

Стратегии лекарственной терапии рака мочевого пузыря

Л.В. Болотина, А.Д. Каприн, А.А. Костин

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

Контакты: Лариса Владимировна Болотина lbolotina@yandex.ru

Расширение спектра лекарственных противоопухолевых средств для лечения нерезектабельного/метастатического уротелиального рака требует определения оптимальной последовательности их использования в различных клинических ситуациях. Представляется целесообразным сохранение винфлунина в ряду эффективных лечебных опций.

Ключевые слова: уротелиальный рак, ингибитор точек иммунного контроля, винфлунин

Для цитирования: Болотина Л.В., Каприн А.Д., Костин А.А. Стратегии лекарственной терапии рака мочевого пузыря. Онкоурология 2018;14(3):85–91.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-85-91

Bladder cancer: medical treatment strategies

L. V. Bolotina, A. D. Kaprin, A. A. Kostin

P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Variety of treatment options for unresectable/metastatic bladder cancer calls for definition of consistency to use medications for different cases. There is expediency to keep vinflunine for bladder cancer as one of effective options.

Key words: urothelial cancer, checkpoint inhibitor, vinflunine

For citation: Bolotina L.V., Kaprin A.D., Kostin A.A. Bladder cancer: medical treatment strategies. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):85–91.

Внедрение в клиническую практику ингибиторов точек иммунного контроля (ИТИК) привело к существенному изменению возможностей лечения уротелиального рака (УТР). Возможности эффективного использования препаратов этой группы связаны с высокой частотой соматических мутаций при УТР [1]. Кроме того, именно для терапии этой патологии с мая 2016 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрено наибольшее число лекарственных средств данной группы при прогрессировании после платиносодержащей химиотерапии (ХТ): атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб и авелумаб. Из перечисленных препаратов 2 (атезолизумаб и пембролизумаб) также имеют показания к применению в терапии 1-й линии у пациентов, не подходящих для лечения препаратами платины. В России одобрение имеют только 3 из вышеупомянутых препаратов (атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб), что также создает условия для обсуждения наиболее оптимальной стратегии терапии – последовательности применения ИТИК и цитостатиков.

Для пациентов, которым по общесоматическому статусу могут быть предложены любые варианты терапии, цисплатинсодержащие режимы остаются основной лечебной опцией. С учетом профиля токсичности большинство клиницистов отдают предпочтение комбинации препаратов платины с гемцитабином. Безопасным считается применение цисплатина у больных с клиренсом креатинина 60 мл/мин [2]. Для ряда клиник стандартным подходом у больных с клиренсом 40–50 мл/мин являются дробление курсовой дозы цисплатина на 1-й и 2-й дни и использование активной гипергидратации (3 л) после его введения. Дополнительные ограничения для применения цисплатина – снижение слуха по данным аудиометрии и периферическая нейропатия II степени и выше, а также значимая кардиальная патология, исключающая гипергидратацию. Для некоторых больных может быть рассмотрена замена цисплатина на карбоплатин или оксалиплатин (но не в случае периферической нейропатии). При абсолютной невозможности применения платиновых производных лечение может ограничиваться использованием гемцитабина в режиме

монотерапии. По результатам исследований, опубликованных в последнее время, больным, не подходящим для лечения препаратами платины, в терапии 1-й линии могут эффективно использоваться ИТИК. Эффективность атезолизумаба была проанализирована в исследовании II фазы IMvigor 210 [3]. Изученная когорта объединяла 119 больных, большинству из которых применение цисплатина было невозможно в связи с почечной дисфункцией или плохим функциональным статусом (сумма баллов по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) >2). К периоду наблюдения 17,2 мес частота объективного ответа (ЧОО) составила 23 %, из них 9 % приходились на полную регрессию опухоли. На момент оценки результатов длительные ответы сохранялись у 19 из 27 пациентов. Удивительным представляется тот факт, что уровень экспрессии PD-L1 не коррелировал с эффективностью атезолизумаба в 1-й линии терапии (табл. 1).

Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 15,9 мес. У 12 % больных были зарегистрированы значимые иммуноопосредованные токсические реакции, что потребовало отмены терапии у 10 % пациентов.

