

Винфлунин во 2-й линии терапии у больных распространенным переходно-клеточным раком мочевыводящих путей в клинической практике: результаты наблюдательного исследования

М.И. Волкова¹, В.А. Черняев¹, В.Б. Матвеев¹, Б.Я. Алексеев², К.М. Ньюшко², Л.В. Болотина², А.Л. Корниецкая², А.А. Пайчадзе², С.Ч. Майкопарова³, Л.А. Рядинская⁴, С.Н. Кабанов⁴, А.Э. Сторожакова⁴, Н.Ю. Саманева⁴, А.В. Щербинин⁵, С.А. Варламов⁶, И.С. Варламов⁶, Е.И. Копыльцов⁷, А.А. Лебединцев⁸, М.В. Одинцова⁹, С.С. Колесников¹⁰, Е.В. Карабина¹¹

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

²Московский 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;

³ГБУЗ РА «Адыгейский республиканский клинический онкологический диспансер им. М.Х. Ашхамафа»; Республика Адыгея, 385012 Майкоп, ул. 2-я Короткая, 6;

⁴ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

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

⁶КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110;

⁷БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1;

⁸СПБ ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

⁹ФБГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, 70;

¹⁰ГБУЗ «Псковский областной онкологический диспансер»; Россия, 180000 Псков, ул. Вокзальная, 15а;

¹¹ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»; Россия, 300040 Тула, ул. Плеханова, 201А

Контакты: Мария Игоревна Волкова miivolkova6@gmail.com

Цель исследования – изучение безопасности, частоты и длительности ответов, беспрогрессивной и общей выживаемости у больных, получавших винфлунин в рутинной клинической практике по поводу распространенного переходно-клеточного рака мочевыводящих путей, резистентного к 1-й линии химиотерапии, после дополнительного набора пациентов.

Материалы и методы. В ретроспективное наблюдательное многоцентровое исследование включены данные 34 больных верифицированным распространенным переходно-клеточным раком мочевыводящих путей, получавших винфлунин по поводу прогрессирования опухолевого процесса после проведения химиотерапии 1-й линии, в период с 23.03.2013 по 3.06.2017 в 11 клинических центрах России. Медиана возраста составила 60 (44–81) лет. Исходный соматический статус по шкале ECOG 0 имел место у 2 (5,9 %), ECOG 1 – у 21 (61,7 %), ECOG 2 – у 9 (26,5 %), ECOG 3 – у 2 (5,9 %) больных. Висцеральные метастазы диагностированы у 14 (41,2 %), не висцеральные – у 20 (58,8 %) пациентов. Анемия зарегистрирована в 20 (58,8 %) случаях. Количество факторов риска по шкале J. Vellint равнялось 0 у 2 (5,9 %), 1 – у 6 (17,6 %), 2 – у 18 (52,9 %), 3 – у 8 (23,5 %) больных. Стартовая доза препарата составляла 320 мг/м² (6 (17,6 %)), 280 мг/м² (22 (64,8 %)) или 250 мг/м² (6 (17,6 %)). Медиана количества циклов терапии – 4 (1–10).

Результаты. Нежелательные явления зарегистрированы в 33 (97,1 %) случаях. Наиболее распространенными видами токсичности явились общая (70,6 %), гематологическая (58,8 %) и гастроинтестинальная (41,1 %). Большинство нежелательных явлений были I–II степени тяжести и хорошо контролировались. Летальных исходов, обусловленных нежелательными явлениями, не отмечено. Наилучший ответ на лечение расценен как полный у 1 (2,9 %), частичный – у 5 (14,7 %), стабилизация – у 19 (55,9 %), прогрессирование – у 9 (26,5 %) из 34 больных. Длительность полного ответа составила 9,0 мес, медиана длительности частичного ответа – 8,0 (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,5–13,0) мес, стабилизации – 3,5 (95 % ДИ 0,7–12,8) мес. Медиана беспрогрессивной и общей выживаемости – 3,9 (95 % ДИ 3,5–4,3) и 6,4 (95 % ДИ 0,1–17,0) мес соответственно. В однофакторном анализе неблагоприятное влияние на общую выживаемость оказывали низкий соматический статус по шкале ECOG и стартовая доза винфлунина 250 мг/м².

Заключение. Эффективность и безопасность винфлунина во 2-й линии терапии распространенного переходно-клеточного рака мочевыводящих путей, резистентного к 1-й линии химиотерапии, у неотобранных больных соответствуют результатам рандомизированного исследования III фазы и ранним результатам российского наблюдательного исследования.

