

№ 3 ОНКОУРОЛОГИЯ

2014

Таргетная терапия больных метастатическим раком почки: выбор препаратов для первой и второй линии терапии

Влияние органосохраняющих операций у больных раком почки на отдаленные результаты

Факторы прогноза у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии

Прогностическое значение времени до развития биохимического рецидива после радикальной простатэктомии

IX КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
СОСТОИТСЯ В МОСКВЕ 1–3 ОКТЯБРЯ 2014 г.
В ГОСТИНИЧНОМ КОМПЛЕКСЕ «КОСМОС»

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие
в IX Конгрессе
Российского общества онкоурологов 1–3 октября 2014 г.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

г. Москва, проспект Мира, 150, концертный зал гостиницы
«Космос»

ОРГАНИЗАТОР:

Российское общество онкоурологов

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

Агентство «АБВ-экспо»

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА:

Издательский дом «АБВ-пресс» (журнал «Онкоурология»,
специализированное издание для урологов «Урология сегодня»,
специализированное издание для онкологов «Онкология сегодня»)

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ:

Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе
против рака»

РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ:

Зарегистрироваться можно на сайте www.roou-congress.ru.

Предварительная бесплатная регистрация проводится
до 1 сентября 2014 г. включительно. После 1 сентября 2014 г.
регистрационный взнос для членов РООУ – 1500 рублей, для
специалистов, не являющихся членами РООУ, – 3000 рублей.
Олатить регистрационный взнос вы сможете в дни проведения
Конгресса.

Онлайн-регистрация на сайте продлится **до 21 сентября 2014 г.**
включительно.

Не забудьте взять с собой на конгресс ID-карту члена РООУ!

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ:

тел./факс: +7 (495) 988-8992,

моб.: +7 (962) 954-0119

info@abvexpo.ru, roou@roou.ru

Бронирование номеров в ГК «Космос»: +7 (495) 234-1206

www.roou-congress.ru

www.roou.ru

www.abvexpo.ru



РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК*
НАДЕЖНЫЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ
И МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ



НЕКСАВАР® в лечении метастатического почечно-клеточного рака (ПКР)

Новый подход . Эффективность. Надежность.

Опубликованы данные о долгосрочной¹
безопасности и эффективности

Первые данные применения у пациентов
преклонного возраста (старше 70 лет)²

Опубликованы данные исследования
III фазы TARGET^{3,4}

Одобен Европейским агентством
по лекарствам (EMA)⁵

Первый препарат для перорального
применения для лечения ПКР,
одобренный Управлением по
продуктам и лекарственным
средствам США (FDA)^{4,6}

НЕКСАВАР (NEXAVAR). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениб тозилат - 274 мг.
Показания: Метастатический почечно-клеточный рак. Печеночно-клеточный рак. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью: при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом.
Способ применения и дозы: Рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежуток между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды.
Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия. Побочное действие: - лимфопения, лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияние в головной мозг), повышение артериального давления, застойная сердечная недостаточность, «приливы» крови к лицу, охриплость, кожная сыпь, alopecia, ладонно-подошвенная эритема/дисестезия, эритема, кожный зуд, эксфолиативный дерматит, акне, сухость кожи, шелушение кожи, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, стоматит, сухость слизистой ротовой полости, дисфония, диспегия, диспепсия, анорексия, запор, периферическая сенсорная нейропатия, обратимый энцефалопатический синдром, депрессия, звон в ушах, артралгия, миалгия, астения, головокружение, гипотензия, гипотермия, увеличение уровня липазы и амилазы, транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях), астеня, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела. Регистрационный номер: ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 01.11. 2012 г.
Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, et al. Eur J Cancer. 2010;46(13):2432-2440.
2. Eisen T, Oudard S, Szczylak C, et al. J Natl Cancer Inst. 2008;100(20):1454-1463.
3. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. N Engl J Med. 2007;356(2):125-134.
4. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. J Clin Oncol. 2009;27(20):3312-3318.
5. Nexavar(sorafenib) product details. European Medicines Agency. http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/medicines/human/medicines/000690/human_med_000929.jsp. Accessed September 7, 2012.
6. Escudier B. Expert Rev Anticancer Ther. 2011;11(6):825-836.

ЗАО «БАЙЕР» 107113 Москва,
3-я Рыбинская ул., д. 18 стр. 2
Тел.: +7 (495) 231 12 00
Факс: +7 (495) 231 12 02
www.bayerpharma.ru

 **Нексавар®**
(сорафениб) таблетки



ОПТИМАЛЬНАЯ лечебно-диагностическая комбинация при резорбции костной ткани

РЕЗОСКАН

^{99m}Tc-золедроновая кислота

- Современная диагностика вторичных злокачественных новообразований скелета
- Раннее выявление литических, бластных, смешанных метастазов при остеосцинтиграфических исследованиях
- Оценка эффективности терапии пациентов с метастазами скелета в динамике

РЕЗОРБА

золедроновая кислота

- Препарат последнего поколения в терапии резорбции костной ткани
- Эффективная терапия костных метастазов солидных опухолей и множественной миеломы
- Подавление деструкции и активация костной регенерации



НОВЫЙ СТАНДАРТ
диагностики и терапии



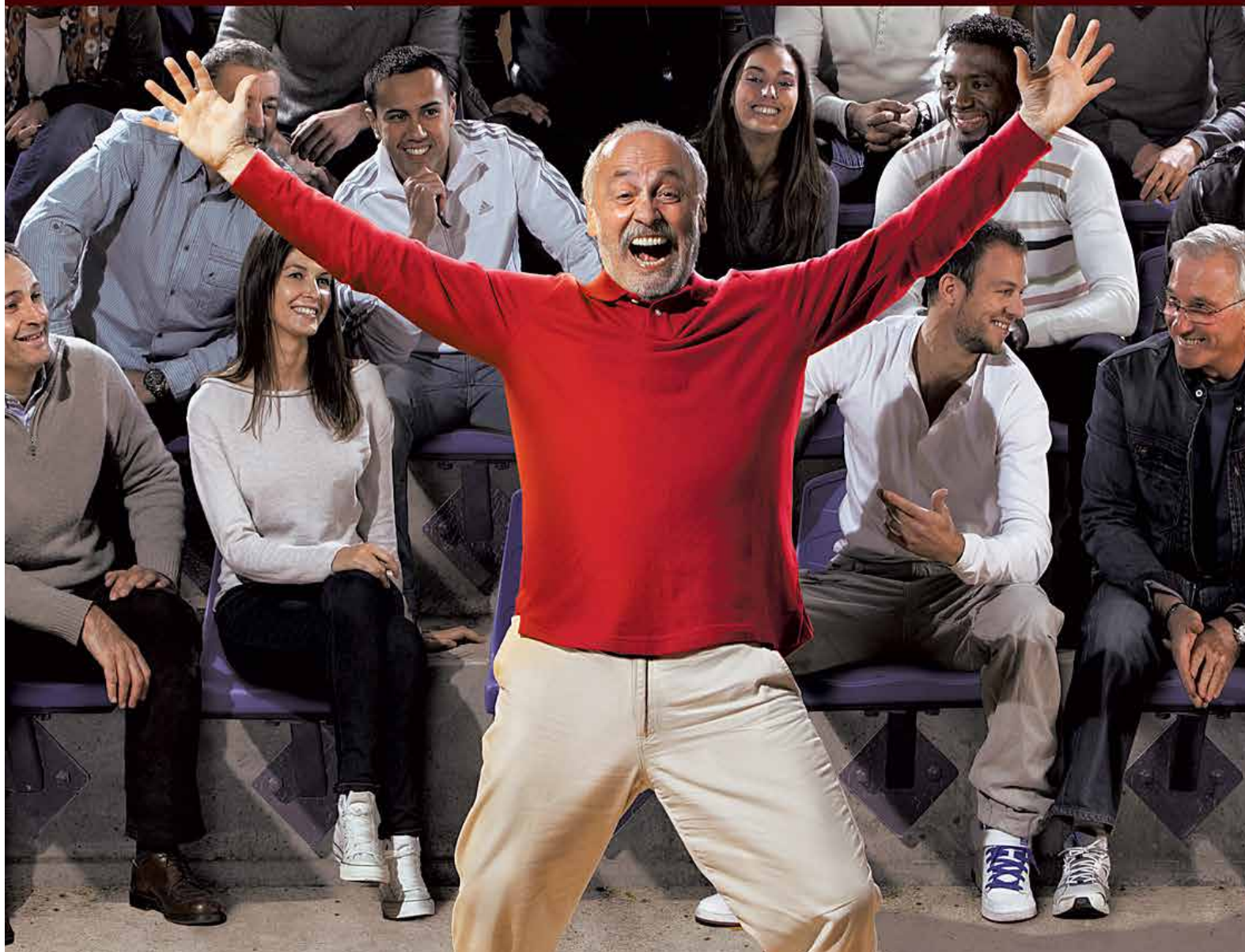
**Ф А Р М
С И Н Т Е З**

ЗАО «Фарм-Синтез»
115419, г. Москва, 2-й Рощинский пр., д. 8
Тел./факс: (495) 796-9433 / 796-9434
www.pharm-sintez.ru

Настоящая забота о Вашем будущем

СНОВА В ИГРЕ

ГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



ФИРМАГОН®

ВОССТАНОВИТЕ КОНТРОЛЬ С САМОГО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

- **КАСТРАЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНА** у **96%** пациентов к **3-МУ** дню лечения
- **УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ** без прогрессирования* **НА 34%**
- **УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ** без прогрессирования **НА 7 МЕСЯЦЕВ** у пациентов с исходным уровнем ПСА >20 нг/мл
- **СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА 56%** в сравнении с агонистами ЛГРГ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в анамнезе

* Определяется как разница рисков нарастания уровня ПСА или смерти для препаратов дегареликс и лейпролид.
Отношение рисков (ОР) 0,664, 95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,385 – 1,146;
P = 0,05 логарифмический ранг (в популяции назначенного лечения (ИТТ))
Tombal B и др. Eur Urol 2010; 57: 836-42

Россия, Москва, 115054,
Космодамианская наб., д. 52, стр. 4.
Тел.: +7 495 287 03 43
Факс: +7 495 287 03 42

FERRING
PHARMACEUTICALS

● Контролируй ангиогенез

● Сохрани и продли достигнутый результат

Подтверждено в 13 клинических исследованиях при 6 типах опухолей¹⁻¹⁴



2013-07-68, 12.2013

Показания к применению

Метастатический колоректальный рак: в комбинации с химиотерапией на основе производных фторпиримидина. Местно рецидивирующий или метастатический рак молочной железы: в качестве первой линии терапии в комбинации с паклитакселом. Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий непилоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого: в качестве первой линии терапии дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины. Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак: в качестве первой линии терапии в комбинации с интерфероном альфа-2а. Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации ВОЗ): в монотерапии или в комбинации с иринотеканом у больных при рецидиве глиобластомы или прогрессировании заболевания. Эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины: в качестве первой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом при распространенном (IIIB, IIIC и IV стадии по классификации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO)) эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины; в комбинации с карбоплатином и гемцитабином при рецидивирующем чувствительном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, ранее не получавших терапию бевацизумабом или другими ингибиторами VEGF.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к бевацизумабу или к любому другому компоненту препарата, препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или приближенным к человеческим антителам. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст до 18 лет, почечная и печеночная недостаточность (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью

При артериальной тромбоэмболии в анамнезе; возрасте старше 65 лет; врожденном геморрагическом диатезе и приобретенной коагулопатии; при приеме полных доз антикоагулянтов для лечения тромбоэмболии до инициации терапии препаратом Авастин®; клинически значимом сердечно-сосудистом заболевании (ишемическая болезнь сердца или застойная сердечная недостаточность в анамнезе); артериальной гипертензии; венозной тромбоэмболии; за-

живлении ран; кровотечениях/кровохарканье; желудочно-кишечной перфорации в анамнезе; синдроме задней обратимой лейкоэнцефалопатии; нейтропении; протеинурии.

Побочное действие

Наиболее серьезные побочные действия: перфорации желудочно-кишечного тракта, кровоизлияния, включая легочные кровотечения/кровохарканье (чаще встречаются у пациентов с немелкоклеточным раком легкого), артериальная тромбоэмболия. У пациентов, получавших Авастин®, наиболее часто наблюдались: повышение артериального давления, слабость или астения, диарея и боль в животе. Повышение артериального давления и развитие протеинурии, вероятно, имеет дозозависимый характер. Следующие нежелательные реакции возникали у ≥10% пациентов: со стороны системы кровообращения: фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. со стороны нервной системы: периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, головная боль, дизартрия. со стороны органа зрения: нарушение зрения, повышенное слезотечение. со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления. со стороны органов дыхания: одышка, носовое кровотечение, ринит. со стороны желудочно-кишечного тракта: анорексия, диарея, тошнота, рвота, запор, стоматит, ректальное кровотечение. со стороны репродуктивной системы: недостаточность функции яичников (аменорея продолжительностью 3 мес. и более (концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ≥30 МЕ/мл при отрицательном тесте на беременность с определением бета хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ) в сыворотке). со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: эксфолиативный дерматит, сухость кожи, изменение цвета кожи. со стороны костно-мышечной системы: артралгия. со стороны мочевыделительной системы: протеинурия. Местные реакции: боли, в том числе в месте введения препарата. Прочие: астения, повышенная усталость, пирексия, воспаление слизистых оболочек различной локализации. Нарушения со стороны лабораторных показателей: гипергликемия, гипокалиемия, гипонатриемия, увеличение протромбинового времени, увеличение международного нормализованного отношения (МНО).

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению. РУ АС-000533

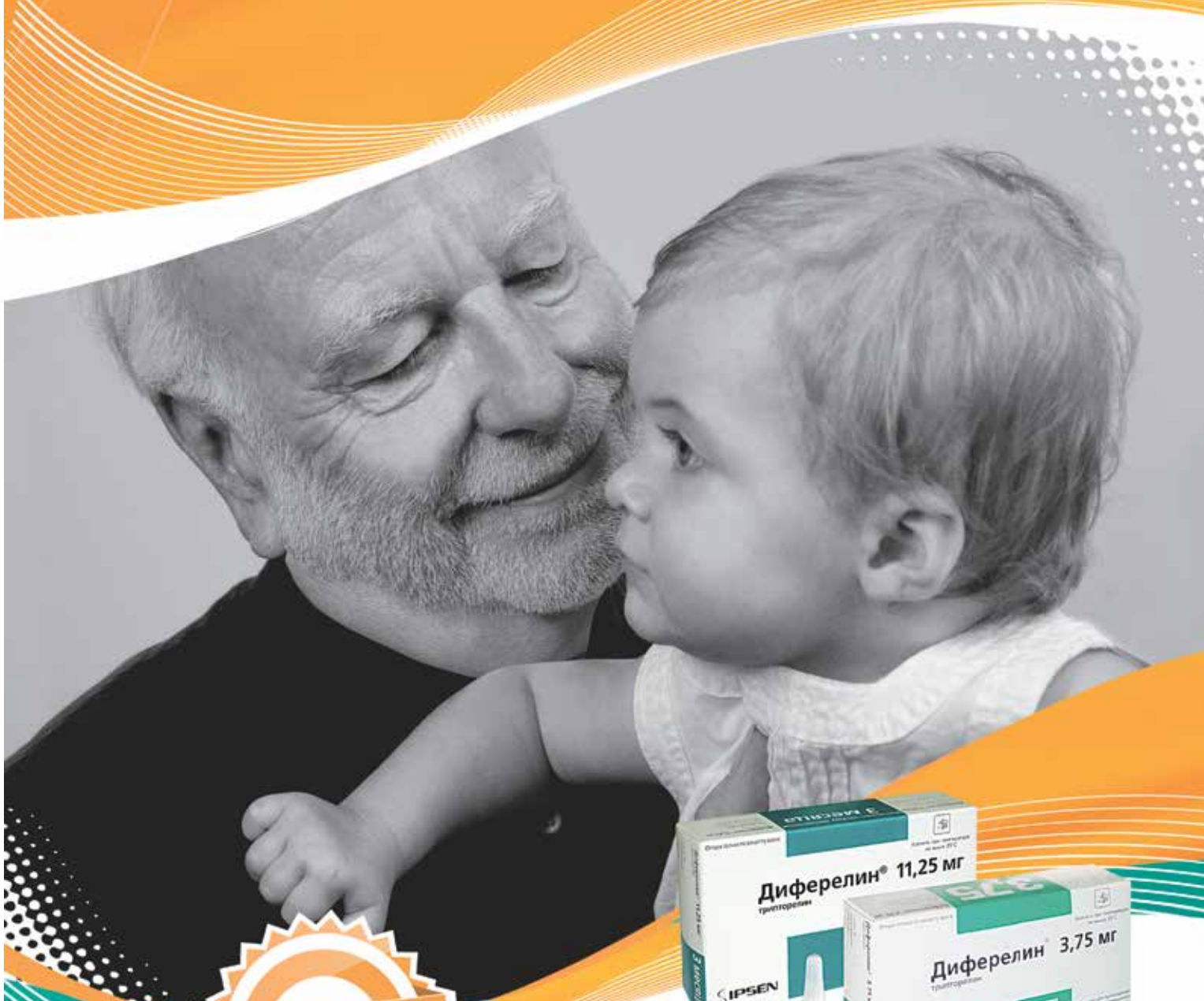
1. Hurwitz H et al. N Engl J Med. 2004; 2. Giantonio B et al. J Clin Oncol. 2007; 3. Saltz L et al. J Clin Oncol. 2008; 4. Bennouna J et al. Lancet Oncol. 2013; 5. Sandler A et al. N Engl J Med. 2006; 6. Reck M et al. J Clin Oncol. 2009; 7. Miller K et al. N Engl J Med. 2007; 8. Burger R et al. N Engl J Med. 2011; 9. Perren T et al. N Engl J Med. 2011; 10. Aghajanian C et al. J Clin Oncol. 2012; 11. Escudier B et al. Lancet. 2007; 12. Melichar B et al. Ann Oncol 2013; 13. Friedman HS et al. J Clin Oncol 2009; 14. Инструкция по медицинскому применению препарата Авастин® РУ №АС-000533.



АВАСТИН®
бевацизумаб

ЗАО "Рош-Москва"
Официальный дистрибьютор
"Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Швейцария)
Россия, 107031, Москва,
Трубная площадь, д.2
Бизнес-центр "Неглинная Плаза"
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru





**ЗАБОТА О МУЖЧИНАХ
с РПЖ**



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДИФЕРЕЛИН®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

Диферелин® 3,75 мг: П №011452/01 от 13.08.2010;
Диферелин® 11,25 мг: ЛСР-005557/08 от 17.07.2008.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Диферелин®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:

Трипторелин (Triptorelin)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг или 11,25 мг.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство, гонадотропин-рилизинг гормона аналог.

КОД АТХ: L02AE04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

Фармакодинамика:

Трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного гонадотропин-рилизинг гормона (высвобождающего гонадотропин). После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин подавляет секрецию гонадотропина и, соответственно, функцию яичек. Постоянное применение препарата снижает секрецию

тестостерона, концентрации которого могут достигать показателей, которые наблюдаются после хирургической кастрации.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Рак предстательной железы.
Рак предстательной железы с метастазами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к Диферелину® или другим аналогам гонадотропин-рилизинг гормона. Гормонезависимый рак предстательной железы, состояние после орхидэктомии. С осторожностью – при остеопорозе.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Препарат вводят только внутримышечно.

Рак предстательной железы:

Диферелин® вводится в дозе 3,75 мг каждые 4 недели или 11,25 мг каждые 3 месяца длительно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

— Аллергические реакции, такие как крапивница, сыпь, зуд и очень редко отек Квинке.
— Описаны несколько случаев тошноты, рвоты, увеличения массы

тела, артериальной гипертензии, повышенной эмоциональной лабильности, нарушения зрения, болей в месте инъекции и повышения температуры тела, ощущения «приливов».

— Длительное применение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона может привести к деминерализации костей и является возможным фактором риска развития остеопороза.

— У мужчин – снижение потенции, опухание и болезненность грудных желез. В начале лечения больные раком предстательной железы могут испытывать временное усиление болей в костях, пораженных метастазами (лечение симптоматическое). Отмечаются отдельные случаи непроходимости мочеточников и симптомов, связанных с компрессией метастазами спинного мозга (проходят через 1–2 недели). Также в этот период может наблюдаться временное повышение активности кислой фосфатазы в плазме крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

При температуре не выше +25° С в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ: Диферелин 3,75 мг - 2 года,

Диферелин 11,25 мг - 3 года.

Материал предназначен для специалистов. Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией. Диферелин® 11,25 мг не предназначен для лечения детей.

Информация по препарату предоставляется в соответствии с п. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов.

При возникновении вопросов обращайтесь в Московское представительство компании "Ипсен Фарма" 109147, г. Москва, ул. Таганская, 17/23, тел.: +7(8) 495 258 54 00, факс: +7 (8) 495 258 54 01.

Во внерабочие часы круглосуточный телефон для приема сообщений о нежелательных явлениях: 8 (916) 999 30 28



ООО «ИПСЕН»
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19
Тел.: +7 (495) 258 5400, Факс: +7 (495) 258 5401
E-mail: ipsen.moscow@ipsen.com



ПЕРВАЯ ДЕПО-ФОРМА В РОССИИ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ
1 РАЗ В 6 МЕСЯЦЕВ⁵

БОЛЕЕ 5 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ В ЕВРОПЕ⁶

Элигард позволяет снизить
уровень тестостерона
и поддерживать его на низком уровне¹⁻³



Ниже уровень — выше контроль

элигард
лейпрорелин

Для специалистов здравоохранения.
Пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции
по медицинскому применению перед назначением препарата.
Представительство компании
«Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды):
109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
Тел.: +7 495 737-07-55. Факс: +7 495 737-07-57

Список литературы:
1. Perez-Marrero R, et al. Clin Ther 2002;24:1902-14. 2. Chu FM, et al. J Urol
2002;168:1199-203. 3. Crawford ED, et al. J Urol 2006;175:533-6. 4. Heidenreich
A et al. EAU Guidelines on prostate cancer 2012. 5. Государственный реестр
лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>. 6. Medigene, QLT say
Eligard dosage wins EU approval. [http://www.reuters.com/article/2007/08/31/
idUSL3162463320070831](http://www.reuters.com/article/2007/08/31/idUSL3162463320070831). 7. Инструкция по применению лекарственного
препарата для медицинского применения Элигард. Регистрационный номер:
ЛСР-006156/09 от 29.07.2009.



ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов,
в которых публикуются основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени доктора и кандидата наук



ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

докт. мед. наук, проф.,
засл. деят. науки РФ **Б.П. Матвеев**

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

член-корр. РАМН, проф. **Ю.Г. Аляев**
докт. мед. наук, проф. **О.Б. Карякин**
член-корр. РАМН, проф. **О.Б. Лоран**
докт. мед. наук, проф. **И.Г. Русаков**

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

докт. мед. наук, проф. **Б.Я. Алексеев**

РЕДАКТОРЫ ОТ СТРАН СНГ

докт. мед. наук, проф.
А.С. Переверзев (Украина)
докт. мед. наук, проф.
О.Г. Суконко (Беларусь)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

докт. мед. наук **Б.В. Бухаркин** (Москва)
докт. мед. наук, проф. **Е.И. Велиев** (Москва)
докт. мед. наук, проф. **А.З. Винаров** (Москва)
докт. мед. наук, проф. **Р.Х. Галеев** (Казань)
докт. мед. наук, проф. **С.П. Даренков** (Москва)
докт. мед. наук, проф. **А.В. Зырянов** (Екатеринбург)
член-корр. РАМН, проф. **А.Д. Каприн** (Москва)
канд. мед. наук **П.А. Карлов** (С.-Петербург)
докт. мед. наук, проф. **М.И. Коган** (Ростов-на-Дону)
канд. мед. наук **В.О. Магер** (Екатеринбург)
докт. мед. наук, проф. **В.Б. Матвеев** (Москва)
докт. мед. наук, проф. **В.М. Моисеенко** (С.-Петербург)
докт. мед. наук, проф. **С.Б. Петров** (С.-Петербург)
канд. мед. наук **А.Н. Понукалин** (Саратов)
докт. мед. наук, проф. **С.А. Тюлядин** (Москва)
докт. мед. наук, проф. **К.М. Фигурин** (Москва)
канд. мед. наук **Ю.Н. Хризман** (Уфа)
докт. мед. наук, проф. **Л.В. Шаплыгин** (Москва)

EDITOR-IN-CHIEF

B.P. Matveev, MD, DMSci, Prof.,
Honored Scientist of the Russian Federation

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Yu.G. Alyaev, MD, Prof., RAMSci Corr. Mem.
O.B. Karyakin, MD, DMSci, Prof.
O.B. Loran, MD, Prof., RAMSci Corr. Mem.
I.G. Rusakov, MD, DMSci, Prof.

EXECUTIVE EDITOR

B.Ya. Alekseev, MD, DMSci, Prof.

EDITORS FROM CIS COUNTRIES

A.S. Pereverzev, MD, DMSci, Prof.
(Ukraine)
O.G. Sukonko, MD, DMSci, Prof.
(Belarus)

EDITORIAL BOARD

B.V. Bukharkin, MD, DMSci (Moscow)
E.I. Veliev, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
A.Z. Vinarov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
R.Kh. Galeev, MD, DMSci, Prof. (Kazan)
S.P. Darenkov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
A.V. Zyryanov, MD, DMSci, Prof. (Yekaterinburg)
A.D. Kaprin, MD, Prof., RAMSci Corr. Mem. (Moscow)
P.A. Karlov, MD, CMSci (Saint Petersburg)
M.I. Kogan, MD, DMSci, Prof. (Rostov-on-Don)
V.O. Mager, MD, CMSci (Yekaterinburg)
V.B. Matveev, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
V.M. Moiseenko, MD, DMSci, Prof. (Saint Petersburg)
S.B. Petrov, MD, DMSci, Prof. (Saint Petersburg)
A.N. Ponukalin, MD, CMSci (Saratov)
S.A. Tjulandin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
K.M. Figurin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
Yu.N. Khrisman, MD, CMSci (Ufa)
L.V. Shaplygin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 г.

Адрес редакции: 115478 Москва,
Каширское шоссе, д. 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
www.abvpress.ru
e-mail: abv@abvpress.ru

Статьи направлять по адресу: 115478
Москва, Каширское шоссе, д. 24,
проф. Б.П. Матвееву
e-mail: roou@roou.ru

Заведующая редакцией **А.Г. Шерай**
Редактор-координатор
к.м.н. **Б.Ш. Камолов**
Корректор **В.В. Калинин**

Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **Е.А. Прокофьева**

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
baza@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.А. Белова, +7 (916) 673-51-12,
anna.belova@abvpress.ru
Помощник руководителя проекта
Е.Л. Сухачева, +7 (916) 603-85-14,
suhacheva@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ПИ № ФС 77-36986 от 21 июля 2009 г.
При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкоурология»
обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением
редакции.

3 '14

ISSN 1726-9776
Онкоурология. 2014.
№ 3. 1—106
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2014
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Тверская Городская
Типография»

Тираж 4000 экз.

ЛЕКЦИЯ

Д.А. Носов, Е.А. Ворошилова, М.С. Саяпина

Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов	12
---	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

М.И. Волкова, И.Я. Скворцов, А.В. Климов, В.А. Черняев, М.И. Комаров, В.Б. Матвеев, М.В. Петерс

Влияние объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость у больных клинически локализованным раком почки	22
---	----

*М.И. Давыдов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, О.В. Жужгина,
С.В. Ломидзе, П.И. Феоктистов, И.В. Нехаев, А.В. Климов, С.А. Калинин*

Факторы прогноза непосредственных результатов тромбэктомии у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом	31
--	----

*С.В. Кострицкий, В.И. Широкопад, Д.В. Семенов, Д.А. Пташников, М.Ю. Щупак,
А.Н. Махсон, Г.М. Манихас, А.Ю. Шестаев, И.П. Костюк, П.А. Карлов, П.П. Митрофанов*

Хирургическое лечение больных с метастазами рака почки в позвоночник	40
--	----

Б.Я. Алексеев

Метастатический рак почки: выбор терапии первой линии	43
---	----

Рак мочевого пузыря

В.В. Пугачев, Н.А. Горбань, К.Н. Сафиуллин, О.Б. Карякин

Иммуногистохимическое исследование в оценке степени злокачественности немышечно-инвазивного папиллярного уротелиального рака мочевого пузыря	49
--	----

Б.К. Комяков, В.А. Очеленко, Е.С. Шпилея, Т.Х. Ал-Аттар

Одновременная кишечная пластика мочеточников и мочевого пузыря	54
--	----

Рак предстательной железы

Е.И. Велиев, Е.А. Соколов, О.Б. Лоран, С.Б. Петров, И.В. Лукьянов, А.В. Серегин, А.Б. Богданов

Время до развития биохимического рецидива после радикальной простатэктомии – значимый предиктор клинической прогрессии, отдаленного метастазирования и раковоспецифической смертности	59
---	----

А.В. Говоров, А.О. Васильев, Е.А. Прилепская, К.Б. Колонтарев, Д.Ю. Пушкарь

Сальважная робот-ассистированная радикальная простатэктомия после брахитерапии: наш опыт.	64
--	----

А.И. Неймарк, М.А. Тачалов, Б.А. Неймарк

Адьювантная гормональная терапия у пациентов, перенесших HIFU-терапию по поводу локализованного рака предстательной железы	69
--	----

А.В. Рудакова, Д.О. Мешков, С.В. Мишугин

Эффективность затрат на лечение абиратероном пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию доцетакселом	73
--	----

LECTURE

D.A. Nosov, E.A. Voroshilova, M.S. Sayapina

Current idea of an algorithm for drug treatment and optimal succession of using targeted drugs	12
--	----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

M.I. Volkova, I.Ya. Skvortsov, A.V. Klimov, V.A. Chernyaev,

M.I. Komarov, V.B. Matveev, M.V. Peters

Impact of surgical volume on functional results and cardiospecific survival rates in patients with clinically localized renal cancer	22
--	----

M.I. Davydov, V.B. Matveev, M.I. Volkova, O.V. Zhuzhginova,

S.V. Lomidze, P.I. Feoktistov, I.V. Nekhaev, A.V. Klimov, S.A. Kalinin

Predictors of the immediate results of thrombectomy in kidney cancer patients with venous tumor thrombosis	31
--	----

S.V. Kostitsky, V.I. Shirokorad, D.V. Semenov, D.A. Ptashnikov, M.Yu. Shchupak,

A.N. Makhson, G.M. Manikhas, A.Yu. Shestaev, I.P. Kostyuk, P.A. Karlov, P.P. Mitrofanov

Surgical treatment in patients with kidney cancer metastasizing to the spine	40
--	----

B.Ya. Alekseev

Metastatic kidney cancer: Choice of first-line therapy	43
--	----

Urinary bladder cancer

V.V. Pugachev, N.A. Gorban, K.N. Safiullin, O.B. Karyakin

Immunohistochemical study in the grading of non-muscle-invasive papillary urothelial carcinoma of the bladder	49
---	----

B.K. Komyakov, V.A. Ochelenko, E.S. Shpilenya, T.Kh. Al-Attar

Simultaneous ureteral and bladder intestinoplasty	54
---	----

Prostate cancer

E.I. Veliev, E.A. Sokolov, O.B. Loran, S.B. Petrov, I.V. Lukyanov, A.V. Seregin, A.B. Bogdanov

Time to biochemical recurrence after radical prostatectomy is an important predictor of clinical progression, distant metastases and cancer-specific death	59
--	----

A.V. Govorov, A.O. Vasilyev, E.A. Prilepskaya, K.B. Kolontaryov, D.Yu. Pushkar

Salvage robot-assisted radical prostatectomy after brachytherapy: Our experience	64
--	----

A.I. Neimark, M.A. Tachalov, B.A. Neimark

Adjuvant hormone therapy in patients undergoing high-intensity focused ultrasound therapy for locally advanced prostate cancer	69
--	----

A.V. Rudakova, D.O. Meshkov, S.V. Mishugin

Cost-effectiveness of abiraterone treatment in patients with castration-resistant prostate cancer who previously received docetaxel therapy	73
---	----

Рак яичка

*М.А. Рохоев, И.В. Нечушкина, Е.В. Михайлова,
О.А. Капкова, Д.Б. Хестанов, К.О. Хафизов*

Рабдомиосаркома яичка у детей: 19-летний опыт	78
---	----

ОБЗОР

Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский, К.М. Ньюшко, А.Д. Каприн

Акситиниб в последовательной таргетной терапии больных метастатическим раком почки	83
--	----

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

В.Р. Латыпов, Г.Ц. Дамбаев, О.С. Попов, В.Н. Латыпова

Случай лечения пациента с синхронным двусторонним почечно-клеточным раком и одновременным метастатическим поражением обоих надпочечников. Клиническое наблюдение	91
---	----

Е.И. Велиев, Е.Н. Голубцова, А.А. Томилов

Клинический случай: хирургическое лечение прогрессирующего рака предстательной железы	95
---	----

ЮБИЛЕИ	101
--------------	-----

Testicular Cancer

*M.A. Rokhovev, I.V. Nechushkina, E.V. Mikhaylova,
O.A. Kapkova, D.B. Khestanov, K.O. Khaphizov*

Testicular rabdomiosarkoma in children: 19 years of experience78

REVIEW

B.Ya. Alekseev, A.S. Kalpinsky, K.M. Nyushko, A.D. Kaprin

Axitinib in the successive targeted therapy of patients with metastatic kidney cancer83

CLINICAL NOTES

V.R. Latypov, G.Ts. Dambaev, O.S. Popov, V.N. Latypova

**A case of treatment in a patient with synchronous bilateral renal cell carcinoma
and simultaneous metastatic involvement of both adrenal glands: Clinical observation91**

E.I. Veliev, E.N. Golubtsova, A.A. Tomilov

Surgical treatment for progressive prostate cancer: A clinical case95

JUBILEE101

Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов

Д.А. Носов, Е.А. Ворошилова, М.С. Саяпина

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Мария Сергеевна Саяпина m.sayapina@rambler.ru

Использование таргетных и патогенетически обоснованных лекарственных подходов позволило значительно улучшить результаты терапии больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР). На сегодняшний день ингибиторы VEGF/VEGFR продолжают оставаться основным и наиболее эффективным методом лекарственного лечения больных мПКР, а выбор препарата для терапии первой линии строится с учетом следующих факторов: прогноз заболевания, общесоматическое состояние больного, понимание непосредственных целей терапии, предполагаемой токсичности и переносимости.

У большинства пациентов резистентность к ингибиторам VEGFR развивается в течение 6–11 мес от начала лечения. В основе развития резистентности могут лежать следующие механизмы: активация альтернативных проангиогенных сигнальных путей, активация независимых от ангиогенеза путей прогрессии, изменение фенотипа опухолевых клеток под влиянием микроокружения с формированием их устойчивости к таргетным препаратам, изменение фармакокинетических и фармакодинамических характеристик самого препарата в процессе терапии.

Для преодоления резистентности к VEGFR-ингибиторам существуют 2 возможные опции: а) переход на препарат с другим механизмом действия (ингибитор mTOR, эверолимус), б) переход на более селективный и мощный тирозинкиназный ингибитор (акситиниб), избирательно воздействующий и подавляющий активность тех же мишеней — VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) 1–3. По-прежнему недостаточно убедительных данных, свидетельствующих об однозначном преимуществе той или иной последовательности таргетных препаратов: ингибитор VEGFR — ингибитор VEGFR или ингибитор VEGFR — ингибитор mTOR.

