi S., Sanford B.L. et al. Phase II study of bortezomib in patients with previously treated advanced urothelial tract transitional cell carcinoma: CALGB 90207. *Ann Oncol* 2008;19(5):946–50.
12. Galsky M.D., Mironov S., Iasonos A. et al. Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Invest New Drugs* 2007;25(3):265–70.
13. Winquist E., Vokes E., Moore M.J. et al. A Phase II study of oxaliplatin in urothelial cancer. *Urol Oncol* 2005;23(3):150–4.
14. Witte R.S., Elson P., Bono B. et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15(2):589–93.
15. Wülfing C., Machiels J.P., Richel D.J. et al. A single-arm, multicenter, open label phase 2 study of lapatinib as the second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(13):2881–90.
16. McCaffrey J.A., Hilton S., Mazumdar M. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15(5):1853–7.
17. Petrylak D.P., Tangen C.M., van Veldhuizen P.J. et al. Results of the Southwest Oncology Group phase II evaluation (study S0031) of ZD1839 for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *BJU Int* 2010;105(3):317–21.
18. Dreicer R., Li H., Stein M. et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced urothelial cancer: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2009;115(18):4090–5.
19. Gallagher D.J., Al-Ahmadie H., Ostrovnaya I. et al. Sunitinib in urothelial cancer: clinical, pharmacokinetic, and immunohistochemical study of predictors of response. *Eur Urol* 2011;60(2):344–9.
20. Pili R., Qin R., Flynn P.J. et al. A phase II safety and efficacy study of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor pazopanib in patients with metastatic urothelial cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:477–83.
21. Meluch A.A., Burris H.S., Greco F.A., Hainsworth J.D. Gemcitabine and paclitaxel combination therapy in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Eur J Cancer* 2000;36:30–3.
22. Milowsky M.I., Nanus D.M., Maluf F.C. et al. Final results of sequential doxorubicin plus gemcitabine and ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin chemotherapy in patients with metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4062–7.
23. Kouno T., Ando M., Yonemori K. et al. Weekly paclitaxel and carboplatin against advanced transitional cell cancer after failure of a platinum-based regimen. *Eur Urol* 2007;52(4):1115–22.
24. Sonpavde G., Sternberg C.N., Rosenberg J.E. et al. Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium. *Lancet Oncol* 2010;11(9):861–70.
25. Braguer D., Barret J.M., McDauid H., Kruczynski A. Antitumor activity of vinflunine: effector pathways and potential for synergies. *Semin Oncol* 2008;35:13–21.
26. Coderch C., Morreale A., Gago F. Tubulin-based structure-affinity relationships for antimetabolic Vinca alkaloids. *Anticancer Agents Med Chem* 2012;12(3):219–25.
27. Culine S., Theodore C., De Santis M. et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer* 2006;94(10):1395–401.
28. Vaughn D.J., Srinivas S., Stadler W.M. et al. Vinflunine in platinum pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase II study. *Cancer* 2009;115(18):4110–7.
29. Bellmunt J., Théodore C., Demkov T. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4454–61.
30. Bellmunt J., Fougeray R., Rosenberg J.E. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patient after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24(6):1466–72.
31. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228–47.
32. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm).
33. Castellano D., Puente J., de Velasco G. et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. *BMC Cancer* 2014;14:779.
34. Hegele A., de Geeter P., Goebell P. et al. Vinflunine in routine practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma in Germany. *Eur J Cancer* 2013;49(Suppl. 2):669.
35. Medioni J., Guillot A., Spaeth D. et al. Historical data in real life from patients treated by vinflunine for an advanced or metastatic urothelial carcinoma: Results of the CURVE study. *Eur J Cancer* 2013;(Suppl. 2):646–7.
36. Bellmunt J., Choueiri T.K., Fougeray R. et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1850–5.