

Рак мочевого пузыря: лечение после прогрессирования Результаты 2-го ретроспективного анализа данных по применению винфлунина у пациентов с метастатическим уротелиальным раком в условиях реальной клинической практики в России

Л. В. Болотина¹, И. Н. Заборский², К. Н. Сафиуллин², Э. В. Гурин³, Л. Н. Володина⁴, Е. С. Семёнова⁵,
А. А. Гурчев⁶, О. П. Гладких⁷, А. С. Жабина⁸, А. В. Тарасова⁹

- ¹Московский 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;
²Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;
³ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница»; Россия, 150054 Ярославль, проспект Октября, 67;
⁴ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 390013 Рязань, ул. Дзержинского, 11;
⁵Госпитальные клиники ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, проспект Ленина, 4;
⁶ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138 Волгоград, ул. им. Землячки, 78;
⁷ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер»; Россия, Республика Карелия, 185002 Петрозаводск, Лососинское шоссе, 5г;
⁸ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит. А;
⁹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443029 Самара, ул. Солнечная, 50

Контакты: Лариса Владимировна Болотина lbolotina@yandex.ru

Цель исследования – обобщить опыт применения винфлунина в реальной клинической практике нескольких онкологических учреждений России при метастатическом уротелиальном раке.

Материалы и методы. Проанализированы эффективность, безопасность применения препарата у 15 больных уротелиальным раком, получивших лечение в 8 различных лечебно-профилактических учреждениях России, не вошедших в предшествующий анализ, опубликованный в 2018 г.

Результаты. Клиническая эффективность винфлунина (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация) составила 73,3 %. У 1 пациента был достигнут полный ответ на лечение. Медиана длительности ответа составила 3,8 мес. Показатель 6-месячной и 1-годовой общей выживаемости – 93,3 %. Частота нежелательных реакций зафиксирована на уровне 53,5 %, большинство из них были I–II степеней тяжести. Лишь у 1 пациента отмечена нейтропения IV степени.

Заключение. В проведенном анализе клиническая эффективность винфлунина у пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком оказалась даже несколько выше результатов, полученных в регистрационном исследовании, а также в других известных европейских исследованиях из реальной клинической практики. Это позволяет подтвердить целесообразность применения винфлунина у больных, имеющих прогрессирующее после платиносодержащей химиотерапии при метастатическом уротелиальном раке.

Ключевые слова: уротелиальный рак, винфлунин, эффективность, безопасность

Для цитирования: Болотина Л. В., Заборский И. Н., Сафиуллин К. Н. и др. Рак мочевого пузыря: лечение после прогрессирования. Результаты 2-го ретроспективного анализа данных по применению винфлунина у пациентов с метастатическим уротелиальным раком в условиях реальной клинической практики в России. Онкоурология 2020;16(3):135–42.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-135-142



Bladder cancer: treatment after progression. Results of the second retrospective analysis of data on the efficacy of vinflunin in patients with metastatic urothelial cancer in real clinical practice in Russia

L. V. Bolotina¹, I. N. Zaborskiy², K. N. Safiullin², E. V. Gurin³, L. N. Volodina⁴, E. S. Semyonova⁵, A. A. Gurchev⁶,
O. P. Gladkikh⁷, A. S. Zhabina⁸, A. V. Tarasova⁹

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

³Clinical Oncology Hospital; 67 Prospekt Oktyabrya, Yaroslavl 150054, Russia;

⁴Regional Clinical Oncology Dispensary; 11 Dzerzhinskogo St., Ryazan 390013, Russia;

⁵Clinics of Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Prospekt Lenina, Tomsk 634050, Russia;

⁶Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd 400138, Russia;

⁷Republican Oncology Dispensary; 5g Lososinskoe Shosse, Petrozavodsk 185002, Republic of Karelia, Russia;

⁸Saint-Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology); 68A (lit. A) Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia;

⁹Samara Regional Clinical Oncology Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443029, Russia

Objective. There is the second generalized analysis of administration of vinflunine in real clinical practice in Russia.

Materials and methods. This analysis gathered 15 patients with urothelial carcinoma treated using this medicine in 8 cancer centers in Russia. We assessed efficacy, safety profile of vinflunine in this subset of patients.

