

Доклад участника XI Конгресса Российского общества онкоурологов. Рак мочевого пузыря: что нового в 2016 г.

О.Б. Карякин

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

Рак мочевого пузыря (РМП) остается одним из самых распространенных онкоурологических заболеваний. Пятилетняя выживаемость пациентов со стадиями T3–T4N0M0 сохраняется на уровне 33–52 %. Средняя продолжительность жизни больных с метастазами составляет 9–26 мес.

Внесены изменения в рекомендации по применению немедленной адьювантной терапии немышечно-инвазивного РМП, а также в рекомендации по выбору хирургического лечения — открытой и лапароскопической цистэктомии. Изучены результаты цистэктомии в зависимости от патогистологического строения опухоли. Поражение лимфатических узлов чаще встречалось при уретелиальном раке с плоскоклеточной метаплазией. Дискутабельным является количество пораженных метастазами лимфатических узлов после радикальной цистэктомии для выбора последующей тактики лечения. Показано, что даже наличие 1 метастатического лимфатического узла снижает выживаемость на 30 % и требует проведения адьювантной химиотерапии. Переливание крови в период радикальной цистэктомии негативно сказывается на функциях иммунной системы, увеличивает частоту развития инфекционных осложнений (сепсиса, пневмонии, абсцесса). Метастазэктомия в случаях положительного ответа на химиотерапию может увеличить продолжительность жизни больных. Медиана выживаемости составила 35,4 мес от выявления очага и 34,3 мес после метастазэктомии. Изучены эффективность и профиль переносимости 2 режимов химиотерапии: винфлунин + гемцитабин и винфлунин + карбоплатин. Сравнительный анализ показал, что обе схемы одинаково активны, достоверных различий не получено. Интенсивно изучаются новые противоопухолевые препараты для лечения больных метастатическим РМП.

В 2016 г. Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) представило данные по атезолизумабу. Препарат вводили в дозе 1200 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед. Была показана эффективность как в группе пациентов, получавших ранее цисплатин, так и в группе больных, нелеченных этим препаратом.

В мае 2016 г. атезолизумаб был зарегистрирован Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) для лечения РМП в приоритетном порядке.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, глубина инвазии, неoadьювантная химиотерапия, радикальная цистэктомия, осложнение, атезолизумаб

Report of a participant of the XI Congress of the Russian Association of Oncological Urology. Bladder cancer: what's new in 2016

O.B. Karyakin

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

Bladder cancer (BC) remains one of the most common oncological diseases. Five-year survival for patients with T3–4N0M0 stage remains at the level of 33–52 %. Average life span for patients with metastases is 9–26 months.

Changes in application of immediate adjuvant therapy for non-muscle invasive BC were made, as well as in selection of surgical treatment: open or laparoscopic cystectomy. Results of cystectomy depending on pathohistological tumor structure were studied. Lymph nodes were more frequently affected with urothelial cancer with squamous metaplasia. The role of the number of metastatic lymph nodes after radical cystectomy in determination of treatment strategy is still open for discussion. It was shown that even 1 metastatic lymph node reduces survival by 30 % and requires adjuvant chemotherapy. Blood transfusion during radical cystectomy negatively affects immune system functioning, increases frequency of infectious complications (sepsis, pneumonia, abscess). Metastectomy performed in cases with positive response to chemotherapy can increase patients' life span. Median survival was 35.4 months after lesion discovery and 34.3 months after metastasectomy. Efficiency and tolerability profiles for 2 chemotherapy regimens were studied: vinflunine + gemcitabine and vinflunine + carboplatin. Comparative analysis has shown that the regimes are equally effective, no significant differences were observed. New anti-tumor drugs for patients with metastatic BC are being actively researched.

In 2016 the American Society of Clinical Oncology (ASCO) presented data on atezolizumab. The drug was injected intravenously at doses 1200 mg/m² 3 times a week. This regimen was effective both in a patient group receiving cisplatin and in a patient group untreated with this drug. In May of 2016 atezolizumab was registered by the Food and Drug Administration (FDA) for BC treatment on a priority basis.

Key words: bladder cancer, depth of invasion, neoadjuvant chemotherapy, radical cystectomy, complication, atezolizumab

Рак мочевого пузыря (РМП) — одно из самых распространенных онкоурологических заболеваний. Несмотря на огромный опыт, накопленный специалистами, разработанные стандарты лечения, внедрение новых диагностических и лечебных технологий смертность от этого заболевания при распространенных формах остается высокой. Так, 5-летняя выживаемость пациентов в стадиях T3–4N0M0 сохраняется на уровне 33–52 % [1]. Средняя продолжительность жизни больных с метастазами составляет 9–26 мес [1].