При отсутствии надежных биомаркеров для выбора и последовательного использования таргетных препаратов целесообразно учитывать следующие факторы: эффективность и продолжительность терапии ингибиторами VEGFR в первой линии, переносимость и риск развития кумулятивной токсичности, сопутствующие заболевания и общесоматический статус пациента. К сожалению, больные, исходно рефрактерные к ингибиторам VEGFR, остаются резистентными к другим видам доступной терапии. Также необходимо помнить, что у пациентов, получавших 2 и более линий терапии таргетными препаратами в различной последовательности в отдельных случаях возможно повторное успешное использование VEGFR-ингибиторов.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы VEGFR, ингибиторы mTOR, механизмы резистентности, последовательность терапии

Current idea of an algorithm for drug treatment and optimal succession of using targeted drugs

D.A. Nosov, E.A. Voroshilova, M.S. Sayapina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The application of targeted and pathogenetically sound medicational approaches could considerably improve the results of therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma (mRCC). To date, VEGF/VEGFR inhibitors continue to remain a basic and most effective drug treatment in patients with mRCC and the choice of a drug for first-line therapy is based on the following factors: disease prognosis, a patient's general somatic state, and the understanding of immediate therapy goals, anticipated toxicity and tolerability.

Most patients develop resistance to VEGFR inhibitors within 6–11 months after treatment initiation. The basis for resistance development may be the following mechanisms: activation of alternative proangiogenic signaling pathways, that of angiogenesis-independent progression pathways, a microenvironment-induced phenotypic change of tumor cells to form their resistance to targeted drugs, and pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the drug itself during therapy.

To overcome resistance to VEGFR inhibitors, there are 2 possible options: 1) switching to a drug having another mechanism of action (the mTOR inhibitor everolimus); 2) that to a more selective and potent tyrosine kinase inhibitor (axitinib) that selectively affects and suppresses the activity of the same targets — VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) 1–3. As before, there is scanty convincing evidence for unique benefits in a particular succession of targeted drugs: a VEGFR inhibitor — a VEGFR inhibitor or a VEGFR inhibitor — an mTOR inhibitor.

In a number of cases, the succession of prescribing of targeted drugs may be practically determined by clinical criteria, specifically by the possibility of controlling toxic complications that may be typical for VEGFR inhibitors and may accumulate in case of their successive use. It must be also remembered that VEGFR inhibitors may be successfully reused in patients who have received second- or more line therapy with targeted drugs in different succession.

Key words: renal-cell carcinoma, targeted therapy, VEGFR inhibitors, mTOR inhibitors, mechanisms of resistance, succession of therapy

Введение

По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет в нашей стране почечно-клеточный рак (ПКР) устойчиво занимает одно из ведущих мест. В России в 2009 г. выявлено 18 328 больных со злокачественными новообразованиями почки. Приблизительно 50 % заболевших погибает от генерализации процесса в различные сроки после диагностирования болезни [1, 2].

ПКР — гетерогенное заболевание, представленное несколькими основными гистологическими вариантами: светлоклеточный (до 80 % всех случаев), папиллярный (I и II типа) (10–15 %), хромофобный рак (4–6 %) и рак из собирательных трубочек (< 1 %), каждому из которых свойственны определенные молекулярно-генетические нарушения. Существует также ряд наследственных синдромов, при наличии которых можно говорить о высоком риске развития ПКР: синдром von Hippel — Lindau (VHL), синдром Birt—Hogg—Dube (BHD) и др. [3].

Предполагается, что основным «драйверным» механизмом в развитии светлоклеточных форм ПКР является инактивация гена VHL (делеция, гиперметилирование или миссенс-мутация), которая приводит к потере функции одноименного белка-супрессора (pVHL), что отмечается почти в 100 % случаев наследственного и более чем в 75 % спорадического светлоклеточного рака почки. В нормальных условиях pVHL обеспечивает внутриклеточную регуляцию уровня транскрипционного фактора HIF (фактора, индуцируемого гипоксией), связываясь с ним и вызывая его протеосомную деградацию. Недостаточность VHL-протеина сопровождается внутриклеточной аккумуляцией HIF с последующей активацией ряда генов, вовлеченных в адаптацию к гипоксии и регулирующих процессы ангиогенеза (VEGF, PDGF, TGF- α , EPO). Другим механизмом, ответственным за внутриклеточную регуляцию уровня HIF-1 α , а также процессы пролиферации и апоптоза, является PI3K/Akt/mTOR-сигнальный путь, регуляция которого нарушена в большинстве опухолевых клеток.

До 2005 г. единственным стандартом лекарственного лечения больных метастатическим ПКР (мПКР) являлись различные неспецифические методы иммунотерапевтического воздействия с включением интерферона альфа (ИФН- α) и/или интерлейкина-2 (ИЛ-2), демонстрирующие невысокую общую эффективность [4–6]. По мере развития представления о молекулярных нарушениях при светлоклеточном ПКР в клиническую практику вошли новые таргетные препараты, направленные на подавление активности патологически активированных клеточных сигнальных путей [7, 8]. В настоящее время для клинического использования, помимо иммунотерапии (ИФН- α , ИЛ-2), одобрены 7 таргетных препаратов:

- ингибиторы рецепторов к VEGF (VEGFR): сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб;
- анти-VEGF-моноклональные антитела: бевацизумаб (в комбинации с ИФН);
- ингибиторы mTOR: эверолимус и темсиролимус.

Использование таргетных и патогенетически обоснованных лекарственных подходов позволило значительно улучшить результаты терапии больных мПКР. В среднем время до прогрессирования и медиана общей продолжительности жизни больных мПКР выросли с 7 до 12 мес и с 12 до 24 мес соответственно [9]. В результате таргетная терапия практически вытеснила из клинической практики иммунотерапию, оставив возможность использования ИФН- α лишь в хорошо отобранной группе больных мПКР с благоприятными прогностическими характеристиками при отсутствии у них симптомов болезни и минимальной распространенностью опухолевого процесса [10, 11].

Как известно, популяция больных мПКР гетерогенна по своим прогностическим характеристикам. Существует несколько прогностических моделей, которые позволяют стратифицировать больных мПКР в группы благоприятного, промежуточного и плохого прогноза. До внедрения таргетных препаратов в клиническую практику и в период активного использования иммунотерапевтических подходов основной прогностической моделью являлась модель MSKCC [12]. В настоящее время в отношении пациентов, которым проводится анти-VEGF/VEGFR-терапия, все чаще используется модель, предложенная D.Y. Heng и соавт. в 2010 г. (Database Consortium Model) [9, 13]. В данной модели были выделены 6 независимых неблагоприятных факторов прогноза, которые ассоциировались с низкой продолжительностью жизни больных, получавших таргетную терапию (табл. 1):

- уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы (НГН);
- уровень скорректированного кальция крови выше верхней границы нормы (ВГН);

Таблица 1. Прогностическая модель и показатели выживаемости у пациентов с диссеминированным раком почки, получавших таргетную терапию (D.Y. Heng et al.) [9, 13]

Прогноз и факторы риска	Медиана продолжительности жизни, мес	2-летняя выживаемость, %
Благоприятный (нет факторов риска)	43,3	75
Умеренный (1 или 2 фактора)	22,5	53
Плохой (3 и более факторов)	7,8	7

- общее состояние больного по шкале Карновского < 80 %;
- время от постановки диагноза до начала лечения < 1 года;
- уровень нейтрофилов выше ВГН;
- число тромбоцитов выше ВГН.

В зависимости от сочетания этих факторов медиана продолжительности жизни пациентов, включенных в анализ, варьировала от 7 до 43 мес.

Таким образом, с расширением лекарственных возможностей, связанных с появлением новых лекарственных препаратов, ключевыми вопросами на сегодняшний день остаются выбор наиболее эффективного препарата первой линии, выработка менее токсичных режимов применения препаратов, понимание оптимальной последовательности использования лекарственной терапии, а также поиск новых мишеней для противоопухолевого воздействия.

Таргетная терапия первой линии

В соответствии с рекомендациями ESMO и NCCN (National Comprehensive Cancer Network) стандартными препаратами для проведения терапии первой линии являются сунитиниб, пазопаниб, бевацизумаб + ИФН, а также темсиролимус (в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом) [14].

При прямом сравнении таргетных препаратов (сунитиниб, бевацизумаб + ИФН, пазопаниб) с ИФН-α или плацебо в крупных рандомизированных исследованиях было продемонстрировано их явное преимущество перед ИФН, которое проявилось в увеличении

частоты объективных ответов и времени до прогрессирования (табл. 2) [15–19]. Отсутствие достоверных различий в показателях общей выживаемости (ОВ) у пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом объясняется дизайном самих исследований, который предусматривал перевод (cross-over) больных с ИФН (или плацебо) на таргетную терапию в случае прогрессирования болезни, что в итоге и привело к выравниванию показателей ОВ.

Сорафениб также может рассматриваться в качестве возможной терапевтической опции у ранее не леченных больных мПМКР. Данный препарат доказал свою эффективность у пациентов с прогрессированием болезни после иммунотерапии в одном из первых (2005 г.) рандомизированных исследований III фазы. Но в другом, менее крупном рандомизированном исследовании II фазы, в котором проводилось прямое сравнение между сорафенибом и ИФН у ранее не леченных больных с благоприятным прогнозом, не удалось убедительно продемонстрировать явное преимущество сорафениба над ИФН в первой линии терапии. Тем не менее об эффективности сорафениба у ранее не леченных больных мПМКР говорят результаты отдельных наблюдательных исследований [20–22]. Но с появлением более селективных и мощных ингибиторов VEGFR (акситиниб, тивозаниб), доказавших свое преимущество перед сорафенибом, роль этого препарата в лечении мПМКР несколько уменьшилась. В настоящее время сорафениб в основном применяется при лечении пожилых больных с выраженной сопутствующей сердечно-сосудистой патологией

Таблица 2. Эффективность таргетных препаратов в первой линии терапии при мПМКР по результатам рандомизированных исследований

Клинические исследования по сравнению препаратов	Фаза	Группа риска, n	Линия терапии	Общий ответ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Медиана ОВ, мес
Сунитиниб/ИФН [18]	III	Хороший и промежуточный, 750	1-я	47/12	11/5,1; $p < 0,00001$	26/21; $p = 0,051$
Бевацизумаб + ИФН / ИФН (AVOREN) [15]	III	Хороший и промежуточный, 649	1-я	31/12	10,4/5,5; $p < 0,00001$	23/21; $p = 0,12$
Бевацизумаб + ИФН / ИФН (CALGB) [16]	III	Хороший и промежуточный, 732	1-я	25/13	8,4/4,9; $p < 0,00001$	18/17; $p = 0,69$
Пазопаниб/плацебо [19]	III	Хороший и промежуточный, 435	1-я или 2-я (после ИФН)	30/3	11,1/2,8; $p < 0,00001$	22,9/20,5; $p = 0,22$
Темсиролимус/ИФН [17]	III	Плохой прогноз, 626	1-я	8/4	5,5/3,1; $p < 0,001$	10,9/7,3; $p = 0,0069$
Пазопаниб/сунитиниб (COMPARZ) [24]	III	Хороший и промежуточный, 1110	1-я	31/25	8,4/9,5 Отношение рисков 1,0466	Нет данных

(ишемическая болезнь сердца — ИБС, артериальная гипертензия — АГ, недостаточность кровообращения и др.) или при неэффективности иммунотерапии, которая по-прежнему может использоваться в отношении отдельных больных с благоприятным прогнозом. Другими лекарственными опциями с доказанной эффективностью при прогрессировании на фоне иммунотерапии являются акситиниб, сунитиниб и пазопаниб [14].

Несмотря на относительно широкий спектр противоопухолевых таргетных препаратов, которые сейчас используются для лечения больных мПКР, по-прежнему ощущается недостаток рандомизированных исследований, сравнивающих напрямую их эффективность и переносимость. В одном из немногих клинических исследований (COMPARZ) при прямом сравнении пазопаниба и сунитиниба не выявлено явного преимущества одного препарата перед другим с точки зрения общей эффективности. При этом токсический профиль препаратов, несмотря на схожий механизм их противоопухолевого действия, был различен, что, безусловно, необходимо учитывать при выборе препарата для первой линии терапии [23, 24]. Так, при приеме сунитиниба чаще регистрировалась слабость (63 % против 55 %) и ладонно-подошвенный синдром (50 % против 29 %) (I–IV степени), а на фоне приема пазопаниба достоверно чаще наблюдалось повышение уровня печеночных ферментов — аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (I–IV степени).

В ходе другого рандомизированного исследования II фазы (RECORD-3) проводилось сравнение между различными вариантами последовательного использования 2 таргетных препаратов с различным механизмом действия — ингибитора mTOR эверолимуса и VEGFR-ингибитора сунитиниба. В 1-й группе в качестве первой линии терапии назначали эверолимус, затем при прогрессировании переходили на сунитиниб, во 2-й группе использовалась обратная последовательность — сунитиниб, далее эверолимус. Результат показал, что в первой линии эверолимус уступает сунитинибу по эффективности, в том числе в подгруппе больных с неблагоприятным прогнозом. Медиана времени без прогрессирования при использовании препаратов в первой линии составила 7,9 мес для эверолимуса и 10,7 мес для сунитиниба. Общее время до прогрессирования также было существенно ниже, если терапию начинали с эверолимуса (последовательность эверолимус — сунитиниб). Медиана продолжительности жизни составила 22,4 мес при последовательности эверолимус — сунитиниб и 32,0 мес при последовательности сунитиниб — эверолимус [25, 26]. Непосредственные и отдаленные результаты данного исследования еще раз подтвердили обоснованность назначения

ингибиторов VEGFR, в частности сунитиниба, в первой линии терапии.

Таким образом, ингибиторы VEGF/VEGFR продолжают оставаться основным методом лекарственного лечения больных мПКР, а выбор препарата для терапии первой линии должен строиться на основе следующих факторов: прогноз и общесоматическое состояние пациента, непосредственные цели терапии (целесообразность максимального уменьшения размеров метастатических очагов, увеличение времени до прогрессирования и продолжительности жизни), предполагаемая токсичность и переносимость с учетом сопутствующих заболеваний (ИБС, АГ, диабет, гепатиты, угроза кровотечений, протеинурия, нефротический синдром и др.), сохранение качества жизни пациента и удобство назначения препаратов.

Механизмы резистентности к ингибиторам VEGFR

У большинства пациентов резистентность к ингибиторам VEGFR развивается в течение 6–11 мес от начала лечения [27]. При этом у 30 % больных наблюдается исходная резистентность (прогрессирование через 3–6 мес после начала лечения) и у 70 % резистентность развивается в более поздние сроки (приобретенная резистентность). В основе развития резистентности могут лежать следующие механизмы:

- активация альтернативных проангиогенных сигнальных путей;
- активация путей прогрессии, которые в меньшей степени зависят от неоангиогенеза;
- влияние микроокружения опухоли на фенотип опухолевых клеток с формированием их устойчивости к таргетным препаратам;
- изменение фармакокинетических/фармакодинамических свойств препарата в процессе терапии и снижение его блокирующей способности по отношению к мишени.

Известно, что существуют альтернативные пути опухолевого неоангиогенеза, которые в меньшей степени зависят от VEGF/VEGFR-сигнального пути, рассматриваемого на данном этапе в качестве основной мишени для таргетной терапии. В экспериментах *in vivo* было показано, что аминопептидаза (N/pAPN), продуцируемая перидитами, также может быть мощным стимулятором неоангиогенеза. Другими регуляторами неоангиогенеза являются фактор роста фибробластов (FGF), плацентарный фактор роста (PIGF) и эндогенные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-8), которые могут активировать опухолевый ангиогенез по альтернативному сигнальному пути и, соответственно, служить причиной развития резистентности к ингибиторам VEGFR-1–3 [28–32].

Другое наблюдение свидетельствует о важной роли микроокружения опухоли в формировании резистентности к таргетным препаратам. В одном из исследований

было продемонстрировано, что трансплантированные иммунодефицитным мышам ксенографты кожного метастаза светлоклеточного рака почки после развития резистентности к сунитинибу неожиданно восстанавливают свою чувствительность к препарату. При гистологическом сравнении кожного метастаза до трансплантации с ксенографтами опухоли после трансплантации был отмечен обратимый эпителиально-мезенхимальный переход, что, возможно, явилось причиной формирования резистентности [33, 34]. Подобный феномен обратимой резистентности к VEGFR также описан при реимплантации иммунодефицитным (бестимусным) мышам опухолей, резистентных к сорафенибу.

Еще один возможный механизм развития резистентности к ингибиторам VEGFR в процессе терапии — изменение фармакокинетических и фармакодинамических характеристик самих препаратов. Как правило, это происходит в результате снижения дозы таргетных препаратов ниже оптимальной вследствие нарастания отдельных токсических проявлений либо использования исходно неадекватной с точки зрения противоопухолевого эффекта дозировки без учета индивидуальных особенностей метаболизма (полиморфизма отдельных генов). Данную гипотезу подтверждают результаты клинического исследования, в котором была выявлена прямая зависимость между концентрацией сунитиниба в крови в процессе терапии и его эффективностью [35]. К сожалению, в клинической практике мы пока не можем использовать биомаркеры, которые указывали бы на механизмы исходной или приобретенной резистентности к ингибиторам VEGFR или другим таргетным агентам.

Вторая линия таргетной терапии и оптимальная последовательность назначения таргетных препаратов: ингибиторы VEGFR – ингибиторы VEGFR или ингибиторы VEGFR – ингибиторы mTOR?

Одним из важнейших условий повышения эффективности терапии является назначение таргетных препаратов в оптимальной последовательности с учетом предполагаемых механизмов резистентности и общей переносимости. В случае развития резистентности к VEGFR-ингибиторам существуют 2 возможные опции: 1) переход на препарат с другим механизмом действия (ингибитор mTOR), который воздействует на альтернативные мишени, играющие важную роль в патогенезе опухоли; 2) переход на более селективный и мощный тирозинкиназный ингибитор, избирательно воздействующий и подавляющий активность тех же мишеней, — VEGFR-1–3.

В качестве 2-й линии таргетной терапии после прогрессирования на фоне VEGFR-ингибиторов к использованию рекомендованы эверолимус (ингибитор mTOR) или акситиниб (селективный ингибитор

VEGFR). Также в клинической практике в данной ситуации часто применяются и другие ингибиторы VEGFR — сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, которые не были задействованы в 1-й линии.

Возможность реализации первой опции подтверждается результатами рандомизированного клинического исследования RECORD-1. В ходе исследования проводили сравнение между эверолимусом и плацебо у пациентов, ранее получивших не более 2 линий терапии ингибиторами VEGFR. Медиана времени без прогрессирования составила 4 мес в группе эверолимуса и 1,9 мес в группе плацебо ($p < 0,001$). При этом терапия эверолимусом оказалась эффективной у больных, получавших ранее как одну, так и 2 линии терапии ингибиторами VEGFR, что подтверждается достоверным увеличением медианы времени до прогрессирования в сравнении с плацебо — с 1,9 до 5,4 мес и с 1,8 до 4,0 мес в обеих группах соответственно [36, 37]. Основными видами токсических осложнений I–IV степени являлись инфекции (17 %), слабость (7 %), стоматиты (4 %). Таким образом, ингибиторы mTOR сохраняют свою эффективность после двух линий терапии ингибиторами VEGFR и могут успешно использоваться в случае приобретения полной резистентности к препаратам, блокирующим VEGFR-зависимый сигнальный путь.

Еще одним возможным вариантом в случае прогрессирования болезни на фоне одного из тирозинкиназных ингибиторов VEGFR является переход на другой VEGFR-ингибитор. Отсутствие полной перекрестной резистентности между ингибиторами VEGFR может объясняться более высокими блокирующими способностями одного из препаратов по отношению к основным мишеням (VEGFR), а также наличием дополнительных мишеней (PDGFR, FGFR, Raf, c-MET) и/или лучшей переносимостью препаратов, позволяющей использовать их в оптимальных дозах [38].

С учетом данных фактов отдельными авторами была даже выдвинута гипотеза о целесообразности начала терапии с менее активного («слабого») ингибитора VEGFR с последующим переходом в случае прогрессирования на более мощный VEGFR-ингибитор, который еще может сохранить клиническую эффективность за счет подавления активности того же сигнального пути. Известно, что сорафениб, который является VEGFR-ингибитором первого поколения, обладает меньшей селективностью и требует больших концентраций для подавления активности VEGFR-1–3 в сравнении с сунитинибом [39]. Соответственно предполагалось, что целесообразнее начинать лечение именно с сорафениба, а при прогрессировании переходить на сунитиниб как на резервную опцию. Первоначально данная гипотеза находила свое подтверждение в отдельных работах.

Так, в исследовании F. Porta и соавт. ретроспективно были проанализированы результаты лечения 90 пациентов, перешедших после прогрессирования с сорафениба на сунитиниб, и 99 пациентов, перешедших с сунитиниба на сорафениб. У отдельных больных были отмечены объективные эффекты при смене препаратов, но суммарная выживаемость без прогрессирования на двух линиях терапии оказалась более высокой при использовании последовательности сорафениб — сунитиниб. Авторами был сделан вывод: сунитиниб сохраняет клиническую эффективность после сорафениба, а последовательность сорафениб — сунитиниб предпочтительнее, чем последовательность сунитиниб — сорафениб. Аналогичные результаты были продемонстрированы в другом ретроспективном анализе [40]. Все эти данные потребовали проведения более серьезного с точки зрения доказательности проспективного рандомизированного исследования SWITCH, результаты которого были представлены на ASCO-GU в 2014 г. В данном исследовании проводилось сравнение между двумя последовательностями: сорафениб — сунитиниб и сунитиниб — сорафениб. При оценке общего времени до прогрессирования в отличие от ретроспективных исследований отмечена тенденция в пользу последовательности сунитиниб — сорафениб (14,9 мес против 12,5 мес). В целом результаты данного исследования оказались негативными, поскольку так и не смогли подтвердить предполагаемое преимущество последовательности сорафениб — сунитиниб перед последовательностью сунитиниб — сорафениб [41].

В другом рандомизированном исследовании III фазы AXIS еще раз было показано отсутствие полной перекрестной резистентности при переходе в случае прогрессирования болезни с одного ингибитора VEGFR на другой более мощный и селективный препарат из той же группы. В данном исследовании проводилось прямое сравнение между акситинибом (10 мг/сут) и сорафенибом (800 мг/сут) у 723 пациентов, получавших ранее не более одной линии терапии, в том числе с включением других таргетных препаратов [42]. Большинство больных в качестве первой линии терапии получали сунитиниб. Стратификация пациентов в лечебные группы при рандомизации (акситиниб против сорафениба) проводилась в соответствии с предшествующим лечением. Медиана времени без прогрессирования была существенно выше в группе пациентов, получавших в качестве 2-й линии терапии акситиниб (8,3 мес против 5,7 мес; $p < 0,0001$). Причем улучшение данного показателя наблюдалось как у больных с прогрессированием болезни после терапии сунитинибом, так и после иммунотерапии цитокинами. Основными клинически значимыми видами токсичности (I–IV степени) в группе получавших акситиниб являлись гипертензия (17 %), диарея (11 %)

и слабость (10 %). При приеме сорафениба чаще наблюдались ладонно-подошвенный синдром (17 %), гипертензия (12 %) и диарея (8 %). Особенностью данного исследования был его дизайн, который предусматривал последовательную эскалацию дозы акситиниба с 5 мг 2 раза в день до 7 мг 2 раза в день в течение первых 2 нед терапии и далее до 10 мг 2 раза в день в течение последующих 2 нед при отсутствии токсических осложнений I–IV степени. При анализе факторов, ассоциированных с улучшением показателей ОВ, отмечено, что в случае регистрации эпизодов повышенного диастолического артериального давления — АД (> 90 мм рт. ст.) в течение первых 8 нед после начала терапии медиана продолжительности жизни больных была значительно выше по сравнению с таковой у пациентов, у которых диастолическое АД оставалось в пределах нормы: 20,7 мес против 12,9 мес в группе акситиниба и 20,2 мес против 14,8 мес в группе сорафениба. Данное наблюдение согласуется с результатами предыдущих исследований с другими препаратами (сунитиниб, бевацизумаб + ИФН и тивозаниб), в ходе которых было отмечено, что развитие АГ в течение первых недель терапии отдельными VEGFR/VEGFR-ингибиторами коррелирует с более высокими показателями выживаемости и может являться суррогатным фармакодинамическим маркером эффективности проводимого лечения. При этом коррекция АГ с помощью гипотензивных препаратов не влияла на эффективность акситиниба [43]. Безусловно, необходимо стандартизировать методы и время контроля АД в клинических исследованиях для более четкого понимания его связи с результатами терапии.

Особый интерес представляют результаты рандомизированного исследования III фазы INTORSECT, в котором проводилось прямое сравнение между ингибитором mTOR (темсиролимус) и ингибитором VEGFR (сорафениб) во 2-й линии терапии у больных мПМКР с резистентностью к сунитинибу. Время до прогрессирования в обеих группах оказалось сопоставимым (4,2 мес против 3,9 мес в группах темсиролимуса и сорафениба соответственно, $p = 0,19$). При этом ОВ в группе сорафениба оказалась достоверно выше (12,2 против 16,6 мес, $p = 0,014$). Не совсем понятны причины существенного (более 4 мес) преимущества в ОВ при использовании сорафениба во 2-й линии при отсутствии различий во времени до прогрессирования. Существуют предположения, которые пока не имеют научного обоснования, о том, что назначение ингибиторов mTOR может изменять биологические свойства опухоли в сторону ее меньшей чувствительности к последующей терапии ингибиторами VEGFR и приобретения опухолью более агрессивных свойств. Данная гипотеза, безусловно, требует более глубокого изучения в рандомизированных исследованиях. Вероятнее всего, свой

вклад в увеличение продолжительности жизни больных, получавших сорафениб во 2-й линии, внесла последующая терапия. К сожалению, дизайн не предусматривал детального анализа последующих линий лечения, который был возможен лишь у менее 10 % включенных больных [44]. Другим существенным недостатком дизайна данного исследования, которое было инициировано до появления результатов исследования AXIS, являлся выбор сорафениба для проведения терапии в контрольной группе. Как оказалось позднее, сорафениб не самый «сильный» ингибитор VEGFR и уступает по своей эффективности другим препаратам из этой же группы — акситинибу и тивозанибу [42]. Если бы вместо сорафениба использовали другой ингибитор, более селективный и более аффинный к рецепторам VEGF (например, акситиниб), то, возможно, результаты этого исследования были бы несколько иными, а различия в показателях беспрогрессивной выживаемости и ОВ еще более значимыми.

Таким образом, исследование INTORSECT так и не смогло дать ответа на очень важный вопрос: можно ли отсутствие различий во времени до прогрессирования между темсирилимусом и сорафенибом у больных с резистентностью к сунитинибу интерпретировать как равную эффективность ингибиторов mTOR и ингибиторов VEGFR во 2-й линии?

В табл. 3 представлены результаты основных рандомизированных клинических исследований III фазы (RECORD-1, AXIS и INTORSECT), в которых таргетные препараты изучались во 2-й линии.

С точки зрения практического использования в ряде случаев последовательность назначения таргетных препаратов может определяться клиническими критериями. При исходной рефрактерности к ингибиторам VEGFR в 1-й линии (прогрессирование в сроки менее

3 мес) опухоль остается рефрактерной независимо от того, какой вариант лечения предлагается во 2-й линии — ингибиторы mTOR или ингибиторы VEGFR [45]. Для этой популяции больных необходим поиск новых противоопухолевых мишеней и разработка новых таргетных подходов (анти-PD1, анти-VEGFR-1–3, идентификация новых мишеней и др.). При приобретенной резистентности определяющим фактором в выборе последующей терапии является возможность контроля токсических осложнений, которые могут быть типичными для ингибиторов VEGFR (гипертензия, слабость, гипотиреоз, ладонно-подошвенный синдром и др.) и могут носить кумулятивный характер в случае их последовательного назначения [46]. При невозможности контроля кумулятивной токсичности I–IV степени во 2-й линии предпочтительным остается назначение ингибиторов mTOR. В какой-то степени выбор ингибитора VEGFR во 2-й линии может быть основан на результате предшествующей терапии ингибиторами VEGFR. Исследование AXIS показало, что наибольший выигрыш как от акситиниба, так и от сорафениба во 2-й линии наблюдался у пациентов, которые получали сунитиниб в 1-й линии относительно продолжительное время (≥ 9 мес) [42]. Но данный параметр не является достаточно надежным, так как в других работах не было выявлено прямой ассоциации между частотой объективного ответа и временем до прогрессирования на фоне 1-й и 2-й линий при последовательном использовании ингибиторов VEGF/VEGFR [47].

Рассуждая о лекарственных возможностях в отношении больных, получивших две линии терапии ингибиторами VEGFR (последовательность ингибитор VEGFR — ингибитор VEGFR), можно предполагать, что назначение ингибиторов mTOR в 3-й линии окажется эффективным. Результаты ранее упомянутого

Таблица 3. Эффективность таргетных препаратов во 2-й линии терапии при мПКР

Клинические исследования по сравнению препаратов	Фаза	Число больных, n (%)	Линия терапии	ОЭ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Медиана ОВ, мес
Эверолимус/плацебо (RECORD-1) [36]	III	512	2-я (после VEGFR)	1,8/0	4,9/1,9; $p < 0,001$	14,8/14,4; $p = 0,17$
Акситиниб/сорафениб (AXIS) [42]	III	723	2-я (после иммунной или таргетной терапии: сунитиниб, темсирилимус, бевацизумаб + ИФН)	19/9	6,7/4,7; $p < 0,001$	20,1/19,2; $p = 0,37$
AXIS: подгрупповой анализ	—	389 (54)	после сунитиниба	—	4,8/3,4; $p = 0,002$	15,2/16,5; $p = 0,49$
		251 (35)	после цитокинов	—	12,1/6,5; $p < 0,0001$	29,4/27,8; $p = 0,14$
Темсирилимус/сорафениб (INTORSECT) [44]	III	512	2-я (после сунитиниба)	8/8	4,3/3,9; $p = 0,19$	12,3/16,6; $p = 0,01$

исследования RECORD-1 свидетельствуют, что в данной подгруппе больных эверолимус достоверно увеличивал медиану времени до прогрессирования с 1,8 до 4,0 мес в сравнении с плацебо.

В другом ретроспективном анализе было продемонстрировано, что последовательность ингибитор VEGFR — ингибитор VEGFR — ингибитор mTOR является более предпочтительной с точки зрения достижения более высоких показателей ОБ в сравнении с последовательностью ингибитор VEGFR — ингибитор mTOR — ингибитор VEGFR [48]. Из 2065 больных мПКР, получавших таргетную терапию и включенных в общий регистр 23 итальянских онкологических центров, лишь 281 (13 %) пациенту удалось провести 3 линии терапии таргетными препаратами в различной последовательности. Остальные больные (87 %) последующую терапию не получали по различным причинам (низкая доступность препаратов, токсичность, быстрое ухудшение состояния в связи с прогрессированием и др.). Медиана продолжительности жизни пациентов, которые получили 3 линии таргетной терапии в последовательности ингибитор VEGFR — ингибитор VEGFR — ингибитор mTOR, достигла 50 мес в сравнении с 37 мес в группе получивших лечение в другой последовательности: ингибитор VEGFR — ингибитор mTOR — ингибитор VEGFR. В какой-то степени данные результаты согласуются с результатами исследования INTORSECT и гипотезой об изменении биологических свойств опухоли после терапии ингибиторами mTOR. В то же время к этому ретроспективному анализу необходимо относиться с известной долей осторожности, поскольку он основывается на результатах лечения хорошо отобранной группы больных с относительно индолентным течением заболевания, которые в том числе в силу своих относительно благоприятных прогностических характеристик сумели получить 3 линии терапии. Также в работе отсутствуют данные по выживаемости пациентов, получивших всего 1 или 2 линии терапии.

В клинической практике необходимо помнить, что у пациентов, получивших несколько линий терапии таргетными препаратами, возможно повторное назначение VEGFR-ингибиторов как после прогрессирования на фоне ингибиторов mTOR, так и после перерыва в лечении VEGFR-ингибиторами. Данная тактика в 20 % случаев может привести к клиническому эффекту. Предполагается, что в промежуток времени после отмены терапии ингибиторами VEGFR возможна реактивация VEGFR-зависимого сигнального

пути в качестве «драйверного» механизма опухолевой прогрессии, что вновь может сделать опухоль восприимчивой к ингибиторам VEGFR. Хотя данное предположение требует более серьезного экспериментального и клинического подтверждения, предварительные результаты отдельных ретроспективных исследований демонстрируют относительно высокую эффективность сорафениба (до 23 %) в 3-й линии терапии после ингибиторов mTOR, а также возможность достижения объективного эффекта (до 22 %) при повторном назначении сунитиниба после перерыва (> 6 мес) в приеме препарата, связанного либо с токсичностью, либо с прогрессированием болезни [49, 50].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день ингибиторы VEGFR являются основным методом лекарственного воздействия при выборе терапии 1-й линии в отношении больных мПКР. Более высокая селективность и ингибирующая способность акситиниба трансформируется в более высокую клиническую эффективность при его назначении во 2-й линии после цитокинов или других VEGFR-ингибиторов первого поколения. По-прежнему недостаточно убедительных данных, свидетельствующих об однозначном преимуществе какой-либо из рассматриваемых последовательностей таргетных препаратов: ингибитор VEGFR — ингибитор VEGFR или ингибитор VEGFR — ингибитор mTOR. Неоднозначные результаты исследования INTORSECT (сорафениб против темси-ролимуса) указывают на необходимость проведения дополнительных проспективных клинических исследований, напрямую сравнивающих новые более селективные VEGFR-ингибиторы и ингибиторы mTOR между собой во 2-й и последующих линиях таргетной терапии. При отсутствии надежных биомаркеров для выбора и последовательного использования таргетных препаратов целесообразно учитывать следующие факторы: эффективность и продолжительность терапии ингибиторами VEGFR в 1-й линии, переносимость и риск развития кумулятивной токсичности, сопутствующие заболевания и общесоматический статус пациента.

К сожалению, больные, исходно рефрактерные к ингибиторам VEGFR, остаются резистентными к другим видам доступной терапии. В связи с этим необходимы проведение дальнейших исследований и разработка новых методов и клинических подходов для решения данной проблемы (анти-PD1, анти-VEGFR-1–3, идентификация новых мишеней и др.).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость

и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011.

2. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. CA Cancer

- J Clin 2011;61(2): 69–90.
3. Schwarzberg A.B., Michaelson M.D. Renal Cell Carcinoma. In: Harrison's Manual of Oncology. Bruce A. Chabner, Thomas J. Lynch, Jr., Dan L. Longo. 2007.
4. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20(1):289–96.
5. Coppin C., Porzolt F., Awa A. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;1:CD001425.
6. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C. et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. J Natl Cancer Inst 1993;21(85):622–32.
7. Patel P.H., Chadalavada R.S., Chaganti R.S. et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2006;12(24):7215–20.
8. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003;349(5):427–34.
9. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a populationbased study. Lancet Oncol 2013;14(2):141–8.
10. Носов Д.А., Ворошилова Е.А., Саяпина М.С. Иммуноterapia при метастатическом раке почки: ее роль на современном этапе и перспективы клинического использования. Онкоурология 2013;3: 37–42.
11. Coppin C., Porzolt F., Awa A. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;1:CD001425.
12. Interferon- α and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet 1999;353(9146):14–7.
13. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009;27(34):5794–9.
14. National Comprehensive Cancer Network, Inc. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Kidney Cancer, V.2. 2012. <http://www.nccn.org>. Accessed March 5, 2012.
15. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon α -2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370(9605):2103–11.
16. Rini B., Halabi S., Rosenberg J. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon α versus interferon α monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010;28:2137–43.
17. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon α , or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(22):2271–81.
18. Motzer R.J., Hutson T., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon α in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27(22):3584–90.
19. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28(6):1061–8.
20. Escudier B., Szczylik C., Hutson T.E. et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon α -2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:1280–9.
21. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):125–34.
22. Bellmunt J., Negrier S., Escudier B. et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. Crit Rev Oncol Hematol 2009;69(1):64–72.
23. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28(6):1061–8.
24. Motzer R.J., Hutson T.E., Reeves J. et al. Randomized open-label phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC): Results of the COMPARZ trial. 2012 ESMO Congress. Abstract LBA8. Presented October 1, 2012.
25. Knox J.J., Kay A.C., Schiff E. et al. First-line everolimus followed by second-line sunitinib versus the opposite treatment sequence in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (abstract). J Clin Oncol 2010(29):15. Abstr TPS232.
26. www.ClinicalTrials.gov. A phase III randomized sequential open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib followed by sunitinib versus sunitinib followed by sorafenib in the treatment of first-line advanced/metastatic renal cell carcinoma. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00732914>. Identifier:NCT00732914
27. Oudard S., Ravaud A., Escudier B. Sequencing of therapeutic agents in the treatment of advanced renal cell carcinoma: focus on mechanism of action. Ann Urol 2010;1:19–27.
28. Huang D., Ding Y., Zhou M. et al. Interleukin-8 mediates resistance to antiangiogenic agent sunitinib in renal cell carcinoma. Cancer Res 2010;70:1063–71.
29. Liu Y., Tran H.T., Lin Y. et al. Plasma cytokine and angiogenic factors predictive of clinical benefit and prognosis in patients with advanced or metastatic renal cell cancer treated in phase III trials of pazopanib. J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting Abstracts) 2011;29:Abstr 334.
30. Finke J., Ko J., Rini B. et al. MDSC as a mechanism of tumor escape from sunitinib mediated anti-angiogenic therapy. Int Immunopharmacol 2011;11:856–61.
31. Korc M., Friesel R.E. The role of fibroblast growth factors in tumor growth. Curr Cancer Drug Targets 2009;9:639–51.
32. Rini B.I., Atkins M.B. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma. Lancet Oncol 2009;10:992–1000.
33. Hammers H.J., Verheul H.M., Salumbides B. et al. Reversible epithelial to mesenchymal transition and acquired resistance to sunitinib in patients with renal cell carcinoma: evidence from a xenograft study. Mol Cancer Ther 2010;9:1525–35.
34. Zhang L., Bhasin M., Schor-Bardach R. et al. Resistance of renal cell carcinoma to sorafenib is mediated by potentially reversible gene expression. PLoS One 2011; 6:e19144.
35. Houk B.E., Bello C.L., Poland B. et al. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. Cancer Chemother Pharmacol 2010;66(2):357–71.
36. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116(18): 4256–65.
37. www.ClinicalTrials.gov. An open-label, multicenter phase II study to examine the efficacy and safety of everolimus as second-line therapy in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma - RECORD-4. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01491672>. Identifier: NCT01491672.
38. Karaman M.W., Herrgard S., Treiber D.K. et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. Nat Biotechnol 2008;26(1):127–32.
39. Hutson T.E., Figlin R.A. Novel therapeutics for metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2009;115(10 suppl): 2361–7.
40. Stenner F., Chastonay R., Liewen H. et al. A pooled analysis of sequential therapies with sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. Oncology 2012;82(6):333–40.
41. Michel S.M., Vervenne W., de Santis M. et al. SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO

in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 4):abstr 393.

42. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9.

43. Rini B.I., Cohen D.P., Lu D.R. et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:763–73.

44. Hutson T.E., Escudier B., Esteban E. et al. Temsirolimus vs sorafenib as second line therapy in metastatic renal cell carcinoma: results from the INTORSECT trial. *Ann Oncol*

Suppl (Proc. ESMO) 2012, abstr LBA 22.

45. Zama I.N., Hutson T.E., Elson P. et al. Sunitinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma patients. *Cancer* 2010;116 (23): 5400–6.

46. Di Lorenzo G., Autorino R., Bruni G. et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009;20(9):1535–42.

47. Al-Marrawi M.Y., Rini B.I., Harshman L.C. et al. The association of clinical outcome to first-line VEGF-targeted therapy with clinical outcome to second-line VEGF-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma patients. *Target Oncol* 2013;Jan 9. [Epub ahead of print].

48. Iacovelli R., Carten G., Sternberg C. et al. Clinical outcomes in patients receiving three lines of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: Results from a large patient cohort. *Eur J Cancer* 2013;49: 2134–42.

49. Di Lorenzo G., Buonerba C., Federico P. et al. Third-line sorafenib after sequential therapy with sunitinib and mTOR inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2010;58(6):906–11.

50. Rini B.I., Wood L.S., Elson P. et al. A phase II study of intermittent sunitinib (S) in previously untreated patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *ASCO Meeting Abstracts* 2013;31: 4515.

Влияние объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость у больных клинически локализованным раком почки

М.И. Волкова¹, И.Я. Скворцов¹, А.В. Климов¹, В.А. Черняев¹,
М.И. Комаров¹, В.Б. Матвеев¹, М.В. Петерс²

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

²кафедра онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования — анализ влияния объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость (КСВ) у больных клинически локализованным раком почки (РП).

Материалы и методы. В исследование отобрано 453 больных почечно-клеточным раком pT1–3aN0M0 с нормально функционирующей второй почкой, подвергнутых радикальной нефрэктомии (РНЭ) ($n = 226$; 49,9 %) или резекции почки ($n = 227$; 50,1 %). Группы пациентов, подвергнутых операциям разного объема, сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), стороне поражения, размерам опухоли, исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ($p > 0,05$ для всех). Исходная медиана индекса Чарльсона и частота операционного риска ASA III–IV были достоверно выше у кандидатов для РНЭ ($p < 0,05$ для всех), частота заболеваний, влияющих на функцию почек, категории pT1a и степени анаплазии G1, — в группе резекции почки ($p < 0,0001$). Медиана наблюдения — 50 (12–224) мес.

Результаты. Частота остро нарушения почечной функции (ОНПФ) в течение 28 сут после операции составила 36,2 %. Независимыми факторами риска ОНПФ являлись: резекция почки (отношение шансов (ОШ) 0,210; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,115–0,288; $p < 0,0001$) и время ишемии (ОШ 0,012; 95 % ДИ 0,004–0,021; $p = 0,004$). Степень ОНПФ после резекции почки достоверно ниже, чем после РНЭ ($p < 0,0001$). Частота развития хронической болезни почек (ХБП) $\geq$ III стадии в позднем послеоперационном периоде составила 38,4 %. Независимыми факторами риска ХБП $\geq$ III стадии являлись: низкая исходная СКФ (ОШ 0,003; 95 % ДИ 0,002–0,005; $p < 0,0001$), РНЭ (ОШ 0,195; 95 % ДИ 0,093–0,298; $p < 0,0001$) и ОНПФ (ОШ 0,281; 95 % ДИ 0,187–0,376; $p = 0,0001$). Десятилетняя специфическая и КСВ всех больных составила 98,5 и 94,9 % соответственно и не зависела от объема хирургического вмешательства. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза КСВ являлись ИМТ, индекс Чарльсона и риск по шкале ASA. Не выявлено зависимости КСВ от СКФ в отдаленном послеоперационном периоде.

Заключение. Резекция почки достоверно увеличивает риск ОНПФ и снижает риск тяжелой ХБП по сравнению с РНЭ. Не выявлено влияния объема хирургического лечения клинически локализованного РП на КСВ.

Ключевые слова: локализованный рак почки, резекция почки, нефрэктомия, почечная функция, кардиоспецифическая выживаемость

Impact of surgical volume on functional results and cardiospecific survival rates in patients with clinically localized renal cancer

M.I. Volkova¹, I.Ya. Skvortsov¹, A.V. Klimov¹, V.A. Chernyaev¹, M.I. Komarov¹, V.B. Matveev¹, M.V. Peters²

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Objective: to analyze the impact of surgical volume on functional results and cardiospecific survival rates in patients with clinically localized renal carcinoma.

Subjects and methods. Four hundred and fifty-three patients with pT1–3aN0M0 renal cell carcinoma and normally functioning second kidney who had undergone radical nephrectomy ($n = 226$ (49.9 %)) or kidney resection ($n = 227$ (50.1 %)) were selected for the investigation. The patient groups who had undergone different-volume operations were matched for gender, age, body mass index (BMI), side of involvement, tumor sizes, and baseline glomerular filtration rate (GFR) ($p > \text{for all}$). The median baseline Charlson index and the rate of ASA classes III–IV operative risk were significantly higher in candidates for radical nephrectomy ($p < 0.05$ for all), the rate of diseases affecting kidney function, pT1a category, and G1 anaplasia were higher in the kidney resection group ($p < 0.0001$). The median follow-up was 50 (12–224) months.

Results. Within 28 days postsurgery, the rate of acute renal dysfunction (ARD) was 36.2 %. The independent risk factors of ARD were kidney resection (risk ratio (RR) = 0.210; 95 % confidence interval (CI) 0.115–0.288; $p < 0.0001$) and ischemia time (RR = 0.012; 95 % CI 0.004–0.021; $p = 0.004$). The degree of ARD after kidney resection was significantly lower than that following radical nephrectomy ($p < 0.0001$). In the late postoperative period, the incidence of chronic kidney disease (CKD) Stage $\geq$ III was 38.4 %. Its independent risk factors were low baseline GFR (RR = 0.003; 95 % CI 0.002–0.005; $p < 0.0001$), radical nephrectomy (RR = 0.195; 95 % CI 0.093–0.298; $p < 0.0001$), and ARD (RR = 0.281; 95 % CI 0.187–0.376; $p = 0.0001$). Ten-year specific and cardiospecific survival rates in all the

patients were 98.5 and 94.9 %, respectively, and unrelated to surgical volume. The independent predictors of poor cardiospecific survival were BMI, Charlson index, and ASA risk. No relationship was found between cardiospecific survival and GFR in the late postoperative period.

Conclusion. Kidney resection versus radical nephrectomy significantly increases the risk of severe ARD. The scope of surgical treatment for clinically localized renal cancer has not been found to affect cardiospecific survival.

Key words: clinically localized renal cancer, radical nephrectomy, kidney resection, acute renal dysfunction, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, cardiospecific survival

Введение

Отдаленная специфическая выживаемость больных клинически локализованным раком почки (РП), подвергнутых радикальному хирургическому лечению, достигает 95–98 % [1, 2]. При длительных сроках наблюдения причиной смерти большинства пациентов данной категории служат причины, не связанные с прогрессированием почечно-клеточного рака, в основном — заболевания сердечно-сосудистой системы [3, 4]. Хроническая болезнь почек (ХБП) является общепризнанным фактором риска летальных осложнений болезней сердца [5]. Закономерным следствием хирургического лечения РП считается снижение почечной функции, которое потенциально может увеличивать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Теоретически применение органосохраняющего подхода при клинически локализованных опухолях почечной паренхимы способно привести к увеличению общей выживаемости за счет улучшения отдаленных функциональных результатов и снижения кардиоспецифической летальности.

Цель исследования — анализ влияния объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость (КСВ) у больных клинически локализованным РП.

Материалы и методы

В исследование включено 453 больных клинически локализованным РП, подвергнутых хирургическому лечению. Соотношение мужчин и женщин — 1,3:1, медиана возраста — 58 (23–81) лет. Поражение правой почки имело место у 49,4 %, левой — у 50,6 % пациентов. Медиана размеров опухоли — 3,9 (1–12,5) см. Регионарных и отдаленных метастазов не выявлено ни в одном наблюдении. Функция второй почки была сохранена у всех больных. Медиана индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона составила 4. Заболевания, неблагоприятно влияющие на функцию почек (артериальная гипертензия, сахарный диабет), выявлены у 174 (42,0 %) из 453 больных. Медиана индекса массы тела (ИМТ) равнялась 28,9. Класс операционного риска по шкале Американского общества анестезиологов (ASA) расценен как I у 6,8 %, II — у 58,5 %, III — у 32,5 %, IV — у 2,2 % пациентов. Медиана исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составила $88,1 \pm 30,1$ мл/мин/1,73 м².

Всем больным выполнено хирургическое вмешательство: радикальная нефрэктомия (РНЭ) — в 226 (49,9 %), резекция почки — в 227 (50,1 %) случаях. У 200 (88,1 %) больных резекция почки выполнялась в условиях ишемии почечной паренхимы (холодовой — 73 (32,2 %)). Среднее время ишемии — 21,2 мин (тепловой — 19,2 мин, холодной — 24,9 мин).

Во всех удаленных препаратах гистологически подтверждено наличие почечно-клеточного рака (светлоклеточного — 88,7 %, несветлоклеточного — 11,3 %). Степень анаплазии опухоли G1 имела место в 24,9 %, G2 — в 66,9 %, G3 — в 8,2 % случаев. У большинства пациентов (90,1 %) верифицирован локализованный (pT1a–T2a) РП, в 9,9 % случаев опухоль прорастала в паранефрий (pT3a) (табл. 1).

Группы пациентов, подвергнутых операциям разного объема, были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, стороне поражения, размерам опухоли, исходной СКФ и распределению по стадиям ХБП ($p > 0,05$ для всех) (табл. 1, 2). Исходная медиана индекса Чарльсона и частота операционного риска ASA III–IV были достоверно выше у кандидатов для РНЭ ($p < 0,05$ для всех), частота заболеваний, влияющих на функцию почек, категории pT1a и степени анаплазии G1 — в группе резекции почки ($p < 0,0001$) (см. табл. 1).

Ни один из 453 пациентов не получал дополнительного лечения. Медиана наблюдения — 50 (12–224) мес; не менее 60 мес прослежено 195 (43,1 %), не менее 120 мес — 123 (27,2 %) пациента.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью общепринятых статистических методов при использовании блока программ SPSS 13.0 for Windows. Почечную функцию оценивали с помощью вычисления СКФ до операции, в раннем (≤ 28 дней) и позднем (> 28 дней) послеоперационном (п/о) периодах; до операции и в позднем п/о периоде почечная функция классифицировалась по системе KDOQI [7], в раннем п/о периоде — по системе RIFLE [8]. Продолжительность жизни рассчитывали от даты хирургического вмешательства до последнего дня наблюдения или смерти.

Результаты

Частота острого нарушения почечной функции (ОНПФ) в течение 28 сут после хирургического вмеша-

Таблица 1. Характеристика 453 больных клинически локализованным РП в зависимости от объема хирургического вмешательства

Параметр	Все больные (n = 453)	РНЭ (n = 226)	Резекция почки (n = 227)	p
Возраст, медиана ± σ, лет	58,0 ± 11,3	58,0 ± 10,5	57,0 ± 11,2	0,194
Пол, n (%): мужчины женщины	256 (56,5) 197 (43,5)	122 (54,0) 104 (46,0)	134 (59,0) 93 (41,0)	0,161
Сторона поражения, n (%): правая левая	224 (49,4) 229 (50,6)	119 (52,7) 107 (47,3)	105 (46,3) 122 (53,7)	0,102
Размер опухоли, медиана ± σ, см	3,9 ± 1,5	4,0 ± 1,2	3,0 ± 1,5	0,618
Заболевания, влияющие на функцию почек, n (%)	174 (42,0)	75 (33,2)	99 (52,7)	< 0,0001
Индекс Чарльсона, медиана ± σ	4,0 ± 1,2	4,0 ± 1,3	3,0 ± 1,3	0,009
ИМТ, медиана ± σ	28,9 ± 5,2	28,8 ± 5,2	28,9 ± 5,2	0,926
СКФ, медиана ± σ, мл/мин/1,73 м ²	88,1 ± 30,1	77,0 ± 31,5	99,3 ± 28,7	0,140
Класс операционного риска ASA, n (%) ASA I ASA II ASA III ASA IV	31 (6,8) 265 (58,5) 147 (32,5) 10 (2,2)	18 (8,0) 114 (50,4) 85 (37,6) 9 (4,0)	13 (5,7) 151 (66,5) 62 (27,3) 1 (0,4)	0,001
Вариант РП, n (%): светлоклеточный несветлоклеточный	402 (88,7) 51 (11,3)	203 (89,8) 23 (10,2)	199 (87,7) 28 (12,3)	0,282
Степень анаплазии G, n (%): G1 G2 G3	113 (24,9) 303 (66,9) 37 (8,2)	40 (17,7) 165 (73,0) 21 (9,3)	73 (31,2) 138 (61,5) 16 (7,3)	0,007 0,098 0,342
Категория pT, n (%): pT1a pT1b pT2a pT3a	242 (53,4) 159 (35,1) 7 (1,5) 45 (9,9)	67 (29,6) 129 (57,1) 4 (1,8) 26 (11,5)	175 (77,1) 30 (13,2) 3 (1,3) 19 (8,4)	< 0,0001 < 0,0001 0,164 0,101
Категория N0, n (%)	453 (100,0)	226 (100,0)	227 (100,0)	—
Категория M0, n (%)	453 (100,0)	226 (100,0)	227 (100,0)	—

Таблица 2. Исходный уровень СКФ у больных РП pT1a–T3aN0M0

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Всего (n = 453)		РНЭ (n = 226)		Резекция почки (n = 227)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
> 90	258	56,9	120	53,1	138	60,7	0,347
60–90	169	37,3	91	40,3	78	34,4	
45–59	20	4,4	11	4,9	9	4,0	
30–44	6	1,4	4	1,7	2	0,9	
15–29	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
< 15	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

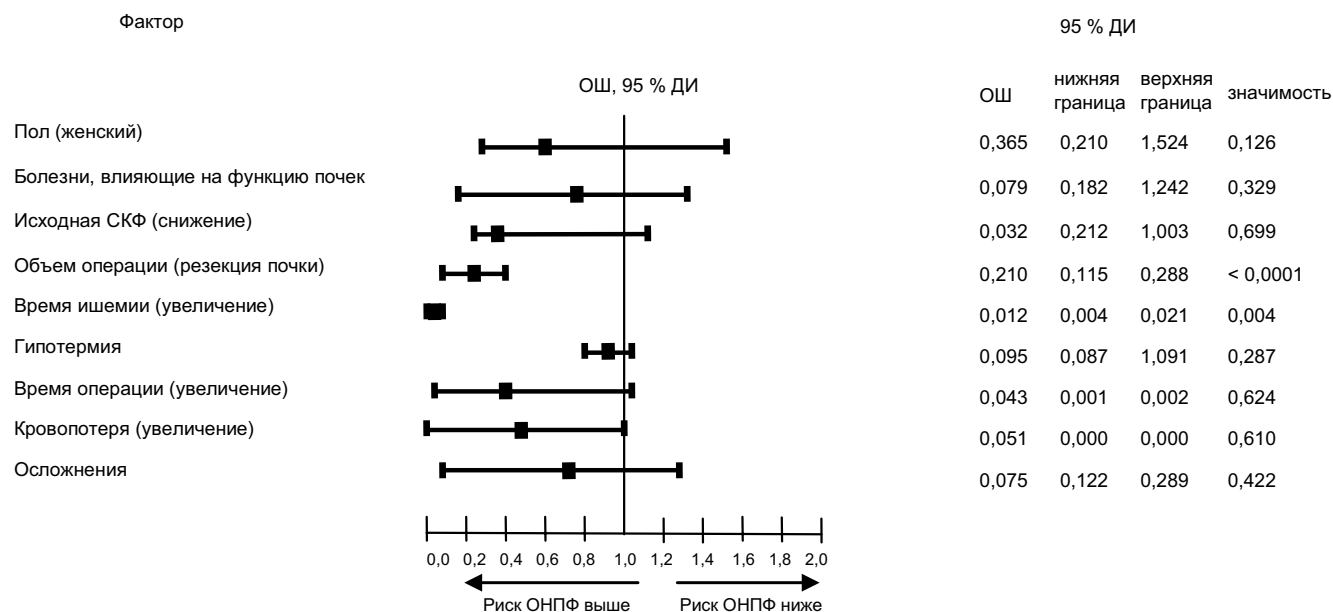


Рис. 1. Отношение рисков ОНПФ в раннем п/о периоде у больных, подвергнутых хирургическому лечению клинически локализованного РП

тельства составила 36,2 %. В большинстве (30,4 %) случаев ОНПФ проявлялась повышением уровня креатинина (классы нарушений R, I). Олигурия / анурия (классы нарушения F, L, E) развилась у 5,7 % пациентов, а показания к интенсивной терапии, включая острый диализ, имелись у 1,5 % больных. Исход в терминальную стадию болезни почек отмечен в 1 (0,2 %) случае.

Факторами, коррелирующими с увеличением риска ОНПФ после хирургического лечения клинически локализованного РП, являлись: женский пол, болезни, влияющие на функцию почек, низкая исходная СКФ, резекция почки, время ишемии, гипотермия, время операции, объем кровопотери и осложнения хирургического лечения ($p < 0,0001$ для всех). В регрессионном анализе подтверждено независимое влияние на риск ОНПФ объема операции (отношение шансов (ОШ)

0,210 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,115–0,288); $p < 0,0001$) и времени ишемии (ОШ 0,012 (95 % ДИ 0,004–0,021); $p = 0,004$) (рис. 1).

Частота ОНПФ оказалась достоверно выше у пациентов, подвергнутых резекции почки (46,3 %), чем у больных, которым выполнялась РНЭ (26,1 %) ($p < 0,0001$). При этом после органосохраняющих операций в подавляющем большинстве случаев (45,0 %) регистрировалось транзитное увеличение концентрации креатинина сыворотки крови, не требовавшее интенсивной терапии (классы нарушений R и I по классификации RIFLE); только у 3 (1,3 %) пациентов отмечена олигурия или анурия (класс нарушений F), которая в 1 наблюдении являлась показанием к проведению острого гемодиализа. Напротив, в группе больных, перенесших РНЭ, ОНПФ достоверно чаще прояв-

Таблица 3. ОНПФ у больных РП pT1a–T3aN0M0 в течение 28 дней после хирургического лечения

ОНПФ	Всего (n = 453)		РНЭ (n = 226)		Резекция почки (n = 227)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Нет	289	63,8	167	73,9	122	53,7	< 0,0001
Есть	164	36,2	59	26,1	105	46,3	
R (risk)	84	18,5	16	7,1	68	30,0	< 0,0001
I (injury)	54	11,9	20	8,8	34	15,0	
F (failure)	24	5,3	21	9,3	3	1,3	
L (loss)	1	0,2	1	0,4	0	0,0	
E (end stage kidney disease)	1	0,2	1	0,4	0	0,0	
Диализ	7	1,5	6	2,7	1	0,4	0,068

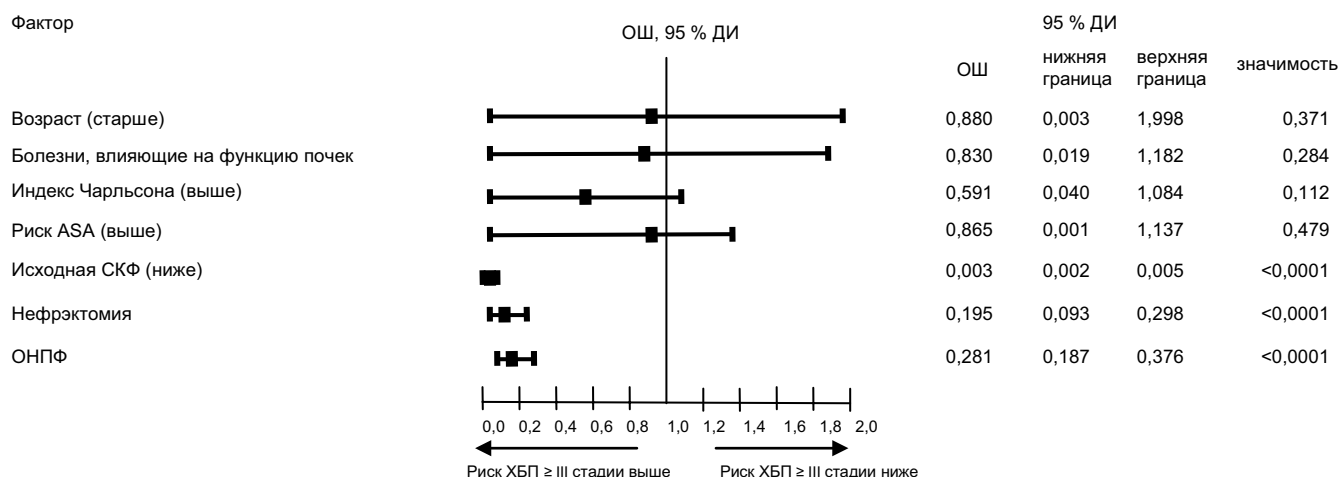


Рис. 2. Отношение рисков развития ХБП ≥ III стадии у больных, подвергнутых хирургическому лечению клинически локализованного РП

лялось олигурией и анурией (10,1 %), в том числе длительной (0,8 %); почечно-заместительная терапия после нефрэктомии потребовалась 6 (2,7 %) больным. В 1 (0,4 %) случае развилась терминальная почечная недостаточность (табл. 3).

Частота развития ХБП ≥ III стадии в позднем п/о периоде составила 38,4 %, снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² зарегистрировано у 5,5 % больных. В 5 (1,1 %) наблюдениях отмечено прогрессирующее снижение СКФ ≥ 4 мл/мин/1,73 м² в год.

Факторами, коррелирующими с увеличением риска развития ХБП ≥ III стадии в отдаленном п/о периоде, являлись: возраст, болезни, влияющие на функцию почек, индекс сопутствующих заболеваний Чарльсона, операционный риск ASA, низкая исходная СКФ, удаление всей почки и ОНПФ в течение 28 сут после операции ($p < 0,0001$ для всех). По данным регрессионного анализа, независимыми факторами неблагоприятного прогноза почечной функции в отдаленном п/о периоде являлись: низкая исходная СКФ

(ОШ 0,003; 95 % ДИ 0,002–0,005; $p < 0,0001$), РНЭ (ОШ 0,195; 95 % ДИ 0,093–0,298; $p < 0,0001$) и ОНПФ в раннем п/о периоде (ОШ 0,281; 95 % ДИ 0,187–0,376; $p = 0,0001$) (рис. 2).

Частота развития ХБП ≥ III стадии оказалась достоверно выше у пациентов, подвергнутых РНЭ, по сравнению с больными, которым выполнялась резекция почки (45,3 и 32,1 % соответственно, $p < 0,0001$), при этом СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² после удаления почки регистрировалась в 4 раза чаще, чем после органосохраняющих вмешательств ($p < 0,0001$). Частота прогрессирующего снижения СКФ со скоростью ≥ 4 мл/мин/1,73 м² в год в группах была одинакова – 3 (1,2 %) и 2 (0,8 %) пациента соответственно, $p = 0,126$ (табл. 4).

Из 453 больных 436 (96,3 %) живы (без признаков болезни – 427 (94,3 %), с опухолевыми очагами – 9 (2,0 %)), 17 (3,8 %) умерли: 3 (0,7 %) – от прогрессирования РП, 14 (3,1 %) – от других причин, без признаков рака почки (сердечно-сосудистые заболевания –

Таблица 4. СКФ в позднем п/о у больных РП pT1a–T3aN0M0

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Всего (n = 453)		РНЭ (n = 226)		Резекция почки (n = 227)		p
	%	Абс.	%	Абс.	%	%	
> 90	138	30,5	52	23,0	86	37,9	< 0,0001
60–90	141	31,1	73	32,3	68	30,0	
45–59	129	28,5	74	32,7	55	24,2	
30–44	20	4,4	7	3,1	13	5,7	
15–29	23	5,1	19	8,4	4	1,8	
< 15	2	0,4	1	0,4	1	0,4	
Снижение СКФ ≥ 4 мл/мин/1,73 м ² /год	5	1,1	3	1,2	2	0,8	0,126

9 (2,0 %), кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки — 1 (0,2 %), метакронная злокачественная опухоль другой локализации — 4 (0,9 %)).

Десятилетняя общая, специфическая и безрецидивная выживаемость всех больных составили 88,6; 98,5 и 92,0 % соответственно. У пациентов, подвергнутых резекции почки и РНЭ, не выявлено достоверных различий безрецидивной (88,3 и 91,3 % соответственно, $p = 0,061$ (ОР 5,938; 95 % ДИ 0,992–38,258)), специфической (96,3 и 100,0 % соответственно, $p = 0,403$ (ОР 0,101; 95 % ДИ 0,000–12 555,900)) и общей выживаемости (88,3 и 91,3 % соответственно, $p = 0,644$ (ОР 0,787; 95 % ДИ 0,223–2,504)), в том числе — при стратификации больных по демографическим характеристикам, признакам опухоли и п/о почечной функции ($p > 0,05$ для всех).

КСВ всех больных составила 94,9 %. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза КСВ в группе являлись ИМТ (ОР 4,489; 95 % ДИ 1,430–8,015; $p = 0,055$), индекс Чарльсона (ОР 9,226; 95 % ДИ 0,956–89,017; $p = 0,050$) и риск по шкале ASA (ОР 6,956; 95 % ДИ 1,699–28,430; $p = 0,007$). Не выявлено зависимости КСВ от СКФ в отдаленном п/о периоде (ОР 1,004; 95 % ДИ 0,940–1,072; $p = 0,914$). КСВ оказалась несколько ниже среди пациентов, подвергнутых РНЭ (92,2 %), по сравнению с больными, которым выполнялась резекция почки (95,5 %), однако разница результатов между лечебными группами недостоверна (ОР 0,913; 95 % ДИ 0,217–3,842; $p = 0,901$). КСВ не зависела от объема операции во всех подгруппах пациентов, в том числе у больных с ХБП $\geq$ III стадии, развившейся в позднем п/о периоде ($p > 0,05$ для всех).

Обсуждение

Наиболее эффективным методом лечения РП является хирургический. При клинически локализованных опухолях у больных с нормально функционирующей второй почкой большинство существующих рекомендаций отдает предпочтение органосохраняющим операциям, резервируя нефрэктомия для пациентов с новообразованиями, размер и локализация которых технически не позволяют выполнить резекцию почки [9–11]. Несмотря на неоднозначные результаты единственного рандомизированного исследования, сравнивавшего результаты РНЭ и органосохраняющего лечения при малых опухолях почечной паренхимы [4], данные большинства работ свидетельствуют о равной эффективности данных методов в отношении специфической выживаемости [12, 13]. Основным преимуществом резекции почки по сравнению с РНЭ является сохранение здоровой паренхимы со стороны поражения и улучшение функциональных результатов хирургического лечения [9–11]. Некоторыми авторами высказывается предположение о возможном увеличении КСВ и общей выживаемости больных РП при использовании

органосохраняющего подхода за счет снижения риска тяжелой ХБП при длительных сроках наблюдения [13]. Для проверки этой гипотезы мы выполнили анализ зависимости функциональных результатов и КСВ от объема хирургического лечения у больных клинически локализованным почечно-клеточным раком с нормально функционирующей второй почкой. Ретроспективный характер исследования не позволил добиться полной сопоставимости сравниваемых групп пациентов. На полученные нами результаты могли оказать влияние большая медиана индекса Чарльсона и частота операционного риска ASA III–IV у кандидатов для РНЭ, а также большая частота заболеваний, влияющих на функцию почек, в группе органосохраняющего лечения.

К сожалению, в работах, посвященных изучению функциональных результатов хирургического лечения РП, как правило, приводятся данные, касающиеся только позднего п/о периода; частота и структура ОНПФ практически не изучались. В нашей серии наблюдений у 36,2 % больных, подвергнутых хирургическому лечению клинически локализованного РП, в раннем п/о периоде зарегистрировано ОНПФ, чаще всего проявлявшееся повышением уровня креатинина сыворотки крови и снижением СКФ. В крупной серии S. Klarenbach и соавт. (2011) терминальная стадия болезни почек и/или показания к гемодиализу в стационаре имели место у 2 % больных, подвергнутых нефрэктомии (80 % пациентов, включенных в исследование) или резекции почки (20 % пациентов, включенных в исследование) [14], что согласуется с нашими данными.

Признаками, коррелирующими с повышением риска ОНПФ, в нашей серии ожидаемо являлись показатели, свидетельствующие об исходной функциональной несостоятельности остающихся нефронов (низкая исходная СКФ, болезни, влияющие на функцию почек), а также факторы, прямо или косвенно ассоциированные с ухудшением условий поддержания почечной функции, в основном за счет неадекватной клубочковой перфузии (длительность операции, объем кровопотери, осложнения).

Независимое неблагоприятное влияние на риск ОНПФ в раннем п/о периоде оказывал объем операции. Резекция почки оказалась ассоциирована с достоверно более высокой частотой ОНПФ по сравнению с РНЭ (46,3 и 26,1 % соответственно, $p < 0,0001$). Кажущееся неожиданным преимущество органосохраняющего лечения в отношении ранних функциональных результатов объясняется различием механизмов снижения почечной функции при выполнении операций разных объемов. ОНПФ после РНЭ обусловлено острым необратимым уменьшением числа функционирующих нефронов на ≈ 50 %. При выполнении резекции почки без ишемии почечной паренхимы основное значение в развитии ОНПФ имеет тот же механизм. Однако у большинства (88,1 %) наших пациентов во время ор-

ганосохраняющих вмешательств пережимали почечную артерию. В подобной ситуации утрата функционирующих нефронов отходит на второй план. Ведущую роль в развитии ОНПФ после классической резекции почки в условиях ишемии берут на себя обратимые процессы: ишемическое повреждение, обусловленное вазоспазмом и гипоперфузией почечной ткани в ответ на отсутствие притока артериальной крови, и реперфузионный синдром, включающий реактивацию кислородного окисления, повреждение клеток эндотелия и обструкцию микрососудов [15].

Можно предположить, что это является причиной меньшей степени снижения почечной функции в раннем п/о периоде у больных, подвергнутых органосохраняющим операциям. В большинстве случаев ОНПФ после резекции почки проявлялось повышением уровня креатинина (классы R, I) и крайне редко требовало проведения острого гемодиализа (0,4 %). Напротив, в группе пациентов, подвергнутых РНЭ, достоверно чаще регистрировали анурию (10,1 %), в том числе ставшую показанием к почечно-заместительной терапии (2,7 %).

Другими факторами, коррелирующими с риском ОНПФ после хирургического лечения, выделенными в нашей серии наблюдений, являлись признаки, «сцепленные» с объемом операции, — время ишемии и гипотермия. На наш взгляд, это косвенно подтверждает различие механизмов развития ОНПФ после РНЭ и резекции почки.

Частота развития ХБП $\geq$ III стадии в позднем п/о периоде составила 38,4 %, при этом снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² зарегистрировано у 5,5 %, прогрессирующее снижение СКФ ≥ 4 мл/мин/1,73 м²/год — у 1,1 % больных. Сходные результаты опубликовали S. Klarenbach и соавт., отметившие снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² у 7,3 % и быстрое снижение СКФ ≥ 4 мл/мин/1,73 м²/год у 2,1 % из 1151 пациента, оперированного по поводу почечно-клеточного рака в объеме нефрэктомии или резекции почки [14].