Results. Clinical efficacy of vinflunine (complete response + partial response + stable disease) was 73.3 %, one patient demonstrated complete response. Median of response duration accounts for 3.8 months. Six-month and 1-year survival rate made up 93.3 %. Adverse events were observed in 53.5 %, with only one episode of neutropenia 4 grade.

Conclusion. In our second analysis vinflunine was more effective than in randomized clinical trial and other studies from real practice in Europe. Thus, we confirm expediency to administer of vinflunine for metastatic urothelial carcinoma.

Key words: urothelial cancer, vinflunine, efficacy, safety

For citation: Bolotina L.V., Zaborskiy I.N., Safiullin K.N. et al. Bladder cancer: treatment after progression. Results of the second retrospective analysis of data on the efficacy of vinflunin in patients with metastatic urothelial cancer in real clinical practice in Russia. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):135–42. (In Russ.).

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) характеризуется наиболее высоким уровнем развития рецидивов среди всех урологических злокачественных опухолей, возникающих после первичного лечения. В Северной и Южной Америке, европейских и азиатских странах среди гистологических форм наиболее часто встречается уротелиальная карцинома. Другие морфологические типы представлены плоскоклеточным раком и аденокарциномой. Лечебные подходы, используемые при РМП, весьма разнообразны и базируются на принадлежности опухоли к немышечно-инвазивному или мышечно-инвазивному типу. Для каждого из указанного типа европейские, американские, а также отечественные рекомендации предусматривают возможность использования как только хирургических, так и комбинированных подходов. При мышечно-инвазивном РМП наиболее оправданным является выполнение радикальной цистэктомии, поскольку альтернативный вариант — тримодальная терапия — характеризуется достоверно более низкими показателями общей и опухолевоспецифической выживаемости при существенно большей стоимости [1, 2]. Однако даже при выполнении радикальной цистэктомии приблизительно у половины больных развивается рецидив заболевания независимо от исходной стадии процесса и вовлечения лимфатических узлов. Не более чем у 30 % пациентов возникает изолированный локальный рецидив, тогда как наиболее часто реализуются отдаленные метастазы.

В ряде клинических ситуаций пациентам может назначаться неoadъювантная химиотерапия (ХТ). Целесообразность внедрения неoadъювантного этапа была обоснована как отдельными результатами, так и данными метаанализа 11 клинических исследований, которые продемонстрировали выигрыш в показателях общей выживаемости в 5 % [3]. Однако в случае выполнения на 1-м этапе операции и при выявлении факторов неблагоприятного прогноза при патоморфологическом исследовании пациентам может назначаться адъювантная ХТ, хотя доказательств ее эффективности существенно меньше [4].

Для 10–15 % больных, имеющих на момент установления диагноза отдаленные метастазы, фиксируется крайне высокий уровень смертности. Лишь 5 % из них переживают 5-летний рубеж [1, 5]. До появления эффективных режимов ХТ медиана общей продолжительности жизни этой группы больных не превышала 3–6 мес [1]. ХТ в настоящее время является стандартом 1-й линии лечения и позволяет эффективно контролировать симптомы болезни и увеличивать продолжительность жизни больных [1]. Однако, несмотря на очевидную эффективность платиносодержащей терапии, довольно большое число пациентов не получают этот вид лечения. Анализ зарубежной литературы выявил ряд факторов, влияющих на доступность ХТ. Среди них оказались принадлежность пациента к низкому социально-экономическому

классу и отсутствие семьи [6, 7]. Отсутствие адекватного лечения, безусловно, приводит к высокому показателю смертности по сравнению с таковым при другой онкоурологической патологии, о чем уже упоминалось выше. Еще одна причина снижения показателей выживаемости, которая играет роль независимо от страны проживания, – низкий функциональный статус больного. Так, функциональный статус Карновского менее 80 % и наличие висцеральных метастазов оказались независимыми факторами неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости после проведения платиносодержащей ХТ, добавление которой может обеспечить увеличение продолжительности жизни до 15 мес [1].

Итак, ХТ остается стандартом лечения метастатической формы или IVB стадии РМП. В настоящее время доступно большое разнообразие лекарственных препаратов, но препараты платины (цисплатин, карбоплатин) являются основными в режимах 1-й линии. Однако известно, что все цитостатики обладают типичными токсическими воздействиями на организм пациента. К наиболее значимым нежелательным реакциям относятся слабость, иммуносупрессия, цитопения с возможными рисками развития инфекций, кровотечения, нарушения электролитного баланса, поражения почек, снижения слуха и развития нейропатии.