Исследования последних лет направлены как на улучшение методов диагностики, так и на разработку новых видов терапии. Особое внимание уделяется исследованиям в молекулярной биологии, что позволяет изучать основные процессы жизнедеятельности опухолевой клетки, и на основании этих данных создавать новые лекарственные препараты для лечения заболевания.

Мировое научное сообщество отражает накопленный опыт в рекомендациях по лечению, которыми пользуются большинство специалистов той или иной области. Ежегодно эксперты вносят изменения и дополнения в эти издания с учетом новых данных, что позволяет улучшить результаты лечения и/или качество жизни пациентов.

Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology, EAU) в 2016 г. внесла следующие изменения в рекомендации по лечению РМП.

Введены дополнения в раздел «Немышечно-инвазивный РМП».

Раздел 5.16. «Рекомендации для трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря и/или биопсии и патологоанатомического заключения». Добавлены рекомендации для ТУР и/или биопсии в классификации опухоли и патологоанатомического заключения. У пациентов с подозрением на скрытый РМП ТУР, следующую за патологоанатомическим исследованием, рекомендуется проводить как диагностическую процедуру, так и первоначальный этап лечения [2].

Раздел 7.5. «Рекомендации для адьювантной терапии при Ta, T1 и для CIS». У больных с опухолями, отнесенными к низкому и промежуточному риску с первичной частотой развития рецидива (менее или эквивалентной 1 рецидиву в год) и имеющими индекс < 5 по шкале EORTC (the European Organisation for Research and Treatment of Cancer), рекомендуется однократная немедленная инстилляционная химиотерапия [2].

Ряд изменений внесен в раздел «Инвазивный РМП».

Раздел 7.4.3.1. «Тазовая органосохраняющая техника у мужчин: онкологические и функциональные результаты». Применение сексуально-сберегающей техники при выполнении радикальной цистэктомии у мужчин обусловлено их желанием сохранить

половую функцию, поскольку такая техника в большинстве случаев достаточно эффективна [1].

Выбор пациентов основывается на следующих знаниях:

- заболевание не выходит за пределы органа;
- отсутствие опухоли на уровне предстательной железы, простатической уретры или шейки мочевого пузыря.

Не рекомендуется выполнять сексуально-сберегающую технику цистэктомии в качестве стандарта лечения инвазивного РМП.

Раздел 7.4.3.2.4. «Обобщение и рекомендации сексуально-сберегающей техники у женщин». В данный раздел внесены аналогичные рекомендации при выполнении радикальной цистэктомии у женщин.

Раздел 7.4.7.1.1. «Рекомендации по лапароскопической робот-ассистированной цистэктомии» [1]:

- информировать больного о преимуществах и недостатках открытой и робот-ассистированной цистэктомии;
- должны выбирать и предлагать центры, имеющие опыт не специфической техники, а владеющие одновременно робот-ассистированной и открытой цистэктомией;
- необходимо бережно относиться к созданному мочевому пузырю при манипуляциях после робот-ассистированной цистэктомии.

Рекомендации, выпускаемые профессиональными ассоциациями, конечно, не являются догмой, но в большинстве случаев помогают выбрать правильную тактику лечения. Ежегодное их пополнение и обновление позволяет двигаться в ногу со временем и использовать новые знания в диагностике и лечении. Несмотря на то, что рекомендации — не юридический документ, большинство специалистов придерживаются основных их положений. В связи с этим представляют интерес данные по различию между рекомендациями и ежедневной практикой в лечении больных неммышечно-инвазивным РМП. А. Aziz и соавт. опубликовали результаты исследования в Европейском союзе. Проведен опрос 498 урологов в 9 странах Евросоюза: Франции, Германии, Великобритании, Италии, Польше, Чехии, Австрии, Бельгии и Нидерландах. По данным этого опроса рекомендаций по лечению неммышечно-инвазивного РМП придерживаются 87–97 % специалистов, что говорит о высоком качестве выполняемого лечения [3].

Многочисленные исследования, проведенные ранее, показали, что глубина прорастания опухоли имеет решающее значение в выборе тактики лечения, прогнозе и исходе заболевания. Диагностика местного распространения опухоли основывается на лучевых методах (ультразвуковом исследовании, компьютерной, магнитно-резонансной томографии), бимануальной пальпации, морфологическом заключении после

ТУР-биопсии. Специфичность и чувствительность каждого метода хорошо известны. Имеются различия в заключениях лучевых диагностов по определению категории Т, что ставит клиницистов в затруднительное положение для предварительной постановки диагноза сТ.