Ключевые слова: распространенный уротелиальный рак, 2-я линия, винфлунин

Vinflunine as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma: Russian observational study

M.I. Volkova¹, V.A. Chernyaev¹, V.B. Matveev¹, B. Ya. Alekseev², K.M. Nyushko², L.V. Bolotina², A.L. Kornietzkaya², A.A. Paichadze², S.Ch. Maykoparova³, L.A. Ryadinskaya⁴, S.N. Kabanov⁴, A.E. Storozhakova⁴, N. Yu. Samaneva⁴, A.V. Shcherbinin⁵, S.A. Varlamov⁶, I.S. Varlamov⁶, E.I. Kopyl'tsov⁷, A.A. Lebedinets⁸, M.V. Odintsova⁹, S.S. Kolesnikov¹⁰, E.V. Karabina¹¹

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

²P.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;

³M.Kh. Ashkhamaf Adygea Republican Clinical Oncology Dispensary; 6 2nd Korotkaya St., Maykop 385012, Republic of Adygea;

⁴Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

⁵Perm Regional Oncology Dispensary; 15 Bauman St., Perm' 614066, Russia;

⁶Altay Territorial Oncology Dispensary; 110 Zmeinogorskiy Trakt, Barnaul 656045, Russia;

⁷Clinical Oncology Dispensary; Build. 1, 9 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia;

⁸Saint Luke Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;

⁹Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

¹⁰Pskov Regional Oncology Dispensary; 15a Vokzal'naya St., Pskov 180000, Russia;

¹¹Tula Regional Oncology Dispensary; 201A Plekhanova St., Tula 300040, Russia

Objective: to assess safety, responses rate and duration, progression-free and overall survival in patients with advanced urothelial carcinoma receiving vinflunine as second-line therapy in routine clinical practice, after additional patient recruitment.

Materials and methods. This retrospective observational multicenter study included medical data of 34 patients with verified advanced urothelial carcinoma receiving vinflunine for tumor progression after first-line chemotherapy in 11 Russian clinical centers from March 23, 2013 to June 3, 2017. The median age of the patients was 60 (44–81) years. ECOG performance status was 0 in 2 (5.9 %), ECOG 1 – in 21 (61.7 %), ECOG 2 – in 9 (26.5 %), and ECOG 3 – in 2 (5.9 %) patients. Visceral metastases were present in 14 (41.2 %), non-visceral – in 20 (58.8 %) cases. Anemia was recorded in 20 (58.8 %) patients. According to Bellmunt scale 2 (5.9 %) patients had none risk factors, 6 (17.6 %) had 1 risk factor, 18 (52.9 %) and 8 (23.5 %) had 2 and 3 risk factors, respectively. Initial vinflunine dosage was 320 mg/m² in 6 (17.6 %) patients, 280 mg/m² in 22 (64.8 %) or 250 mg/m² in 6 (17.6 %). Patient received a median of 4 (1–10) cycles of therapy.

Results. Adverse events (AE) were recorded in 33 (97.1 %) cases. The most frequent were general (70.6 %), hematologic (58.8 %), and gastrointestinal AE (41.1 %). Most AE were grades I–II and well-controlled. There were no deaths caused by adverse events. The best response was assessed as complete in 1 (2.9 %), partial – in 5 (14.7 %), stabilization – in 19 (55.9 %), and progression – in 9 (26.5 %) of the 34 patients. Complete response duration was 9.0 months, median partial response duration was 8.0 months (95 % confidence interval (CI) 5.5–13.0); median stabilization duration – 3.5 months (95 % CI 0.7–12.8). Median progression-free and overall survival were 3.9 (95 % CI 3.5–4.3) and 6.4 (95 % CI 0.1–17.0) months, respectively. Univariate analysis indicated that the low somatic ECOG status and the initial vinflunine dosage of 250 mg/m² had adverse impact on overall survival.

Conclusion. The efficacy and safety of vinflunine as second-line therapy for first-line chemotherapy-resistant advanced urothelial carcinoma in unselected patients are similar to the results of Phase III randomized trial and early results of the Russian observational study.

Key words: advanced urothelial carcinoma, second-line therapy, vinfluninel

Введение

Уротелиальный рак чувствителен к химиотерапии. Доля пациентов, у которых регистрируются ответы на фоне монотерапии цитостатиками, невелика [1], однако некоторые комбинации, включая гемцитабин и цисплатин (GC), а также метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин (MVAC), позволяют добиться объективного ответа на лечение в 40–70 % случаев и обеспечивают увеличение выживаемости [2–6]. У абсолютного большинства пациентов с ответом на лечение в дальнейшем развивается прогрессирование опухолевого процесса, в среднем, через 8 мес [7].

До недавнего времени на основании результатов исследования II фазы во 2-й линии терапии широко использовался дуплет доцетаксела с паклитакселом [8, 9]. Последние данные показали, что иммунотерапевти-

ческие агенты также способны увеличивать выживаемость пациентов, получавших химиотерапию, однако они активны только в 20 % случаев [10]. Винфлунин был зарегистрирован как препарат для 2-й линии терапии уротелиального рака на основании результатов исследования III фазы, доказавшего увеличение общей выживаемости (6,9 vs 4,3 соответственно; $p = 0,04$), а также частоты ответов (16 % vs 0 %; $p = 0,0063$), контроля над болезнью (41,1 % vs 24,8 %; $p = 0,0024$) и медианы беспрогрессивной выживаемости (3,0 мес vs 1,5 мес; $p = 0,0012$) по сравнению с лучшей поддерживающей терапией [11].

Ранее нашей исследовательской группой были опубликованы первые результаты применения винфлунина в клинической практике у 25 неотобранных российских больных [12]. После дополнительного

набора пациентов мы провели повторный анализ токсичности, частоты и длительности ответов, беспрогрессивной и общей выживаемости у больных, получавших винфлуниин в рутинной клинической практике по поводу распространенного переходно-клеточного рака мочевыводящих путей, резистентного к 1-й линии химиотерапии.