В последние несколько лет альтернативой цитостатическим комбинациям стало применение другого класса препаратов – ингибиторов точек иммунного контроля, помогающих собственной иммунной системе лучше распознавать опухолевые клетки. В мире одобрены 5 препаратов, блокирующие PD-1/PD-L1 на лимфоцитах, опухолевых или иммунокомпетентных клетках [8–12]. В нашей стране перечень одобренных к использованию препаратов при уротелиальном раке несколько короче и включает только атезолизумаб, пембролизумаб и ниволумаб. В дополнение к цитостатикам в мире, но пока не в нашей стране, одобрены еще 2 препарата, которые могут применяться при прогрессировании заболевания после использования цитостатиков и иммуноонкологических средств. Первый из них – enfortumab vedotin – является конъюгатом моноклонального антитела с цитостатиком [13]. К настоящему времени Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрено еще одно лекарственное средство, которое может использоваться при наличии в опухоли мутаций в генах *FGFR2* или *FGFR3*. Это пероральный препарат erdafitinib [14].

При обсуждении стратегии лекарственного лечения распространенного РМП необходимо отметить, что основная роль отводится платиносодержащей терапии и лишь при абсолютных противопоказаниях к применению препаратов платины в 1-й линии лечения могут назначаться ингибиторы контрольных точек

иммунного ответа. Новый лечебный подход, определенный экспертами как «меняющий клиническую практику», обсуждался на прошедшем в 2020 г. конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO). На основании положительных результатов исследования JAVELIN Bladder 100 Trial экспертами было признано целесообразным внедрять изученный подход в клиническую работу. В исследовании группе пациентов с распространенным уротелиальным раком, не имевших прогрессирования после 4 курсов платиносодержащей ХТ 1-й линии, в качестве поддерживающей терапии назначали введения авелумаба (ингибитор PD-L1). Медиана ожидаемой продолжительности жизни в группе поддерживающей терапии составила 21,4 мес, что на 7,1 мес больше, чем в контрольной группе (относительный риск 0,69; $p = 0,0005$). В подгруппе больных с PD-L1⁺-опухольями эффективность оказалась еще выше (относительный риск 0,56; 1-sided $p = 0,0003$). Медиана общей выживаемости не была достигнута в сравнении с 17,1 мес у больных, получивших только ХТ. Увеличение ожидаемой продолжительности жизни наблюдалось в том числе среди больных с наличием висцеральных метастазов [15]. Таким образом, использование новых стратегий с применением в рамках 1-й линии платиносодержащих схем и иммуноонкологических препаратов ставит еще больше сложных вопросов при прогрессировании заболевания. В нашей стране в такой ситуации наиболее оправданным становится использование винфлунина. С учетом результатов европейского опыта применения винфлунина в реальной клинической практике можно более четко отобрать группу больных, у которых использование этого лекарственного средства будет представляться максимально обоснованным. В России к настоящему времени накопился достаточный опыт применения винфлунина у пациентов с уротелиальным раком, имеющих прогрессирование после одной или нескольких предшествующих линий терапии, включая ингибиторы контрольных точек.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности винфлунина.

Материалы и методы

Нами проведен 2-й ретроспективный анализ применения винфлунина в клинической практике, в котором приняли участие 8 лечебных учреждений нескольких регионов России. В данный анализ включали пациентов, не вошедших в предшествующий, опубликованный в 2018 г. [16], с морфологически верифицированным распространенным уротелиальным раком, получивших в условиях реальной клинической практики минимум 3 курса винфлунина. Сбор данных проводился с января 2017 г. по октябрь 2019 г. и включил сведения о 15 пациентах, наблюдавшихся как в онкологических диспансерах, так и в федеральных научных центрах.