Клинически значимое снижение почечной функции при длительных сроках наблюдения у больных, оперированных по поводу РП, обусловлено как удалением части функционирующей паренхимы, так и прогрессирующими гломерулосклерозом и артериолосклерозом, имеющими полиэтиологическое происхождение. Низкая базовая СКФ, по нашим данным, является независимым фактором риска развития ХБП $\geq$ III стадии. Исходно низкая СКФ, вероятно, свидетельствует о функциональной несостоятельности нефронов, не способных обеспечить развитие адекватной адаптивной реакции после удаления части почечной паренхимы. В большинстве исследований, посвященных данному вопросу, исходная СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² также выделена как независимый фактор неблагоприятного прогноза отдаленных функ-

циональных результатов хирургического лечения РП [13–16].

В нашей серии наблюдений риск развития ХБП $\geq$ III стадии коррелировал с состояниями (старение) и заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия), способными вызывать повреждение нефронов. Старение приводит к патологическому изменению почечной гемодинамики, сопровождающемуся редукцией скорости потока плазмы в капиллярах клубочков и снижением коэффициента гломерулярной ультрафильтрации, к парадоксальному ответу на вазоактивную стимуляцию и, наконец, структурным нарушениям, включающим гиалиноз артериол, гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз [17]. Подобные изменения в комбинации с утратой части почечной паренхимы, теоретически, должны повышать риск тяжелой ХБП при длительных сроках наблюдения за больными, оперированными по поводу РП. Действительно, в нескольких исследованиях старение выделено в качестве независимого фактора риска ХБП $\geq$ III стадии [16, 18–20]. По данным Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), каждые 10 лет жизни увеличивают риск снижения СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² в 1,2 раза, а до ≤ 45 мл/мин/1,73 м² — в 1,6 раза [18].

В качестве фактора, потенциально способного ухудшить функциональные результаты хирургического лечения РП, мы выделили группу заболеваний, вызывающих нефросклероз и снижение СКФ. Наибольшую клиническую значимость среди подобных нозологических форм имеют артериальная гипертензия и сахарный диабет. Можно предположить, что описанные выше механизмы, включающиеся после хирургического вмешательства, у пациентов с исходными изменениями почечной паренхимы потенциально могут привести к срыву адаптации и декомпенсации почечной функции. Некоторыми авторами отмечено увеличение частоты развития ХБП $\geq$ III стадии при наличии заболеваний, влияющих на функцию почек. Так, H.G. Jeon выделил сахарный диабет как независимый фактор риска снижения СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² после нефрэктомии [19]. По данным W.C. Huang, артериальная гипертензия достоверно увеличивает риск снижения СКФ ≤ 45 мл/мин/1,73 м² через 5 лет после нефрэктомии в 1,74 раза [18].

Индекс сопутствующих заболеваний Чарльсона и операционный риск ASA отражают общую функциональную сохранность органов, в том числе почек. Представляется логичным тот факт, что высокие показатели по данным шкалам в нашей серии наблюдений коррелировали с увеличением риска развития ХБП $\geq$ III стадии. В исследовании S. Klarenbach и соавт. также отмечено увеличение частоты неблагоприятных функциональных исходов по мере увеличения индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона [14].

ОНПФ в раннем п/о периоде, по нашим данным, является независимым фактором риска неблагоприятного отдаленного функционального исхода хирургического лечения РП. Аналогичные результаты опубликованы корейскими исследователями, в работе которых ОНПФ повышало риск развития ХБП с 32 до 50 % при наблюдении в течение 3 лет после удаления опухолепораженной почки [21]. Сходные данные опубликованы рядом других авторов [22–24]. Экспериментальные работы показали, что повреждение почечной паренхимы, развившееся во время эпизода ОНПФ, может являться причиной развития тубулоинтерстициального фиброза и уменьшения количества функционирующих нефронов [25–27], а также прогрессирующего повреждения почечных микрососудов [28]. Можно предположить, что хирургическое вмешательство является причиной сходного по механизму ответа в оставшейся паренхиме, ведущего к развитию хронического повреждения нефронов и интерстиция. Помимо прочего, данная гипотеза представляется наиболее логичным объяснением сходства спектров факторов риска ОНПФ и тяжелой ХБП.

По данным регрессионного анализа, независимым фактором неблагоприятного прогноза почечной функции в отдаленном п/о периоде в нашей серии наблюдений являлся объем операции. Частота развития ХБП $\geq$ III стадии оказалась достоверно выше у пациентов, подвергнутых РНЭ, по сравнению с больными, которым выполнялась резекция почки (45,3 и 32,1 % соответственно), при этом СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² после удаления почки регистрировалась в 4 раза чаще, чем после органосохраняющих вмешательств ($p < 0,0001$). Причиной снижения почечной функции в позднем п/о периоде служит гломерулосклероз, обусловленный повреждением гломерулярных клеток и облитерацией клубочковых артериол в ответ на адаптивную клубочковую гиперперфузию и гиперфилтрацию, вызванные утратой части функционально значимой почечной паренхимы [29]. РНЭ ассоциирована с удалением значительно большего числа функционирующих нефронов, чем при резекции почки, что приводит к более выраженным нежелательным изменениям почечной паренхимы и увеличению риска прогрессирования ХБП. Преимущество резекции почки по сравнению с РНЭ в отношении отдаленных функциональных результатов подтверждается многими авторами [30, 31]. При сравнительном анализе результатов 10 123 (93 %) РНЭ и 763 (7 %) резекций почки выявлено достоверное снижение частоты неблагоприятных функциональных исходов органосохраняющего лечения по сравнению с органосохраняющим (16,4 и 21,8 % соответственно) [32]. В метаанализе 9 исследований у больных, подвергнутых резекции почки, продемонстрирована редукция риска развития тяжелой ХБП на 61 % ($p < 0,0001$) по сравнению с пациентами, которым выполнялась РНЭ [12].

Частота рецидивов клинически локализованного РП после хирургического лечения низка, в связи с этим смерть большинства пациентов данной категории обусловлена конкурентными заболеваниями. Причиной смерти 9 (52,9 %) из 17 умерших в нашей серии наблюдений являлись сердечно-сосудистые заболевания. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза КСВ в группе являлись ИМТ, индекс Чарльсона и риск по шкале ASA, что согласуется с данными других авторов [33]. При этом СКФ в позднем п/о периоде не влияла на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Мы не выявили значимых различий КСВ пациентов, подвергнутых резекции почки и РНЭ, что согласуется с результатами анализа данных крупного регистра [32]. В рандомизированном исследовании EORTC 30 904 отмечено преимущество общей выживаемости больных после РНЭ по сравнению с пациентами, перенесшими резекцию почки, при равной специфической выживаемости в группах; КСВ и почечная функция в протоколе не изучались [4]. Тем не менее в некоторых исследованиях отмечено преимущество органосохраняющего лечения по сравнению с РНЭ в отношении общей выживаемости [3, 6]. Более того, по мнению С. J. Weight и соавт., увеличение общей выживаемости после резекции почки обусловлено улучшением почечной функции и снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Однако, при анализе полученных во всех цитируемых исследованиях результатов нельзя сбрасывать со счетов нерандомизированный характер набора пациентов в группы и их несопоставимость по ряду параметров. Например, в цитируемых выше работах кандидаты для РНЭ были старше [3, 6] и имели большую частоту сердечно-сосудистых заболеваний до операции [6], чем больные, которым планировалась резекция почки; предоперационная СКФ в рамках данных исследований не оценивалась [3, 6]. Это могло оказать существенное влияние на полученные результаты. Для окончательного решения вопроса о влиянии объема хирургического вмешательства при клинически локализованном РП на КСВ желательное проведение многоцентровых рандомизированных исследований.

Заключение

Таким образом, у 1/3 больных клинически локализованным почечно-клеточным раком с нормально функционирующей второй почкой, подвергнутых хирургическому лечению, в раннем п/о периоде развивается ОНПФ, в большинстве случаев проявляющееся транзиторным снижением СКФ. Резекция почки ассоциирована с достоверным увеличением риска ОНПФ по сравнению с РНЭ, однако степень снижения почечной функции после органосохраняющего лечения достоверно ниже. При длительном наблюдении ХБП $\geq$ III стадии регистрируется у 38,4 % оперированных больных. Бы-

тро прогрессирующее снижение СКФ отмечается редко (1,1 %). РНЭ достоверно увеличивает риск отсроченного развития тяжелой ХБП по сравнению с резекцией почки. Другими независимыми факторами риска появления ХБП $\geq$ III стадии являются низкая исходная СКФ

и ОНПФ в раннем п/о периоде. КСВ больных, подвергнутых хирургическому лечению РП, составляет 94,9 %. Зависимости КСВ от СКФ в отдаленном п/о периоде не выявлено. Мы не подтвердили улучшения КСВ при использовании органосохраняющего подхода.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Поляков В.А. и др. Лапароскопическая резекция почки. Рос онкол журн 2006;6:16–20.
2. Tait C., Tandon S., Baker L. et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for kidney cancer resection: Dundee cohort and metaanalysis of observational studies. Surg Endosc 2011;25(10):3154–61.
3. Tan H.-J., Norton E.C., Ye Z. et al. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. JAMA 2012;307(15):1629–35.
4. Van Poppel H., L. Da Pozzo, W. Albrecht et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol 2011;59:543–52.
5. Shlipak M.G., Smith G.L., Rathore S.S. et al. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: Evidence from the digoxin intervention group trial. J Am Soc Nephrol 2004;15:2195–203.
6. Weight C.J., Lieser G., Larson B.T. et al. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours. Eur Urol 2010;58:293–8.
7. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:1–266.
8. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004 Aug;8(4):R204–12.
9. Motzer R.J., Agarwal N., Beard C. et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. J Natl Cancer Netw 2009;7:618.
10. Campbell S.C., Novick A.C., Belldegrun A. et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. J Urol 2009;182:1271.
11. Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. Eur Urol 2010;58:398.
12. Kim S. P., Thompson R.H., Boorjian S.A. et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2012;188:51–7.
13. Weight C.J., Lieser G., Larson B.T. et al. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours. Eur Urol 2010;58:293–8.
14. Klarenbach S., Moore R.B., Chapman D.W. et al. Adverse renal outcomes in subjects undergoing nephrectomy for renal tumors: a population-based analysis. Eur Urol 2011;59:333–9.
15. Knight S., Johns E.J. Renal functional responses to ischaemia-reperfusion injury in normotensive and hypertensive rats following non-selective and selective cyclo-oxygenase inhibition with nitric oxide donation. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008;35(1):11–6.
16. Barlow L., Korets R., Laudano M. et al. Predicting renal functional outcomes after surgery for renal cortical tumours: a multifactorial analysis. BJU Int 2010;106:489–92.
17. Weinstein J.R., Anderson S. The aging kidney: physiological changes. Adv Chronic Kidney Dis 2010;17(4):302–7.
18. Huang W.C., Levey A.S., Serio A.M. et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumors: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2006;7:735–40.
19. Jeon H.G., Jeong I.G., Lee J.W. et al. Prognostic factors for chronic kidney disease after curative surgery in patients with small renal tumors. Urology 2009;74:1064–8.
20. Jeldres C., Bensalah K., Capitanio U. et al. Baseline renal function, ischaemia time and blood loss predict the rate of renal failure after partial nephrectomy. BJU Int 2009;103:1632–5.
21. Cho A., Lee J.E., Kwon G.Y. et al. Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. Nephrol Dial Transplant 2011;26(11):3496–501.
22. Prassopoulos P., Cavouras D., Gourtsoyiannis N. Pre- and post-nephrectomy kidney enlargement in patients with contralateral renal cancer. Eur Urol 1993;24:58–61.
23. Okusa M.D., Chertow G.M., Portilla D. The nexus of acute kidney injury, chronic kidney disease, and World Kidney Day 2009. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:520–2.
24. Lo L.J., Go A.S., Chertow G.M. et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. Kidney Int 2009;76:893–9.
25. Burne-Taney M.J., Liu M., Ascon D. et al. Transfer of lymphocytes from mice with renal ischemia can induce albuminuria in naive mice: a possible mechanism linking early injury and progressive renal disease? Am J Physiol Renal Physiol 2006;291:981–6.
26. Burne-Taney M.J., Yokota N., Rabb H. Persistent renal and extrarenal immune changes after severe ischemic injury. Kidney Int 2005;67:1002–9.
27. Basile D.P., Donohoe D., Roethe K. et al. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. Am J Physiol Renal Physiol 2001;281:887–99.
28. Horbelt M., Lee S.Y., Mang H.E. et al. Acute and chronic microvascular alterations in a mouse model of ischemic acute kidney injury. Am J Physiol Renal Physiol 2007;293:688–95.
29. Brenner B.M. Nephron adaptation to renal injury or ablation. Am J Physiol 1985;249:324–37.
30. McKiernan J., Simmons R., Katz J., Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. Urology 2002;59:816–20.
31. Lau W.K., Blute M.L., Weaver A.L. et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. Mayo Clin Proc 2000;75:1236–42.
32. Miller D.C., Schonlau M., Litwin M.S. et al. Urologic Diseases in America Project. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. Cancer 2008;112(3):511–20.
33. Klasen J., Junger A., Hartmann B. et al. Increased body mass index and peri-operative risk in patients undergoing non-cardiac surgery. Obes Surg 2004;14(2):275–81.

Факторы прогноза непосредственных результатов тромбэктомии у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом

М.И. Давыдов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, О.В. Жужгинова,
С.В. Ломидзе, П.И. Феоктистов, И.В. Нехаев, А.В. Климов, С.А. Калинин

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования — выделение факторов прогноза периоперационных осложнений и смертности у больных раком почки (РП), осложненным опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых хирургическому лечению.

Материалы и методы. В исследование включены данные 463 больных РП с опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых тромбэктомии. Медиана возраста — 57 лет. Соотношение мужчин и женщин — 2,5:1. Периренальный опухолевый тромб диагностирован у 161 (34,8 %), подпеченочный — у 135 (29,2 %), ретропеченочный — у 82 (17,7 %), наддиафрагмальный — у 85 (18,3 %) пациентов. Регионарные метастазы имели место в 90 (19,4 %), отдаленные — в 145 (31,3 %) случаях. Всем больным выполнена тромбэктомия, забрюшинная лимфаденэктомия; опухолево-пораженную почку удалили 452 (97,6 %) пациентам.

Результаты. Медиана длительности операции — 259 (30–580) мин, медиана кровопотери — 3500 (100–27 000) мл. Частота интраоперационных осложнений составила 24,6 % (114/463), летальность — 0,9 % (4/463). Независимыми факторами риска интраоперационных осложнений являлись краниальная граница опухолевого тромба (отношение шансов (ОШ) 1,9; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,4–2,6; $p < 0,0001$) и циркулярная резекция нижней полой вены (НПВ) (ОШ 5,8; 95 % ДИ 1,2–27,8; $p < 0,0001$). Частота послеоперационных (п/о) осложнений — 25,7 % (118/459), летальность — 6,0 % (28/459). Повторные операции потребовались в 31 (6,8 %) наблюдении. В регрессионном анализе выделены факторы риска п/о осложнений (высокое расположение краниальной границы тромба (ОШ 2,6; 95 % ДИ 1,1–6,4; $p = 0,037$) и лактат-ацидоз (ОШ 27,1; 95 % ДИ 1,2–613,1; $p = 0,038$)), п/о смерти (тромбоз печеночных вен (ОШ 15,6; 95 % ДИ 4,5–54,3; $p < 0,0001$), лактат-ацидоз (ОШ 23,1; 95 % ДИ 3,4–158,4; $p = 0,001$) и удаление тромба из сердца (ОШ 5,0; 95 % ДИ 2,1–12,2; $p < 0,0001$)) и периоперационной смерти (краниальная граница тромба (ОШ 1,9; 95 % ДИ 1,2–3,2; $p = 0,007$), тромбоз контралатеральной почечной вены (ОШ 4,4; 95 % ДИ 1,2–15,8; $p = 0,025$), лактат-ацидоз (ОШ 28,4; 95 % ДИ 4,9–165,1; $p < 0,0001$) и низкий клиренс креатинина (ОШ 4,6; 95 % ДИ 1,9–24,9; $p = 0,017$)).

Выводы. Тромбэктомия у больных РП Т3а–сNxMx — технически сложное вмешательство, ассоциированное с высокой частотой осложнений и летальностью, которое должно выполняться только в специализированных центрах. Выделенные факторы риска могут служить критериями для прогнозирования результатов тромбэктомии.

Ключевые слова: рак почки, опухолевый венозный тромбоз, частота осложнений, летальность

Predictors of the immediate results of thrombectomy in kidney cancer patients with venous tumor thrombosis

M.I. Davydov, V.B. Matveev, M.I. Volkova, O.V. Zhuzhginova, S.V. Lomidze, P.I. Feoktistov, I.V. Nekhaev, A.V. Klimov, S.A. Kalinin
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: to identify the predictors of perioperative complications and deaths in surgically treated patients with kidney cancer complicated by venous tumor thrombosis.

Subjects and methods. The investigation included data on 463 kidney cancer patients with venous tumor thrombosis. The patients' median age was 57 years. The male/female ratio was 2.5:1. Perirenal, subhepatic, retrohepatic, and supradiaphragmatic tumor thrombi were diagnosed in 161 (34.8 %), 135 (29.2 %), 82 (17.7 %), and 85 (18.3 %) patients, respectively. Regional and distant metastases occurred in 90 (19.4 %) and 145 (31.3 %) cases, respectively. All the patients underwent thrombectomy, retroperitoneal lymphadenectomy; a tumor-affected kidney was removed in 452 (97.6 %) patients.

Results. Median surgery duration was 259 (30–580) min; median blood loss was 3500 (100–27 000) ml. The incidence of intraoperative complications was 24.6 % (114/463); mortality was 0.9 % (4/463). The independent risk factors of intraoperative complications were cranial margin of a tumor thrombus (odds ratio (OR) 1.9; 95 % CI 1.4–2.6; $p < 0.0001$) and circular resection of the inferior vena cava (OR 5.8; 95 % CI 1.2–27.8; $p < 0.0001$). The incidence of postoperative complications was 25.7 % (118/459); mortality was 6.0 % (28/459). Resurgery was required in 31 (6.8 %) cases. Regression analysis identified the risk factors of postoperative complications (highly located cranial thrombus margin (OR 2.6; 95 % CI 1.1–6.4; $p = 0.037$) and lactate acidosis (OR 27.1; 95 % CI 1.2–613.1; $p = 0.038$), postoperative death (hepatic vein thrombosis (OR 15.6; 95 % CI 4.5–54.3; $p < 0.0001$), lactate acidosis (OR 23.1; 95 % CI 3.4–158.4; $p = 0.001$) thrombus removal from the heart (OR 5.0; 95 % CI 2.1–12.2; $p < 0.0001$)), perioperative death (cranial thrombus margin (OR 1.9; 95 % CI 1.2–3.2; $p = 0.007$), contralateral renal vein thrombosis (OR 4.4; 95 % CI 1.2–15.8; $p = 0.025$), lactate acidosis (OR 28.4; 95 % CI 4.9–165.1; $p < 0.0001$), and low creatinine clearance (OR 4.6; 95 % CI 1.9–24.9; $p = 0.017$)).

Conclusion. Thrombectomy in patients with T3a–cNxMx kidney cancer is a technically difficult intervention associated with the high incidence of complications and death, which must be performed only in specialized centers. The identified risk factors may serve as criteria for predicting the results of thrombectomy.

Key words: kidney cancer, venous tumor thrombosis, incidence of complications, mortality

Введение

Специфической особенностью почечно-клеточного рака является способность к распространению опухоли по просвету почечной вены в нижнюю полую вену (НПВ) вплоть до правых камер сердца. Опухолевый венозный тромбоз (категории T3a–c) диагностируется приблизительно у 10 % пациентов [1–3]. Наиболее эффективным методом, позволяющим излечить больных опухолями, распространяющимися в венозное русло, является хирургический. Отдаленная выживаемость радикально оперированных пациентов колеблется от 12 до 66 % [4, 5]. Несмотря на совершенствование методик тромбэктомии, данное хирургическое вмешательство остается технически сложным и ассоциировано с высокой частотой периоперационных осложнений и летальностью [6]. Выявление факторов риска периоперационных осложнений и летальности позволит более объективно осуществлять селекцию кандидатов для тромбэктомии [7]. У больных с высоким риском периоперационной летальности альтернативой хирургическому лечению может служить таргетная терапия [8, 9].

Основная цель нашего исследования — выделение факторов прогноза непосредственных результатов тромбэктомии на основании анализа частоты и структуры периоперационных осложнений, а также летальности больных раком почки (РП), осложненным опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых хирургическому лечению.

Материалы и методы

В исследование включены данные 463 больных РП, осложненным опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых хирургическому лечению в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1973 по 2012 г. Медиана возраста — 57 (16–82) лет. Мужчин — 332 (71,7 %), женщин — 131 (28,3 %). Симптомы венозного тромбоза на момент обращения имелись у 100 (21,6 %) пациентов: «голова медузы» — у 52 (11,2 %), гепатомегалия — у 36 (7,7 %), илеофemorальный тромбоз — у 33 (7,1 %), асцит — у 23 (4,9 %), одышка и кашель вследствие тромбоза ветвей легочной артерии (ТЭЛА) фрагментами тромба — у 11 (1,7 %), потери сознания вследствие «заклинивания» верхушки тромба в правом атриоventрикулярном отверстии в диастоле — у 8 (1,7 %).

При обследовании поражение правой почки выявлено в 63,5 %, левой — в 35,2 %, обеих — в 1,3 % слу-

чаев. У всех пациентов имелся опухолевый венозный тромбоз, поражающий почечную вену (34,8 %), почечную и подпеченочный отдел НПВ (29,2 %), у 17,7 % больных краниальная граница тромба достигала внутрипеченочного отдела НПВ; в 18,3 % наблюдений опухолевый тромбоз распространялся выше уровня диафрагмы: в интраперикардальный отдел НПВ — у 9,5 %, правое предсердие — у 8,4 %, пролабировал в правый желудочек — у 0,4 % больных. В 43 (9,3 %)

Таблица 1. Характеристика больных РП с опухолевым венозным тромбозом, n = 463

Характеристика	n	%
Возраст, медиана (min–max), лет	57 (16–82)	
Пол:		
мужской	332	71,7
женский	131	28,3
Сторона поражения:		
правая	294	63,5
левая	163	35,2
обе	6	1,3
Тромбоз:		
первичный	451	97,4
рецидивный	12	2,6
Уровень опухолевого тромбоза:		
почечная вена	161	34,8
подпеченочный	135	29,2
внутрипеченочный	82	17,7
интраперикардальный	44	9,5
внутрипредсердный	39	8,4
внутрижелудочковый	2	0,4
Тромбоз инфраренального отдела НПВ	46	9,9
Тромбоз подвздошных вен	24	5,2
Тромбоз вен нижних конечностей	23	4,9
Тромбоз контралатеральной почечной вены	22	4,8
Тромбоз главных печеночных вен	19	4,1
Тромбоз коллатералей почечной вены	45	9,7
Врастание в стенку НПВ		
< 50 % диаметра	79	17,1
≥ 50 % диаметра	19	4,1
Увеличенные забрюшинные ЛУ	90	19,4
Категория М		
M0	318	68,7
M1	145	31,3

случаях выявлен ретроградный тромбоз НПВ в инфраренальном отделе, распространявшийся на подвздошные вены в 5,2 %, вены нижних конечностей — в 4,9 % наблюдений. У 9,7 % пациентов опухолевый тромб распространялся на притоки НПВ 1-го и 2-го порядка, включая контралатеральную почечную вену (4,8 %), главные печеночные вены (4,1 %), а также гонадные, надпочечниковые и поясничные вены (9,7 %). У 21,2 % пациентов тромб врастал в сосудистую стенку, при этом в 4,1 % наблюдений отмечено поражение более 50 % окружности НПВ опухолью. Увеличенные забрюшинные лимфатические узлы (ЛУ) имели место в 19,4 % случаев (табл. 1). Отдаленные метастазы на момент выполнения тромбэктомии диагностированы у 145 (31,3 %) пациентов: солитарные — у 28 (19,3 %), множественные — у 117 (80,7 %). Наиболее распространенной локализацией метастатических очагов являлись легкие — 112 (77,2 %) случаев, надпочечники — 21 (14,5 %) и нерегионарные ЛУ — 20 (13,5 %) наблюдений.

Клинически значимые лабораторные отклонения до операции выявлены у 292 (63,0 %) больных: анемия — у 292 (63,0 %), лейкоцитоз — у 56 (12,1 %), тромбоцитоз — у 70 (15,2 %), гипергликемия — у 58 (12,5 %), снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл / мин / 1,73 м² — 125 (27,1 %), повышение уровня аминотрансфераз — 52 (11,3 %), гипербилирубинемия — 37 (8,0 %), лактат-ацидоз (лактат венозной крови > 2,2 ммоль / л + рН < 7,37) — 75 (16,1 %) случаев.

До госпитализации в РОНЦ им. Н.Н. Блохина 13 (2,8 %) пациентам выполнено оперативное пособие в других стационарах: нефрэктомия с попыткой тромбэктомии — 12 (2,6 %), эксплоративная лапаротомия — 1 (0,2 %) случай. Медиана интервала времени между постановкой диагноза и тромбэктомией для всех 463 пациентов составила 3,6 (1–71) мес.

Всем больным выполнена тромбэктомия, забрюшинная лимфаденэктомия; опухолево-пораженную почку удалили 452 (97,6 %) пациентам. Методика тромбэктомии определялась распространенностью опухоли в венозном русле. Во всех 463 наблюдениях хирургическим доступом служила срединная лапаротомия, в 10 (2,2 %) случаях дополненная стернотомией. Каватомия, тромбэктомия, реконструкция НПВ осуществлялись после перевязки поясничных вен, впадающих в пораженный сегмент НПВ, пережатия контралатеральной почечной вены, а также НПВ ниже и выше тромба; при тромбозе НПВ выше нижней поверхности печени также пережимали гепатодуоденальную связку. В 9 (1,9 %) случаях тромбэктомия из правого предсердия выполнялась в условиях искусственного кровообращения (ИК) (на работающем сердце в условиях параллельного кровообращения — 7 (1,5 %), в условиях фармакохолодовой кардиopleгии — 2 (0,4 %) случая).

Метод реконструкции НПВ определялся размером дефекта сосудистой стенки, сохранением кровотока по НПВ и ее притокам до тромбэктомии, а также наличием путей коллатерального венозного оттока. Ламинарный кровоток по НПВ сохранен в 418 (90,2 %) случаях, у 45 (9,8 %) больных осуществлена циркулярная резекция и / или перевязка НПВ. Тромб из магистральных вен полностью удален 438 (94,6 %) больным, в 25 (5,4 %) случаях оставлены неудаляемые тромботические массы (табл. 2).

Двадцати пяти (5,3 %) больным, имевшим отдаленные метастазы на момент выявления опухолевого венозного тромбоза, выполнено удаление метастатических очагов разных локализаций: симультанно — 13 (2,8 %), до тромбэктомии — 7 (1,5 %), после тромбэктомии — 5 (1,1 %) случаев.

Таблица 2. Характеристика хирургических вмешательств при опухолевом венозном тромбозе

Показатель	n	%
Доступ:		
лапаротомия	453	97,8
лапаротомия, стернотомия	10	2,2
Уровни пережатия сосудов:		
зажим Сатинского на НПВ вокруг тромба	216	46,7
подпеченочный, субренальный отделы	120	25,9
НПВ, контралатеральная ПВ		
интраперикардиальный, субренальный	127	27,4
отделы НПВ, контралатеральная ПВ, ГДС		
Время пережатия сосудов, медиана (min–max), мин:		
правые отделы сердца	12,0 (2,0–111,0)	
ГДС	12,0 (2,0–28,0)	
контралатеральная почечная вена	15,0 (2,0–90,0)	
ИК:		
с кардиopleгией	9	1,9
без кардиopleгии	2	0,4
	7	1,5
Нефрэктомия	452	97,6
ЗЛАЭ	463	100,0
Тромбэктомия:		
из НПВ	422	91,1
из НПВ и правых отделов сердца	41	8,9
Неполное удаление тромботических масс	25	5,4
Варианты реконструкции НПВ:		
ушивание с сохранением просвета	414	89,5
перевязка инфраренальной НПВ	14	3,0
циркулярная резекция с сохранением	7	1,5
оттока по ЛПВ		
циркулярная резекция с перевязкой ЛПВ	24	5,2
циркулярная резекция с протезированием	1	0,2
трубчатый протезом		
плоскостная резекция с протезированием	3	0,6
синтетической заплатой		

Примечание. ПВ — почечная вена; ГДС — гепатодуоденальная связка; ЗЛАЭ — забрюшинная лимфаденэктомия; ЛПВ — левая почечная вена.

Таблица 3. Корреляция операционного времени и кровопотери с признаками опухоли и особенностями операционной техники у 463 больных РП Т3а–с, подвергнутых тромбэктомии*

Фактор	Время операции		Кровопотеря	
	R	Значимость	г	Значимость
Симптомы блока НПВ	0,227	< 0,0001	0,375	< 0,0001
Длина тромба	0,400	< 0,0001	0,557	< 0,0001
Диаметр тромба	0,272	< 0,0001	0,392	< 0,0001
Краниальная граница тромбоза	0,472	< 0,0001	0,580	< 0,0001
Каудальная граница тромбоза	0,270	< 0,0001	0,435	< 0,0001
Тромбоз притоков НПВ	0,243	< 0,0001	0,427	< 0,0001
Врастание в стенку НПВ	0,380	< 0,0001	0,235	< 0,0001
Пережатие НПВ и ее притоков	0,497	< 0,0001	0,592	< 0,0001
Циркулярная резекция / перевязка НПВ	0,426	< 0,0001	0,477	< 0,0001

* Корреляция достоверна при 0,01 (двусторонняя).

В 120 (25,9 %) наблюдениях после хирургического лечения проводилась противоопухолевая лекарственная терапия (иммунотерапия интерфероном α – 88 (19,0 %), антиангиогенная терапия – 32 (6,9 %) больным).

Для статистической обработки все данные о пациентах и результатах их лечения формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока программ «SPSS 13.0 for Windows».

Результаты

Медиана длительности операции – 259 (30–580) мин, медиана кровопотери – 3500 (100–27 000) мл. Выявлена корреляция длительности хирургического вмешательства и кровопотери с наличием клинических признаков блока НПВ, характеристиками опухолевого тромба и техническими особенностями операции ($p < 0,01$ для всех) (табл. 3).

У 114 (24,6 %) пациентов отмечены интраоперационные осложнения, приведшие к смерти на операционном столе в 4 (0,9 %) случаях. Острая массивная кровопотеря зарегистрирована в 111 (24,0 %) случаях, привела к развитию геморрагического шока у 4 (0,9 %) больных, 2 (0,4 %) из которых умерли на операционном столе. В 3 (0,6 %) случаях на этапе мобилизации НПВ произошел отрыв опухолевого тромба и его миграция в ствол легочной артерии (ТЭЛА опухолевым тромбом). Во всех наблюдениях проводили реанимационные мероприятия, включая прямой массаж сердца ($n = 3$) и экстренную эмболектомию из ствола легочной артерии ($n = 1$). В 2 (0,4 %) наблюдениях реанимационные мероприятия были эффективны,

1 (0,2 %) больной умер на операционном столе. В 1 (0,2 %) случае во время мобилизации расширенной до 5 см левой почечной вены, заполненной тромботическими массами, травмирована верхняя брыжеечная артерия. Дефект ушит. У 1 (0,2 %) пациента на этапе выделения гепатодуоденальной связки травмирована правая печеночная артерия. Дефект ушит. У 1 (0,2 %) больного зарегистрирована травматизация холедоха, последний герметично ушит на «потерянном» дренаже. Один больной умер на операционном столе от фульминантной печеночной недостаточности, обусловленной тотальным блоком печеночных вен опухолевым тромбом.

Независимыми факторами риска интраоперационных осложнений являлись краниальная граница опухолевого тромба (отношение шансов (ОШ) 1,9; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,4–2,6; $p < 0,0001$) и циркулярная резекция НПВ (ОШ 5,8; 95 % ДИ 1,2–27,8; $p < 0,0001$). Независимых факторов риска смерти на операционном столе не выявлено.

Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 118 (25,7 %) из 459 больных, перенесших тромбэктомию. Степень тяжести осложнений по классификации Клавье–Диндо расценена как II у 32 (6,9 %), IIIb – у 5 (1,1 %), IVa – у 49 (10,7 %), IVb – у 4 (0,9 %), V – у 28 (6,1 %) пациентов. Структура осложнений разнообразна и включала: нарушения свертывания крови и их последствия (14,2 %), посттравматические нарушения функции органов брюшной полости и забрюшинного пространства (10,5 %), инфекцию (7,8 %) и органную недостаточность (4,8 %). Повторные операции потребовались в 6,8 % наблюдений (остановка кровотечения – 2,2 %, санация очага инфекции – 3,0 %, ликвидация

Таблица 4. Послеоперационные осложнения и госпитальная смерть у исследуемых больных РП Т3а–с, перенесших тромбэктомию, $n = 459$

Осложнение	Число больных	
	<i>n</i>	%
Любое	118	25,7
Нарушения свертывания крови и их последствия	65	14,2
Коагулопатия, гипокоагуляция	62	13,5
Кровотечение из зоны операции	32	7,0
Гематома забрюшинная	7	1,5
Желудочно-кишечное кровотечение	5	1,1
ОНМК	4	0,9
ТЭЛА	1	0,3
Инфаркт миокарда	1	0,3
Тромбоз правой печеночной вены	1	0,3
Посттравматические нарушения функции органов	48	10,5
Панкреатит, отечная форма	11	2,4
Кишечная непроходимость:		
динамическая	38	8,3
механическая	34	7,4
	4	0,9
Инфекция	36	7,8
Внутрибрюшная инфекция:		
инфицированный панкреатит	20	4,4
забрюшинная флегмона	8	1,7
перитонит	7	1,5
абсцесс печени	4	0,9
	1	0,2
Пневмония	16	3,5
Сепсис:		
тяжелый сепсис	10	2,2
септический шок	8	1,8
	2	0,4
СПОН:	22	4,8
олигурия/анурия	20	4,4
печеночная недостаточность	21	4,6
респираторный дистресс-синдром	22	4,8
парез кишечника	22	4,8
энцефалопатия	17	3,7
сердечно-сосудистая недостаточность	18	3,9
Повторные операции:	31	6,8
остановка кровотечения из зоны операции	10	2,2
санация очага инфекции	14	3,0
устранение механической кишечной непроходимости	4	0,9
удаление внутричерепной гематомы	2	0,4
удаление кровяного тромба из НПВ	1	0,3
Смерть (причина):	28	6,0
сепсис	8	1,7
СПОН	10	2,2
печеночная недостаточность	2	0,4
геморрагический шок	1	0,2
инфаркт миокарда	1	0,2
ТЭЛА	1	0,2
ОНМК	4	0,9
бурное прогрессирование метастазов РП	1	0,2

спаечной кишечной непроходимости — 0,9 %, удаление внутричерепной гематомы — 0,4 %, удаление кро-

вяного тромба из правой печеночной вены — 0,3 %. Летальность в раннем послеоперационном (п / о) периоде составила 6,0 %. Наиболее распространенной причиной смерти после тромбэктомии являлась полиорганная недостаточность (3,9 %), в том числе — ассоциированная с тяжелым сепсисом (1,7 %). Другими причинами летальных исходов были острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (0,9 %), печеночная недостаточность (0,4 %), инфаркт миокарда (0,2 %), ТЭЛА (0,2 %), геморрагический шок (0,2 %). Одна (0,2 %) больная умерла от бурного прогрессирования метастазов РП в легкие на 33-и п / о сутки (табл. 4).