Материалы и методы

В продолжающееся ретроспективное наблюдательное многоцентровое исследование включены данные 34 больных верифицированным распространенным переходно-клеточным раком мочевыводящих путей, получавших винфлуниин по поводу прогрессирования опухолевого процесса после проведения химиотерапии 1-й линии в период с 23.03.2013 по 03.06.2017 в 11 клинических центрах России. Медиана возраста составила 60 (44–81) лет. Соотношение мужчин и женщин – 4:1. Первичная опухоль локализовалась в мочевом пузыре у 28 (82,4 %), в почечной лоханке – у 6 (17,6 %) пациентов. Диагноз переходно-клеточного рака был верифицирован у всех 34 (100 %) больных. До начала терапии винфлунином первичная опухоль была полностью удалена 19 (55,9 %) пациентам, в том числе 5 (14,7 %) больным раком почечной лоханки; удаление метастазов переходно-клеточного рака выполнялось в 6 (17,6 %) случаях. В 15 (44,1 %) наблюдениях до химиотерапии проводилась дистанционная лучевая терапия (по радикальной программе – 8 (23,6 %), адьювантная – 6 (17,6 %), паллиативная – 1 (2,9 %)).

Все пациенты до назначения винфлунина получали химиотерапию, основанную на цисплатине (26 (76,4 %)), карбоплатине (4 (11,8 %)) и паклитакселе или гемцитабине (4 (11,8 %)). Одну линию предшествующей химиотерапии получили 19 (55,9 %), две – 11 (32,4 %), три – 1 (2,9 %), четыре – 3 (8,8 %) пациента. Максимальный ответ на ранее проводившуюся химиотерапию был расценен как полный у 3 (8,8 %), частичный – у 4 (11,8 %), стабилизация – у 17 (50,0 %), прогрессирование – у 10 (29,4 %) больных. Медиана длительности контроля за опухолью на фоне предшествующей химиотерапии (сумма полных, частичных ответов и стабилизаций опухолевого процесса) составила 7 (2–17) мес. У всех больных после ранее проводившейся химиотерапии зарегистрировано радиологически подтвержденное прогрессирование опухолевого процесса.

В 2 (5,9 %) случаях терапия винфлунином проводилась по поводу местного рецидива рака мочевого пузыря, не подлежащего хирургическому лечению, в 32 (94,1 %) наблюдениях – при наличии метастазов. У большинства (27 (79,4 %)) больных имели место множественные метастазы. Одна локализация опухолевых очагов выявлена в 13 (38,2 %), более одной – в 21 (61,8 %) случае. Висцеральные метастазы имелись

у 14 (41,2 %), не висцеральные – у 20 (58,8 %) пациентов. Чаще всего диагностировались метастазы в лимфатические узлы различных групп (18 (52,9 %)), кости (16 (47,1 %)) и легкие (11 (32,4 %)). У 29 (85,3 %) пациентов опухолевые очаги являлись измеряемыми. На момент начала терапии винфлунином соматический статус был расценен как ECOG 0 у 2 (5,9 %), ECOG 1 – у 21 (61,7 %), ECOG 2 – у 9 (26,5 %), ECOG 3 – у 2 (5,9 %) больных. Анемия зарегистрирована в 20 (58,8 %) случаях. Количество факторов риска по шкале J. Bellmunt составляло 0 у 2 (5,9 %), 1 – у 6 (17,6 %), 2 – у 18 (52,9 %), 3 – у 8 (23,5 %) пациентов (табл. 1).

Всем 34 пациентам проводилась терапия винфлунином. Стартовая доза препарата рассчитывалась согласно инструкции и равнялась 320 мг/м² (6 (17,6 %)), 280 мг/м² (22 (64,8 %)) или 250 мг/м² (6 (17,6 %)). Медиана количества циклов терапии составила 4 (1–10).

Медицинские данные пациентов были формализованы в виде электронных таблиц. Продолжительностью жизни без прогрессирования считали период от начала терапии винфлунином до даты регистрации прогрессирования заболевания или смерти пациента от переходно-клеточного рака. Общую продолжительность жизни рассчитывали от начала терапии винфлунином до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Ответ на лечение оценивался лечащим врачом; при наличии измеряемых опухолевых очагов – по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1 [13]. Объективным ответом считали полный или частичный ответ, контролем над опухолью – полный, частичный ответы и стабилизацию заболевания в течение 3 мес и более. Нежелательным явлением считался любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие у участвующего в исследовании пациента после начала терапии винфлунином. Степень тяжести нежелательных явлений оценивалась согласно Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v. 4.0 [14].

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов с использованием коммерчески доступного блока статистических программ. Общую и беспрогрессивную выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста.