Ряд авторов предлагают взять за основу глубину инвазии опухоли. Так, N. Toshiogi и соавт. измерили глубину инвазии от нормального эпителия до наиболее глубокого участка стенки, пораженного опухолью [4]. По данным авторов, медиана глубины прорастания опухоли составила ~10,80 мм. Отмечена корреляция глубины прорастания с общей, безрецидивной и опухолеспецифической выживаемостью. Авторы предлагают глубину инвазии < 10 мм сделать одним из критериев классификации, который будет более точным, чем в классификациях AJCC/UICC. Время и новые данные покажут, какие изменения будут внесены в классификации. Несомненно, что глубина прорастания опухоли мочевого пузыря имеет большое значение в прогнозе и выборе тактики лечения.

Выше обсуждалась тактика ведения больных немышечно-инвазивным РМП в странах Европейского союза. В лечении инвазивного РМП также существуют различия в сочетании методов терапии. Неoadъювантная химиотерапия до проведения цистэктомии позволяет улучшить результаты лечения у 8–10 % пациентов. Однако практика по использованию этого метода достаточно вариабельна. T. Martini и соавт. проанализировали результаты терапии 679 больных РМП после радикальной цистэктомии [5]. Из 292 пациентов, которые подходили для комбинации неoadъювантной химиотерапии с цистэктомией, только 15 (5,1 %) провели химиотерапию. Из 201 уролога 125 (62 %) отметили, что стадия T3–4N1M0 является наиболее подходящей для выполнения неoadъювантной химиотерапии, 45 % специалистов подчеркнули, что ее не проводят, несмотря на рекомендации, без каких-либо объяснений, 69 % принимают решение самостоятельно, а 56 (29 %) урологов сообщили, что решение принималось на междисциплинарном консилиуме. Следует отметить последнюю цифру, т. е. только 1/3 больных обсуждались по тактике терапии на консилиуме. По существующим требованиям Минздрава России лечение всех онкологических больных должно обсуждаться на консилиуме как минимум 3 врачами, и соответствующее решение тактики ведения должно быть зафиксировано.

В литературе идет накопление данных по результатам проведения радикальной цистэктомии в зависимости от различных вариантов гистопатологического строения опухоли.

Изучены результаты радикальной цистэктомии при лечении уротелиального рака, уротелиального

рака с метаплазией, плоскоклеточного рака и аденокарциномы. Шистоматоз был причиной возникновения плоскоклеточного рака и аденокарциномы. По степени злокачественности соотношение больных уротелиальным раком с высокой степенью злокачественности, плоскоклеточным раком и аденокарциномой составило 41, 68 и 68 % соответственно. Лимфовенозная инвазия являлась основным прогностическим фактором при плоскоклеточном раке и аденокарциноме. Поражение лимфатических узлов чаще (1/3 (33,3 %) встречалось при уротелиальном раке с метаплазией и было основным прогностическим фактором рецидива заболевания. Плоскоклеточный рак и аденокарцинома чаще ассоциировались с молодым возрастом, шистоматозом и низкой степенью злокачественности опухоли. Также у этих больных реже встречалась лимфовенозная инвазия и поражение лимфатических узлов [6].

Постоянный предмет исследования – характер и частота метастазирования у больных инвазивным раком. M.M. Elsaadany и соавт. изучили клинический исход и прогностическое значение поражения единичных лимфатических узлов после проведения радикальной цистэктомии [7]. Проанализированы результаты 1202 цистэктомий. Больные были разделены на 3 группы: N–, N+ (1 пораженный лимфатический узел) и N+ (более 1 пораженного лимфатического узла). При N– 5-летняя выживаемость была 74,5 %, при N+ (1 пораженный лимфатический узел) – 45,2 % ($p < 1,001$), при поражении более 1 лимфатического узла – 35,6 % ($p = 0,031$). Разница в выживаемости между группами N– и N+ (1 пораженный лимфатический узел) составила 25 %. Эти данные подчеркивают необходимость использования адъювантной химиотерапии даже при поражении опухолью 1 лимфатического узла.