Независимыми факторами риска п / о осложнений тромбэктомии являлись высокое расположение краиниальной границы тромба (ОШ 2,6; 95 % ДИ 1,1–6,4; $p = 0,037$), лактат-ацидоз (ОШ 27,1; 95 % ДИ 1,2–613,1; $p = 0,038$); отмечена строгая тенденция к увеличению риска после выполнения циркулярной резекции НПВ (ОШ 6,9; 95 % ДИ 0,9–20,0; $p = 0,077$). В регрессионном анализе единственным независимым фактором риска повторных операций была кровопотеря во время тромбэктомии (ОШ 2,6; 95 % ДИ 1,8–8,4; $p = 0,010$). Независимыми факторами риска смерти после тромбэктомии являлись тромбоз печеночных вен (ОШ 15,6; 95 % ДИ 4,5–54,3; $p < 0,0001$), лактат-ацидоз (ОШ 23,1; 95 % ДИ 3,4–158,4; $p = 0,001$) и удаление тромба из сердца (ОШ 5,0; 95 % ДИ 2,1–12,2; $p < 0,0001$).

Для облегчения отбора кандидатов для тромбэктомии мы также провели поиск лабораторно-радиологических факторов риска госпитальной смерти. Выявлено независимое увеличение риска смерти в периоперационном периоде у больных с головкой тромба, располагающейся выше нижней границы печени, в 1,2 раза ($p = 0,007$), тромбозом контралатеральной почечной вены — в 1,2 раза ($p = 0,025$), при клиренсе креатинина < 60 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$ — в 4,6 раза и при лактат-ацидозе — в 28,3 раза ($p < 0,0001$) (табл. 5). У больных с отсутствием факторов риска летальность в периоперационном периоде составила 3,0 % (8 / 264), у пациентов с 1 фактором риска — 6,4 % (9 / 140), при наличии 2–3 факторов риска — 21,8 % (12 / 55), 4 факторов риска — 75,0 % (3 / 4) ($p < 0,0001$ для всех). Предсказательная ценность предложенной модели средняя (AUC 0,733; 95 % ДИ 0,632–0,834; $p < 0,0001$).

Обсуждение

Тромбэктомию — технически сложная операция, требующая мобилизации магистральных вен, тромбированных опухолью, вскрытия их просвета в условиях полного или частичного блока тока крови по пораженной части сосудов и последующей реконструкции сосудистой стенки с сохранением или без сохранения нормальной анатомии венозного русла. В связи с этим

Таблица 5. Независимые лабораторно-радиологические факторы риска госпитальной смерти у кандидатов для тромбэктомии*

Фактор	ОШ	95 % ДИ		Значимость
		нижняя граница	верхняя граница	
Краниальная граница тромба	1,977	1,208	3,236	0,007
Тромбоз контралатеральной почечной вены	4,360	1,207	15,751	0,025
Лактатацидоз**	28,347	4,868	165,052	< 0,0001
Клиренс креатинина < 60 мл/мин/1,73м ²	4,603	1,848	24,976	0,017

* Логистический регрессионный анализ. ** Лактат венозной крови > 2,2 ммоль/л + рН < 7,37.

медиана продолжительности подобных хирургических вмешательств достигает 259 мин. В сериях наблюдений других авторов медиана операционного времени сходная и колеблется от 265 до 441 мин [3, 6, 7]. Медиана кровопотери, ассоциированной с тромбэктомией, ожидаемо велика (3500 мл). Мы отметили закономерную корреляцию длительности тромбэктомии и операционной кровопотери с клиническими признаками блока НПВ, свидетельствующими о значительной распространенности опухолевого тромбоза, характеристиками опухолевого тромба, включая его длину, диаметр, границы, распространение на притоки НПВ, а также врастание в венозную стенку, и техническими особенностями операции. Аналогично в исследовании M. G. Kaag и соавт. отмечена зависимость времени операции и кровопотери от верхней границы тромба [6]; результаты M. L. Blute и соавт. подтверждают корреляцию длительности вмешательства и операционной техники, определяющейся распространенностью тромбоза [3].

К сожалению, в большинстве опубликованных серий наблюдений данные относительно частоты и структуры осложнений тромбэктомии скудны, анализ факторов, влияющих на течение периоперационного периода, проведен только в 1 исследовании [7]. По нашим данным, частота интраоперационных осложнений тромбэктомии достигает 24,6 %, при этом в их структуре доминирует острая массивная кровопотеря (24,0 %). В критическом обзоре Z. Kirka-*li* массивная кровопотеря также расценена как наиболее частое осложнение данного вида хирургических вмешательств [10]. Для уменьшения объема кровопотери необходимо перевязывать почечную артерию до мобилизации НПВ и пораженной почки. При наличии массивных венозных коллатералей, затрудняющих доступ в забрюшинное пространство через правый латеральный канал при опухолях левой почки, дополнительный разрез брюшины вдоль корня брыжейки тонкой кишки непосредственно над аортой позволит сократить время выделения левой почечной артерии и уменьшить кровопотерю [1]. Распростра-

ненным методом профилактики массивной кровопотери во время тромбэктомии является предоперационная эмболизация почечной артерии. По данным многоцентрового исследования E.J. Abel и соавт., данная методика, применявшаяся у 24,7 % из 162 пациентов с ретропеченочными и наддиафрагмальными опухолевыми тромбами, не влияла на риск осложнений операции [7]. Некоторые хирурги на этапе тромбэктомии для снижения венозного возврата к сердцу пережимают аорту в инфраренальном или супрацелиакальном отделах [11]. Тщательная перевязка поясничных вен и пережатие гепатодуоденальной связки (прием Прингла) при ретропеченочном тромбозе существенно уменьшают потерю крови через вскрытый просвет НПВ на этапе тромбэктомии. При наддиафрагмальном тромбозе некоторые авторы предлагают рутинно применять ИК с остановкой сердца в условиях фармакоологической кардиopleгии [11]. Однако использование ИК ассоциировано с повышением риска системной воспалительной реакции с последующим развитием коагулопатических кровотечений и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [12,13]. В связи с этим мы считаем, что показания к тромбэктомии в условиях ИК должны быть ограничены наличием массивной головки тромба, удаление которой трансдиафрагмальным доступом может привести к фрагментации опухолевого тромба с развитием ТЭЛА. Кроме того, длительность кардиологического этапа тромбэктомии в условиях ИК в среднем составляет 12 мин, в связи с чем мы полагаем возможным удаление внутрисердечного компонента тромба без остановки сердца, в условиях параллельного кровообращения. Важнейшей составляющей хороших результатов тромбэктомии является адекватное анестезиологическое пособие, в том числе включающее поддержание постоянного перфузионного давления за счет своевременной коррекции гиповолемии наряду с возвратом аутологичной крови [2]. Несмотря на высокую частоту массивных кровопотерь в нашей серии наблюдений, геморрагический шок развился только у 4 (0,9 %) больных.

Редким специфическим осложнением тромбэктомии является ТЭЛА фрагментами опухолевого тромба, развившаяся на этапе мобилизации НПВ у 3 (0,6 %) наших пациентов. Во всех наблюдениях эмболы локализовались в легочном стволе, а также обеих легочных артериях и приводили к развитию неконтролируемой гипотензии и шоку. Для профилактики фрагментации тромба и ТЭЛА необходимо полное выделение тромбированного сегмента НПВ, позволяющее безопасно наложить сосудистые турникеты за границами тромботических масс и контролировать удаление опухоли из венозного просвета визуально. При поражении внутрипеченочного отдела НПВ адекватное выполнение кавотомии, тромбэктомии требует мобилизации печени [14, 15]. Для оценки локализации верхушки тромба на этапе выделения НПВ может быть использована интраоперационная чреспищеводная сонография [16]. Миграцию фрагментов тромба в легочный ствол на этапе тромбэктомии предотвращает пережатие НПВ над верхней границей тромба. В случае распространения тромботических масс в ретропеченочный отдел НПВ мы накладываем верхний турникет на предварительно выделенный из трансдиафрагмального доступа интраперикардиальный отдел НПВ. При наддиафрагмальном опухолевом тромбозе классическим методом профилактики фрагментации головки тромба является ее удаление стернотомическим доступом в условиях ИК с гипотермией [15]. Мы полагаем, что риск осложнений, ассоциированных с использованием ИК (30 %) [17], выше, чем риск ТЭЛА (0,6 %). Поэтому у 76 (89,4 %) из 85 больных с наддиафрагмальным тромбозом, вошедших в нашу серию, тромбэктомия выполнялась трансабдоминальным доступом; при этом ТЭЛА не развилась ни в одном наблюдении. Аналогичного мнения придерживаются G. Ciancio и соавт., выполнившие тромбэктомию из правого предсердия без ИК в 13 наблюдениях [18]. Еще одна методика профилактики ТЭЛА, предлагаемая в литературе, заключается в дооперационной установке каво-фильтра [19]. Мы полагаем, что наличие венозного фильтра выше уровня почечных сосудов повышает риск снижения почечной функции, затрудняет мобилизацию НПВ во время операции и является нецелесообразным. Развитие гипотензии и шока, особенно не связанных с гиповолемией и аритмией, в процессе мобилизации НПВ является признаком состоявшейся ТЭЛА и требует немедленного контроля состояния опухолевого тромба. С учетом строения эмбола проведение тромболиза у данной категории больных бесперспективно. Единственным патогенетически оправданным методом лечения можно считать эмболэктомию, успешно выполненную одному из наших больных.

Измененная анатомия забрюшинного пространства существенно затрудняет мобилизацию НПВ и ее притоков, что может служить причиной травматиза-

ции как магистральных сосудов, так и соседних анатомических структур (0,6 %). Хирургическая коррекция подобных осложнений должна быть направлена на максимально анатомичное восстановление дефектов для предотвращения п/о осложнений.

По нашим данным, риск интраоперационных осложнений достоверно зависит от краниальной границы опухолевого тромба. Циркулярная резекция НПВ увеличивает риск интраоперационных осложнений в 5,8 раза.

Интраоперационная летальность в нашей серии составила 0,9 %, что сопоставимо с результатами других авторов (0–1,3 %) [3, 6]. Независимых факторов риска смерти на операционном столе не выявлено.

Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 25,7 % больных, перенесших тромбэктомию в РОНЦ им. Н.Н. Блохина (минимальные (< III степени тяжести) – 6,9 %, тяжелые ($\geq$ III степени тяжести) – 18,8 %), что сопоставимо с результатами подобных операций, выполненных в других реферативных центрах (18–34 %) [3, 6]. Осложненное течение п/о периода в неспециализированных клиниках достигает 70 % [10].

По нашим данным, наиболее распространенным (14,2 %) осложнением раннего п/о периода являются нарушения свертывания крови, обусловленные значительной операционной кровопотерей, и их последствия, включающие кровотечения из различных источников и тромбозы (артериальные и венозные). В серии наблюдений Mayo Clinic ($n = 349$) частота клинически значимых осложнений п/о коагулопатии была сопоставима с нашими данными и составила 6,3 % (кровотечения – 4 %, венозные тромбозы – 1,4 %, ТЭЛА – 3,2 %, артериальные тромбозы – 1,7 %) [3]. Важнейшей составляющей п/о лечения пациентов, подвергнутых тромбэктомии, является адекватный контроль показателей коагулограммы и своевременная коррекция изменений свертывания крови. К формированию показаний для повторных операций с целью остановки кровотечения у данной категории больных надо подходить очень тщательно, желательно выполнять их при отсутствии эффекта консервативного лечения и нормализации показателей коагулограммы. Забрюшинные гематомы, сформировавшиеся после коагулопатических кровотечений, должны быть обязательно удалены или хорошо дренированы, поскольку могут служить потенциальным источником инфекции. Редким специфическим осложнением тромбэктомии является формирование кровяного тромба в зоне операции (0,3 %). Наиболее эффективный и безопасный метод лечения повторного венозного тромбоза после тромбэктомии – хирургический.

Травматизация органов брюшной полости и забрюшинного пространства в сочетании с ишемией провоцируют такие п/о осложнения, как длительный

парез кишечника (8,3 %), в том числе сопровождающийся формированием межкишечных спаек и развитием механической кишечной непроходимости (0,9 %), и панкреатит (4,1 %). Частота всех гастроинтестинальных осложнений у 154 больных, подвергнутых тромбэктомии в MSKCC, сходная и составляет 9,1 % [6]. В серии наблюдений из Mayo Clinic спаечная кишечная непроходимость развилась в 1,2 % случаев. Терапия, направленная на восстановление микроциркуляции, а также раннее назначение ингибиторов экзокринной секреции и стимуляция кишечника позволяют снизить риск повторных операций у данной категории больных до 0,9 %.

Серьезную проблему у пациентов, подвергнутых тромбэктомии, представляет инфекция, источником которой могут служить как внутрибрюшные источники (4,4 %), так и пневмония (3,5 %). Несмотря на периоперационную антибиотикопрофилактику, у 2,2 % пациентов, вошедших в нашу серию наблюдений, развился сепсис, послуживший причиной смерти в 8 (1,7 %) случаях. Важнейшую роль в лечении данной категории больных играет хирургическая санация инфекционного очага; антибактериальная терапия должна проводиться согласно данным бактериологического исследования.

Так же, как и другие исследователи [3, 6], мы отметили высокую частоту развития СПОН после тромбэктомии (4,8 %). Причиной СПОН в 2,2 % случаев являлся тяжелый сепсис, в 2,6 % — декомпенсация органных функций после операций большого объема, сопровождавшихся резкими нарушениями гемодинамики вследствие пережатия венозных магистральных сосудов с острым снижением венозного возврата к правым отделам сердца и массивной одномоментной кровопотерей, а также длительной ишемией печени и контралатеральной почки. В составе СПОН ожидаемо доминировали почечная, печеночная и дыхательная недостаточность, развивавшиеся в течение 1–3 сут после тромбэктомии. С небольшим запаздыванием (2–5 сут) к ним присоединялась сосудистая, сердечная недостаточность, а также энцефалопатия (3–6 сут) и парез кишечника (2–7 сут). Многокомпонентная интенсивная терапия была эффективна в 2,6 % наших наблюдений, 10 (2,2 %) больных умерли от СПОН.

Повторные операции потребовались 5,1 % наших пациентов, что сопоставимо с результатами Mayo Clinic (5,2 %) [3]. Наиболее распространенными показаниями к повторным вмешательствам были наличие инфекционного очага (3,0 %) и кровотечение (2,2 %). В регрессионном анализе единственным независимым фактором риска повторных операций являлась кровопотеря во время тромбэктомии ($p = 0,010$).

В единственном многоцентровом исследовании, включившем данные 162 оперированных больных с ретропеченочным и наддиафрагмальным опухоле-

вым тромбозом, по данным регрессионного анализа, риск серьезных п/о осложнений повышался при наличии системных симптомов заболевания и распространении тромба выше диафрагмы [7]. В нашей серии наблюдений независимыми факторами риска п/о осложнений являлись краниальная граница тромба, циркулярная резекция НПВ и лактат-ацидоз. Протяженный тромбоз НПВ, особенно при врастании опухоли в 50 % и более ее окружности (служащем показанием к циркулярной резекции сосуда), как правило, ассоциирован со значительными исходными нарушениями гемодинамики (включая длительное нарушение оттока венозной крови от контралатеральной почки, печени и нижних конечностей, а также формирование венозных коллатералей), требует травматичного выделения НПВ (сопровождающегося мобилизацией печени), ее рассечения практически на всем протяжении и нередко реконструкции НПВ с нарушением ламинарного потока крови.

Следует обратить особое внимание на специфическое осложнение опухолевого венозного тромбоза ретропеченочного отдела НПВ — блок печеночных вен. Длительное нарушение оттока венозной крови от печени приводит к повреждению, гибели гепатоцитов и постепенному снижению печеночной функции. Выполнение тромбэктомии приводит к декомпенсации печеночной недостаточности у данной категории больных. В нашей серии наблюдений печеночная недостаточность доминировала в составе СПОН у 21 из 22 больных и привела к смерти 3 пациентов. Для выявления маркера риска декомпенсации печеночной недостаточности после тромбэктомии мы проанализировали влияние клинико-лабораторных показателей функции печени на непосредственные результаты операции. Единственным независимым фактором оказался лактат-ацидоз, увеличивавший риск п/о осложнений в 23 раза.

В нашей серии наблюдений п/о летальность составила 6,0 %, при этом в структуре причин смерти закономерно доминировали органная недостаточность: СПОН (3,9 %) и печеночная недостаточность (0,4 %) и сердечно-сосудистые инциденты (ОНМК (0,9 %), инфаркт миокарда (0,2 %), ТЭЛА (0,2 %)). Закономерно, по обсуждавшимся выше причинам независимыми факторами риска смерти после тромбэктомии являлись тромбоз печеночных вен, лактат-ацидоз и удаление тромба из правых камер сердца.

Периоперационная летальность в нашей серии наблюдений составила 6,9 %, что сопоставимо с данными других клиник (3–16 %) [3–7]. Нами выявлено независимое увеличение риска смерти в периоперационном периоде у больных с головкой тромба, располагающейся выше нижней границы печени, тромбозом контралатеральной почечной вены, при клиренсе креатинина < 60 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$ и лактат-ацидозе.

Отмечено достоверное увеличение периоперационной летальности с 3,0 % при отсутствии факторов риска до 75 % при наличии 4 факторов риска. Многофакторный анализ, проведенный в рамках многоцентрового исследования, выделил в качестве признаков, увеличивающих риск периоперационной смерти, соматический статус и низкий уровень альбумина. Существенное различие факторов риска, выявленных в данных работах, вероятнее всего, обусловлено значительными различиями исходных характеристик оперированных пациентов, в частности в цитируемое многоцентровое исследование не входили больные с тромбозом печеночных вен и печеночной недостаточностью [7]. Мы полагаем, что выделенные факторы могут служить критериями селекции кандидатов для нефрэктомии, тромбэктомии.

Заключение

Таким образом, тромбэктомия — технически сложная, длительная операция, ассоциированная со значительной кровопотерей, высокой частотой

осложнений и летальностью, что диктует необходимость выполнения подобных вмешательств в специализированных центрах. Частота интраоперационных осложнений тромбэктомии составляет 24,6 %, интраоперационная летальность — 0,9 %. Основные интраоперационные осложнения тромбэктомии — массивная кровопотеря и ТЭЛА. Частота п/о осложнений тромбэктомии достигает 25,7 %. Структура осложнений разнообразна и включает: нарушения свертывания крови и их последствия, посттравматические нарушения функции органов, инфекцию и органную недостаточность. Летальность после тромбэктомии равна 6,0 %; основными причинами смерти являются СПОН и сердечно-сосудистые инциденты. Независимые факторы риска периоперационной летальности — ретропеченочный и наддиафрагмальный тромбоз, тромбоз контралатеральной почечной вены, низкий клиренс креатинина и лактат-ацидоз. Выделенные факторы могут служить критериями отбора кандидатов для нефрэктомии, тромбэктомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Матвеев Б.П. Хирургическое лечение рака почки, осложненного венозной инвазией. Пособие для врачей. М., 2003. 24 с.
2. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Матвеев Б.П. и др. Операции на нижней полой вене у больных раком почки. Материалы 6-й ежегодной Российской онкологической конференции М., 2002. С. 108–109.
3. Blute M.L., Leibovich B.C., Lohse C.M. et al. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int* 2004;94:33–41.
4. Kim H.L., Zisman A., Han K. et al. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol* 2004;171:588–91.
5. Moizadeh A., Libertino J.A. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol* 2004;171:598–601.
6. Kaag M.G., Toyen C., Russo P. et al. Radical nephrectomy with vena caval thrombectomy: a contemporary experience. *BJU Int* 2011;107:1386–93.
7. Abel E.J., Thompson R.H., Margulis V. et al. Perioperative outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter experience. *Eur Urol* Available online 6 November 2013.
8. Horn T., Thalgott M.K., Maurer T. et al. Presurgical treatment with sunitinib for renal cell carcinoma with a level III/IV vena cava tumour thrombus. *Anticancer Res* 2012;32(5):1729–35.
9. Takeda H., Nakano Y., Kashiwagi Y. et al. Downsizing a thrombus of advanced renal cell carcinoma in a presurgical setting with sorafenib. *Urol Int* 2012;88(2):235–7.
10. Kirkali Z., Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol* 2007;52:658–62.
11. Jibiki M., Iwai T., Inoue Y. et al. Surgical strategy for treating renal cell carcinoma with thrombus extending into the inferior vena cava. *J Vasc Surg* 2004;39:829–35.
12. Bissada N.K., Yakout H.H., Babanouri A. et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology* 2003;61:89–92.
13. Elahi M.M., Khan J.S. Living with off-pump coronary artery surgery: evolution, development, and clinical potential for coronary heart disease patients. *Heart Surg Forum* 2006;9:E630–E637.
14. Gallucci M., Borzomati D., Flammia G. et al. Liver harvesting surgical technique for the treatment of retro-hepatic caval thrombosis concomitant to renal cell carcinoma: perioperative and long-term results in 15 patients without mortality. *Eur Urol* 2004;45:194–202.
15. Ciano G., Livingstone A.S., Soloway M. Surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the renal and inferior vena cava: the University of Miami experience in using liver transplantation techniques. *Eur Urol* 2007;51:988–94.
16. Zini L., Haulon S., Decoene C. et al. Renal cell carcinoma associated with tumor thrombus in the inferior vena cava: surgical strategies. *Ann Vasc Surg* 2005;19:522–8.
17. Silvestry F.E. Postoperative complications among patients undergoing cardiac surgery. <http://www.uptodate.com/contents/postoperative-complications-among-patients-undergoing-cardiac-surgery>.
18. Ciano G., Shirodkar S.P., Soloway M.S., Salerno T.A. Techniques for avoidance of sternotomy and cardiopulmonary bypass during resection of extensive renal cell carcinoma with vena caval tumor thrombus extension above the diaphragm. *J Card Surg* 2009;24:657–60.
19. Blute M.L., Boorjian S.A., Leibovich B.C. et al. Results of inferior vena caval interruption by greenfield filter, ligation or resection during radical nephrectomy and tumor thrombectomy. *J Urol* 2007;178:440–5.

Хирургическое лечение больных с метастазами рака почки в позвоночник

С.В. Кострицкий¹, В.И. Ширококорд², Д.В. Семенов³, Д.А. Пташников⁴, М.Ю. Щупак²,
А.Н. Махсон², Г.М. Маникхас³, А.Ю. Шестаев¹, И.П. Костюк¹, П.А. Карлов³, П.П. Митрофанов¹

¹Клиника урологии ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург;

²Московская городская онкологическая больница № 62;

³Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург;

⁴ФГУ «Российский НИИ травматологии и ортопедии» им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

Контакты: Станислав Викторович Кострицкий Stas.medic@bk.ru

Проведен ретроспективный анализ данных 60 больных с метастатическим раком почки с поражением позвонков, которым были проведены операции различного объема. Выполнена оценка роли объема оперативного лечения. Установлено, что у больных с солитарными метастазами в позвоночник радикальное удаление метастазов способствует улучшению качества жизни и увеличению сроков выживаемости. Использование пункционной вертебропластики костным цементом у пациентов с метастатическим поражением позвоночника позволяет исключить у них проведение травматичных фиксирующих операций, не снижая при этом медианы выживаемости.

Ключевые слова: рак почки, метастатическое поражение позвоночника, хирургическое лечение, пункционная вертебропластика костным цементом, медиана выживаемости

Surgical treatment in patients with kidney cancer metastasizing to the spine

S.V. Kostritsky¹, V.I. Shirokorad², D.V. Semenov³, D.A. Ptashnikov⁴, M.Yu. Shchupak²,
A.N. Makhson², G.M. Manikhas³, A.Yu. Shestae¹, I.P. Kostyuk¹, P.A. Karlov³, P.P. Mitrofanov¹

¹Clinic of Urology, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg;

²Moscow City Cancer Hospital Sixty-Two;

³City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg;

⁴R.R. Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg

The data of 60 patients with metastatic kidney cancer involving the vertebrae who had undergone different-volume surgery were retrospectively analyzed. The role of surgical volume was assessed. In patients with solitary spinal metastases, their radical removal was found to lead to better quality of life and longer survival. Puncture vertebroplasty with bone cement in patients with spinal metastatic involvement permits one to avoid traumatic fixing operations, without reducing the median survival at the same time.

Key words: kidney cancer, spinal metastatic involvement, puncture vertebroplasty with bone cement, median survival

Введение

Ежегодно в мире регистрируется приблизительно 250 тыс. новых случаев заболевания почечно-клеточным раком (ПКР), что составляет 2–3 % в структуре злокачественных новообразований у взрослых [1]. В России ПКР устойчиво занимает 3-е место по темпам прироста онкологической заболеваемости и к моменту постановки диагноза у 20 % больных уже имеются метастазы [2]. Показатели выживаемости больных с метастазами ПКР в кости остаются неудовлетворительными: общая продолжительность жизни пациентов после выявления метастазов рака почки в кости составляет 12 мес [2].

Проблема лечения диссеминированных форм ПКР по-прежнему занимает важное место в клинической онкологии, терапия не всегда бывает эффективной.

Среди диссеминированных форм по частоте метастазирования 1-е место занимают легкие (50 %), 2-е — кости (30–40 %) [3, 4]. Особенностью метастазирования ПКР в кости является преобладание солитарных очагов в отличие от метастазов опухолей других локализаций, что объясняет повышенный интерес ученых к хирургическому лечению костных метастазов ПКР [5].

В то же время лечение таких пациентов представляет определенные трудности, и сам объем предполагаемого оперативного вмешательства часто ограничен в связи с тяжелым состоянием больных. В последние годы все чаще в литературе можно встретить данные о хирургическом лечении костных метастазов ПКР, особое место занимают операции при метастатическом поражении позвоночника [5]. Это обусловлено

интенсивным болевым синдромом, прогрессирующими неврологическими нарушениями, резистентностью опухоли к лучевой и лекарственной терапии, нестабильностью позвоночника и деструктивным процессом в костной ткани [4–6]. До настоящего времени выполнялись паллиативные оперативные вмешательства при патологических переломах костей или угрозе их возникновения [5]. В настоящее время при лечении больных с метастазами ПКР в позвоночник все чаще применяют комбинированное лечение: хирургическое, лекарственная терапия (применение таргетных препаратов и бисфосфонатов) и лучевая терапия (ЛТ).

Приоритетной задачей комбинированного лечения данной группы больных является улучшение качества, а также увеличение продолжительности их жизни [4, 5, 7].

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 60 больных (45 мужчин и 15 женщин) с метастазами в позвоночник, которым были выполнены оперативные вмешательства на базах клиники Российского НИИ травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена и Московской онкологической больницы № 62 за период с 2001 по 2011 г. Средний возраст больных составил $55,3 \pm 15,7$ года (38–71 год).

Метастазы в позвоночнике локализовались: в грудном отделе — у 24 (40,0 %) пациентов, в поясничном отделе — у 24 (40,0 %), в крестцовом отделе — у 1 (1,6 %) больного. Сочетанное поражение 2 отделов позвоночника (шейного и грудного, грудного и поясничного, поясничного и крестцового) наблюдалось у 11 (18,4 %) больных.

Интенсивность болевого синдрома оценивали по шкале McAfee в баллах, общее состояние больного (performance status) — по шкале Карновского в баллах, неврологический дефицит — по шкале Frankel до и после оперативного вмешательства.

Солитарные метастазы в позвоночник были выявлены у 18 (30,0 %) больных, единичные — у 14 (23,3 %). Сочетание метастазов в кости с метастазами других локализаций имелось у 28 (46,7 %) больных: метастазы в кости

и легкие у 13, в кости и печень — у 5, в кости и надпочечник — у 1, в кости и головной мозг — у 3 пациентов.

Результаты

Хирургическое лечение метастазов в позвоночник у 14 (23,3 %) больных предшествовало операции на почке. У этих пациентов отмечались компрессионные переломы тел позвонков со сдавлением спинного мозга и выраженным болевым синдромом, приводящим к нарушению двигательной активности и снижению качества жизни.

У 42 (70 %) пациентов при солитарных и единичных метастазах в позвоночник костные операции выполняли на 2-м этапе, после выполнения паллиативной нефрэктомии. Эмболизация сосудов, питающих опухоль, была выполнена 23 (38,4 %) больным с целью уменьшения кровопотери во время операции.

У 4 (6,7 %) пациентов нефрэктомия не проводилась.

Адьювантная ЛТ костных метастазов проведена в 17 случаях: на область грудного отдела позвоночника — 14 больным, поясничного отдела — 2, пояснично-грудного отдела — 1 пациенту; неадьювантная ЛТ — 1 больному.

В комбинации с хирургическим вмешательством на костях у 13 пациентов с множественными метастазами применена таргетная терапия (сорафениб, сунитиниб или бевацизумаб плюс интерферон).

Больные с метастатическим поражением позвоночника были разделены на 2 группы по объему операции на костях: 1-я — метастазэктомия со стабилизацией позвоночного столба — декомпрессионно-стабилизирующие и декомпрессионные операции (корпорэктомии, ламинэктомии, спондилэктомии с фиксацией или без нее); 2-я — вертебропластика и остеосинтез. Метастазэктомия выполнена 38 (63,3 %) больным, вертебропластика и остеосинтез — 22 (36,3 %).

Медиана выживаемости у пациентов 1-й группы составила 29 мес, 2-й группы — 28 мес.

Интенсивность болевого синдрома оценивали по шкале McAfee в баллах до и после оперативного вмешательства (табл. 1).

Таблица 1. Интенсивность болевого синдрома по шкале McAfee

Период	Число пациентов, %				
	0	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
До операции	0	0	30,0	58,3	11,7
После операции	25,0	66,7	8,3	0	0

Примечание. 0 баллов — боли нет; 1 балл — минимальная боль, не требует приема наркотиков; 2 балла — боль средней интенсивности, контролируемая приемом ненаркотических анальгетиков; 3 балла — выраженная боль, контролируемая периодическим приемом наркотических анальгетиков; 4 балла — интенсивная боль, требующая постоянного, регулярного приема наркотических анальгетиков.

Таблица 2. Общее состояние больных по шкале Карновского

Период	Число пациентов, %						
	30	40	50	60	70	80	90
До операции	5,0	6,6	21,6	20,0	41,7	5,0	0
После операции	0	0	0	11,6	23,3	55,0	10,0

Таблица 3. Неврологический дефицит до и после операции по шкале Frankel

Период	Число пациентов, %				
	A	B	C	D	E
До операции	5,0	16,6	23,3	21,7	33,4
После операции	0	10,0	13,4	51,6	25,0

Примечание. А — паралич с полным нарушением чувствительности; В — паралич с частичными чувствительными нарушениями; С — паралич с выраженным нарушением двигательных функций; D — паралич с незначительным ограничением двигательных функций; E — отсутствие неврологических осложнений либо наличие минимальных неврологических симптомов.

Из таблицы видно, что после оперативного лечения наблюдается значительное улучшение данного показателя. Среднее значение по шкале McAfee до операции составило 3,28 балла, после операции — 0,83 балла.

Общее состояние больного оценивали по шкале Карновского в баллах до и после оперативного вмешательства (табл. 2).

Из таблицы видно, что общее состояние больных после проведенного оперативного вмешательства значительно улучшилось. Среднее значение по шкале Карновского до операции у больных составило 48,1 балла, после операции — 76,3 балла.

Неврологический дефицит оценивался по шкале Frankel (табл. 3).

После оперативного лечения наблюдалось уменьшение неврологического дефицита, вплоть до полного восстановления чувствительных и двигательных функций.

Проведенное исследование показало, что 3-летняя выживаемость у больных с солитарными метастазами

составила 64,3 %, с единичными — 38,5 %, с множественными метастазами — 28,0 %.

Медиана выживаемости у больных с солитарными метастазами составила 36 мес, у больных с единичными — 23 мес, с множественными — 20 мес.

Выводы

- В алгоритм комплексного лечения больных с солитарными метастазами ПКР в позвоночник необходимо включить их радикальное удаление. Такой подход способствует улучшению качества жизни и увеличению сроков выживаемости — 36 мес в сравнении с единичными и множественными метастазами (23 и 20 мес соответственно).

- Использование пункционной вертебропластики костным цементом у пациентов с метастатическим поражением позвоночника позволяет исключить у них проведение травматичных фиксирующих операций, не снижая при этом медианы выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 2008 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010;2:48–9.
- Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», 2012. 260 с.
- Амиралиев А.М. Лечение больных с метастазами рака почки в легких. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 124 с.
- Семков А.С., Махсон А.Н., Петерсон С.Б., Широкоград В.И. Хирургическое лечение костных метастазов рака почки. Онкоурология 2010;4:10–5.
- Денисов К. А. Хирургическое лечение больных с метастазами рака почки в кости. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
- Asdourian P.L. Metastatic disease of the spine. In: The Textbook of spinal surgery. 2nd edition. Philadelphia, 1997. P. 2007–2048.
- Пташников Д.А., Усиков В.Д., Засульский Ф.Ю. Патологические переломы костей. Практ онкол 2006;7(2):117.

Метастатический рак почки: выбор терапии первой линии

Б.Я. Алексеев

МНИОИ им. П.А. Герцена, кафедра урологии с курсом онкоурологии ФПКМР РУДН,
кафедра онкологии МИУВ МГУПП

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Современная практика назначения таргетных агентов у пациентов с метастатическим раком почки (РП) основана на результатах нескольких крупных многоцентровых рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность различных препаратов в различных клинических ситуациях. Большинство международных и национальных онкологических и урологических ассоциаций рекомендуют в качестве терапии первой линии у больных метастатическим РП с хорошим и промежуточным прогнозом 3 стандартных варианта лечения: бевацизумаб в комбинации с интерфероном, сунитиниб и pazopanib.

Одним из актуальных вопросов реальной клинической практики является обоснованный выбор препарата для проведения терапии первой линии. Критериями выбора препарата являются в первую очередь его эффективность и профиль токсичности. Кроме того, особенности статуса здоровья пациента, наличие различных интеркуррентных заболеваний, образ жизни и профессиональные особенности также влияют на выбор схемы лечения. В статье приводится сравнительный обзор эффективности и токсичности бевацизумаба в комбинации с интерфероном в различных дозах, сунитиниба и pazopaniba, на основании которого можно планировать в конкретной клинической ситуации выбор препарата для терапии больных метастатическим РП с хорошим и промежуточным прогнозом.

Ключевые слова: рак почки, таргетная терапия, безрецидивная выживаемость, нежелательные явления

Metastatic kidney cancer: Choice of first-line therapy

B. Ya. Alekseev

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute; Department of Urology with Course of Urologic Oncology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; Department of Oncology, Medical Institute for Postgraduate Training of Physicians, Moscow State University of Food Productions

The current practice in prescribing targeted agents for patients with metastatic kidney cancer (KC) is based on the results of a few large-scale multicenter randomized trials of the efficacy of different drugs in different clinical situations. Most international and national oncology and urology associations recommend 3 standard treatment options: 1) bevacizumab in combination with interferon; 2) sunitinib; 3) pazopanib as first-line therapy in patients with good and intermediate risk metastatic KC.