Основной целью анализа явилась оценка эффективности винфлунина, которую определяли достижением клинического ответа (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация), и безопасности проводимого лечения. Помимо этого, изучали длительность достигнутого ответа и показатели 6- и 12-месячной выживаемости. Характеристики пациентов и особенности опухолевого процесса представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных и опухолевого процесса (n = 15)
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients (n = 15)

Показатель Characteristic	Значение Value
Пол, n: Gender, n: мужской male женский female	14 1
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	62,4 (54–80)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%): 0–1 2	13 (86,7) 2 (13,3)
Степень злокачественности high grade, n (%) High-grade tumor, n (%)	4 (26,6)
HER2-положительный статус опухоли, n (%) HER2-positive tumor, n (%)	2 (13,3)
Локализация первичной опухоли, n (%): Primary tumor location, n (%): мочевой пузырь bladder мочеточник ureter почечная лоханка renal pelvis	12 (80) 2 (13,3) 1 (6,7)
Локализация метастазов, n (%): Location of metastases, n (%): локальный нерезектабельный рецидив local non-resectable recurrent tumor лимфатические узлы малого таза pelvic lymph nodes забрюшинные лимфатические узлы retroperitoneal lymph nodes кости скелета bones легкие lungs печень liver >1 зоны метастатического поражения >1 area affected by metastases	3 (20,0) 4 (26,6) 4 (26,6) 2 (13,3) 1 (6,7) 2 (13,3) 8 (53,3)

Результаты

У подавляющего числа больных (n = 12; 80 %) первичная опухоль локализовалась в мочевом пузыре, у 2 пациентов установлен рак мочеточника и у 1 – рак почечной лоханки. Морфологическая форма опухоли во всех случаях была представлена уротелиальным раком, у 4 пациентов определена уротелиальная карцинома high grade. Следует отметить, что у 2 больных опухоль имела HER2-положительный статус. Среди больных, включенных в анализ, 80 % пациентов имели обширное метастатическое поражение, в том числе с наличием висцеральных метастазов (20 %). Более половины из них имели 2 зоны метастатического поражения и более. Лишь 1 из 15 пациентов не выполняли удаление первичного очага. Необходимо отметить, что все больные с метастатическим поражением костей получали стандартную терапию остеомодифицирующими агентами (бисфосфонаты, деносумаб).

Варианты предшествующего лечения представлены в табл. 2.

Таблица 2. Предшествующее лечение (n = 15)
Table 2. Previous treatment (n = 15)

Показатель Characteristic	Значение Value
Хирургическое лечение, n (%) Surgery, n (%)	14 (93,3)
Лучевая терапия, n (%) Radiotherapy, n (%)	5 (66,7)
Медиана числа предшествующих линий химиотерапии (диапазон) Median number of chemotherapy lines (range)	2 (0–6)
Предшествующая химиотерапия, n (%): Previous chemotherapy, n (%): гемцитабин + цисплатин gemcitabine + cisplatin гемцитабин + карбоплатин gemcitabine + carboplatin	12 (80) 2 (20)
Предшествующая платиносодержащая химиотерапия отсутствовала, n (%) No previous platinum-containing chemotherapy, n (%)	1

Лишь у 1 больного винфлунин для лечения диссеминированного процесса был назначен в 1-й линии терапии. Подавляющее число пациентов (60 %) получили препарат в рамках зарегистрированных показаний, в качестве 2-й линии после неэффективности платиновых производных. Дополнительно у 2 больных число предшествующих линий лечения составило 2, 1 пациенту проведено 3 линии лекарственной терапии, 2 больных до винфлунина получили 6 различных вариантов противоопухолевого лекарственного лечения.

До назначения винфлунина 5 (66,7 %) пациентам проводили лучевую терапию на область малого таза.

У всех пациентов, получавших до назначения винфлунина ХТ, при прогрессировании заболевания в качестве 1-й линии использовался платиносодержащий режим, из них у 12 (80 %) – комбинация цисплатина с гемцитабином, у 2 (20 %) – гемцитабина с карбоплатином.

Эффективность 1-й линии терапии (платиносодержащей) представлена в табл. 3.

Таблица 3. Ответ на 1-ю линию химиотерапии (n = 14)

Table 3. Response to first-line treatment (n = 14)

Ответ Response	n (%)
Полная регрессия Complete response	1 (7,1)
Частичная регрессия Partial response	3 (21,4)
Стабилизация Stable disease	5 (35,7)
Прогрессирование Progressive disease	5 (35,7)

У каждого 3-го больного зафиксирован объективный ответ на 1-ю линию терапии, также в равных пропорциях наблюдались стабилизация и прогрессирование процесса на фоне платиносодержащего режима. Прогрессирование заболевания было представлено метастатическим поражением лимфатических узлов малого таза у 4 больных, 4 пациента имели метастазы в лимфатических узлах забрюшинного пространства. У 3 пациентов отмечен лишь локальный рецидив, не подлежащий повторному удалению, у 2 – метастазы в костях скелета. Оставшиеся 3 пациента имели висцеральные метастазы: 2 – метастазы в печени и 1 – метастазы в легких. Более половины включенных в анализ пациентов (53,3 %) имели несколько зон метастатического поражения (см. табл. 1).