Результаты

На момент окончания сбора медицинских данных в июне 2017 г. 32 (94,1 %) пациента закончили терапию винфлунином, 2 (5,9 %) больных продолжали лечение. У 24 (70,5 %) пациентов зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса, 11 (32,4 %) больных умерли (10 (29,4 %) – от прогрессирования переходно-клеточного рака, 1 (2,9 %) –

Таблица 1. Характеристика больных распространенным переходноклеточным раком мочевыводящих путей, получающих винфлуинин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии (n = 34)

Table 1. Characteristics of advanced urothelial carcinoma patients (n = 34) received second-line vinflunine

Характеристика Characteristics	n	%
Пол: Gender:		
мужской male	27	79,4
женский female	7	20,6
Локализация первичной опухоли: Site of the primary tumor		
мочевой пузырь bladder	28	82,4
лоханка kidney pelvis	6	17,6
Радикальное удаление первичной опухоли Radical removal of the primary tumor	19	55,9
Предшествующая лучевая терапия Prior radiotherapy	15	44,1
Предшествующая химиотерапия: Prior chemotherapy:		
основанная на цисплатине cisplatin-based	26	76,4
основанная на карбоплатине carboplatin-based	4	11,8
паклитаксел paclitaxel	4	11,8
Количество опухолевых очагов: Number of tumor foci:		
солитарные solitary	7	20,6
множественные multiple	27	79,4

от других причин, с метастазами). Медиана продолжительности завершённой терапии винфлунином составила 2,9 (1–18) мес.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 33 (97,1 %) пациентов, достигли III степени тяжести у 12 (35,3 %) больных и в большинстве случаев хорошо поддавались коррекции. Единственным осложнением IV степени тяжести являлась анемия (1 (2,9 %)). Смертей, обусловленных нежелательными явлениями на фоне терапии винфлунином, не было.

Наиболее распространенными видами токсичности являлись общая (70,6 %), гематологическая (58,8 %) и гастроинтестинальная (41,1 %). Проявления общей токсичности включали астению (24 (70,6 %)), миалгию (6 (17,6 %)), снижение массы тела (5 (14,7 %)) и отеки (5 (14,7 %)). Гематологическая токсичность была представлена анемией (20 (58,8 %)), нейтропенией (13 (38,2 %)) и тромбоцитопенией (8 (23,5 %)).

Число локализаций опухолевых очагов: Number of sites of tumor foci:		
1	13	38,2
>1	21	61,8
Локализация опухолевых очагов: Site of tumor foci:		
кости bones	16	47,1
тазовые лимфатические узлы pelvic lymph nodes	15	44,1
легкие lungs	11	32,4
забрюшинные лимфатические узлы retroperitoneal lymph nodes	7	20,6
печень liver	6	17,7
местный рецидив local recurrence	4	11,8
мягкие ткани soft tissues	2	5,9
медиастинальные лимфатические узлы mediastinal lymph nodes	2	5,9
паховые лимфатические узлы inguinal lymph nodes	1	2,9
ECOG:		
0	2	5,9
1	21	61,7
2	9	26,5
3	2	5,9
Анемия Anemia	20	58,8
Число факторов риска по шкале J. Bellmunt [11]: Number of Bellmunt risk factors [11]:		
0	2	5,9
1	6	17,6
2	18	52,9
3	8	23,5

Фебрильная нейтропения развилась у 2 (5,9 %) пациентов. Основными нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта были тошнота (14 (41,1 %)) и запоры (14 (41,1 %)), отмечен 1 (2,9 %) случай стоматита. В 2 (5,9 %) случаях зарегистрирована крапивница после введения винфлунина. У 1 (2,9 %) пациента развилась пневмония на фоне нейтропении II степени. В 1 (2,9 %) наблюдении бурный распад опухоли на фоне терапии винфлунином сопровождался гипертермией. У 3 (8,8 %) пациентов зарегистрированы нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, которые могли быть связаны с терапией винфлунином (артериальная гипертензия (2 (5,9 %)), снижение фракции выброса левого желудочка (1 (2,9 %))) (табл. 2).

Редукция дозы препарата потребовалась в 2 (8,0 %) случаях, отмена лечения произведена 1 (4,0 %) больному из-за анемии IV степени тяжести.

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

Table 2. Therapy-related adverse events in advanced urothelial carcinoma patients (n = 34) received second-line vinflunine

Вид токсичности Type of toxicity	Нежелательное явление Adverse event	Всего, n (%) Total, n (%)	I–II степени, n (%) Grade I–II, n (%)	III степени, n (%) Grade III, n (%)
Гематологическая Hematologic	Анемия Anemia	20 (58,8)	16 (47,0)	4 (11,8) ***
	Нейтропения Neutropenia	13 (38,2)	4 (11,8)	9 (26,4)
	Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	2 (5,9)	–	2 (5,9)
	Тромбоцитопения Thrombocytopenia	8 (23,5)	8 (23,5)	0 (0)
Лабораторная Laboratory	Повышение уровня панкреатической амилазы Elevated pancreatic amylase level	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0)
Общая Overall	Астения Asthenia	24 (70,6)	24 (70,6)	0 (0)
	Миалгия Myalgia	6 (17,6)	6 (17,6)	0 (0)
	Отеки Edemas	5 (14,7)	5 (14,7)	0 (0)
	Снижение массы тела Weight loss	5 (14,7)	5 (14,7)	0 (0)
Иммунная Immune	Аллергическая реакция Allergic reaction	2 (5,9)	2 (5,9)	0 (0)
	Инфекция Infection	1 (2,9)	0 (0)	1 (2,9)
	Лихорадка* Fever*	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0)
Сердечно-сосудистая Cardiovascular	Артериальная гипертензия Hypertension	2 (5,9)	0 (0)	2 (5,9)
	Левожелудочковая недостаточность** Left ventricular failure**	1 (2,9)	0 (0)	1 (2,9)
Гастроинтестинальная Gastrointestinal	Запор Constipation	14 (41,1)	13 (38,2)	1 (2,9)
	Тошнота Nausea	14 (41,1)	13 (38,2)	1 (2,9)
	Стоматит Stomatitis	1 (2,9)	0 (0)	1 (2,9)

*Связана с распадом опухоли. **Снижение фракции выброса до 50 %. ***У 1 больного IV степени тяжести.