The valid choice of a drug for first-line therapy is one of the topical problems of real clinical practice. The criteria for choosing a drug are primarily its efficacy and toxicity profile. In addition, the specific features of a patient's health status, the presence of different intercurrent diseases, lifestyle, and professional peculiarities also affect the choice of a treatment regimen. The paper comparatively reviews the efficacy and toxicity of bevacizumab in combination with interferon at different doses, those of sunitinib and pazopanib, on the basis of which the choice of a drug for the therapy of patients with good and intermediate risk metastatic KC may be planned in a specific clinical situation.

Key words: kidney carcinoma, targeted therapy, relapse-free survival, adverse events

В настоящее время наиболее эффективным методом лекарственного лечения больных с метастатическим раком почки (РП) является таргетная терапия с применением препаратов, обладающих преимущественно антиангиогенным механизмом действия. Иммунотерапия цитокинами (интерферон (ИФН) альфа и интерлейкин-2) в большинстве случаев существенно уступает по эффективности терапии ингибиторами ангиогенеза, в связи с чем в качестве монотерапии может быть использована только у очень ограниченной группы больных. Современная практика назначения таргетных агентов у пациентов с РП основана на ре-

зультатах нескольких крупных многоцентровых рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность различных препаратов в различных клинических ситуациях. Общепринятым подходом к выбору того или иного препарата является определение линии терапии (первичная терапия у ранее не леченных больных или 2-я и последующие линии терапии у пациентов, уже получавших лекарственное лечение), а также стратификация больных на группы прогноза (хороший, промежуточный и плохой). Соответственно этим принципам большинство международных и национальных онкологических и урологи-

ческих ассоциаций (EAU, NCCN, ESMO и др.) рекомендуют в качестве терапии первой линии 4 стандартных варианта лечения: для больных групп благоприятного и промежуточного прогноза — бевацизумаб в комбинации с ИФН, сунитиниб и пазопаниб, для пациентов группы плохого прогноза — темсиролиму [1–3]. Данные рекомендации основаны на результатах рандомизированных исследований III фазы, в которых эффективность таргетных препаратов сравнивали с эффективностью ИФН или плацебо. Во всех протоколах было показано достоверное увеличение безрецидивной выживаемости (БРВ) больных при применении ингибиторов ангиогенеза.

Один из актуальных вопросов реальной клинической практики — выбор препарата для проведения терапии первой линии больных метастатическим РП групп хорошего и промежуточного прогноза, которые составляют большинство среди всех пациентов с генерализованным почечно-клеточным раком и у которых применение таргетных препаратов позволяет добиваться длительных ремиссий и высоких показателей общей выживаемости (ОВ). Критериями выбора препарата являются в первую очередь его эффективность и профиль токсичности. Кроме того, особенности статуса здоровья пациента, наличие различных интеркуррентных заболеваний, образ жизни и профессиональные особенности также в некоторой степени ограничивают применение того или иного препарата.

Эффективность терапии таргетными препаратами принято оценивать прежде всего по показателям БРВ, которая оценивается как время (в месяцах) до развития прогрессирования процесса. Показатели ОВ, достигнутые в исследованиях, не отражают в полной мере эффективность конкретного ингибитора ангиогенеза, так как в большинстве протоколов пациенты при прогрессировании получали 2-ю, а иногда и 3-ю линию таргетной терапии. Дополнительным критери-

ем эффективности терапии является уровень объективного ответа на лечение, определяемый как частота полных и частичных регрессий, оцениваемых по критериям RECIST. К настоящему времени проведено только 1 исследование III фазы (COMPARZ) по прямому сравнению препаратов, рекомендованных для применения в первой линии терапии метастатического РП, поэтому для сравнения эффективности различных вариантов лечения можно использовать данные о БРВ и уровне объективного ответа, полученные из сходных по дизайну исследований II и III фазы (табл. 1 [4–6]).

Как видно из представленных в табл. 1 данных, БРВ при использовании различных препаратов в исследованиях III фазы существенно не отличается и колеблется от 8,4 до 11,1 мес. В то же время в протоколах II фазы отмечается существенное увеличение БРВ при применении схемы бевацизумаб + ИФН: до 16,8 мес в исследовании TORAVA и до 15,3 мес в исследовании BEVLiN [8, 10]. В то же время БРВ при применении сунитиниба в исследованиях II фазы не отличалась от времени до прогрессирования в исследованиях III фазы: 8,2 мес в протоколе TORAVA и 10,7 в протоколе RECORD-3 [8, 9]. Таким образом, БРВ при применении бевацизумаба + ИФН, сунитиниба и пазопаниба не различается. Увеличение БРВ до 15,3 мес, достигнутое при использовании схемы бевацизумаб + ИФН в исследовании BEVLiN, возможно, связано с лучшей переносимостью и соответственно меньшей частотой отмены лечения в связи с уменьшением дозы ИФН.

Частота объективного ответа, достигнутая при применении бевацизумаба + ИФН, сунитиниба и пазопаниба, существенно не различается, за исключением исследования III фазы по сравнению сунитиниба с ИФН [4]. В остальных протоколах II–III фазы частота объективного ответа достигает 25–32 %,

Таблица 1. БРВ и объективный ответ на терапию первой линии у больных метастатическим РП с хорошим и промежуточным прогнозом

Протокол	Фаза	Препарат	Число больных	Время до прогрессирования, мес	Объективный ответ, %
NCT00098657 [4]	III	Сунитиниб	335	11	47
AVOREN [5]	III	Бевацизумаб + ИФН	327	10,2	31
VEG105192 [6]	III	Пазопаниб	155	11,1	32
COMPARZ [7]	III	Сунитиниб	553	9,5	25
		Пазопаниб	557	8,4	31
TORAVA [8]	II	Сунитиниб	42	8,2	—
		Бевацизумаб + ИФН	41	16,8	—
RECORD-3 [9]	II	Сунитиниб	233	10,7	26,6
BEVLiN [10]	II	Бевацизумаб + ИФН	146	15,3	28,8

Таблица 2. Частота нежелательных явлений, связанных с ингибированием VEGF и VEGFR, зарегистрированных в исследованиях III фазы

Нежелательные явления (все степени)	Число пациентов, %		
	Бевацизумаб + ИФН (AVOREN) [5]	Сунитиниб [4]	Пазопаниб [6]
Гипертензия	26	30	40
Протеинурия	18	—	—
Кровотечение, в том числе носовое	33	12	—
Венозная тромбоэмболия	3	—	—
Нарушение заживления ран	1	—	—

что подтверждает равную эффективность данных таргетных препаратов.

Побочные реакции и осложнения, связанные с терапией антиангиогенными препаратами, различаются в зависимости от того, на какие мишени воздействует тот или иной препарат. Так, бевацизумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело и является специфическим ингибитором сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который играет ключевую роль в патогенетическом пути прогрессирования почечно-клеточного рака [11]. В связи с этим специфическая токсичность препарата связана только с угнетением биологической активности VEGF. В то же время сунитиниб и пазопаниб относятся к мультитаргетным ингибиторам тирозинкиназ, мишенями которых являются не только рецепторы к VEGF (VEGFR), но и рецепторы к PDGF, c-KIT, FLT3 и др. Возможно, именно с мультитаргетным механизмом действия сунитиниба и пазопаниба связан более широкий спектр токсичности данных препаратов.

Нежелательные явления, зарегистрированные в исследованиях III фазы, которые патогенетически наиболее связаны с ингибированием VEGF и VEGFR, представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, наиболее специфической токсичностью, присущей бевацизумабу, является протеинурия. Кроме того, при применении авастина чаще наблюдались геморрагические и тромбоэмболические осложнения. В то же время частота развития артериальной гипертензии была выше при терапии сунитинибом и пазопанибом.

Прямая взаимосвязь между назначением бевацизумаба и развитием венозных тромбозов и тромбоэмболий не доказана. В большом ретроспективном анализе, включавшем 6055 больных из 10 рандомизированных исследований, в которых сравнивали комбинацию химиотерапии с бевацизумабом и только химиотерапию, не было выявлено достоверных различий в частоте развития тромбоэмболических осложнений [12]. В группе пациентов, получавших бевациз-

умаб, частота тромбозов составила 10,9 %, в группе контроля (химиотерапия) — 9,8 % ($p = 0,13$). Независимыми факторами прогноза развития тромбоэмболических осложнений по результатам данного анализа являются тип опухоли, пожилой возраст больного, плохой соматический статус, тромбозы в анамнезе, прием антикоагулянтов.

Побочные реакции и осложнения, напрямую не связанные с блокадой VEGF, зарегистрированные в исследованиях III фазы, представлены в табл. 3. Диспепсические нежелательные явления (тошнота, рвота) характерны для ингибиторов тирозинкиназ (в большей степени для сунитиниба, в меньшей — для пазопаниба) и крайне редко наблюдаются при терапии комбинацией бевацизумаба и ИФН. Диарея при применении авастина наблюдалась только у 20 % больных, тогда как при применении пазопаниба — в 2,5 раза чаще (52 %), а при лечении сунитинибом — в 3 раза чаще (60 %). Для сунитиниба также характерны токсические проявления, которые практически не встречаются при применении бевацизумаба с ИФН и пазопаниба: снижение фракции выброса левого желудочка, гипотиреоз, стоматит, сыпь. Сунитиниб так же, как и сорафениб, может приводить к развитию такого специфического осложнения, как ладонно-подошвенный синдром, который нередко служит причиной снижения дозы или прерывания лечения препаратом.

Гематологические и биохимические нежелательные явления, возникающие при применении препаратов, рекомендованных для терапии первой линии у больных метастатическим РП, представлены в табл. 4. Как видно из таблицы, наиболее широкий спектр биохимических токсических проявлений характерен для пазопаниба. Особенно клинически значимым осложнением терапии пазопанибом является повышение уровня печеночных трансаминаз (53 %), в связи с чем назначение данного препарата нежелательно для больных с нарушением функции и хроническими

Таблица 3. Частота нежелательных явлений, не связанных с ингибированием VEGF, зарегистрированных в исследованиях III фазы

Нежелательные явления (все степени)	Число пациентов, %		
	Бевацизумаб + ИФН [5]	Сунитиниб [4]	Пазопаниб [6]
Снижение фракции выброса / сердечная недостаточность	—	13	—
Гипотиреоз	—	11	—
Диарея	20	60	52
Тошнота	13	52	26
Рвота	7	31	21
Стоматит	—	30	—
Ладонно-подошвенный синдром	—	29	—
Воспаление слизистых оболочек	—	20	—
Сыпь	—	19	—

Таблица 4. Частота гематологических и биохимических нежелательных явлений, зарегистрированных в исследованиях III фазы

Нежелательные явления (все степени)	Число пациентов, %		
	Бевацизумаб + ИФН [5]	Сунитиниб [4]	Пазопаниб [6]
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	—	—	53
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	—	—	53
Гипергликемия	—	—	41
Гипогликемия	—	—	17
Повышение общего билирубина	—	—	36
Гипофосфатемия	—	—	33
Нейтропения	7	77	34
Анемия	10	78	—
Тромбоцитопения	6	68	32

заболеваниями печени. Применение пазопаниба также нецелесообразно при наличии метастатического поражения печени. Гематологическая токсичность значительно чаще наблюдалась в регистрационных исследованиях при применении ингибиторов тирозинкиназ, чем бевацизумаба. Так, нейтропению наблюдали у 77 % больных, получавших сунитиниб, и у 34 % пациентов, получавших пазопаниб, тромбоцитопению — у 68 и 32 % пациентов соответственно. В то же время частота развития нейтропении и тромбоцитопении при лечении бевацизумабом с ИФН не превышала 7 и 6 %

соответственно. Возможное угнетение кроветворения необходимо учитывать при выборе варианта терапии у больных с исходно сниженными показателями нейтрофилов и тромбоцитов.

Наиболее значимыми с точки зрения переносимости и отмены лечения нежелательными эффектами, возникающими на фоне проведения терапии бевацизумабом и ИФН, являются побочные реакции, связанные с токсичностью ИФН: астения, утомляемость, головная боль, гриппоподобный синдром. В исследовании AVOREN авастин назначали в комбинации

Таблица 5. Частота нежелательных явлений при применении комбинации бевацизумаба с низкими дозами ИФН

Нежелательные явления (все степени)	Число пациентов, %			
	Бевацизумаб + ИФН 9 млн (AVOREN) [5]	Бевацизумаб+ИФН 3 млн (BEVLiN) [13]	Сунитиниб [4]	Пазопаниб [6]
Утомляемость	35	27	54	19
Астения	31	8	17	14
Головная боль	23	—	11	10
Гриппоподобный синдром	27	4	—	—

с ИФН в дозе 9 млн МЕ 3 раза в неделю, при этом ИФН-ассоциированные осложнения наблюдали достаточно часто: утомляемость — в 35 % случаев, астению — в 31 %, гриппоподобный синдром — в 27 % и головную боль — в 23 % случаев [5]. При развитии выраженной токсичности по условиям протокола дозу ИФН можно было снижать до 3–6 млн 3 раза в неделю. В последующем был проведен ретроспективный анализ в подгруппах больных, включенных в исследование AVOREN, которым редуцировали и не редуцировали дозу ИФН [13]. Дозу ИФН снижали в связи с развитием побочных эффектов у 131 больного в группе комбинации бевацизумаб + ИФН и у 97 пациентов в группе монотерапии ИФН. Было показано, что у больных с редуцированной дозой ИФН показатели БРВ были сопоставимы с выживаемостью больных, получавших полную дозу ИФН, а переносимость была лучше, чем в группе с полной дозой ИФН. Так, через 6 нед после снижения дозы ИФН частота развития утомляемости составила 8 %, гриппоподобного синдрома — 4 %, а астении — 1 %.

В 2008 г. для оценки эффективности и переносимости комбинации бевацизумаба с низкими дозами ИФН у больных метастатическим РП было инициировано проспективное мультицентровое исследование II фазы BEVLiN (Bevacizumab and Low-Dose Interferon). В период с декабря 2008 г. по февраль 2010 г. в исследование включили 147 больных из 39 исследовательских центров 12 стран. Исследуемое лечение получили 146 больных светлоклеточным метастатическим РП с хорошим и промежуточным прогнозом по шкале MSKCC и наличием нефрэктомии в анамнезе, не получавших ранее лекарственного лечения. Больные получали бевацизумаб в комбинации с ИФН в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю. Основными целями исследования были оценка переносимости лечения (частота нежелательных явлений, связанных с ИФН, III и более степени токсичности) и выживаемости без прогрессирования. Дополнительными изучаемыми параметрами являлись ОВ, частота объективного ответа и частота развития любых нежелательных явлений III–IV степени токсичности.

Частота объективного ответа у пациентов с изменяемыми очагами в исследовании BEVLiN ($n = 139$) составила 28,8 %. Медиана БРВ в популяции больных, получивших лечение, составила 15,3 мес, а частота выживаемости без прогрессирования — 58,2 % и 28,9 % на 12-м и 24-м месяце лечения соответственно. Медиана ОВ составила 30,7 мес. Таким образом, при сравнении с результатами лечения в подгруппе больных из исследования AVOREN, получавших бевацизумаб в комбинации с ИФН в дозе 9 млн МЕ (группа исторического контроля), можно констатировать, что снижение дозы ИФН до 3 млн МЕ не приводит к снижению эффективности лечения: медиана БРВ при использовании комбинации авастина с низкими дозами ИФН даже увеличилась на 5,1 мес.

В то же время частота ИФН-ассоциированных нежелательных явлений, зарегистрированных в исследовании BEVLiN, была значительно ниже, чем в исследовании AVOREN (табл. 5). Кроме того, частота астенизации и головной боли в протоколе BEVLiN была ниже, чем в исследованиях III фазы с сунитинибом и пазопанибом, а частота утомляемости при лечении авистином в комбинации с низкими дозами ИФН была на 27 % ниже, чем аналогичный показатель при применении сунитиниба.

Заключение

Выбор препарата первой линии терапии у больных метастатическим РП с хорошим и промежуточным прогнозом (бевацизумаб + ИФН, сунитиниб, пазопаниб) должен быть основан на оценке эффективности и токсичности схемы лечения с учетом сопутствующих заболеваний пациента. БРВ и уровень объективного ответа существенно не отличаются при применении данных препаратов в исследованиях III фазы. В 2 протоколах II фазы при лечении комбинацией бевацизумаба с ИФН удавалось достичь более высоких показателей БРВ, чем в других протоколах. Профиль токсичности препаратов различается в связи с различиями в механизме действия таргетных агентов. Бевацизумаб с ИФН следует с осторожно-

стью назначать больным с угрозой кровотечения или тромбоэмболии. Сунитиниб противопоказан у больных с выраженными аритмиями, сердечной недостаточностью, снижением функции щитовидной железы. У больных с плохо контролируемой артериальной гипертензией, выраженными диспепсическими расстройствами, снижением уровня нейтрофилов и тромбоцитов назначение сунитиниба и пазопаниба сопряжено с существенно более высоким риском осложнений, чем при применении бевацизумаба с ИФН. Возможное развитие ладонно-подошвенного синдрома при лечении сунитинибом следует учитывать у пациентов, чья профессиональная деятельность связана с мануальными навыками (музыканты, повара, хирурги и др.). Пазопаниб не показан больным с хроническими заболеваниями печени, повышенным

уровнем печеночных трансаминаз, а также нежелателен для пациентов с сахарным диабетом. Снижение дозы ИФН до 3 млн МЕ не приводит к снижению эффективности лечения комбинацией бевацизумаб + ИФН, но частота побочных эффектов значительно снижается. Одной из характеристик бевацизумаба, которая также должна учитываться, является внутривенное введение, позволяющее врачу каждые 2 нед контролировать наличие побочных эффектов и исключать влияние функции желудочно-кишечного тракта и приема пищи на биодоступность препарата. Таким образом, комбинация бевацизумаба с ИФН в дозе 3 млн — один из наиболее привлекательных вариантов первой линии терапии у больных метастатическим РП с хорошим и промежуточным прогнозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. EAU Guidelines on renal cell carcinoma. http://www.uroweb.org/gls/pdf/10%20Renal%20Cell%20Carcinoma_LR.pdf.
2. National Comprehensive Cancer Network, Inc. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Kidney Cancer, V.2.2012. <http://www.nccn.org>. Accessed March 5, 2012.
3. Escudier B., Eisen T., Porta C. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7): vii65-vii71.
4. Motzer R.J., Hutson T., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584–90.
5. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–11.
6. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8.
7. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722–31.
8. Negrier S., Gwenaëlle G., Peroll D. et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:673–80.
9. Motzer R.J., Barrios C.H., Kim T.M. et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl);abstr 4504.
10. Melichar B., Bracarda S., Matveev V. et al. A multinational phase II trial of bevacizumab with low-dose interferon- α 2a as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: BEVLiN. *Ann Oncol* 2013;24(9):2396–402.
11. Patard J.-J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49:633–43.
12. Hurwitz H.I., Saltz L.B., Van Cutsem E. et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1757–64.
13. Melichar B., Koralewski P., Ravaud A. et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- α 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19:1470–6.

Иммуногистохимическое исследование в оценке степени злокачественности немышечно-инвазивного папиллярного уротелиального рака мочевого пузыря

В.В. Пугачев, Н.А. Горбань, К.Н. Сафиуллин, О.Б. Карякин

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, Обнинск

Контакты: Нина Андреевна Горбань perovanina@mail.ru

Степень злокачественности опухоли и pT стадия являются важными прогностическими критериями при немышечно-инвазивном папиллярном уротелиальном раке мочевого пузыря (РМП), поэтому имеет большое значение точное определение этих параметров. **Цель исследования** — оценка возможности молекулярно-биологических маркеров (уровень Ki-67, экспрессия p53, CK20 и C-erbB-2) в уточнении степени злокачественности и инвазивного потенциала папиллярного уротелиального РМП. Исследован материал после трансуретральной резекции мочевого пузыря (МП) 57 пациентов (46 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 24 до 75 лет (средний возраст $56 \pm 1,5$ года) с немышечно-инвазивным уротелиальным РМП, относящихся к группе промежуточного и неблагоприятного прогноза по балльной системе EORTC, проходивших комбинированное лечение в Медицинском радиологическом научном центре с 1998 по 2005 г. (сроки наблюдения — от 2 до 9 лет после операции).

Ключевые слова: папиллярный уротелиальный рак, степень злокачественности, p53, Ki-67, CK20, C-erbB-2, иммуногистохимическое исследование

Immunohistochemical study in the grading of non-muscle-invasive papillary urothelial carcinoma of the bladder

V.V. Pugachev, N.A. Gorban, K.N. Safiullin, O.B. Karyakin

Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Obninsk

Tumor grade and pT stage are significant prognostic factors in non-muscle-invasive papillary urothelial bladder carcinoma (BC) therefore the accurate identification of these indicators are of great importance. The purpose of the investigation was to determine whether molecular biological markers (Ki-67 level, p53, CK20, and C-erbB-2 expression) may specify the grade and invasive potential of papillary urothelial BC. The investigators examined the specimens taken after transurethral resection of the bladder from 57 patients (46 men and 11 women) aged 24 to 75 years (mean age 56 ± 1.5 years) with non-muscle-invasive papillary urothelial BC referring to as a moderate and poor prognostic group according to the EORTC scoring system, who had received combined treatment at the Medical Radiology Research Center in 1998 to 2005 (the postoperative follow-up was 2 to 9 years).

Key words: papillary urothelial carcinoma, malignancy grade, p53, Ki-67, CK20, C-erbB-2, immunohistochemical examination

По мере развития молекулярно-генетических исследований и накопления информации выяснилось, что на генетическом уровне уротелиальные инвазивные опухоли мочевого пузыря (МП) сильно отличаются от неинвазивных наличием большого количества генетических альтераций, вовлекающих различные области хромосом [1, 2]. Папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности (НСЗ) считается генетически стабильной опухолью, а папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности (ВСЗ) — генетически нестабильной и по своим характеристикам близкой к инвазивному уротелиальному раку с высоким инвазивным потенциалом [1, 2]. Степень злокачественности опухоли и стадия pT являются важными прогностическими критериями при немышечно-инвазивном папиллярном уротелиальном раке мочевого пузыря (РМП), которые входят в систему баллов и таблицы риска

EORTC отдельно для краткосрочного и долгосрочного прогнозирования рецидивирования и прогрессирования у каждого конкретного больного [3]. Поэтому имеет большое значение точное определение этих параметров.

Цель исследования — оценка возможности молекулярно-биологических маркеров в уточнении степени злокачественности и инвазивного потенциала папиллярного уротелиального РМП.

Материалы и методы

Исследован материал после трансуретральной резекции (ТУР) МП 57 пациентов (46 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 24 до 75 лет (средний возраст $56 \pm 1,5$ года) с немышечно-инвазивным уротелиальным РМП, относящихся к группе промежуточного и неблагоприятного прогноза по балльной системе EORTC, проходивших комбинированное лечение в Медицин-

Таблица 1. Характеристика ИГХ-маркеров, использованных в исследовании

Маркер (клон)	Положительный контроль	Производитель	Рабочее разведение	Время инкубации, мин
Ki-67 (MIB-1)	Миндалины	DakoCytomation	1:100	60
p53	Рак гортани	DakoCytomation	1:100	60
C-erbB-2	Рак молочной железы, мультиблок из 4 опухолей	DakoCytomation	1:400	30
CK20	Нормальный уротелий	DBS	1:100	60

ском радиологическом научном центре в период с 1998 по 2005 г. (сроки наблюдения — от 2 до 9 лет после операции).

Гистологические срезы опухолевой ткани окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Блокирование эндогенной пероксидазы проводили охлажденной 3 % перекисью водорода в течение 10 мин. С целью восстановления антигенной структуры клеток фиксированного в формалине и заключенного в парафин материала использовали прогревание гистологических срезов в водяной бане в течение 20 мин в 0,01 М цитратном буферном растворе (рН 6,0).

Инкубацию с первичными антителами к Ki-67, p53 и цитокератину 20 (CK20) проводили при комнатной температуре в течение 60 мин, к онкопротеину C-erbB-2 — 30 мин (табл. 1). Для визуализации продуктов иммунной реакции была использована полимерная система EnVision (Dako), в качестве хромогенного субстрата применяли раствор диаминобензидина (Dako, Liquid DAB+), ядра докрашивали гематоксилином. В качестве отрицательного контрольного образца использовали срезы, на которые наносили лишь вторичные антитела без предварительного нанесения первичных.

Степень дифференцировки опухоли и стадию опухолевого процесса оценивали согласно рекомендациям ВОЗ 2004 г. [1]. Положительной экспрессией белка Ki-67 считали наличие специфического окрашивания в коричневый цвет ядер опухолевых клеток (индекс Ki-67 — количество положительно окрашенных опухолевых клеток, выраженное в процентах), p53 — специфического ядерного окрашивания более чем в 25 % опухолевых клеток. Патологической реакцией с антителами к CK20 считали как диффузное, так и очаговое цитоплазматическое окрашивание более половины толщи пласта уротелиальных опухолевых клеток, а также полное отсутствие его. Экспрессию онкопротеина C-erbB-2 оценивали согласно рекомендациям для рака молочной железы. Положительной реакцией считали экспрессию +3 и +2.

Индекс Ki-67 и экспрессию p53, CK20 и C-erbB-2 сравнивали с клинико-морфологическими параметрами (стадия Т, степень дифференцировки опухоли),

используя дисперсионный анализ, t-тест Стьюдента, таблицы сопряженности 2×2 (χ^2 , точный критерий Фишера). Значимым принимали уровень $p \leq 0,05$. Статистическую обработку полученных параметров проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 [4].

Результаты

У всех пациентов морфологически верифицирован немышечно-инвазивный папиллярный уротелиальный РМП по материалу ТУР.

В 42 случаях имел место папиллярный уротелиальный рак НСЗ, в 15 — папиллярный уротелиальный рак ВСЗ.

На момент исследования стадия рТа (неинвазивный рак) была у 42, рТ1 (инвазия в собственную пластинку слизистой оболочки) — у 15 пациентов. Подавляющее большинство опухолей рТа стадии имели НСЗ, а в большинстве случаев папиллярного уротелиального рака ВСЗ была уже стадия рТ1. И только небольшое количество опухолей НСЗ имели инвазию в собственную пластинку слизистой оболочки. Связь между степенью злокачественности опухоли и ее стадией рТ статистически достоверна (табл. 2).

Изучение пролиферативной активности показало: при папиллярном уротелиальном раке НСЗ средний уровень Ki-67 достигал 13,1 %, при ВСЗ — 50,7 %. Различие статистически достоверно ($p = 0,00000$, t-тест). Причем в опухолях НСЗ Ki-67-положительные клетки локализовались преимущественно у базальной мембраны, и 24 опухоли из 42 имели уровень Ki-67 10 % и менее. При папиллярном уротелиальном раке ВСЗ экспрессия Ki-67 выявлялась в опухолевых клетках на любом уровне эпителиального пласта. При стадии

Таблица 2. Взаимотношение степени злокачественности опухоли и ее стадии Т

Стадия	Рак НСЗ, n (%)	Рак ВСЗ, n (%)	p
рТа	39 (68,4)	3 (5,3)	0,000
рТ1	3 (5,3)	12 (21)	

Таблица 3. Взаимоотношение уровня Ki-67 и степени злокачественности опухоли

Уровень Ki-67	Рак НСЗ, n (%)	Рак ВСЗ, n (%)	p
> 50 %	1 (1,8)	8 (14)	0,0000
< 50 %	41 (71,9)	7 (12,3)	

Таблица 4. Взаимоотношение уровня Ki-67 и pT стадии

Уровень Ki-67	pTa, n (%)	pT1, n (%)	p
> 50 %	1 (1,8)	7 (12,3)	0,0002
< 50 %	41 (71,9)	8 (14)	

Таблица 5. Взаимоотношение экспрессии p53 и степени злокачественности опухоли

Экспрессия p53	Рак НСЗ, n (%)	Рак ВСЗ, n (%)	p
p53+	8 (14)	9 (15,8)	0,0049
p53-	34 (59,7)	6 (10,5)	

Таблица 6. Взаимоотношение экспрессии p53 и pT стадии

Экспрессия p53	pTa, n (%)	pT1, n (%)	p
p53+	8 (14)	9 (15,8)	0,0049
p53-	34 (59,7)	6 (10,5)	

Та средний уровень Ki-67 составил 15,1 %, а при стадии T1 – 45 % ($p = 0,000023$, t-тест).

Согласно результатам полуколичественного анализа Ki-67 связан и со степенью злокачественности, и со стадией опухолевого процесса (табл. 3, 4).

Положительная реакция ядер опухолевых клеток с антителами к p53 обнаружена в 17 (29,8 %) случаях. В группе пациентов с папиллярным уротелиальным раком ВСЗ экспрессия p53 протеина наблюдается в большинстве случаев, причем у всех 9 пациентов этой группы с экспрессией p53 уже была инвазия в собственную пластинку слизистой оболочки, т. е. группа p53-положительных опухолей ВСЗ совпадает с группой p53-положительных опухолей pT1 стадии. Имеется высокая статистически значимая корреляция между экспрессией p53 и стадией T, степенью злокачественности ($p = 0,0049$) (табл. 5, 6).

При анализе СК20 мы рассмотрели варианты, когда положительной экспрессией считали только экспрессию СК20 более чем на половину эпителиального пласта и когда патологической экспрессией СК20 считали не только положительное окрашивание более чем на половину эпителиального пласта, но и полное отсутствие окрашивания.

Эти 2 варианта мы проанализировали в связи со степенью злокачественности и стадией pT (табл. 7). Оценка экспрессии СК20 не повлияла на результат оценки связи со стадией pT: эти параметры не связаны друг с другом. При оценке степени злокачественности 2 подхода могут дополнить друг друга.

Выявление нормальной экспрессии СК20 только зонтичными клетками характерно для опухолей НСЗ, а экспрессия его более чем на половину толщи эпителиального пласта – для опухолей ВСЗ. Полное отсутствие экспрессии СК20 отмечено у 14 пациентов, 11 из них имели папиллярный уротелиальный рак НСЗ и 3 – папиллярный уротелиальный рак ВСЗ.

Экспрессия C-erbB-2 характерна для опухолей ВСЗ и опухолей с инвазией в собственную пластинку слизистой оболочки. Причем у 11 из 12 пациентов с папиллярным уротелиальным раком ВСЗ и экспрессией онкопротеина C-erbB-2 уже имеется инвазия в собственную пластинку слизистой оболочки (табл. 8).

Коэкспрессия любых 3 маркеров преобладала в группе папиллярного уротелиального рака ВСЗ

Таблица 7. Соотношение экспрессии СК20 более чем на половину толщи эпителиального пласта и патологической экспрессии со степенью злокачественности опухоли и pT стадией

Экспрессия СК20	Рак НСЗ, n (%)	Рак ВСЗ, n (%)	p	pTa, n (%)	pT1, n (%)	p
СК20 > 1/2 пласта	18 (31,6)	11 (19,3)	0,04	19 (33,3)	10 (17,5)	0,13
СК20 < 1/2 пласта	24 (42,1)	4 (7)		23 (40,4)	5 (8,8)	
СК20-нормальный	13 (22,8)	1 (1,8)	0,057	12 (21)	2 (3,5)	0,21
СК20-патологический	29 (50,9)	14 (24,5)		30 (52,6)	13 (22,8)	

Таблица 8. Взаимосвязь экспрессии C-erbB-2 с pT стадией и степенью злокачественности опухоли

Экспрессия C-erbB-2	Рак НСЗ, n (%)	Рак ВСЗ, n (%)	p	pTa, n (%)	pT1, n (%)	p
C-erbB-2+	14 (27,5)	12 (23,5)	0,0024	14 (27,5)	12 (23,5)	0,0024
C-erbB-2-	23 (45,1)	2 (3,9)		23 (45,1)	2 (3,9)	

Таблица 9. Взаимосвязь экспрессии 3 маркеров с pT стадией и степенью злокачественности опухоли

Экспрессия 3 маркеров	Рак НСЗ, n (%)	Рак ВСЗ, n (%)	p	pTa, n (%)	pT1, n (%)	p
3 маркера+	7 (12,3)	10 (17,5)	0,0006	8 (14)	9 (15,8)	0,0049
3 маркера–	36 (60,4)	5 (8,7)		34 (59,7)	6 (10,5)	

и только в небольшом количестве опухолей НСЗ, а также при инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки (табл. 9).

Обсуждение

Большинство опухолей МП (80 %) являются неинвазивными (стадия pTa), но 20 % имеют инвазию в собственную пластинку слизистой оболочки (pT1) на момент диагностики. Опухоли стадии Ta имеют высокий риск рецидива (50–75 %), но низкий риск прогрессии (5 %), а опухоли pT1 имеют высокий риск прогрессии [5–7]. Поэтому в диагностической работе необходимо четко разграничивать эти опухоли.

По нашим данным, папиллярный уротелиальный рак НСЗ и ВСЗ значительно различаются по уровню пролиферативной активности: средний уровень Ki-67 составил 13,1 и 50,7 % соответственно, что согласуется с данными других исследователей [7–10]. Причем в 24 из 42 опухолей НСЗ уровень Ki-67 составил 10 % и менее. Так, Н. Yin и соавт. показали, что уровень Ki-67 значительно выше при папиллярном уротелиальном раке ВСЗ, чем при НСЗ: 22,76 % против 68 % [10]. Но по их данным, более 70 % опухолей при папиллярном уротелиальном раке НСЗ имели уровень Ki-67 более 10 % (от 15 до 40 %).

А. Quintero и соавт. [7] оценили уровень Ki-67 в соответствии с классификацией ВОЗ-2004 в неинвазивных опухолях (папиллярного уротелиального рака НСЗ и ВСЗ – 34 и 15 случаев соответственно) и инвазивных – стадии T1 (58 наблюдений папиллярного уротелиального рака НСЗ и 26 – ВСЗ). Средний уровень Ki-67 значительно различался в опухолях НСЗ и ВСЗ: высокая пролиферативная активность (более 13 %) характерна для опухолей ВСЗ.

В нашей работе при Ta стадии средний уровень Ki-67 составил 15,1 %, а в группе T1 – 45 %. В рабо-

те С. Limas и соавт. при инвазивных опухолях Ki-67 также выше (18,6 %), чем при неинвазивных (5,04 %) [9]. Кроме того, нами отмечено, что в опухолях НСЗ пролиферирующие клетки располагаются в базальных слоях уротелиального пласта подобно нормальному уротелию [8], а при опухолях ВСЗ на всей его толще.

Многие исследования сфокусированы на изучении гена-супрессора p53 и его продукта онкопротеина p53 как возможных диагностических и прогностических маркеров. В нашем исследовании экспрессия протеина p53 была характерна для опухолей ВСЗ с наличием инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки. Е. Comperat и соавт. проанализировали 158 случаев уротелиального рака (56 – pTa, 45 – pT1 и 57 – pT2 и выше) и выявили: при поверхностных папиллярных уротелиальных опухолях НСЗ маркеры p53 и Ki-67 показывают более низкую экспрессию по сравнению с опухолями ВСЗ [8]. А в работе Н. Yin и соавт. экспрессия p53 выявлена только в 3 случаях при НСЗ и 42 при ВСЗ [10].

Р. Dahse и соавт. проанализировали данные 54 пациентов (35 – с pTa и 19 – с pT1), из которых у 24 – карциномы НСЗ и у 30 пациентов – ВСЗ. У 7 из 54 пациентов выявили мутации p53 в первичной опухоли, причем все пациенты были с опухолями ВСЗ и pT1, и 1 мутация в папиллярной опухоли НСЗ [11].