Напомним, что у 5 больных ранее проводилась лучевая терапия на область малого таза. Очевидно, это явилось поводом провести стартовую редукцию дозы винфлунина 4 больным: у 2 пациентов лечение было начато с дозы 280 мг/м², у 2 – с дозы 250 мг/м². У остальных 73 % пациентов стартовая доза соответствовала стандартной 320 мг/м².

Оценку эффективности во всех центрах в рамках клинической практики проводили после каждых 2 курсов лечения согласно критериям RECIST [17].

Всего было проведено 85 циклов ХТ винфлунином с колебаниями от 1 до 9 курсов. Наибольшее число пациентов (46,7 %) получили 6 запланированных курсов, по 2 больных получили 3,5 и 7 курсов, 2 больным выполнено 4 и 9 курсов соответственно.

Данные, полученные в результате проведенного лечения, представлены в табл. 4.

Таблица 4. Оценка эффективности терапии винфлунином (n = 15)

Table 4. Efficacy of vinflunine (n = 15)

Показатель Characteristic	Значение Value
Полная регрессия, n (%) Complete response, n (%)	1 (6,6)
Частичная регрессия, n (%) Partial response, n (%)	7 (46,7)
Стабилизация, n (%) Stable disease, n (%)	3 (20,0)
Прогрессирование, n (%) Progressive disease, n (%)	4 (26,7)
Общий ответ, n (%) Overall response, n (%)	8 (53,3)
Клинический ответ >6 мес, n (%) Clinical response >6 months, n (%)	11 (73,3)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	3,8 (2–не достигнута) 3.8 (2–not reached)

Необходимо отметить, что в рамках настоящего анализа у 1 (6,6 %) больного зарегистрирован полный ответ на терапию винфлунином. Это достаточно удивительный результат, так как до назначения винфлунина пациент получил 6 различных линий предшествующего лечения с крайне коротким ответом на 1 платиносодержащую схему, составившем 4 мес. Частота частичных регрессий составила 46,7 %, у 20 % больных удалось достичь стабилизации процесса. У 3 пациентов длительность достигнутого ответа превысила 6 мес. Среди них 1 пациент получал винфлунин в качестве 1-й линии при прогрессировании через 14 мес от первичного лечения, включавшего цисплатин в составе режима адьювантной терапии. Через 6 мес от начала терапии 1 больной с частичным ответом и без признаков прогрессирования заболевания умер от причин, не связанных с онкологической патологией. Полученные результаты свидетельствуют о высокой противоопухолевой активности препарата, так как каждый 5-й больной имел висцеральные метастазы, а часть пациентов (30 %) получали препарат в качестве 3-й и последующей линии терапии диссеминированного процесса. Несмотря на то что медиана времени до прогрессирования (время от начала применения винфлунина до прогрессирования заболевания или смерти) в среднем составила 3,8 мес, отмечены случаи длительного сохранения ответа (>6 мес). Полный ответ зафиксирован при метастатическом поражении забрюшинных лимфатических узлов, обнаруженных синхронно с первичной опухолью.

Вновь хочется отметить, что противоопухолевая активность препарата была зафиксирована независимо от объема ранее проведенного лечения. Так, в 2 случаях препарат оказался эффективным в 7-й линии терапии, а также после применения анти-PD-L1-агента у 1 пациента. Тем не менее у большинства пациентов ($n = 9$), включенных в анализ, винфлунин назначали во 2-й линии терапии местно-распространенного или метастатического процесса после использования платиносодержащей ХТ, что соответствует зарегистрированным показаниям.

При анализе соотношения достигнутого ответа со степенью дифференцировки уротелиального рака отметить четкой зависимости не представляется возможным. Так, при уротелиальной карциноме high grade/G₃, зафиксированной у 4 больных, у 2 пациентов ответ на лечение выражался в прогрессировании заболевания, у 2 наблюдались длительно сохраняющиеся частичные ответы.