Возможность применения пембролизумаба у больных с ограничением использования препаратов платины по аналогичным причинам изучалась в исследовании II фазы KEYNOTE-052 [4]. Когорта включала больных старшей возрастной группы (медиана возраста 74 года). К 9,5 мес наблюдения ЧОО составила 29 %, среди которых в 7 % случаев отмечена полная регрессия. И вновь эффективность препарата не зависела от уровня экспрессии PD-L1, хотя в подгруппе

с высоким уровнем (>10 %) зафиксированы лучшие результаты. Также оказалось схожим с применением атезолизумаба число случаев отказа от продолжения терапии в связи с развившимися иммуноопосредованными реакциями (11 %). Таким образом, для очень сложной категории больных, практически не имеющих возможности получить активное противоопухолевое лечение, появилась дополнительная эффективная и вполне безопасная современная терапевтическая опция.

Еще сложнее решать вопрос в отношении больных с прогрессированием заболевания после 1-й линии лечения, и большинству предлагалась лишь симптоматическая поддерживающая терапия. Это было связано с практически полным отсутствием эффективных препаратов. В европейских и российских рекомендациях до 2017 г. присутствовал лишь 1 вариант противоопухолевой терапии – цитостатик винфлунин с доказанной эффективностью у больных УТР с прогрессированием после применения платиносодержащих режимов ХТ 1-й линии [5]. В регистрационное исследование III фазы не могли быть включены больные, получавшие платину в режимах неоадьювантной или адьювантной терапии [6].

Винфлунин является митотическим ядом, который ингибирует полимеризацию тубулина. Отличие в эффективности по сравнению с другими винкаалкалоидами связано со структурными изменениями в катарантиновой части молекулы, а способность обратимо взаимодействовать с микротрубочками снижает нейротоксичность винфлунина. Для препарата характерны 2 взаимодополняющих действия – цитотокси-

Таблица 1. Эффективность 1-й линии терапии атезолизумабом в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 (адаптировано из [3])

Table 1. Efficacy of 1st line atezolizumab treatment depending on the PD-L1 expression level (adapted from [3])

Уровень экспрессии Expression level	Число больных, n Number of patients, n	Полная регрессия, n Complete regression, n	Частичная регрессия, n Partial regression, n	Частота объективного ответа, n (%) Objective response rate, n (%)	Медиана продолжительного ответа, мес Median duration of long-term response, months
Экспрессия PD-L1 на IC Expression of PD-L1 on IC	119	11	16	27 (23)	14,1—не достигнута 14,1—not reached
IC 2/3	32	4	5	9 (28)	11,1—не достигнута 11,1—not reached
IC 1/2/3	80	8	11	19 (24)	Не достигнута Not reached
IC 1	48	4	6	10 (21)	Не достигнута Not reached
IC 0	39	3	5	8 (21)	12,8—не достигнута 12,8—not reached

Примечание. Здесь и в табл. 4: IC – иммунокомпетентные клетки.
Note. Here and in Table 4: IC – immunocompetent cells.

Таблица 2. Эффективность винфлунина при лечении уротелиального рака в реальной клинической практике

Table 2. Efficiency of vinflunine in the treatment of urothelial carcinoma in routine clinical practice

Показатель Parameter	М. Retz и соавт. [15] M. Retz et al. [15]	Ж. Médioni и соавт. [7] J. Médioni et al. [7]	Н. Pistamaltzian и соавт. [8] N. Pistamaltzian et al. [8]	К. Holm- sten и соавт. [9] K. Holm- sten et al. [9]	С.А. Hus- sain и соавт. [10] S.A. Hus- sain et al. [10]	Р. Passa- lacqua и соавт. [11] R. Passa- lacqua et al. [11]	Д. Castel- lano и соавт. [12] D. Castel- lano et al. [12]	С. Culine и соавт. [13] S. Culine et al. [13]	Д.Д. Vaughn и соавт. [14] D.J. Vaughn et al. [14]
Число больных, n Number of patients, n	77	134	71	100	49	217	102	51	151
Медиана ОВ, мес (95 % ДИ) Median OS, months (95 % CI)	7,7 (4,1–10,4)	8,2 (6,5–9,4)	11,9 (7,4–21)	6,3 (не до- стигнута) 6,3 (not reached)	9,1 (6,0–12,7)	8,1 (6,3–8,9)	10,0 (7,3–12,8)	6,6 (4,8–7,6)	8,2 (6,8–9,6)
Медиана ВДП, мес (95 % ДИ) Median TTP, months (95 % CI)	Не достиг- нута Not reached	4,2 (2,8–4,8)	6,2 (4,4–8,8)	2,8 (не до- стигнута) 2,8 (not reached)	5,1 (4,3–8,7)	3,2 (2,6–3,7)	3,9 (2,3–5,5)	3,0 (2,4–3,8)	2,8 (2,6–3,8)
ЧОО, % ORR, %	23	22	13	18	29	13	25	18	15
ПР, % CR, %	5	5	3	1	0	3	2	0	0
ЧКО, % CRR, %	53	51	44	43	49	Не достиг- нута Not reached	66	67	57