В нормальной слизистой оболочке СК20 экспрессируется в терминально-дифференцированных поверхностных (зонтичных) клетках и иногда промежуточными клетками [10, 12, 13]. Патология уротелиальной дифференцировки сопровождается потерей этого ограничения, и экспрессия СК20 может быть в более глубоких слоях или во всей толще слоя [10]. В работе Н. Yin и соавт. около 2 / 3 опухолей НСЗ и все опухоли ВСЗ имели диффузное патологическое окрашивание [10], с чем согласуются наши

данные. Экспрессия СК20 в глубоких слоях уротелиального пласта не является патогномоничным признаком для карцином ВСЗ. В нашем исследовании потеря экспрессии СК20 так же не служит характерным признаком, на который можно опираться при разграничении опухолей по степени злокачественности, и отсутствует в большом проценте карцином НСЗ, т.е. зонтичный слой далеко не всегда сохраняется в этих опухолях. А вот наличие нормальной экспрессии СК20 только в зонтичных поверхностных клетках помогает идентифицировать опухоль НСЗ.

Продукт онкогена Нег-2 — трансмембранный онкопротеин C-erbB-2 — является членом семейства рецепторов эпидермального фактора роста. Он локализуется на клеточной мембране и действует посредством образования димеров с другими молекулами Нег-2 или Нег-1, Нег-3, Нег-4, его определяют ИГХ-методом, и часто выявляют при РМП [14]. L. Skagias и соавт. показали, что сверхэкспрессия Нег-2 наблюдается в 51,25 % случаев первичного уротелиального рака и связана с продвинутой стадией и степенью дифференцировки опухоли [15]. Итальянские исследователи S. Simonetti и соавт. [16] изучили 63 случая уротелиального РМП стадии Та, Т1 и Т2. ИГХ-анализ показал в 60,3 % уротелиальных опухолей сверхэкспрессию Нег-2 / neu и в 39,7 % опухолей отрицательный резуль-

тат. Экспрессия Нег-2 коррелирует со степенью дифференцировки опухоли [17].

В нашем исследовании экспрессия C-erbB-2 характерна для группы опухолей ВСЗ с наличием инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки. Так как в рамках данной работы мы ограничились только ИГХ-исследованием C-erbB-2, без подтверждения методом FISH, группа опухолей, которые мы оценили как положительные (51 %), осталась разнородной и требует дальнейшего исследования.

Выводы

Для папиллярного уротелиального рака НСЗ характерны низкая пролиферативная активность (Ki-67 < 50 %, а у большинства — 10 % и менее), отсутствие экспрессии p53 и C-erbB-2, наличие окрашивания СК20 поверхностных зонтичных клеток. Для папиллярного уротелиального рака ВСЗ более характерны окрашивание СК20 более половины эпителиального пласта. Экспрессия p53 наблюдается при папиллярном уротелиальном раке ВСЗ с наличием инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки. Наличие экспрессии C-erbB-2 в папиллярном уротелиальном раке ВСЗ свидетельствует о большой вероятности наличия инвазии. По полученным данным, наиболее значимыми для разграничения опухолей НСЗ и ВСЗ являются уровень Ki-67 и комбинация экспрессии 3 маркеров.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. World Health Organization classification of tumours. Pathology & Genetics: tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press, 2004.
2. Simon R., Bürger H., Brinkschmidt C. et al. Chromosomal aberrations associated with invasion in papillary superficial bladder cancer. *J Pathol* 1998;185(4):345–51.
3. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. М., 2011.
4. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М., 1998. 592 с.
5. Lopez-Beltran A., Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004;46(2):170–6.
6. Holmäng S., Hedelin H., Anderström C. et al. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol* 1999; 162(3 Pt 1):702–7.
7. Quintero A., Alvarez-Kindelan J., Luque R.J. et al. Ki-67 MIB1 labelling index and the prognosis of primary TaT1 urothelial cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol* 2006;59(1):83–8.
8. Compérat E., Camparo P., Haus R. et al. Immunohistochemical expression of p63, p53 and MIB-1 in urinary bladder carcinoma. A tissue microarray study of 158 cases. *Virchows Arch* 2006;448(3):319–24.
9. Limas C., Bigler A., Bair R. et al. Proliferative activity of urothelial neoplasms: comparison of BrdU incorporation, Ki-67 expression, and nucleolar organiser regions. *J Clin Pathol* 1993;46(2):159–65.
10. Yin H., Leong A.S. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial tumors: validation of the 1998 WHO/ISUP system by immunophenotyping and follow-up. *Am J Clin Pathol* 2004;121(5):679–87.
11. Dahse R., Utting M., Werner W. et al. TP53 alterations as a potential diagnostic marker in superficial bladder carcinoma and in patients serum, plasma and urine samples. *Int J Oncol* 2002;20(1):107–15.
12. Harnden P., Allam A., Joyce A.D. et al. Cytokeratin 20 expression by non-invasive transitional cell carcinomas: potential for distinguishing recurrent from non-recurrent disease. *Histopathology* 1995;27(2): 169–74.
13. Burger M., van der Aa M.N., van Oers J.M. et al. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: A Prospective Study. *Eur Urol* 2008;54: 835–44.
14. Habuchi T., Marberger M., Droller M.J. et al. Prognostic markers for bladder cancer: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66:64–74.
15. Skagias L., Politi E., Karameris A. et al. Prognostic impact of HER2/neu protein in urothelial bladder cancer. Survival analysis of 80 cases and an overview of almost 20 years' research. *J BUON* 2009;14(3):457–62.
16. Simonetti S., Russo R., Ciancia G. et al. Role of polysomy 17 in transitional cell carcinoma of the bladder: immunohistochemical study of HER2/neu expression and fish analysis of c-erbB-2 gene and chromosome 17. *Int J Surg Pathol* 2009;17(3):198–205.
17. Jalali Nadoushan M.R., Taheri T., Jouian N., Zaeri F. Overexpression of HER-2/neu oncogene and transitional cell carcinoma of bladder. *Urol J* 2007;4(3):151–4.

Одновременная кишечная пластика мочеточников и мочевого пузыря

Б.К. Комяков, В.А. Очеленко, Е.С. Шпиленя, Т.Х. Ал-Аттар

Отделение урологии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2»

Контакты: Виктор Алексеевич Очеленко ochelenko-v@yandex.ru

Цель исследования — изучение отдаленных результатов реконструктивных операций у больных, перенесших одновременную пластику мочеточников и мочевого пузыря. В работу включены 33 пациента, которые страдали различными заболеваниями мочевого пузыря, осложненными вторичным гидроуретеронефрозом. У 23 (69,7 %) больных после радикальной цистэктомии был сформирован ортотопический резервуар низкого давления из подвздошной кишки с афферентным тубулярным сегментом по методу U. E. Studer. В 10 (30,3 %) случаях для восстановления протяженных дефектов мочеточников и мочевого пузыря использовали Y-образную илеоуретероцистопластику. Оценку отдаленных результатов операции проводили на основании комплексного обследования, включающего лабораторные, рентгенологические, радиоизотопные и эндouroлогические методы обследования. Изолированная петля тонкой кишки является универсальным пластическим материалом, при помощи которого можно заместить не только любой дефект мочеточников с обеих сторон, но и осуществить одновременно реконструкцию мочевого пузыря с сохранением самостоятельного мочеиспускания.

Ключевые слова: заболевания мочевого пузыря, цистэктомия, вторичный гидроуретеронефроз, кишечная пластика мочеточников и мочевого пузыря, операция Studer, Y-образная илеоуретероцистопластика

Simultaneous ureteral and bladder intestinoplasty

B.K. Komyakov, V.A. Ochelenko, E.S. Shpilenya, T.Kh. Al-Attar

Unit of Urology, City Multidisciplinary Hospital Two, Saint Petersburg

The purpose of the investigation was to study the long-term results of reconstructive surgery in patients who had undergone simultaneous ureteral and bladder intestinoplasty. The investigation enrolled 33 patients with different bladder diseases complicated by secondary hydro-ureteronephrosis. After radical cystectomy, the U.E. Studer method was used to form a low-pressure orthotopic reservoir from the ileum with an afferent tubular segment in 23 (69.7 %) patients. Y-shaped ileoureterocystoplasty was carried out to recover extensive ureteral and bladder defects in 10 (30.3 %) cases. Long-term surgical results were assessed on the basis of a comprehensive examination involving laboratory, X-ray, radionuclide, and endourological studies. An isolated loop of the small bowel is a universal plastic material that may be used not only to bilaterally replace any ureteral defect, but also to simultaneously repair the bladder, by preserving independent urination.

Key words: bladder diseases, cystectomy, secondary hydroureteronephrosis, ureteral and bladder intestinoplasty, Studer surgery, Y-shaped ileoureterocystoplasty

Введение

Гидроуретеронефроз нередко является следствием различных заболеваний нижних мочевых путей. К ним относятся: новообразования мочевого пузыря (МП), приводящие к механической обструкции мочеточников, нейрогенные расстройства в виде атонии или гиперрефлекторности детрузора, сопровождающиеся пузырно-мочеточниковым рефлюксом и гидроуретеронефрозом, малый МП, а также различные аномалии развития мочевых путей [1, 2]. Часто к сочетанному поражению МП и мочеточников приводят ятрогенные повреждения при операциях на органах малого таза или рубцовые изменения в клетчатке этой зоны и стенках органов в результате лучевой терапии [3–5].

Стремление сохранить функцию пораженной почки и избавить больного от мочевых свищей привело к появлению способов одновременного замещения

пораженных мочеточников и МП. При этом основными задачами реконструктивной операции являются образование искусственного мочевого резервуара низкого давления и обеспечение беспрепятственного тока мочи от почки до этого резервуара по новому, кишечному мочеточнику [6–9]. Однако до сих пор продолжается дискуссия относительно хирургической техники и выбора оптимального пластического материала. Отсутствуют также работы, позволяющие на большом клиническом материале оценить отдаленные результаты подобных операций.

Материалы и методы

Одновременная пластика тазовых отделов мочеточников и МП выполнена нами 33 пациентам, которые страдали различными заболеваниями МП, осложненными вторичным гидроуретеронефрозом. У 23

(69,7 %) больных после радикальной цистэктомии (РЦЭ) был сформирован ортотопический резервуар низкого давления из подвздошной кишки с афферентным тубулярным сегментом по методу U. E. Studer. В 10 (30,3 %) случаях для восстановления протяженных дефектов мочеточников и МП использовали Y-образную илеоуретероцистопластику. Возраст больных колебался от 22 до 72 лет и в среднем составил $55,5 \pm 10,1$ года. Среди них было 27 (81,8 %) мужчин и 6 (18,2 %) женщин. Наиболее частым показанием к реконструктивной операции с использованием сегмента подвздошной кишки у этих пациентов явился рак мочевого пузыря (РМП), который был диагностирован у 28 (84,8 %) из них. У 5 (15,2 %) больных необходимость в илеоуретероцистопластике возникла в связи с малым МП различного генеза.

Противопоказаниями к илеоуретероцистопластике были: поражение опухолью шейки МП, уретры, стадия онкологического процесса, исключающая возможность формирования искусственного резервуара, стриктура уретры, хроническая почечная недостаточность (ХПН) с уровнем клубочковой фильтрации ниже 40 мл / мин, декомпенсированный гидроуретеронефроз.

Оценка функционального состояния почек и мочевых путей в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде осуществлялась на основании комплексного обследования, включающего: определение уровня сывороточного креатинина, электролитов, кислотно-основного состояния крови, ультразвукографию верхних и нижних мочевых путей, экскреторную урографию, реносцинтиграфию, ретроградную и антеградную пиелоуретерографию с пробой Whitaker, компьютерную томографию (КТ) брюшной полости и малого таза, комплексное уродинамическое исследование, при необходимости цисто- и уретероскопию. Срок наблюдения составил от 3 мес до 16 лет (в среднем $7,3 \pm 0,8$ года). При сравнениях установлен уровень значимости $\alpha = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Метод Studer использован нами для одновременного замещения МП и дистальных отделов мочеточников за счет афферентной недетубуляризированной части резервуара. Эта изоперистальтически расположенная петля выполняет роль антирефлюксного механизма. Однако наряду с несомненными достоинствами операция имеет существенные недостатки. Среди них — расположение мочеточниково-резервуарных анастомозов в брюшной полости, реальная опасность сдавления и сужения левого мочеточника в месте прохождения через брыжейку сигмовидной кишки.

Наиболее оптимальным является одноэтапное выполнение оперативного вмешательства [10–14]. Одна-

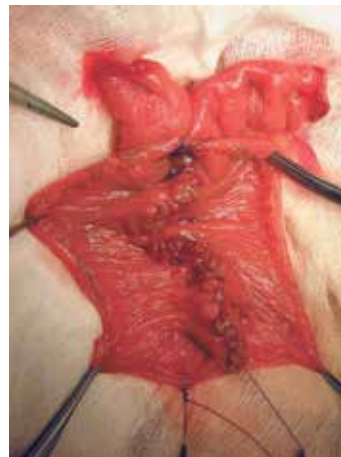


Рис. 1. Создание задней стенки резервуара из U-образно сложенной петли тонкой кишки

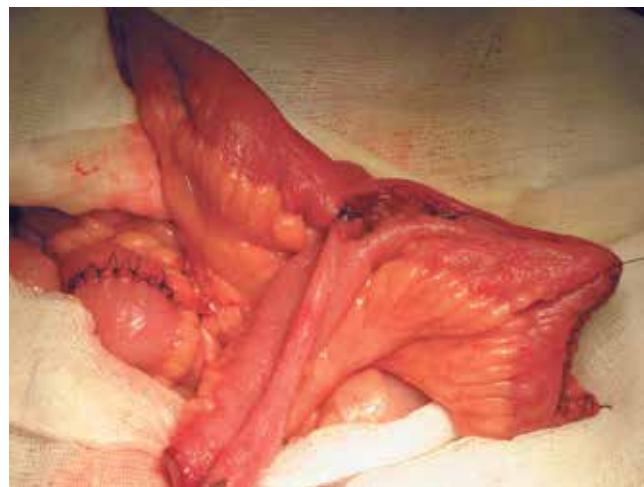


Рис. 2. Формирование передней стенки резервуара, который за счет недетубуляризированных концов приобретает Y-форму

ко это не всегда возможно при тяжелых сопутствующих заболеваниях, нарушении уродинамики верхних мочевых путей и снижении функции почек. Подобных больных мы оперировали в 2 этапа. Сначала выполнялась РЦЭ с выведением мочеточников на кожу, а затем после стабилизации общего состояния пациента и при отсутствии признаков дальнейшего распространения опухолевого процесса проводилась кишечная пластика МП и нижней трети мочеточников. Известно, что у больных с уретерокутанеостомами отсечение и проведение мочеточников через слои мышц и подкожную клетчатку на кожу всегда сопровождается рубцеванием их дистальных отделов. В результате приходится выполнять резекцию мочеточников и устранять образовавшиеся дефекты за счет сегмента кишки. Аналогичные ситуации могут наблюдаться у больных РМП с инвазией в 1 или оба мочеточника, новообразованиями мочеточников с вовлечением МП и микроцистисом различного генеза. Считаем, что в таких случаях, при обширных повреждениях мочеточников,

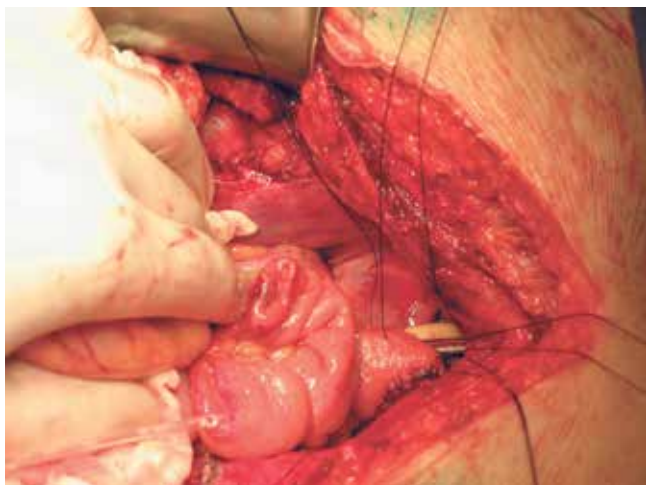


Рис. 3. Создание уретрорезервуарного анастомоза



Рис. 4. Окончательный вид наполненного жидкостью резервуара

дефиците их тканей и необходимости создания высоких анастомозов, оптимальным методом является Y-образная илеоуретероцистопластика по разработанной нами методике, при которой недетубуляризованные концы резервуара используются для восполнения дефицита верхних мочевых путей (МП) (патент на изобретение № 2199281 от 27.02.2003). Резецированный

сегмент подвздошной кишки укладывают в виде U-образной дуги, рассекают кишку по противобрыжечному краю, сохраняя проксимальные концы недетубуляризованными. Проводят формирование передней и задней стенок резервуара, который за счет недетубуляризованных концов приобретает Y-форму (рис. 1, 2). Выполняют анастомозы трансплантата с мочеточниками и уретрой (рис. 3, 4). Для создания мочевого резервуара достаточной емкости оптимальной является резекция 35–40 см подвздошной кишки. Это, в свою очередь, обеспечивает создание небольшого, но достаточного по объему резервуара для отведения мочи, что уменьшает всасывание ее компонентов и тем самым предотвращает развитие тяжелых метаболических осложнений.

Группа пациентов, перенесших одновременное замещение мочеточников и МП, представляет собой наиболее тяжелый контингент, что обусловлено тяжестью их основной патологии, возрастом, сопутствующими заболеваниями и перенесенными ранее оперативными вмешательствами. Из 33 больных 29 (87,9 %) ранее перенесли в общей сложности 36 операций, включая трансуретральную резекцию стенки МП, резекции МП, нефрэктомии и др. Немаловажное значение имеют травматичность и длительность самого оперативного вмешательства, во время которого хирургическому воздействию подвергаются органы разных систем и решаются задачи, касающиеся не только восстановления оттока мочи по мочеточникам. Технические погрешности при формировании ортотопического мочевого резервуара могут привести к серьезным осложнениям и роковым последствиям. Ниже приведены сведения о ранних и поздних осложнениях, наблюдавшихся у пациентов после замещения МП и мочеточников по методу Studer (табл. 1, 2).

Из табл. 1 видно, что наиболее частым осложнением, потребовавшим оперативной коррекции в раннем послеоперационном периоде, оказалась острая спаечная кишечная непроходимость, которая развилась у 4 (17,4 %) пациентов. Во всех случаях выполнена срочная релапаротомия с рассечением спаек и ин-

Таблица 1. Ранние послеоперационные осложнения после операции по методу Studer (n = 23)

Осложнение	Метод лечения	Исход	Всего (%)
Острая кишечная непроходимость	Релапаротомия, рассечение спаек и интубация тонкого кишечника зондом Эббота	Выздоровление	4 (17,4)
Несостоятельность уретерорезервуарного анастомоза	1. Релапаротомия, двусторонняя уретерокутанеостомия, интубация тонкого кишечника зондом Эббота. 2. Резекция тонкой кишки, обходной илеоасцендоанастомоз. 3. Реуретерорезервуарный анастомоз справа, уретероилео-резервуарный анастомоз слева	Выздоровление	1 (4,3)
Всего	5	5	5 (21,7)

Таблица 2. Поздние послеоперационные осложнения после операции по методу Studer (n = 23)

Осложнения	Метод лечения	Исход	Всего абс. (%)
Хронический пиелонефрит	Консервативное лечение	Выздоровление	5 (21,7)
Хронический пиелонефрит, нефросклероз	Нефрэктомия	Выздоровление	1 (4,3)
Острая кишечная непроходимость	Релапаротомия, рассечение спаек и интубация тонкого кишечника зондом Эббота	Выздоровление	1 (4,3)
Всего	7	7	7 (30,3)

тубацией тонкого кишечника зондом Эббота. Еще у 1 (4,3 %) больного развились несостоятельность мочеточниково-кишечного анастомоза и мочевого перитонит.

Как видно из табл. 2, поздние послеоперационные осложнения, потребовавшие госпитализации и стационарного лечения, возникли у 7 больных. Пятеро (21,8 %) были госпитализированы для проведения консервативной терапии в связи обострением и тяжелым течением хронического пиелонефрита. Еще 2 (8,6 %) пациента находились на стационарном лечении в связи с необходимостью проведения оперативных вмешательств. Все больные поправились, были выписаны с назначением амбулаторного лечения и находятся под нашим наблюдением. Летальных исходов не было. Важно отметить, что наибольшее число ранних и поздних осложнений приходится на период 1996–2001 гг., когда проходил наиболее сложный этап освоения РЦЭ

и методов отведения мочи. В дальнейшем были разработаны профилактические мероприятия, включающие подготовку кишечника фортрансом, предоперационную диету, фиброгастроуденоскопию. Усовершенствованы также техника самой операции, методики анестезиологического пособия и послеоперационного ведения больных. В результате количество послеоперационных осложнений существенно снизилось.



Рис. 5. КТ больного Л., 59 лет, через 3 года после двусторонней Y-образной илеоуретероцистопластики



Рис. 6. КТ больного Л., 59 лет, через 8 лет после двусторонней Y-образной илеоуретероцистопластики

Среди 10 больных, которым произведена Y-образная илеоуретероцистопластика, у 1 пациента имела место несостоятельность уретероилеальных анастомозов с развитием мочевого перитонита. Проведены лапаротомия, ушивание свища в области левого уретероилеального анастомоза, реуретероилеоанастомоз справа. В остальных случаях осложнений не наблюдали. Послеоперационный период протекал гладко, больные были выписаны на амбулаторное лечение. У всех пациентов в ближайшие и отдаленные сроки отмечена хорошая функция почек и мочевых путей.

Больные, перенесшие хирургические вмешательства, остаются под постоянным наблюдением. Контрольное обследование проводится не реже 1 раза в год и включает лабораторное исследование крови с целью выяснения наличия и стадии воспалительного процесса в мочевых путях, а также ХПН. Анализ и посев мочи выполняются для коррекции антибактериального лечения, если таковое требуется. Экскреторная урография и полное радиоизотопное исследование позволяют проследить динамику изменений функционального состояния почек и мочевых путей.

Несмотря на сложность оперативного вмешательства и тяжелый послеоперационный период, мы считаем, что операции по методу Studer и Y-образ-

ная илеоуретероцистопластика в тех случаях, когда требуется заменить не только МП, но и нижние отделы мочеточников, позволяют получить хорошие отдаленные результаты. В качестве успешного примера Y-образной илеоуретероцистопластики приведем данные обследования пациента Л., 59 лет, которому в январе 2005 г. в нашей клинике была выполнена срочная цистэктомия по поводу РМП, двусторонняя уретерокутанеостомия, а впоследствии двусторонняя Y-образная илеоуретероцистопластика. Компьютерные томограммы, выполненные через 3 и 8 лет после операции, демонстрируют хорошую функцию мочевых путей, отсутствие нарушений пассажа мочи (рис. 5, 6).

Заключение

Одновременная интестинальная пластика МП и мочеточников при их сочетанном поражении позволяет получить хорошие функциональные результаты на отдаленных сроках. Изолированная петля тонкой кишки является универсальным пластическим материалом, при помощи которого можно устранить не только любой дефект мочеточников с обеих сторон, но и осуществить одновременно реконструкцию МП с сохранением самостоятельного мочеиспускания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Серегин А.В. и др. Использование изолированных сегментов кишечника в оперативном лечении лучевых повреждений мочевыводящих путей. Урология 2012;(2):20–4.
2. Verduyck F.J., Heesakkers J.P., Debruyne F.M. Long-term results of ileum interposition for ureteral obstruction. Eur Urol 2002;42(2):181–7.
3. Кан Д.В., Пронин В.И. Урологические осложнения при лечении онкологических заболеваний органов таза. М.: Медицина, 1988. 256 с.
4. Остропольская Е.А., Головки Ю.И., Хохлов Ю.П. Оперативное лечение мегаяуретера при стенозе устья мочеточника. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 1980; 1 L-C, с. 153–154.
5. Studer U.E., Stenzl A., Mansson W. et al. Bladder replacement and urinary diversion. Eur Urol 2000;38(Suppl 6):1–11.
6. Komyakov B.K., Ochelenko V.A. Long-term results of 50 ureteral replacements with ileum. Eur Urol 2013;12:562.
7. Кан Д.В. Кишечная пластика мочеточника. М.: ЦОЛИУВ, 1968. 119 с.
8. Комяков Б.К., Очеленко В.А. Результаты кишечной пластики мочеточников. Урология 2013;3:5–9.
9. Fritzsche P., Skinner D.G., Graven J.D. et al. Long-term radiographic changes of the kidney following the ileal ureter operation. J Urol 1975;114:843.
10. Schoeneich G., Winter P., Albers P. et al. Management of complete ureteral replacement. Experiences and review of the literature. Scand J Urol Nephrol 1997;31:383.
11. Armatys S.A., Mellon M.J., Beck S.D. et al. Use of Ileum as Ureteral Replacement in Urological Reconstruction. J Urol 2009;181(1):177–81.
12. Shokeir A.A., Ghoneim M.A. Further experience with the modified ileal ureter. J Urol 1995;154:45–8.
13. Cheng M., Looney S.W., Brown J.A. Ureteroileal anastomotic strictures after a Bricker ileal conduit: 50 case assessment of the impact of conversion from a slit incision to a "shield shaped" ileotomy. Can J Urol 2011;18(2):5644–9.
14. Chung B.I., Hamawy K.J., Zinman L.N. et al. The use of bowel for ureteral replacement for complex ureteral reconstruction: long-term result. J Urol 2006;175(1):179–83.

Время до развития биохимического рецидива после радикальной простатэктомии – значимый предиктор клинической прогрессии, отдаленного метастазирования и раковоспецифической смертности

Е.И. Велиев¹, Е.А. Соколов¹, О.Б. Лоран¹, С.Б. Петров², И.В. Лукьянов¹, А.В. Серегин¹, А.Б. Богданов¹

¹Кафедра урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва;

²ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

Контакты: Егор Андреевич Соколов gtaro@yandex.ru

Простатспецифический антиген является чувствительным маркером рецидива рака предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии (РПЭ), позволяющим прогнозировать развитие клинической прогрессии и отдаленного метастазирования задолго до их появления. Цель исследования – анализ взаимосвязи времени до развития биохимического рецидива (БХР) после РПЭ с развитием клинической прогрессии, отдаленного метастазирования и смерти от РПЖ. Подавляющее большинство БХР (80,5 %) выявлено в первые 2 года после РПЭ, а рецидив в течение первого года сопровождался наибольшей частотой клинической прогрессии, метастазирования и смерти от РПЖ. Корреляционный анализ показывает: время до БХР после РПЭ имеет статистически значимую обратную связь с развитием клинической прогрессии ($r_s = -0,43$, $p < 0,001$), метастазированием ($r_s = -0,46$, $p < 0,001$) и смертью от РПЖ ($r_s = -0,41$, $p < 0,001$). Ни у одного из 27 пациентов с благоприятными гистологическими характеристиками (сумма баллов по шкале Глисона после РПЭ ≤ 6 , орган-локализованное заболевание, отрицательный хирургический край) независимо от времени рецидива не развилось отдаленное метастазирование, и лишь в 1 случае имел место местный рецидив опухоли.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, биохимический рецидив, клиническая прогрессия, простатспецифический антиген

Time to biochemical recurrence after radical prostatectomy is an important predictor of clinical progression, distant metastases and cancer-specific death

E.I. Veliev¹, E.A. Sokolov¹, O.B. Loran¹, S.B. Petrov², I.V. Lukyanov¹, A.V. Seregin¹, A.B. Bogdanov¹

¹Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²A.M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Emergency Situations of Russia, Saint Petersburg

Prostate-specific antigen is a sensitive marker for recurrent prostate cancer (PC) after radical prostatectomy (RPE), which can predict the development of clinical progression and distant metastases well long before they occur. The objective of the investigation was to analyze the relationship of the time to biochemical recurrence (BCR) after RPE to the development of clinical progression, distant metastases, and PC death. The vast majority (80.5 %) of BCRs was common within the first 2 years after RPE and the recurrence was attended by the highest rate of clinical progression, metastases, and PC death during the first year. Correlation analysis shows that there is a statistically significant inverse correlation between the time to BCR following RPE with the development of clinical progression ($r_s = -0.43$; $p < 0.001$), metastases ($r_s = -0.46$; $p < 0.001$), and PC death ($r_s = -0.41$; $p < 0.001$). Regardless of the time to recurrence, none of 27 patients with favorable histological characteristics (a total of post-RPE Gleason scores of ≤ 6 , organ-confined disease, and a negative surgical margin) developed distant metastases; only one case had a local tumor recurrence.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, biochemical recurrence, clinical progression, prostate-specific antigen

Введение

Внедрение в клиническую практику скрининг-теста с использованием простатспецифического антигена (ПСА) значительно повлияло на диагностику, лечение и исходы рака предстательной железы (РПЖ) [1]. Помимо этого, ПСА является чувствительным

маркером рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии (РПЭ), позволяя прогнозировать развитие клинической прогрессии и отдаленного метастазирования задолго до их появления [2, 3]. Таким образом, понятие ПСА-рецидива (биохимического рецидива, БХР) широко используется в качестве

промежуточного исхода после РПЭ как в научных исследованиях, так и в клинической практике при наблюдении за пациентами после оперативного вмешательства. Уровень и кратность повышения ПСА после радикального хирургического лечения, соответствующие БХР, до сих пор остаются вопросом открытой дискуссии, однако наиболее распространенным в настоящее время определением является минимум двукратное повышение ПСА после РПЭ $> 0,2$ нг/мл [4]. Большинство БХР развиваются в первые несколько лет после оперативного лечения: так, в исследовании С. L. Amling и соавт. [5] 94 % всех БХР имели место в первые 5 лет после РПЭ, а в работе С. R. POUND и соавт. [3] — 45 % всех БХР в течение первых 2 лет после РПЭ. По данным А. А. Саге и соавт., пациенты с поздним БХР зачастую обладают более благоприятными гистологическими характеристиками опухоли и имеют меньший риск развития отдаленных метастазов и смерти от РПЖ [6]. В то же время D. M. Bolton и соавт. показали, что пациенты из группы низкого риска даже в случае развития раннего БХР имеют крайне низкую раковоспецифическую смертность [7]. В России популяция пациентов, подвергающихся РПЭ по поводу РПЖ, характеризуется существенно большей долей больных высокого риска (более 40 %) [8].

Цель исследования — анализ взаимосвязи между временем до развития БХР после оперативного лечения и развитием клинической прогрессии, отдаленного метастазирования и смертью от РПЖ у перенесших РПЭ пациентов на основе данных крупной серии наблюдений с максимальным сроком более 15 лет.

Материалы и методы

В клиниках урологии ВМА им. С.М. Кирова в период с 1997 по 2003 г. и урологии и хирургической андрологии РМАПО с 2001 по 2012 г. РПЭ выполнена более 2000 больным локализованным и местно-распространенным РПЖ. Полный набор предоперационных и послеоперационных характеристик, а также период послеоперационного наблюдения ≥ 12 мес имели 1013 пациентов. Из них БХР выявлен у 190 (18,8 %) больных, которые и составили группу исследования.

РПЭ выполнялась по стандартной ранее описанной методике [9]. Контроль ПСА после операции проводился каждые 3 мес в течение первого года, затем каждые 6 мес в течение 3 лет и далее ежегодно. БХР определялся как повышение уровня ПСА после оперативного лечения $> 0,2$ нг/мл минимум в 2 последовательных измерениях [4]. После развития БХР 158 (83,2 %) пациентов получали гормональную терапию (ГТ), 19 (10 %) — лучевую терапию (ЛТ) и 11 (5,8 %) — комбинированную, ГТ и ЛТ. Смерть от РПЖ определялась как смерть при наличии отдаленных

метастазов с прогрессией на фоне ГТ. Наличие отдаленных метастазов подтверждалось радионуклидными и лучевыми методами исследования, клиническая прогрессия являлась более широким понятием и определялась помимо наличия метастазов при местном рецидиве опухоли. Корреляционный анализ Спирмена использовали для оценки взаимосвязи времени до развития БХР после РПЭ и развития клинической прогрессии, метастазирования и смерти от РПЖ. После разделения пациентов в зависимости от сроков рецидива на ранний (≤ 2 лет) и промежуточный / поздний (> 2 лет) [10] выживаемость без клинической прогрессии, без метастазов и раковоспецифическая выживаемость (PCV) оценивались по методу Каплана—Майера с использованием log-rank-теста для сравнения групп. Тест Манна—Уитни использовался для оценки различий между 2 группами. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Для статистической обработки информации использовалось программное обеспечение Wizard Pro 1.3.5 (McKinney, TX, USA) и GraphPad Prism 6 (Graph Pad Software Inc., La Jolla, CA, USA).

Результаты

Из 190 пациентов с БХР 8 (4,2 %) относились к низкой, 36 (19 %) к промежуточной и 146 (76,8 %) к высокой группе риска по D'Amico [11]. Средний возраст больных на момент операции составил 62,5 года, медиана ПСА равнялась 16,5 нг/мл. Медиана послеоперационного наблюдения составила 60 мес (максимальный срок наблюдения 189 мес), медиана времени до развития БХР — 15 (3–151) мес.