*Related to tumor lysis. **A decrease in ejection fraction to 50 %. ***One patient with Grade IV.

Наилучший ответ на лечение расценен как полный у 1 (2,9 %), частичный – у 5 (14,7 %), стабилизация – у 19 (55,9 %), прогрессирование – у 9 (26,5 %) из 34 больных. Контроль за опухолью достигнут у 25 (73,5 %) пациентов. Из 29 больных с измеряемыми очагами полный ответ зарегистрирован в 1 (3,5 %),

частичный – в 5 (17,2 %), стабилизация – в 16 (55,2 %), прогрессирование – в 7 (24,1 %) случаях. Длительность полного ответа составила 9 мес, медиана длительности частичного ответа – 8,0 (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,5–13,0) мес, медиана длительности стабилизации – 3,5 (95 % ДИ 0,7–12,8) мес, медиана

времени контроля над болезнью – 5,0 (95 % ДИ 0,7–13,5) мес.

Медиана беспрогрессивной (рис. 1) и общей (рис. 2) выживаемости всех 34 больных составила 3,9 (95 % ДИ 3,5–4,3) и 6,4 (95 % ДИ 0,1–17,0) мес соответственно. При однофакторном анализе отмечено значимое снижение медианы общей выживаемости по мере ухудшения исходного соматического статуса (ECOG 0 – 1 – не достигнута, ECOG 2 – 5,3 мес, ECOG 3 – 1,7 мес; $p < 0,0001$) (рис. 3), а также при использовании низкой стартовой дозы винфлунина (стартовая доза 280 или 320 мг/м² – 17,3 мес, 250 мг/м² – 6,0 мес; $p = 0,019$) (рис. 4). Кроме того, обращает на себя внимание недостоверное снижение общей выживаемости у пациентов с неудаленной первичной опухолью (с 17,3 до 6,4 мес; $p = 0,733$). Мы не выявили влияния на общую выживаемость локализации первичной опухоли, числа и локализации метастазов, применения цисплатина в 1-й линии терапии, анемии до начала терапии винфлунином, а также группы прогноза по J. Bellmunt (табл. 3).

Обсуждение

Повторный анализ результатов применения винфлунина во 2-й линии терапии распространенного уротелиального рака после дополнительного набора пациентов в российское наблюдательное исследование подтвердил полученные ранее данные,

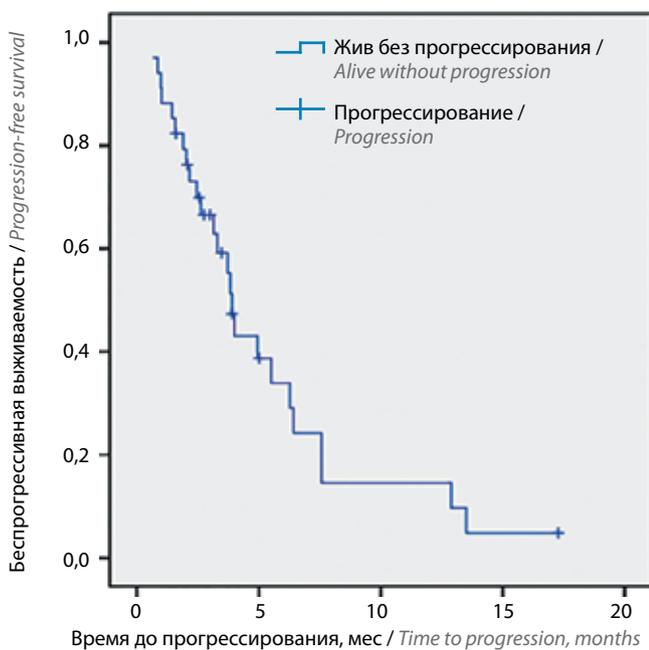


Рис. 1. Беспрогрессивная выживаемость больных распространенным переходно-клеточным раком мочевыводящих путей, получающих винфлунин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии

Fig. 1. Progression-free survival in advanced urothelial carcinoma patients received vinflunine as second-line chemotherapy