Причинами прогрессии опухоли являются не только лимфатические узлы таза, но и локальные рецидивы в уретре после выполнения радикальной цистэктомии. J. Fakhreldin и соавт. провели анализ 2050 радикальных цистэктомий на предмет выявления рецидива опухоли в уретре. После цистэктомии рецидив в уретре обнаружен у 59 (2,9 %) мужчин в течение 24 мес наблюдения и у 35 (1,7 %) женщин в течение 40 мес. По данным проведенного анализа, негативные факторы прогноза – инвазия в предстательную железу, локализация первичной опухоли в треугольнике и мультицентричное расположение опухоли [8].

Особое внимание в литературе уделено качеству хирургических вмешательств, периоперационным осложнениям и повторным госпитализациям после радикального лечения. В последние годы обращают внимание на необходимость гемотрансфузии и осложнения, связанные с переливанием крови в периоперационном периоде.

При анализе результатов 3065 радикальных цистэктомий были оценены послеоперационные осложнения и смертность, связанные с переливанием крови [9]. В тех случаях, когда в период операции проводили гемотрансфузию (42 % больных), увеличилось количество инфекционных осложнений (29,9 % против 22,3 %; $p < 0,0001$). Предполагаемая причина этому – трансфузионнообусловленный иммуномоделирующий синдром. Были зарегистрированы такие осложнения, как сепсис, пневмония и абсцесс. Увеличение частоты летальных исходов в связи с гемотрансфузией не выявлено.

Причиной инфекционных осложнений может быть нерациональное назначение антибиотиков во время и после радикальной цистэктомии. Существуют весьма полярные точки зрения от короткого профилактического применения антибиотиков до их длительного использования.

R. Werntz и соавт. назначали антибиотики в первые 30 дней после радикальной цистэктомии с отведением мочи [10]. Инфекцию мочевых путей определяли на основании клинической картины и посевов культуры мочи. Антибактериальное лечение выполняли 4 нед. В результате проводимой терапии удалось снизить частоту возникновения документированной инфекции с 31 до 10 % и количество повторных госпитализаций в связи с уросепсисом с 17 до 2 %.

Робот-ассистированная хирургия все чаще применяется при выполнении радикальной цистэктомии. Идет накопление опыта по оценке непосредственных и отдаленных результатов, осложнений и качества жизни.

A. Hosseini и соавт. изучили осложнения после проведения тотальной робот-ассистированной цистэктомии [11]. После указанной операции в течение 90 дней находился под наблюдением 621 больной. Осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo и стратифицировали по системам. В целом отмечено 343 (55 %) осложнения, из них 306 (49 %) в течение 30 дней и 103 (17 %) в срок 30–90 дней. В 197 (32,0 %) случаях осложнения определены как G_{1–2} по классификации Clavien–Dindo, в 146 (23,5 %) случаях – как G₃. Послеоперационная летальность в срок 30 и 90 дней была 0,6 и 1,9 % соответственно. Повторная госпитализация в течение 30 дней составила 25 %. Инфекционные, гастроинтестинальные и мочеполовые осложнения встречались чаще других и составили 41, 19 и 15 % соответственно. Несмотря на то, что большинство осложнений по системе Clavien–Dindo были низкой градации, их число было значительным.

Увеличение продолжительности жизни у больных с метастазами возможно не только за счет лекарственного лечения, но и при активной хирургической тактике. T. Nakagawa и соавт. провели ретроспективное

исследование и оценили результаты метастазэктомии у больных уротелиальным раком [12]. В протокол были включены 39 больных. Метастазэктомия выполнена в следующих случаях: удаление легочных метастазов – 22, лимфодиссекция – 8, удаление местного рецидива – 5, удаление костных метастазов – 2, другие – 2. Медиана выживаемости составила 35,4 мес от выявления очага и 34,3 мес после метастазэктомии; 1-, 3- и 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость – 75, 43 и 38 % соответственно. Без прогрессирования жили 11 больных, в среднем 39,1 мес. Лучшие результаты по продолжительности жизни отмечены при удалении метастазов из легких по сравнению с другими (50,1 мес против 9,3 мес; $p = 0,0135$).

Лечение больных после выписки из стационара также имеет большое значение. Оцениваются осложнения и частота повторных госпитализаций. Так J. Tracey и соавт. изучили риск повторных госпитализаций после радикальной цистэктомии в выходные дни [13]. Больные были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты, которых выписывали из стационара с понедельника по пятницу, 2-я – больные, выписка которых проходила в субботу и воскресенье. Такие параметры, как пол, возраст, стадия и другие, не имели существенного значения. Был определен критерий оценки повторной госпитализации в течение 90 дней после выписки.