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ДИ – доверительный интервал; ВДП – время до прогрессирования; ЧОО – частота объективного ответа; ПР – полная регрессия; ЧКО – частота клинического ответа.

Note. OS – overall survival; CI – confidence interval; TTP – time to progression; ORR – objective response rate; CR – complete regression; CRR – clinical response rate.

ческое и антиангиогенное. Результаты, полученные для всей популяции больных, включенных в исследование, представляются достаточно скромными. Так, частота клинической эффективности составила 41,4 % с ЧОО 8,6 % и медианой ОВ 6,9 мес [6]. Крайне важным в данном исследовании стало выявление факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания и ответа на терапию винфлунином. Это позволило сформировать группу больных, для которых терапия УТР винфлунином во 2-й линии окажется наиболее эффективной. К таким факторам были отнесены хорошее функциональное состояние (сумма баллов по шкале ECOG 0–1), исходный уровень гемоглобина >10 г/дл, отсутствие метастазов в печени/функциональное состояние печени. В последующие годы в Европе был накоплен опыт использования винфлунина в реальной клинической практике. Семь исследований, проведенных в 9 странах (Германия, Франция, Греция, Швеция/Дания, Англия/Ирландия, Италия,

Испания), объединили 750 больных. Большинство исследований носят ретроспективный характер [7–14], а исследование, проведенное в Германии, – проспективный [15]. При анализе результатов этих исследований отмечено, что ЧОО и медиана ОВ оказались выше, чем в регистрационном исследовании J. Bellmunt и соавт. [6]. Так, среди всей популяции больных ЧОО колебалась от 13 до 29 % с медианой ОВ от 8,1 до 11,9 мес в 6 из них (табл. 2).

При оценке результатов у больных группы наибольшей предполагаемой эффективности, т.е. в хорошем функциональном статусе, с нормальным уровнем гемоглобина и отсутствием метастатического поражения печени, были получены существенно более убедительные результаты. Так, наилучшие показатели для медианы ОВ при сумме баллов по шкале ECOG 0 были зафиксированы в исследованиях Ж. Médioni и соавт. [7] и Н. Pistamaltzian и соавт. [8] и составили соответственно 14,5 и 17,6 мес.

Таблица 3. Медиана общей выживаемости больных при терапии винфлунином в реальной клинической практике в зависимости от факторов прогноза, мес

Table 3. Median overall survival of patients receiving vinflunine in routine clinical practice depending on prognostic factors, months

Показатель Parameter	M. Retz и соавт. [15] M. Retz et al. [15]	J. Médioni и соавт. [7] J. Médioni et al. [7]	N. Pistamaltzian и соавт. [8] N. Pistamaltzian et al. [8]	K. Holmsten и соавт. [9] K. Holmsten et al. [9]	S.A. Hussain и соавт. [10] S.A. Hussain et al. [10]	R. Passalacqua и соавт. [11] R. Passalacqua et al. [11]	D. Castellano и соавт. [12] D. Castellano et al. [12]
Число больных, n Number of patients, n	77	134	71	100	49	217	102
Сумма баллов по шкале ECOG ECOG score							
0	Не достигнута Not reached	14,5	17,6	7,0	13,1 (не достигнута) (not reached)	9,7	13,2
1		6,1			7,6 (не достигнута) (not reached)		6,7
≥2			4,5	4,1			
Исходный уровень гемоглобина: Baseline hemoglobin level:							
>10 г/дл > 10 g/dl	Не достигнута Not reached	9,6	17,3	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached
≤10 г/дл ≤ 10 g/dl		2,4	4,2		Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached
Функция печени: Liver function:							
норма normal	Не достигнута Not reached	8,7	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached
снижена reduced		1,6			Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached
Метаастазы в печени: Liver metastasis:							
нет no	Не достигнута Not reached	9,4	17,6	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	8,6	11,7
есть yes		5,6	6,2		Не достигнута Not reached		6,1

В исследовании N. Pistamaltzian и соавт. при уровне гемоглобина >100 г/л медиана ОВ составила 17,3 мес, а при отсутствии метастазов в печени – 17,0 мес (табл. 3) [8].