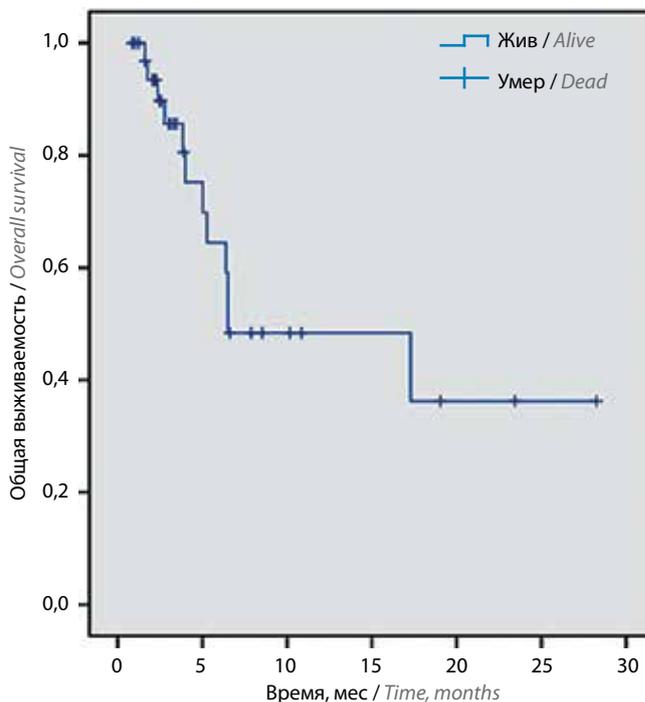


Рис. 2. Общая выживаемость больных распространенным переходно-клеточным раком мочевыводящих путей, получающих винфлунин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии

Fig. 2. Overall survival in advanced urothelial carcinoma patients received vinflunine as second-line chemotherapy

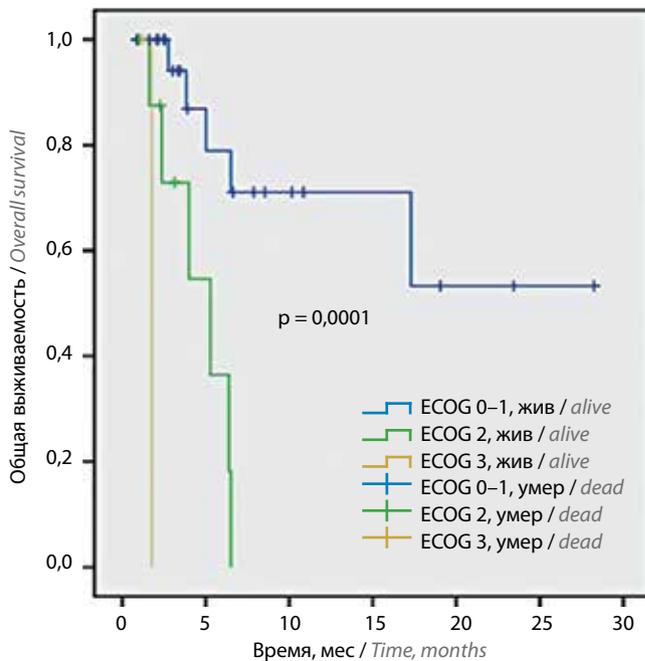


Рис. 3. Общая выживаемость больных распространенным переходно-клеточным раком мочевыводящих путей, получающих винфлунин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии в зависимости от соматического статуса ECOG

Fig. 3. Overall survival in advanced urothelial carcinoma patients received vinflunine as second-line chemotherapy according to ECOG performance status

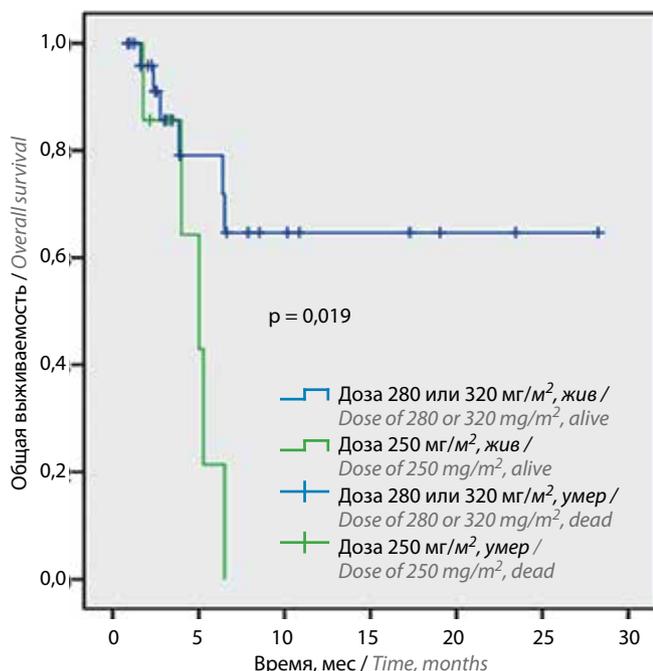


Рис. 4. Общая выживаемость больных распространенным переходноклеточным раком мочевыводящих путей, получающих винфлуинин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии в зависимости от стартовой дозы препарата

Fig. 4. Overall survival in advanced urothelial carcinoma patients received vinflunine as second-line chemotherapy according to vinflunine initial dosage

свидетельствующие об эффективности и безопасности данного препарата.

Пациенты, включенные в нашу серию наблюдений, невыгодно отличались от больных, отобранных для III фазы клинических исследований винфлунина: в 44,1 % случаев лечению предшествовало более 1 линии химиотерапии, в 32,4 % наблюдений соматический статус соответствовал ECOG 2–3. Тем не менее медиана количества циклов терапии у наших больных была несколько выше, чем в регистрационном исследовании (4 и 3 соответственно) [11], что, на наш взгляд, косвенно свидетельствует о хорошей переносимости препарата. Более того, 17,6 и 64,8 % пациентов получали винфлуинин в стартовой дозе 320 и 280 мг/м² соответственно, т. е. дозовый режим практически соответствовал опубликованным данным работы J. Bellmunt (2009) [11].