На момент проведения анализа все больные завершили терапию винфлунином. Основной причиной отмены послужила реализация запланированного объема терапии. Другая причина отмены препарата – прогрессирование заболевания. Необходимо отметить, что нежелательные явления не служили поводом преждевременной отмены лечения ни в одном случае (табл. 5).

Нежелательные явления различной степени тяжести зафиксированы у 8 (53,3 %) из 15 пациентов. У

Таблица 5. Причины отмены терапии винфлунином ($n = 15$)

Table 5. Causes of vinflunine cessation ($n = 15$)

Причина отмены терапии Causes of therapy cessation	n (%)
Прогрессирование заболевания и другие причины* Disease progression and other causes*	5 (33,3)
Завершение всего объема запланированной терапии Treatment completed	10 (66,7)
Нежелательные явления Adverse events	0

*Один больной с частичным ответом и без признаков прогрессирования заболевания умер от причин, не связанных с онкологической патологией, через 6 мес от начала терапии.

*One patient with a partial response and no signs of disease progression died from causes not related to oncological pathology 6 months after the start of therapy.

оставшихся 7 больных не отмечено никаких негативных проявлений (табл. 6).

Спектр гематологических токсических реакций был представлен нейтропенией, тромбоцитопенией, анемией. Среди негематологических проявлений зафиксированы тошнота/рвота, снижение массы тела, запор, миалгия и нейропатия. Большинство нежелательных явлений были I–II степеней тяжести. Кроме этого, нейропатия

Таблица 6. Нежелательные явления на фоне терапии винфлунином ($n = 15$), n

Table 6. Vinflunine-associated adverse events ($n = 15$), n

Нежелательное явление Adverse event	Все степени All grades	I степень тяжести Grade I	II степень тяжести Grade II	III степень тяжести Grade III	IV степень тяжести Grade IV
Нейтропения Neutropenia	4	–	2	–	1
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	1	–	–	–	–
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	3	–	3	–	–
Анемия Anemia	6	2	3	1	–
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	4	4	–	–	–
Астения Asthenia	4	2	2	–	–
Снижение массы тела Weight loss	3	–	–	–	–
Запор Constipation	2	–	–	–	–
Миалгия Myalgia	2	–	–	–	–
Нейропатия Neuropathy	1	–	–	–	–

отмечена у 1 пациента, ранее получившего 6 линий противоопухолевого лечения, что делает сомнительным вклад именно винфлунина в данное проявление.

В связи с достаточно благоприятным профилем безопасности редукция дозы в процессе терапии потребовалась лишь 1 пациенту 66 лет, получавшему винфлунин в качестве 2-й линии лечения по поводу локального рецидива и ранее получившего лучевую терапию на область малого таза.

Заключение

На основании очередного проведенного анализа данных по применению винфлунина в реальной клинической практике можно констатировать, что клиническая эффективность препарата при его использовании у пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком оказалась даже несколько выше результатов, полученных в регистрационном исследовании [18], а также в других известных европейских исследованиях из реальной клинической практики [19–27], и составила 53,3 %. Медиана выживаемости без прогрессирования оказалась сопоставимой с данными, полученными в ряде вышеупомянутых европейских исследований [19, 23, 24].

Несмотря на небольшое число клинических наблюдений, представленный анализ вновь позволяет