Авторы отметили, что повторная госпитализация была чаще при выписке в субботу и воскресенье, чем с понедельника по пятницу (36,6 % против 28,2 %). Предполагаемая причина этого – недостаточно высокий уровень оказываемой медицинской помощи в выходные дни. Это имеет существенное значение, так как преимущество после выписки из стационара влияет как на результаты проведенного лечения, так и на продолжительность периода реабилитации.

В последние годы активно ведутся поиски новых противоопухолевых препаратов для лечения метастатического уротелиального рака, а также оптимизация уже имеющихся схем лечения РМП. В 2016 г. проведено Российское ретроспективное исследование эффективности и безопасности препарата винфлунин во 2-й линии терапии больных распространенным переходно-клеточным раком [14]. Оценены результаты лечения 25 пациентов. Показано, что: 1) винфлунин является эффективным и удовлетворительно переносимым агентом для лечения переходно-клеточного рака мочевых путей, прогрессирующего после 1-й линии химиотерапии; 2) эффективность препарата, достигнутая в неотобранной популяции пациентов, не уступает результатам рандомизированного исследования III фазы; 3) частота общего ответа на терапию составила 24 %, что превысило показатель, полученный в III фазе клинических испытаний (16 %). Контроль

за опухолью отмечали чаще (64 %), чем в регистрационном исследовании (41 %).

В аналогичное ретроспективное мультицентровое исследование Nordic вошли 100 больных распространенным уротелиальным раком [15].

Завершено исследование II фазы JASTINT1. Изучены эффективность и профиль переносимости 2 режимов химиотерапии, основанных на винфлунине: винфлунин + гемцитабин (группа А) и винфлунин + карбоплатин (группа В). Доза винфлунина и гемцитабина в группе А составила 250 и 750 мг/м² соответственно, в группе В доза винфлунина – 250 мг/м², карбоплатина – АUC (area under ROC curve, площадь под ROC-кривой) 4,5. Допускалось увеличение дозы гемцитабина во 2-м цикле с 750 до 1000 мг/м² при отсутствии токсических реакций выше II степени. Сравнительный анализ показал, что обе схемы были активны; достоверных различий в большинстве показателей не получено [16]. В группе А отмечено, что лучшая переносимость была у пациентов со статусом 0–1, которым не рекомендован цисплатин. Подтвержденный уровень ответа составил 44,1 %, общая выживаемость – 14 мес. Также выявлена более низкая гематологическая токсичность.

В настоящее время проводится ряд исследований по изучению новых препаратов для лечения местнораспространенного и метастатического РМП, например Международное многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование III фазы монотерапии препаратом MEDI4736 и терапии препаратом MEDI4736 в комбинации с тремелимумабом в сравнении со стандартной химиотерапией у пациентов 1-й линии с неоперабельным уротелиальным РМП IV стадии. В 2016 г. в Американском обществе клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) доложены результаты IMvigor210 – исследования II фазы атезолизумаба у пациентов с распространенным РМП [17]. В исследовании участвовали 429 больных местно-распространенным или метастатическим переходо-клеточным РМП. В 1-ю когорту входили пациенты, у которых не было предшествующей химиотерапии или непригодные для терапии цис-

платином. Исследуемый препарат атезолизумаб вводили в дозе 1200 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 недели. Во 2-ю когорту были включены пациенты с прогрессирующей опухолью мочевого пузыря как минимум после 1 введения платиносодержащей химиотерапии. Вышеуказанный препарат применяли в аналогичной дозировке. У всех больных определялся PD-L1 – белок, который отвечает за запрограммированную смерть клеток.

Воздействуя на PD-L1 можно восстановить опухолевый иммунный ответ, убирая ингибирующий сигнал с рецепторов PD-1 и B7. В 1-й когорте медиана наблюдения составила 14,4 мес, подтвержденный полный ответ наблюдался независимо от PD-L1-статуса. Медиана длительности ответа не достигнута ни в одной из подгрупп по PD-L1-статусу: 75 % больных, ответивших на терапию, продолжают лечение. Это – лица старше 80 лет или больные с плохим прогнозом [17].

Были изучены и зарегистрированы нежелательные явления. Наиболее частые из них: слабость, диарея, зуд, снижение аппетита и др. Чаще других встречались нежелательные явления I–II степени, у 6 % пациентов это привело к отмене терапии, 26 % больных получали стероиды для купирования данных явлений [17].