Частота объективных ответов в нашей серии составила 17,6 %, контроль за опухолью достигнут у 73,5 % больных. После дополнительного набора пациентов эти показатели по-прежнему не уступают результатам исследования III фазы (16 и 41 % соответственно) [11] и сходны с данными других ретроспективных исследований (22,0–24,4 и 65,7 % соответственно) [15–17].

Частота и структура нежелательных явлений после включения новых больных не претерпели принципиаль-

ных изменений. Профиль токсичности винфлунина, отмеченный в нашей работе, соответствовал регистрационным данным. Несмотря на высокую частоту (97,1 %) всех нежелательных явлений, надо подчеркнуть, что большинство из них имели I–II степени тяжести и хорошо контролировались. Редукция дозы и отмена винфлунина из-за токсичности потребовались только 2 и 1 пациенту из нашей серии соответственно.

Частота гематологической токсичности осталась низкой. Доля нейтропении III–IV степени тяжести была ниже, чем в рандомизированном исследовании (26,4 и 50,0 % соответственно) и больше перекликалась с данными других ретроспективных серий (1,3–17,2 %) [15, 17, 20]. Фебрильная нейтропения развилась только у 2 (5,9 %) наших пациентов, в то время как частота этого нежелательного явления в работе J. Bellmunt (2009) достигла 6,0 % [11]. Частота гастроинтестинальной токсичности в нашей серии также оказалась низкой: запоры и рвота III степени тяжести были отмечены у 2,9 % пациентов каждое. Не исключено, что это связано с профилактикой данных нежелательных явлений в широкой практике. Переносимость винфлунина со стороны органов пищеварения в нашей работе оказалась несколько лучше, чем в регистрационном исследовании [11] и соответствует результатам других ретроспективных серий [15, 17, 18]. Подобные различия данных регистрационного и наблюдательных исследований могут свидетельствовать о накоплении опыта и оптимизации профилактики и коррекции нежелательных явлений, развивающихся на фоне терапии винфлунином.

После дополнительного набора пациентов в наблюдательное исследование медиана беспрогрессивной и общей выживаемости наших больных практически не изменились по сравнению с ранее опубликованными результатами (3,9 и 3,7 мес соответственно; 6,4 и 6,5 мес соответственно) [12]. Эти данные по-прежнему соответствуют результатам регистрационного исследования (3,0 и 6,5 мес соответственно) [11] и других ретроспективных серий наблюдений (3,9–4,9 и 7,0–10,0 мес) [15–20].

По данным регистрационного исследования, наличие висцеральных метастазов, низкий соматический статус (ECOG >0) и анемия (уровень гемоглобина <10 г/л) являются факторами неблагоприятного прогноза общей выживаемости больных цисплатинрезистентным переходноклеточным раком мочевыводящих путей [11]. Небольшие размеры нашей выборки по-прежнему не позволяют нам валидировать данную модель. Однако даже в этой небольшой серии наблюдений нам удалось подтвердить значимое влияние соматического статуса на общую выживаемость, что подчеркивает необходимость своевременного начала 2-й линии терапии. Аналогичные данные получены D. Castellano и соавт. (2014) [15].

Таблица 3. Выживаемость больных распространенным переходноклеточным раком мочевыводящих путей, получающих винфлуинин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии, мес

Table 3. Survival of advanced urothelial carcinoma patients received vinflunine as second-line chemotherapy (months)

Группа Group	Медиана выживаемости (95 % доверитель- ный интервал) Median survival (95 % confidence interval)	<i>P</i>
Все больные, беспродвижная All patients, progression-free	3,9 (3,5–4,3)	–
Все больные, общая All patients, overall	6,4 (0,0–17,0)	–
Подгруппы больных, общая Patient subgroups, overall		
Локализация первичной опухоли: Site of primary tumor:		
мочевой пузырь bladder	6,4 (6,3–6,7)	0,275
почечная лоханка pelvis	Не достигнута Not achieved	
Наличие первичной опухоли: Presence of primary tumor:		
полностью удалена completely removed	17,3 (0,0–4,2)	0,733
нет not	6,4 (4,6–8,3)	
Предшествующая химио- терапия: Prior chemotherapy:		
основанная на цисплатине cisplatin-based	6,4 (0,0–16,9)	0,814
не основанная на цисплатине non-cisplatin-based	5,2 (1,5–9,0)	

Также мы отметили достоверное снижение медианы общей выживаемости при использовании стартовой дозы винфлунина 250 мг/м² по сравнению с дозами 280 и 350 мг/м² (6,0 и 17,3 мес соответственно; *p* = 0,019). Сходные результаты получены М. Retz и соавт. (2015), выявившими значимое преимущество общей выживаемости при увеличении стартовой дозы препарата, однако в работе этих авторов пограничной была доза 280 мг/м² (медиана 10,4 и 4,5 мес соответственно; *p* = 0,016) [18].

Даже после увеличения числа больных, включенных в исследование, мы не получили подтверждение прогностической значимости локализации и удаления первичной опухоли.