подтвердить ранее определенные тенденции использования винфлунина в клинической практике. В первую очередь обращает внимание тот факт, что у некоторых больных удается достичь ответа на терапию даже в поздних линиях (более 3-й), а также отмечается длительное сохранение ответа в любой линии. Очевидно, существуют пока неизвестные характеристики опухоли, которые обеспечивают такие высокие результаты. В рамках проведенного анализа винфлунин оказался эффективным в том числе у больных с метастатическим поражением печени. У обоих пациентов был достигнут частичный ответ, который сохранился после завершения всех запланированных 6 курсов лечения. Спектр побочных реакций полностью соответствовал данным, полученным в ходе международных исследований. Показатель 6-месячной и 1-годовой общей выживаемости составил 93,3 %, однако напомним, что смерть не была связана с прогрессированием заболевания. Частота токсических проявлений оказалась невысокой, что, возможно, связано с неполным репортированием нежелательных явлений в первую очередь из-за недооценки пациентами значимости нарушений, если они не приводят к ухудшению общего состояния. Винфлунин подтвердил безопасный и прогнозируемый профиль токсичности, что позволяет его использовать в условиях дневного стационара.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Witjes J.A., Compérat E., Cowan N.C. et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014;65(4):778–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.046.
2. Williams S.B., Shan Y., Ray-Zack M.D. et al. Comparison of costs of radical cystectomy vs trimodal therapy for patients with localized muscle-invasive bladder cancer. *JAMA Surg* 2019;154(8):e191629. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.1629.
3. Winquist E., Kirchner T.S., Segal R. et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171(2 Pt 1):561–9. DOI: 10.1097/01.ju.0000090967.08622.33.
4. Apolo A.B., Vogelzang N.J., Theodorescu D. New and promising strategies in the management of bladder cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015;35:105–12. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.105.
5. Korkes F., Palou J. High mortality rates after radical cystectomy: we must have acceptable protocols and consider the rationale of cutaneous ureterostomy for high-risk patients. *Int Braz J Urol* 2019;45(6):1090–3. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.05.03.
6. Klapheke A., Yap S.A., Pan K., Cress R.D. Sociodemographic disparities in chemotherapy treatment and impact on survival among patients with metastatic bladder cancer. *Urol Oncol* 2018;36(6):308.e19–25. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.03.008.
7. DelFattore J. Death by Stereotype? Cancer treatment in unmarried patients. *N Engl J Med* 2019;381(10):982–5. DOI: 10.1056/NEJMms1902657.
8. Merck KGaA. US FDA breakthrough therapy designation and submission of application for Bavencio for first-line maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. [Press release] April 9, 2020.
9. Kapetanakis V., Prawitz T., Schlichting M. et al. Comparing progression-free survival (PFS) in second-line (2L) urothelial carcinoma (UC) treatments from single-arm trials: Importance of using appropriate methods. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 6):573.
10. Baldini C., Champiat S., Vuagnat P., Massard C. Durvalumab for the management of urothelial carcinoma: a short review on the emerging data and therapeutic potential. *Onco Targets Ther* 2019;12:2505–12. DOI: 10.2147/OTTS141040.
11. Teo M.Y., Seier K., Ostrovskaya I. et al. Alterations in DNA damage response and repair genes as potential marker of clinical benefit from PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancers. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1685–94. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.7740.
12. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10122):748–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X.
13. Rosenberg J.E., O'Donnell P.H., Balar A.V. et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2019;37(29):2592–600. DOI: 10.1200/JCO.19.01140.
14. Loriot Y., Necchi A., Park S. et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(4):338–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1817323.
15. Powles T. 2020 American Society of Clinical Oncology annual meeting: Abstract LBA1. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L)

- chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. Available at: <https://meeting-library.asco.org/record/186872/slide>.
16. Волкова М.И., Черняев В.А., Матвеев В.Б. и др. Винфлуин в 2-й линии терапии у больных распространенным переходно-клеточным раком мочевыводящих путей в клинической практике: результаты наблюдательного исследования. Онкоурология 2017;13(3):110–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-110-118. [Volkova M.I., Chernyaev V.A., Matveev V.B. et al. Vinflunine as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma: Russian observational study *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2017; 13(3):110–8. (In Russ.)].
 17. Van Persijn van Meerten E.L., Gelderblom H., Bloem J.L. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol* 2010;20 (6):1456–67. DOI: 10.1007/s00330-009-1685-y.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Pistamaltzian N., Tzannis K., Pissaniidou 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.
 21. 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.
 22. Hussain S.A. ESMO 2016:abstract #800P and poster.
 23. Passalacqua R. ASCO 2016:abstract #e16031.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.

Вклад авторов

Л.В. Болотина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, совокупный анализ данных, редактирование; И.Н. Заборский, К.Н. Сафиуллин, Э.В. Гурин, Л.Н. Володина, Е.С. Семёнова, А.А. Гурчев, О.П. Гладких, А.С. Жабина, А.В. Тарасова: сбор данных для анализа.

Authors' contributions

L.V. Bolotina: reviewing of publications of the article's theme, article writing, aggregate data analysis, editing; I.N. Zaborskiy, K.N. Safiullin, E.V. Gurin, L.N. Volodina, E.S. Semyonova, A.A. Gurchev, O.P. Gladkikh, A.S. Zhabina, A.V. Tarasova: collecting data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 22.05.2020. Принята к публикации: 02.08.2020.

Article submitted: 22.05.2020. Accepted for publication: 02.08.2020.