Также удивительным оказалось и то, что применение винфлунина в реальной клинической практике продемонстрировало более благоприятный профиль токсичности. В ранее упомянутых исследованиях

нейтропения III–IV степеней развилась в 1–23 % случаев, в то время как в регистрационном исследовании этот показатель составил 50 %. Другие же виды гематологической токсичности практически отсутствовали. По представленным результатам можно отметить, что винфлунин является единственным цитостатиком, продемонстрировавшим эффективность в отношении УТР, прогрессирующего после терапии 1-й линии

в рамках международного рандомизированного исследования. Результаты же применения винфлунина в реальной клинической практике позволили подтвердить эффективность монотерапии у сложной категории больных и очертить группу пациентов с отсутствием факторов неблагоприятного прогноза, у которых можно рассчитывать на достижение 1,5-годичной продолжительности жизни. Сохраняющийся интерес к возможностям использования цитостатиков в случае прогрессирования на ИТИК как инициальной терапии подтверждают результаты проводимых в настоящее время международных исследований. Примером может служить рандомизированное клиническое исследование III фазы RANGE, в котором изучается комбинация рамуцирумаба с доцетакселом в сравнении с монотерапией доцетакселом [16]. Конечно, большинство больных (90 %), объединенных в протокол, имеют прогрессирование после платиносодержащей терапии, но 10 % пациентов получали в качестве 1-й линии терапии ИТИК. Первичной оценочной точкой является время до прогрессирования. Первые результаты среди общей популяции продемонстрировали достоверное увеличение этого показателя на фоне комбинированной терапии (4,07 мес против 2,76 мес; отношение рисков 0,76; $p = 0,0118$). Сведения по ОВ ожидаются в 2019 г. Несмотря на то, что в течении нескольких лет винфлунин мог рассматриваться как единственный препарат, одобренный для 2-й линии терапии УТР, к 2017 г. в международных рекомендациях появилась новая группа препаратов ИТИК [17].

Как уже упоминалось, в международной практике получили одобрение 5 препаратов этой группы. Атезолизумаб – гуманизированное антитело против лиганда PD-L1 – получил ускоренное одобрение FDA в мае 2016 г. для терапии больных местно-распространенным или метастатическим УТР, которые имеют прогрессирование на фоне платиносодержащей терапии или имеют прогрессирование в течение

года после завершения неоадьювантной или адьювантной ХТ, включавшей препараты платины. Препарат был зарегистрирован по результатам исследования II фазы IMvigor 210 [3]. В последующем было проведено исследование III фазы IMvigor 211 [18], в котором пациенты группы сравнения получали терапию паклитакселом, доцетакселом или винфлунином. Непосредственная эффективность оказалась схожей между группами. Несколько больше оказалась продолжительность достигнутого ответа, однако ожидаемого увеличения ОВ не зафиксировано. В отличие от 1-й линии терапии была отмечена зависимость достигаемого эффекта от уровня экспрессии PD-L1. При более высоком уровне регистрировались лучшие результаты (табл. 4).

Пембролизумаб – гуманизированное антитело к рецептору PD1, блокирующее связь рецептора с лигандами PD-L1/PD-L2, получил одобрение FDA в мае 2017 г. для лечения той же категории больных, что и атезолизумаб. Эффективность пембролизумаба изучалась в сравнении с паклитакселом, доцетакселом или винфлунином в рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-045 [20]. Авторы продемонстрировали увеличение медианы ОВ по сравнению с цитостатиками (10,3 мес против 7,4 мес; $p = 0,0022$). При этом медиана времени до прогрессирования, которая также была одной из первичных точек в этом исследовании, оказалась одинаковой в обеих лечебных группах. Преимущество терапии пембролизумабом было отмечено в отношении ЧОО (21 % против 11 %), которая сохранялась у большего числа больных к году наблюдения (68 % против 35 %).

Ниволумаб – полностью гуманизированное антитело, относящееся к иммуноглобулинам класса G, блокирующее рецептор PD1. Препарат был одобрен FDA в феврале 2017 г. на основании обобщенного анализа эффективности из 2 исследований I/II фазы – CheckMate 032 [21] и CheckMate 275 [22].