Число опухолевых очагов: Number of tumor foci:		
солитарные solitary	3,8 (0,6–6,9)	0,772
множественные multiple	6,4 (0,0–15,7)	
Число локализаций опухолевых очагов: Number of sites of tumor foci:		
1	Не достигнута Not achieved	0,532
>1	6,4 (4,5–8,5)	
Локализация метастазов: Site of metastases:		
кости, лимфатические узлы bones, lymph nodes	17,3 (4,8–29,7)	0,832
висцеральные visceral	6,3 (3,9–8,8)	
ECOG:		
0–1	Не достигнута Not achieved	<0,0001
2	5,3 (2,1–8,4)	
3	1,7 (0,0–1,8)	
Анемия: Anemia		
Нет No	17,2 (5,2–29,3)	0,934
Да Yes	6,5 (4,6–8,4)	
Число факторов риска по шкале J. Bellmunt [11]: Number of Bellmunt risk factors [11]:		
0	Не достигнута Not achieved	0,989
1	6,5 (3,5–9,5)	
2	17,3 (7,0–14,9)	
3	6,3 (3,1–19,1)	
Стартовая доза винфлунина: Initial vinflunine dosage:		
320 или 280 мг/м ² 320 or 280 mg/m ²	17,3 (12,2–23,8)	0,019
250 мг/м ² 250 mg/m ²	6,0 (2,9–7,1)	

Основными недостатками нашей работы являются: ретроспективный набор пациентов, малая выборка, отсутствие контрольной группы и рутинная локальная оценка эффекта и токсичности. Тем не менее большая доля больных с висцеральными метастазами и низким соматическим статусом, получавших интенсивное предшествующее лечение, в том числе комбинированное, отражает истинную структуру общей популяции пациентов с распространенным переходноклеточным раком мочевыводящих путей. Результаты, полученные после увеличения выборки исследования, соответствуют ранее опубликованным нами данным [12] и сходны с результатами других ретроспективных серий [15–17]. Это подтверждает воспроизводимость

полученных в регистрационном исследовании показателей эффективности и безопасности винфлунина в широкой практике.

Заключение

Данное наблюдательное исследование подтвердило эффективность винфлунина у неоперабельных больных

распространенным уротелиальным раком, резистентным к цисплатину, и продемонстрировало удовлетворительный профиль безопасности препарата. Клинические преимущества винфлунина лучше всего реализуются у пациентов с хорошим и удовлетворительным соматическим статусом при использовании стартовой дозы 280–350 мг/м².

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bellmunt J., Albiol S. New chemotherapy combinations for advanced bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2011;11:517–22. PMID: 11493774.
- Sternberg C.N., Yagoda A., Scher H.I. et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64(12):2448–58.
- Yafi F.A., North S., Kassouf W. First- and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Curr Oncol* 2011;18 (1):25–34. PMID: 21331269.
- Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.757. PMID: 16034041.
- Boutan-Laroze A., Mahjoubi M., Droz J.P. et al. M–VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced carcinoma of the bladder. The French Federation of Cancer Centers experience. *Eur J Cancer* 1991;27:1690–4. PMID: 1782084.
- Igawa M., Ohkuchi T., Ueki T. et al. Usefulness and limitations of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for the treatment of advanced urothelial cancer. *J Urol* 1990;144(3):662–5. PMID: 2388322.
- Clark P.E., Agarwal N., Biagioli M.C. Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(4):446–75.
- Sonpavde G., Sternberg C.N., Rosenberg J.E. et al. Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium. *Lancet Oncol* 2010;11(9):861–70. DOI: 10.1016/S1470–2045(10) 70086–3. PMID: 20537950.
- McCaffrey J. A., Hilton S., Mazumdar M. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15(5):1853–7. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.5.1853. PMID: 9164195.
- 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 singlearm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387 (10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140–6736(16) 00561–4. PMID: 26952546.
- 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.
- Волкова М.И., Черняев В.А., Матвеев В.Б. и др. Эффективность и безопасность винфлунина во 2-й линии терапии у больных распространенным 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. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(3):74–81. (In Russ.)].
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;4 (2) 5:228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
- http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- Castellano D., Puente J., de Velasco G. 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.
- Hegele A., de Geeter P., Goebell P. et al. Vinflunine in routine practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma in Germany. *Eur J Cancer* 2013;49(Suppl 2):669.
- Medioni J., Guillot A., Spaeth D. et al. Historical data in real life from patients treated by vinflunine for an advanced or metastatic urothelial carcinoma: Results of the CURVE study. *Eur J Cancer* 2013; Suppl 2:646–7.
- 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.
- Serrate C., Pouessel D., Gauthier H. et al. Vinflunine for the treatment of metastatic transitional cell carcinoma: recent evidence from clinical trials and observational studies. *Clin Invest* 2014;4(4):305–1.
- Hussain S.A., Ansari J., Huddart R. et al. VICTOR: Vinflunine in advanced metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: A retrospective analysis of the use of vinflunine in multi-centre real life setting as second line chemotherapy through Free of Charge Programme for patients in the UK and Ireland. *Int J Oncol* 2017;50(3):768–72. DOI: 10.3892/ijco. 2017.3847. PMID: 28098864.

Статья поступила: 08.08.2017. Принята в печать: 25.08.2017.

Article received: 08.08.2017. Accepted for publication: 25.08.2017.