Во 2-й когорте медиана наблюдения составила 17,5 мес. Ответ наблюдался во всех подгруппах PD-L1, но полный ответ был у пациентов с высоким уровнем PD-L1, почти у половины из тех, кто ответил на терапию. Медиана длительности ответа не достигнута ни в одной из подгрупп по PD-L1-статусу, 71 % пациентов, ответивших на терапию, продолжают лечение, 37 % пациентов перешли 12-месячный порог, что значительно превосходит данные литературы по лечению больных распространенным РМП [18].

Нежелательные явления во 2-й когорте не отличались от таковых в 1-й когорте. По результатам IMvigor210 в мае 2016 г. атезолизумаб был зарегистрирован Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) для лечения РМП в приоритетном порядке.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. European Association of Urology. Guidelines 2016 edition. Guidelines on bladder cancer muscle-invasive and metastatic. P. 25, 27, 28, 45.
2. European Association of Urology. Guidelines 2016 edition. Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive) bladder cancer. P. 4, 27.
3. Aziz A., Bes P., Chun F.K. et al. Discrepancy between guidelines and daily practice in the management of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): results of a European survey. Eur Urol 2016;15 (3):e216.
4. Toshinori N., Aichi N., Toyonori T. et al. Measuring the depth of tumor invasion may have greater prognostic value than AJCC/UICC staging of bladder cancer. AUA 2016;MP38–07.
5. Martini T., Gilfrich C., Mayr R. et al. The use of neoadjuvant chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder: current practice among clinicians. Clin Genitourin Cancer 2016.

- DOI: 10.1016/j.clgc.2016.09.003.
PMID: 27765613.
6. Vernez S.L., Abdelhalim A., Dutta R. et al. pathological characteristics and prognostic indicators of different histopathological types following radical cystectomy: a large cohort with long-term follow-up. AUA 2016; PD33–04.
7. Elsaadany M.M., Mansour A.M., El-Tabey N.A. et al. Singly lymph node malignant involvement radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: clinical outcomes and prognostic implications. AUA 2016;PD 33–12.
8. Fakhreldin I., Harraz A., Laymon M. et al. Urethral recurrence after radical cystectomy: revisiting the incidence and predictors in a large contemporary series. AUA 2016; MP 38–18.
9. Liu J.-J., Acevedo A.M., Amling C. Allogeneic blood transfusion increases infectious complications but not mortality after radical cystectomy. AUA 2016;MP 63–04.
10. Werntz R., Koppie T., Brian Junio B. et al. prophylactic antibiotics in the first 30 days following radical cystectomy with urinary diversion leads to fewer urinary tract infections. AUA 2016;MP 38–12.
11. Hosseini A., Collins J., Adding C. et al. Complications after totally intracorporeal robot-assisted radical cystectomy: results from the European association of urology Robotic Urology Section (ERUS) scientific working group. AUA 2016;PD 39–03.
12. Nakagawa T., Taguchi S., Kanatani A. et al. Outcome of metastasectomy for urothelial carcinoma: a multi-institutional retrospective study. AUA 2016;PD 33–01.
13. Tracey J., Ambani S., Osawa T. et al. Week-end discharge after radical cystectomy and the risk of readmission. AUA 2016; MP 63–17.
14. Волкова М.И., Черняев В.А., Матвеев В.Б. и др. Эффективность и безопасность винфлунина во 2-й линии терапии у больных переходно-клеточным раком мочевых путей в клинической практике. Онкоурология 2016;12(3):74–81. [Volkova M.I., Chernyaev V.A., Matveev V.B. et al. The efficacy and safety of vinflunine in second-line therapy of patients with disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract in clinical practice. Oncourologiya = Cancer Urology 2016;12(3):74–81. (In Russ.)].
15. 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):1293–1300. DOI: 10.3892/ol.2016.4775. PMID: 27446429.
16. De Santis M., Wiechno P.J., Bellmunt J. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). *Ann Oncol* 2016;27(3):449–54. DOI: 10.1093/annonc/mdv609. PMID: 26673352.
17. Balar A.V., Galsky M.D., Loriot Y. et al. Atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in cisplatin-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): primary analysis of IMvigor210 cohort 1. ASCO Annual Meeting 2016;suppl. Abstr LBA4500.
18. Dreicer R., Hoffman-Censits J.H., Flaig T.W. Updated efficacy and > 1-y follow up from IMvigor210: Atezolizumab (atezo) in platinum (plat) treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC). ASCO Annual Meeting 2016;suppl. Abstr LBA4515.