Таблица 4. Эффективность 2-й линии терапии атезолизумабом в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 (адаптировано из [19])

Table 4. Efficacy of 2nd line atezolizumab treatment depending on the PD-L1 expression level (adapted from [19])

Уровень экспрессии Expression level	Число больных, n Number of patients, n	Частота объективного ответа, n (%) Objective response rate, n (%)	Полная регрессия, n (%) Complete regression, n (%)	Частичная регрессия, n (%) Partial regression, n (%)	Стабилизация, n (%) Stabilization, n (%)	Прогрессирование, n (%) Progression, n (%)
IC 2/3	100	26 (26)	11 (11)	15 (15)	16 (16)	44 (44)
IC 1/2/3	207	37 (18)	13 (6)	24 (12)	34 (16)	107 (52)
Всего Total	310	45 (15)	15 (5)	30 (10)	59 (19)	159 (51)
IC 3	107	11 (10)	2 (2)	9 (8)	18 (17)	63 (59)
IC 0	103	8 (8)	2 (2)	6 (6)	25 (24)	52 (50)

По результатам этих исследований была продемонстрирована эффективность ниволумаба при анализе ЧОО (19,6–24,4 %), медиана ОВ составила 8,7 мес.

Дурвалумаб – гуманизированное антитело к лиганду PD-L1 – был изучен в исследовании I/II фазы у 1108 пациентов, ранее получавших платиносодержащую ХТ [23]. Авторы показали, что среди всех больных, включенных в исследование, ЧОО составила 17,8 %. Анализ ЧОО в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 вновь подтвердил значение этого показателя для 2-й линии терапии. Среди больных с высоким уровнем экспрессии ЧОО оказалась 27,6 % по сравнению с 5,1 % среди пациентов с низким уровнем экспрессии или с ее отсутствием. Более половины больных (55 %) пережили годичный рубеж на терапии дурвалумабом, медиана ОВ на момент подведения результатов превысила 1,5 года (18,2 мес). Препарат получил одобрение FDA в мае 2017 г.

В это же время для 2-й линии терапии УТР получил одобрение FDA еще один препарат из группы ИТИК – авелумаб – блокатор PD-L1. В результате исследования IV фазы было отмечено достижение вторичных целей – ЧОО 18,2 %, и у 15 из 44 больных зафиксирована стабилизация заболевания [24]. Значимо более высокий уровень ответа наблюдался при PD-L1-положительных опухолях (53,8 % против 4,2 %).

Несмотря на то, что использование препаратов иммунологической направленности открывает новые перспективы в лечении УТР, остается много нерешенных вопросов. В частности, почему не более 20–30 % больных отвечают на этот вид лечения? Почему уровень экспрессии рецептора, казалось бы являющегося ключевой целью данной терапии, играет роль для 2-й линии терапии и не имеет значения для использования препаратов перед применением цитостатиков? Возможно, использование химиопрепаратов до назначения ИТИК с исследованием уровня экспрессии PD-L1 поможет отобрать более целевую группу для их применения. Дополнительным вариантом стартовой терапии может быть комбинация этих 2 лечебных модальностей.

Таким образом, пока можно предложить следующую лечебную стратегию в отношении больных нерезектабельным или метастатическим УТР.

1. Для пациентов, подходящих для активной терапии, рекомендована 1-я линия ХТ платиносодержащими комбинациям (цисплатин + гемцитабин), при прогрессировании заболевания в течение полугода после завершения ХТ 1-й линии – анти-PD/PD-L1-препараты. При прогрессировании заболевания более чем через полгода после окончания платиносодержащей ХТ больным, которым могут быть назначены цитостатики, показано применение винфлунина. Этой подгруппе больных иммуноонкологические препараты могут рассматриваться как резерв для последующей терапии в случае экспрессии PD-L1.
2. Для пациентов, которые не подходят для терапии 1-й линии режимами, включающими платиновые производные, в качестве стартовой терапии в случае необходимого уровня экспрессии PD-L1 (5 % для атезолизумаба и 10 % для пембролизумаба [25]) целесообразно применение ИТИК, а при прогрессировании болезни может использоваться винфлунин.

К перспективным направлениям терапии УТР можно отнести разработку противоопухолевых препаратов с принципиально особым механизмом действия. В настоящее время продолжается большое количество исследований таких средств. Примером может служить конъюгат антитело-цитостатик. Одной из изучаемых молекул является энфортумаб ветодин – моноклональное антитело, нацеленное на нектин 4, которое связано с цитотоксическим агентом ауристатином E [26]. Промежуточные результаты исследования I фазы по применению препарата у больных после прогрессирования на ХТ или ИТИК привели к определению данного вида лечения как прорывной терапии по заключению FDA в марте 2018 г. В настоящее время проводится II фаза изучения лекарственного средства.

Результаты этих исследований, возможно, приведут к смене парадигмы в лечении метастатического УТР и создадут еще больше условий для необходимости выстраивания наиболее рациональной стратегии применения различных препаратов в определенных клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Glaser A.P., Fantini D., Shilatifard A. et al. The evolving genomic landscape of urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol* 2017;14(4):215–29. DOI: 10.1038/nrurol.2017.11. PMID: 28169993.
2. Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer unfit for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2432–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8433. PMID: 21555688.
3. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al; IMvigor 210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2. PMID: 27939400.
4. Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1483–92. DOI: 10.1016/

- S1470-2045(17)30616-2. PMID: 28967485.
5. Гладков О.А., Матвеев В.Б., Митин Т. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Злокачественные опухоли 2017;411–20. [Gladkov O.A., Matveev V.B., Mitin T. et al. Practical recommendations on the medicinal treatment of malignant tumors. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumors 2017: 411–20. (In Russ.)].
 6. Bellmunt J., Théodore C., Demkov T. et al. 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. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534. PMID: 19687335.
 7. Médioni J., Di Palma M., Guillot A. et al. Efficacy and safety of vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study. *BMC Cancer* 2016;16(1):217. DOI: 10.1186/s12885-016-2262-9. PMID: 26975779.
 8. Pistamaltzian N., Tzannis K., Pissanidou V. et al. Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group. *Anticancer Drugs* 2016;27(1):48–53. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000297. PMID: 26421462.
 9. Holmsten K., Dohn L., Jensen N.V. et al. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: a Nordic retrospective multicenter analysis. *Oncol Lett* 2016;12(2):1293–300. DOI: 10.3892/ol.2016.4775. PMID: 27446429.
 10. Hussain S.A. ESMO 2016: abstract #800P and poster.
 11. Passalacqua R. ASCO 2016: abstract #e16031.
 12. 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. DOI: 10.1186/1471-2407-14-779. PMID: 25342282.
 13. 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. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603118. PMID: 16622447.
 14. 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 2 study. *Cancer* 2009;115(18):4110–7. DOI: 10.1002/cncr.24460. PMID: 19536904.
 15. Retz M., de Geeter P., Goebell P.J. et al. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma – data from a prospective, multicenter experience. *BMC Cancer* 2015;15:455. DOI: 10.1186/s12885-015-1434-3. PMID: 26040470.
 16. Grivas P. ASCO Annual Meeting, 2018.
 17. Petrylak D.P., de Wit R., Chi K.N. et al. Ramucicromab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10109):2266–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32365-6. PMID: 28916371.
 18. Powles T., Duran I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor 211): a multicenter, open-label, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet* 2017.
 19. 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, multicenter, phase II trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4. PMID: 26952546.
 20. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683. PMID: 28212060.
 21. Sharma P., Callahan M.K., Bono P. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1590–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30496-X. PMID: 27733243.
 22. 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. PMID: 28131785.
 23. Powles T., O'Donnell P.H., Massard C. et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol* 2017;3(9):e172411. DOI: 10.1001/jama-oncol.2017.2411. PMID: 28817753.
 24. Apolo A.B., Infante J.R., Balmanoukian A. et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol* 2017;35:2117–24.
 25. www.thelancet.com/oncology. Vol. 19. July 2018, e341.
 26. Rosenberg J.E. EV-101: updated results from phase I study of enfortumab vedotin in patients with metastatic urothelial cancer ASCO 2018. Abstract 4504. ClinicalTrials.gov. NCT02091999.

Вклад авторов

Л.В. Болотина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
А.Д. Каприн, А.А. Костин: административная поддержка, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

L.V. Bolotina: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.D. Kaprin, A.A. Kostin: administrative support, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Л.В. Болотина/L.V. Bolotina: orcid.org/0000-0003-4879-2687
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.
Financing. The article was prepared without external funding.

Статья поступила: 26.04.2018. **Принята к публикации:** 17.08.2018.
Article received: 26.04.2018. **Accepted for publication:** 17.08.2018.