Подавляющее большинство БХР ($n = 153$; 80,5 %) выявлено в первые 2 года после РПЭ, а рецидив в течение первого года сопровождался наибольшей частотой клинической прогрессии, метастазирования и смерти от РПЖ (табл. 1). Ранний БХР был связан с более неблагоприятными клиническими и гистоло-

Таблица 1. Время развития БХР и исходы РПЖ

БХР, $n = 190$	Клиническая прогрессия, n (%)	Метастазирование, n (%)	Смерть от РПЖ, n (%)
1-й год $n = 91$	24 (26,4)	18 (19,8)	15 (16,5)
2-й год $n = 62$	6 (9,7)	3 (4,8)	3 (4,8)
3-й год $n = 15$	1 (6,7)	1 (6,7)	1 (6,7)
4-й год $n = 12$	2 (15,4)	—	—
5 и более лет $n = 10$	—	—	—

Таблица 2. Сравнительные клинические и гистологические характеристики пациентов в зависимости от сроков развития БХР

Характеристика	Ранний БХР (≤ 2 года), $n = 153$ (80,5 %)	Поздний БХР (> 2 лет), $n = 37$ (19,5 %)	p
Средний возраст на момент операции, лет	62,3 $\pm$ 7,1	63,1 $\pm$ 7,7	0,5
Предоперационный уровень ПСА, нг/мл (медиана)	17,3	12,6	0,04
Индекс Глисона после РПЭ, n (%)			
≤ 6	38 (24,8)	22 (59,5)	< 0,001
3 + 4	44 (28,8)	5 (13,5)	
4 + 3	31 (20,3)	7 (18,9)	
≥ 8	40 (26,1)	3 (8,1)	
Экстракапсулярная экстензия, n (%)	108 (70,6)	17 (45,9)	0,006
Инвазия в семенные пузырьки, n (%)	69 (45)	7 (18,9)	0,004
Поражение лимфатических узлов, n (%)	46 (30)	5 (13,5)	0,04
Положительный хирургический край, n (%)	78 (51)	11 (29,7)	0,03

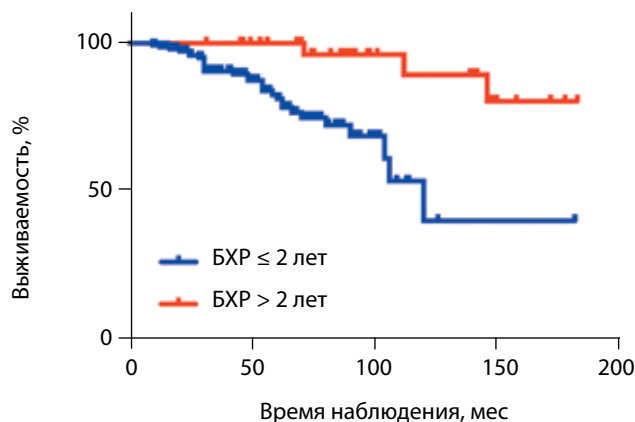


Рис. 1. Выживаемость без клинической прогрессии в зависимости от времени развития БХР

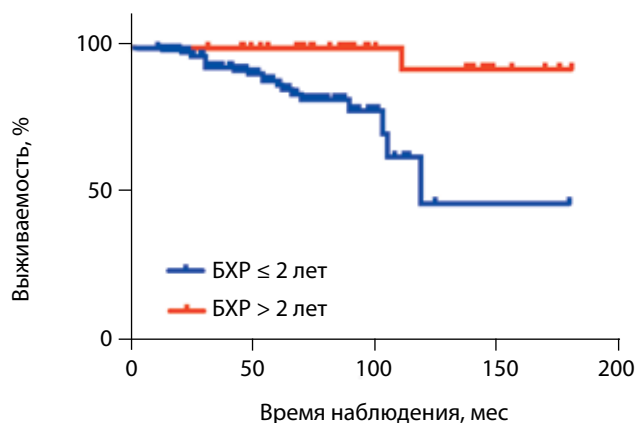


Рис. 2. Выживаемость без метастазирования в зависимости от времени развития БХР

гическими характеристиками заболевания (табл. 2). При корреляционном анализе время до БХР после

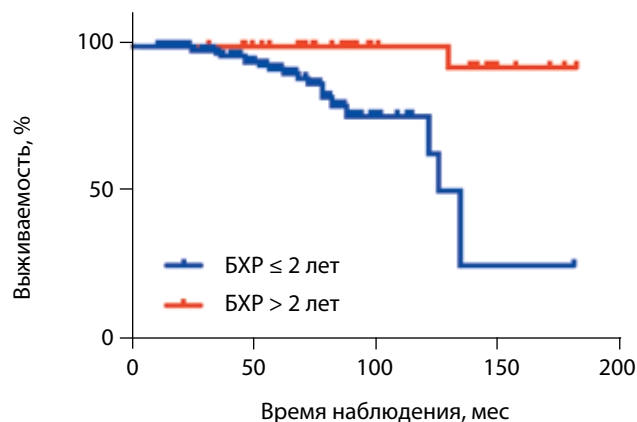


Рис. 3. РСВ в зависимости от времени развития БХР

РПЭ показало статистически достоверную умеренную обратную связь с развитием клинической прогрессии ($r_s = -0,43$, $p < 0,001$), метастазированием ($r_s = -0,46$, $p < 0,001$) и смертью от РПЖ ($r_s = -0,41$, $p < 0,001$). В группах раннего и позднего БХР выживаемость без клинической прогрессии через 100 мес составила соответственно 68,6 и 96,1 % (рис. 1), выживаемость без метастазирования через 100 мес – 78,7 и 100 % (рис. 2), РСВ через 100 мес – 76,2 и 100 % (рис. 3). Медиана времени до метастазирования после развития БХР составила 57 мес, до смерти от РПЖ – 64,6 мес.

Стоит отметить, что ни у одного из 27 пациентов с благоприятными гистологическими характеристиками (сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) после РПЭ ≤ 6 , орган-локализованное заболевание, отрицательный хирургический край) независимо от времени рецидива не развилось отдаленное метастазирование и лишь в 1 случае имел место местный рецидив опухоли.

Обсуждение

Тенденция к уменьшению частоты БХР с течением времени после РПЭ нашла отражение в целом ряде исследований. Так, в послеоперационной номограмме А. J. Stephenson и соавт. [12], разработанной с целью определения риска биохимической прогрессии после лечения, количество прошедших месяцев безрецидивного наблюдения оказывает значимое влияние на прогноз. При сравнимой с ранее опубликованными данными крупных серий наблюдений частоте рецидивов [13, 14] их характер в нашей группе исследования имеет определенные особенности. Так, практически в половине случаев БХР развился в течение первого года (35 % по данным S. J. Freedland и соавт. [15], 40 % по данным J. F. Ward и соавт. [16]), а в первые 3 года после РПЭ выявлен в 88 % от числа всех рецидивов. Крайне ранний характер рецидивов может объясняться сравнительно большей частотой неблагоприятных клиничко-гистологических характеристик РПЖ.

БХР в первые 2 года после РПЭ оказался значимо связан с неблагоприятными исходами РПЖ. Так, 18 (11,7 %) пациентов группы раннего рецидива умерли от РПЖ, в то время как лишь 1 (2,7 %) в группе позднего рецидива имел признаки метастазирования и в последующем умер от РПЖ. В исследовании E. S. Antonarakis и соавт. медиана времени до метастазирования после развития БХР составила 10 лет [17]. Аналогичный показатель в данной работе составил 57 мес, что также указывает на более агрессивное течение РПЖ в исследованной группе.

Интенсивное наблюдение больных после оперативного лечения с использованием ПСА является

финансово емким и ведет к повышенному уровню беспокойства и депрессий [18]. Активное обсуждение в мировой литературе в последнее время вызывает вопрос о сроках и возможности прекращения наблюдения пациентов после РПЭ. Так, M. K. Tollefson и соавт. пришли к выводу, что по достижении 3-летней безрецидивной выживаемости у пациентов с РПЖ низкого риска дальнейшее ПСА-наблюдение должно иметь более длительные интервалы [19]. По мнению S. Loeб и соавт., 10-летняя выживаемость без БХР является рубежом, после которого пациенты группы низкого риска (в частности, с индексом Глисона после РПЭ ≤ 6) не требуют дальнейшего ПСА-наблюдения [20]. Результаты нашего исследования позволяют предполагать, что даже при наличии раннего БХР РПЖ у пациентов с благоприятными клиничко-гистологическими характеристиками имеет латентное течение и крайне редко вызывает метастатическое поражение и клиническую прогрессию.

Заключение

Наибольший риск развития БХР пациенты имеют в первые 2 года после РПЭ. Пациенты с ранним БХР обладают более неблагоприятными клиничко-гистологическими характеристиками в сравнении с пациентами с поздним БХР. Ранний БХР является значимым прогностическим фактором развития клинической прогрессии, метастазирования и смерти от РПЖ. Пациенты с благоприятными гистологическими характеристиками имеют крайне низкий риск метастазирования и смерти от РПЖ независимо от сроков развития рецидива.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stamey T.A., Yang N., Hay A.R. et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909–16.
2. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. Part 1: Screening, diagnosis and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59:61–71.
3. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591–7.
4. Freedland S.J., Sutter M.E., Dorey F., Aronson W.J. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology* 2003;61:365–9.
5. Amling C.L., Blute M.L., Bergstralh E.J. et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164:101–5.
6. Caire A.A., Sun L., Ode O. et al. Delayed prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: how to identify and what are their clinical outcomes? *Urology* 2009;74:643–7.
7. Bolton D.M., Ta A., Bagnato M. et al. Interval to biochemical recurrence following radical prostatectomy does not affect survival in men with low-risk prostate cancer. *World J Urol* 2013; Jul 4. doi: 10.1007/s00345-013-1125-0. [Epub ahead of print].
8. Велиев Е.И., Петров С.Б., Лоран О.Б. и др. Радикальная позадилонная простатэктомия: первый российский опыт 15-летнего наблюдения после операции. *Онкоурология* 2013;2:57–62.
9. Коган М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия рака предстательной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; с. 352.
10. Hansen J., Bianchi M., Sun M. et al. Percentage of high-grade tumor volume does not meaningfully improve prediction of early biochemical recurrence after radical prostatectomy compared to Gleason score. *BJU Int* 2014;113:399–407.
11. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz B.S. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969–74.
12. Stephenson A.J., Scardino P.T., Eastham J.A. et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:7005–12.
13. Mullins J.K., Feng Z., Trock B.J. et al. The impact of anatomical radical retropubic

prostatectomy on cancer control: the 30-year anniversary. J Urol 2012;188: 2219–24.

14. Roehl K.A., Han M., Ramos C.G. et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. J Urol 2004;172:910–4.

15. Freedland S.J., Humphreys E.B., Mangold L.A. et al. Time to prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy and risk of prostate cancer specific mortality. J Urol 2006;176:1404–8.

16. Ward J.F., Blute M.L., Slezal K. et al. The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer 5 or more years after radical prostatectomy. J Urol 2003;170:1872–6.

17. Antonarakis E.S., Feng Z., Trock B.J. et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. BJU Int 2011;109:32–9.

18. Dale W., Hemmerich J., Bylow K. et al. Patient anxiety about prostate cancer independently predicts early initiation

of androgen deprivation therapy for biochemical cancer recurrence in older men: a prospective cohort study. J Clin Oncol 2009;27:1557–63.

19. Tollefson M.K., Blute M.L., Rangel L.J. et al. Lifelong yearly prostate specific antigen surveillance is not necessary for low risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. J Urol 2010;184:925–9.

20. Loeb S., Feng Z., Ross A. et al. Can we stop prostate specific antigen testing 10 years after radical prostatectomy? J Urol 2011;106:500–5.

Сальважная робот-ассистированная радикальная простатэктомия после брахитерапии: наш опыт

А.В. Говоров, А.О. Васильев, Е.А. Прилепская, К.Б. Колонтарев, Д.Ю. Пушкарь

Кафедра урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Контакты: Александр Олегович Васильев alexvasilyev@me.com

В случае рецидива рака предстательной железы (РПЖ) после лучевой терапии (ЛТ) пациенту может быть предложена сальважная радикальная простатэктомия (РПЭ) (открытая и лапароскопическая/роботическая), гормональная терапия, а также ряд альтернативных методик, таких как сальважная криоабляция, HIFU-терапия и брахитерапия. Результаты наблюдения за больными в течение 10 лет после сальважного лечения РПЖ известны только после сальважной простатэктомии. Технически проведение РПЭ после ЛТ сопряжено с большим числом осложнений, чем после первичной РПЭ. К наиболее частым осложнениям после сальважной простатэктомии относят недержание мочи, формирование стриктуры уретровезикального анастомоза, повреждение прямой кишки, острую задержку мочеиспускания и инфекционные осложнения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рецидив, сальважные методы лечения, сальважная радикальная простатэктомия

Salvage robot-assisted radical prostatectomy after brachytherapy: Our experience

A. V. Govorov, A. O. Vasilyev, E. A. Prilepskaya, K. B. Kolontaryov, D. Yu. Pushkar

Department of Urology of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov

In case of recurrence of prostate cancer after radiation therapy patient may be offered salvage radical prostatectomy (both open and laparoscopic/robotic), hormone therapy, and a number of alternative techniques such as salvage cryoablation, HIFU-therapy and brachytherapy. Results of monitoring of patients for 10 years after salvage treatment of prostate cancer are known only after salvage prostatectomy. Technically radical prostatectomy after radiation therapy is associated with a large number of complications if compared with primary radical prostatectomy. The most frequent complications after salvage prostatectomy include incontinence, stricture formation of urethrovessical anastomosis, rectal injury, acute urinary retention and infectious complications.

Key words: prostate cancer, recurrence, salvage therapies, salvage radical prostatectomy

Введение

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2014 г. [1] радикальными методами лечения локализованного рака предстательной железы (РПЖ) являются радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ). Прогрессивное развитие медицинских технологий позволило улучшить эффективность хирургического и лучевого лечения, снизить процент смертности и побочные эффекты. Тем не менее риск местного рецидива или генерализации процесса по-прежнему остается высоким, на протяжении 10 лет после проведенного лечения он определяется у 27–53 % больных, перенесших ЛТ или РПЭ [2].

Точные критерии биохимического рецидива (БХР) после РПЭ и ЛТ остаются предметом дискуссии. Однако, по мнению J. W. Moui, повышение уровня простатспецифического антигена (ПСА) $> 0,2$ нг/мл после РПЭ, подтвержденное 2 последовательными измерениями, и повышение уровня ПСА на 2 нг/мл относительно надира после ЛТ указывают на рецидив РПЖ [3].

Оптимальным кандидатом для проведения сальважной РПЭ является пациент без тяжелых сопутст-

вующих заболеваний, с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет, локализованным РПЖ с клинической стадией $\leq T_2$, суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) ≤ 7 и дооперационным уровнем ПСА ≤ 10 нг/мл.

У пациентов, имеющих противопоказания к проведению сальважной РПЭ, могут быть применены альтернативные методы сальважного лечения — криоабляция и брахитерапия. Сальважная HIFU-терапия может быть рекомендована как альтернативный метод лечения, однако ввиду короткого периода наблюдения данный метод лечения остается экспериментальным.

Клинический случай. В клинике урологии МГМСУ впервые проведена робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП) пациенту Л., 58 лет, с клинической стадией РПЖ pT2cN0M0, перенесшему ранее брахитерапию. Из анамнеза известно, что в связи с повышением уровня ПСА крови до 3,5 нг/мл в августе 2009 г. выполнена трансректальная биопсия предстательной железы (ПЖ): диагностирован РПЖ, индекс Глисона 6 (3 + 3). В ноябре 2009 г. в другом ЛПУ г. Москвы перенес брахитерапию (на время проведения брахитерапии паци-

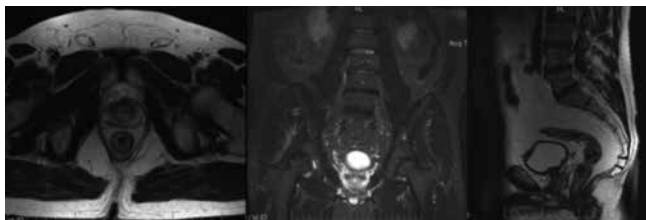


Рис. 1. МРТ малого таза с контрастированием

енту было 53 года). В последующем отмечен постепенный рост уровня ПСА (максимально до 5,7 нг/мл). В октябре 2013 г. пациент обратился в клинику урологии МГМСУ; выполнена трансректальная биопсия ПЖ, по результатам которой в 6 из 12 фрагментов (из правой доли) определялся рост ацинарной аденокарциномы ПЖ без признаков лечебного патоморфоза, индекс Глисона 7 (3 + 4), опухоль занимала 30 % ткани биоптатов; в левой доле выявлена доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ). При остеосцинтиграфии патологического накопления радиофармпрепарата не определялось, при МРТ малого таза данных, подтверждающих экстракапсулярную инвазию опухоли и лимфаденопатию, не получено (рис. 1).

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов мочевыделительной системы объем ПЖ составил 19 см³, максимальная скорость мочеиспускания при урофлоуметрии — 29 мл/с при выделенном объеме 380 мл, остаточной мочи нет. Сумма баллов по шкале IPSS — 1, ПЕФ — 16. После проведенной с пациентом беседы относительно имеющегося заболевания, степени его тяжести, существующих методов лечения данного заболевания и возможных осложнений принято совместное решение выполнить РАРП.

В ходе операции отмечено, что значительное число зерен расположено вне ПЖ. На 2-м этапе операции пациенту выполнена расширенная тазовая лимфаденэктомия.

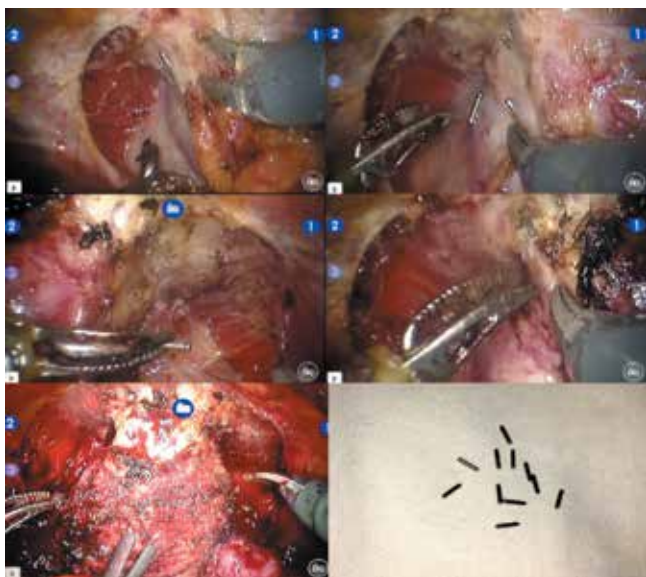


Рис. 2. Парапростатическое расположение зерен



Рис. 3. Цистография. Распространение контрастного вещества за пределы уретроэечного анастомоза не определяется, визуализируются зерна, расположенные в парапостатической ткани

Время операции составило 125 мин. Интраоперационных осложнений не отмечено (рис. 2).

Течение послеоперационного периода — благоприятное. Страховая дренажная трубка удалена на 7-е сутки. Уретральный катетер удален на 7-е сутки после контрольной цистографии (рис. 3). Восстановлено самостоятельное мочеиспускание; пациент использовал 2—3 прокладки в день. При контрольном УЗИ остаточной мочи нет. За время наблюдения проведен курс инфузионной, антибактериальной, противовоспалительной и инфузионной терапии с положительным эффектом. Спустя 2 мес после операции пациент продолжал использовать 1—2 прокладки в день. Уровень ПСА спустя 3 мес после операции — 0,004 нг/мл.

При патогистологическом исследовании (рис. 4) в области нижней и средней части ПЖ справа, верхней части ПЖ с обеих сторон определялся рост ацинарной аденокарциномы ПЖ с сохраненной морфологической структурой, индексом Глисона 7 (4 + 3). В области нижней части ПЖ слева определялся фокус аденокарциномы с картиной лучевого патоморфоза. Диаметр опухоли, располагающейся в области нижней части ПЖ справа, составил 0,5 см, средней части ПЖ справа — 1,2 × 0,7 см,



Рис. 4. Макропрепарат удаленной ПЖ

в области верхней части ПЖ — $1,7 \times 0,9$ см. Экстрапростатическая инвазия и инвазия в семенные пузырьки не выявлена. Края резекции без признаков опухолевого роста. Определялась перинеуральная инвазия. В исследованных лимфатических узлах данных, подтверждающих рост опухоли, не получено.

Результаты и обсуждение

В 2002 г. G.D. Grossfeld и соавт. в обзоре Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE) представили результаты лечения 2336 пациентов с РПЖ [4]. Авторами было показано, что при отсутствии сальважного лечения среднее время от БХР до развития клинического прогрессирования у таких пациентов составляет примерно 3 года. Возможными вариантами лечения у этих больных являются гормональная терапия или спасительная РПЭ, криотерапия и брахитерапия [5, 6]. Сальважная РПЭ характеризуется большим количеством осложнений, таких как недержание мочи, местный рецидив и повреждение прямой кишки. Однако именно сальважная РПЭ позволяет значительно увеличить безрецидивную выживаемость [7].

В исследование, проведенное S. A. Stroe и соавт., были включены 6 пациентов, перенесших сальважную РАРП по поводу рецидива РПЖ после ЛТ [8]. У 2 (25 %) из 6 пациентов отмечен рецидив заболевания; у всех пациентов отмечалось недержание мочи и нарушение эректильной функции. Авторами был сделан вывод об эффективности сальважной РАРП у пациентов с локализованным РПЖ.

S. Chauhan и соавт. представили данные ретроспективного анализа лечения 15 пациентов с рецидивом РПЖ, перенесших РАРП после ЛТ [9]. Наadir ПСА составил $0,2$ нг/мл, среднее время операции — $140,5$ ($97,5$ – 157) мин, объем кровопотери — 75 (50 – 100) мл, длительность пребывания в стационаре составила 1 (1 – 2) день. При патогистологическом исследовании у 2 ($13,3$ %) пациентов обнаружен положительный хирургический край. Течение послеоперационного периода осложнилось развитием тромбоза глубоких вен ($n = 1$, Clavien grade II) и раневой инфекцией ($n = 1$, Clavien grade II). У 1 пациента по данным контрольной цистогграфии отмечена экставазация контрастного вещества; в последующем у этого пациента была отмечена стриктура зоны уретрошеечного анастомоза (Clavien grade IIIa), потребовавшая проведения эндоскопической коррекции. Из общего числа пациентов $71,4$ % полностью удерживали мочу. Медиана наблюдения составила $4,6$ (3 – $9,75$) мес. У 4 ($28,6$ %) пациентов выявлен БХР.

J. H. Kaouk и соавт. сообщили о результатах сальважной РАРП у четырех пациентов, перенесших ранее брахитерапию [10]. Средняя продолжительность операции составила 125 мин, объем кровопотери — 117

(50 – 250) мл, а средняя продолжительность госпитализации — $2,7$ дня. При патогистологическом исследовании экстракапсулярная инвазия отмечена у 3 пациентов, положительный хирургический край — у 2. Трое пациентов полностью удерживали мочу, 1 пациент продолжал использовать 2 – 3 прокладки в день в течение 3 мес наблюдения.

Результаты сальважной РАРП с тазовой лимфодиссекцией представили R. S. Boris и соавт. [11]. В исследование были включены 11 пациентов, 6 из которых перенесли брахитерапию. Медиана наблюдения составила $20,5$ мес. Средний срок от ЛТ до РАРП в среднем составил $53,2$ мес. Предоперационный уровень ПСА — $5,2$ нг/мл. Время операции — 183 мин, средний объем кровопотери — 113 мл. Продолжительность катетеризации мочевого пузыря составила $10,4$ дня, период госпитализации — $1,4$ дня. У всех пациентов имела место стриктура анастомоза, что потребовало проведения внутренней уретротомии спустя 3 мес после операции. У 3 пациентов на 1 , 2 и 43 -м месяце соответственно был отмечен БХР. Восемь из 10 пациентов удерживали мочу, используя не более 1 прокладки в день. Восстановление эректильной функции при применении ингибиторов фосфодиэстеразы-5 отмечено у 2 пациентов.

J. A. Eandi и соавт. сообщили о результатах сальважного лечения 18 пациентов, перенесших ранее брахитерапию ($n = 8$), ДЛТ ($n = 8$) и протонную ЛТ ($n = 2$) [12]. Средний период наблюдения составил 18 ($4,5$ – 40) мес, средний возраст пациентов — 67 (53 – 76) лет, уровень ПСА до операции — $6,8$ (1 – $28,9$) нг/мл, время, прошедшее после ЛТ, — 79 (7 – 146) мес. Кровопотеря во время операции в среднем составила 150 мл, длительность операции — $2,6$ ч, период пребывания пациентов в стационаре — 2 дня. Ни в одном случае не было конверсии операции и повреждения прямой кишки. В послеоперационном периоде у 7 (39 %) пациентов при контрольной цистогграфии была выявлена экставазация контрастного вещества, что потребовало длительной катетеризации мочевого пузыря. У 5 (28 %) пациентов по данным патогистологического заключения определялся положительный хирургический край. При ограниченном периоде наблюдения 6 (33 %) пациентов полностью удерживали мочу, у 67 % пациентов БХР не подтвердился.

Y. Ahallal и соавт. представили данные ретроспективного исследования 15 пациентов, перенесших сальважную РПЭ после брахитерапии ($n = 8$), дистанционной ЛТ ($n = 8$) и криотерапии ($n = 1$) [13]. Лапароскопическая РПЭ выполнена 11 пациентам, 4 пациентам — РАРП. Во всех случаях выполнялась двусторонняя тазовая лимфодиссекция. Средняя продолжительность операции составила 235 мин. Интраоперационная травма прямой кишки была у 1 пациента; при контрольной цистогграфии экставазация

Результаты и частота осложнений сальважной РПЭ [25]

Автор, год	Число пациентов, n	МН, мес	ББРВ, %	РСВ, %	ПХК, %	Поражение ЛУ, %	ППК, %	СЗУША, %	НМ, %
T.E. Ahlering, 1992	11	53,5	71	71	н/д	н/д	0	0	64
J.E. Pontes, 1993	35	12–120	28	79	70	12	9	11	46
S.E. Lerner, 1995	79	50	53	72	н/д	н/д	6	12	39
M. Garzotto, 1998	29	5,1	69	н/д	31	н/д	6,9	22	67
A.J. Stephenson, 2004	100	58	66	н/д	10	7	1	30	32
F.J. Bianco, 2005	100	60	55	73	21	9	н/д	н/д	н/д
J.F. Ward, 2005	138	84	н/д	77	н/д	н/д	10	22	44
J. Darras, 2006	11	83	55	91	0	0	н/д	н/д	н/д
K.M. Sanderson, 2006	51	86,4	47	н/д	36	28	н/д	н/д	30
P. Paparel, 2009	146	45,6	54	н/д	16	13	н/д	н/д	н/д
D.C. Chade, 2011	404	55	37	83	25	16	н/д	н/д	н/д

Примечание. МН — медиана наблюдения, ББРВ — биохимическая безрецидивная выживаемость, РСВ — раковоспецифическая выживаемость, ПХК — положительный хирургический край, ЛУ — лимфатический узел, ППК — повреждение прямой кишки, СЗУША — стриктура зоны уретрошеечного анастомоза, НМ — недержание мочи, н/д — нет данных.

контрастного вещества выявлена у 1 пациента. При патогистологическом заключении клиническая стадия pT2a выявлена у 3 больных, pT2b — у 3, pT3a — у 4, pT3b — у 3 и pT4 — у 2 пациентов; у 2 пациентов выявлены метастазы в лимфатические узлы. В течение 8-месячного периода наблюдения у 11 пациентов отсутствовали признаки прогрессирования заболевания. Через 21 мес у 7 пациентов выявлен БХР. При медиане наблюдения 8,4 мес 7 пациентов полностью удерживали мочу, 7 пациентов использовали 1–2 прокладки в день (при медиане наблюдения 12,6 мес). У 14 пациентов после операции отмечена эректильная дисфункция.

По данным разных авторов, раковоспецифическая выживаемость после перенесенной сальважной простатэктомии составляет от 71 до 91 % [14–24]. Результаты наиболее крупных исследований представлены в таблице.

Выводы

В настоящее время в клинике урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова имеется наибольший опыт выполнения РАРП. Имея большой опыт проведения открытой РПЭ в течение длительного периода времени, мы выполняли больным позадилодную РПЭ при рецидиве РПЖ после дистанционной ЛТ. Появление роботической техники позволило активно предлагать данный метод лечения больным с рецидивом РПЖ как после брахитерапии, так и после HIFU-терапии. Преимущества роботической техники позволяют чаще рекомендовать сальважную РПЭ данным пациентам, поскольку при сохранении всей радикальности лечения наблюдается меньшее количество осложнений. Проведение подобного вида операций рекомендуется во многих крупных центрах, где за счет большого количества операций результаты становятся лучше, а осложнений — меньше. Этот факт подтверждается данными литературы.

ЛИТЕРАТУРА

1. EAU Guidelines on prostate cancer 2014. P. 137–147.
2. Bott S.R.J. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis 2004;7(3):211–6.
3. Moul J.W. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. J Urol 2000;163(6):1632–42.
4. Grossfeld G.D., Li Y.P., Lubeck D.P. et al. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. J Urol 2002;168(2): 530–5.

5. Heidenreich A., Semrau R., Thüer D. et al. Radical salvage prostatectomy: Treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy. *Urologe A* 2008;47(11):1441–6.
6. Heidenreich A., Richter S., Thüer D. et al. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st century radiotherapy. *Eur Urol* 2010;57(3):437–43.
7. Heidenreich A., Ohlmann C., Özgür E. et al. Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy. *Urologe* 2006;45(4):474–81.
8. Strobe S.A., Coelho M., Wood D.P. et al. Robot-assisted salvage prostatectomy: evaluation of initial patient-reported outcomes. *J Endourol* 2010;24(3):425–7.
9. Chauhan S., Patel M.B., Coelho R. et al. Preliminary analysis of the feasibility and safety of salvage robot-assisted radical prostatectomy after radiation failure: multi-institutional perioperative and short-term functional outcomes. *J Endourol* 2011;25(6):1013–9.
10. Kaouk J.H., Hafron J., Goel R. et al. Robotic salvage retropubic prostatectomy after radiation/brachytherapy: initial results. *BJU Int* 2008;102(1):93–6.
11. Boris R.S., Bhandari A., Krane L.S. Salvage robotic-assisted radical prostatectomy: initial results and early report of outcomes. *BJU Int* 2009;103(7):952–6.
12. Eandi J.A., Link B.A., Nelson R.A. et al. Robotic assisted laparoscopic salvage prostatectomy for radiation resistant prostate cancer. *J Urol* 2010;183(1):133–7.
13. Ahallal Y., Shariat S.F., Chade D.C. Pilot study of salvage laparoscopic prostatectomy for the treatment of recurrent prostate cancer. *BJU Int* 2011;108(5):724–8.
14. Ahlering T.E., Lieskovsky G., Skinner D.G. Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1992;147:900–2.
15. Pontes J.E., Montie J., Klein E. et al. Salvage surgery for radiation failure in prostate cancer. *Cancer* 1993;71:976–80.
16. Lerner S.E., Blute M.L., Zincke H. Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent/resistant prostate cancer. *J Urol* 1995;154:1103–9.
17. Garzotto M., Wajzman Z. Androgen deprivation with salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer: results at 5-year followup. *J Urol* 1998;159:950–4.
18. Stephenson A.J., Scardino P.T., Bianco F.J. et al. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004;172(1):2239–43.
19. Bianco F.J., Scardino P.T., Stephenson A.J. et al. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:448–53.
20. Ward J.F., Sebo T.J., Blute M.L. et al. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol* 2005;173:1156–60.
21. Darras J., Joniau S., Van Poppel H. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: indications and results. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:964–9.
22. Sanderson K.M., Penson D.F., Cai J. et al. Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. *J Urol* 2006;176:2025–31.
23. Paparel P., Cronin A.M., Savage C. et al. Oncologic outcome and patterns of recurrence after salvage radical prostatectomy. *Eur Urol* 2009;55(2):404–11.
24. Chade D.C., Shariat S.F., Cronin A.M. et al. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. *Eur Urol* 2011;60:205–10.
25. Alongi F., Bari B.D., Campostrini F. et al. Salvage therapy of intraprostatic failure after radical external-beam radiotherapy for prostate cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(3):550–63.

Статья публикуется при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований.

Адъювантная гормональная терапия у пациентов, перенесших HIFU-терапию по поводу локализованного рака предстательной железы

А.И. Неймарк, М.А. Тачалов, Б.А. Неймарк

Кафедра урологии и нефрологии ГБОУ ВПО «Алтайский ГМУ», Барнаул;
урологическое отделение Отделенческой клинической больницы на ст. «Барнаул» ОАО РЖД

Контакты: Михаил Александрович Тачалов med7@mail.ru

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения аналога лютеинизирующего гормона релизинг-гормона — лейпрорелина с системой доставки Атригель, который применялся в дозах 7,5; 22,5 и 45 мг и назначался в адъювантном режиме пациентам группы высокого и умеренного онкологического риска, перенесшим терапию высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком (HIFU).

Материалы и методы. Исследованы пациенты с локализованным РПЖ умеренного и высокого онкологического риска, пролеченные методом HIFU ($n = 28$) и HIFU в сочетании с гормональной терапией на протяжении 6 мес ($n = 31$).

Результаты. Проведенное исследование показало, что применение препарата лейпрорелина ацетата в режиме монотерапии в течение 6 мес после HIFU-терапии позволяет достичь наибольшего снижения уровня простатспецифического антигена и положительно влияет в отношении симптомов заболевания. Комбинированное применение HIFU и андрогенной депривации существенно снижает клинические проявления болезни и улучшает качество жизни пациентов с РПЖ, пролеченных методом HIFU-терапии, снижая выраженность инфравезикальной обструкции (по данным урофлоуметрии и оценке по шкале IPSS), способствует уменьшению объема предстательной железы по сравнению с пациентами, перенесшими только HIFU. Лечение лейпрорелином с системой доставки Атригель продемонстрировало низкую частоту развития побочных эффектов и хорошую переносимость.

Ключевые слова: рак предстательной железы, высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU), гормональная терапия, лейпрорелина ацетат

Adjuvant hormone therapy in patients undergoing high-intensity focused ultrasound therapy for locally advanced prostate cancer

A.I. Neimark, M.A. Tachalov, B.A. Neimark

Department of Urology and Nephrology, Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, Barnaul;
Unit of Urology and Nephrology, Departmental Clinical Hospital at the Barnaul Station, OAO "RZhD"

Objective: to evaluate the efficiency and safety of using the luteinizing hormone releasing hormone leuporelin with the Atrigel delivery system in doses of 7.5, 22.5, and 45 mg as an adjuvant regimen in high- and moderate-risk cancer patients who have received high-intensity focused ultrasound (HIFU) therapy.

Subjects and methods. Moderate- and high-risk locally advanced prostate cancer (PC) patients treated with HIFU ($n = 28$) and HIFU in combination with hormone therapy during 6 months ($n = 31$) were examined.

Results. The investigation has shown that leuporelin acetate monotherapy used within 6 months after HIFU therapy can achieve the highest reduction in prostate-specific antigen levels and positively affect the symptoms of the disease. HIFU in combination with androgen deprivation substantially diminishes the clinical manifestations of the disease and improves quality of life in HIFU-treated patients with PC, by reducing the degree of infravesical obstruction (according to uroflowmetric findings and IPSS scores), and causes a decrease in prostate volume as compared to those who have undergone HIFU only. Treatment with leuporelin having the Atrigel delivery system has demonstrated the low incidence of adverse reactions and good tolerability.

Key words: prostate cancer, high-intensity focused ultrasound, hormone therapy, leuporelin acetate

Введение

Неуклонный рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой онкоурологии. Так, абсолютный прирост впервые выявленных случаев за 10 лет превышает 75 %, а по темпам ежегодного прироста данная патология вышла на первое место в структуре онкологических заболеваний [1–3]. Именно поэтому диагностике

и лечению РПЖ в последнее время уделяется все больше внимания, как за рубежом, так и в Российской Федерации. Большинство случаев впервые выявленного РПЖ приходится на мужчин пожилого и старческого возраста, многие из которых имеют тяжелый соматический фон, что не позволяет им проводить радикальное хирургическое лечение. Кроме того, есть пациенты, отказывающиеся от проведе-

ния радикальной простатэктомии (РПЭ) и лучевой терапии из-за боязни развития осложнений. Для лечения больных с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет, а также для тех, кто отказался от открытой операции из-за возможных осложнений и для пациентов с тяжелым интеркуррентным фоном предложен ряд альтернативных методов, одним из которых является трансректальная высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU) предстательной железы (ПЖ) и гормональная терапия (ГТ) [4]. Проведение сеанса HIFU-терапии позволяет разрушать объем ПЖ в результате локальной гипертермии, возникающего коагуляционного некроза, не повреждая при этом окружающие ткани [5]. Новые возможности лекарственного лечения РПЖ появились в 1971 г. с открытием А. Schally и соавт. антигонадального действия агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) и последующим синтезом их искусственных аналогов.

В качестве агониста ЛГРГ хорошо зарекомендовал себя препарат, активным веществом которого является лейпрорелин с системой доставки Атригель. Его особенность заключается в уникальной системе доставки действующего вещества Атригель, представляющей собой биodeградирующий полимерный матрикс. После введения препарата образуется сферический имплантат, который медленно биodeградирует, приводя к постепенному высвобождению лейпрорелина. Данный препарат существует в нескольких формах, различающихся по составу полимерного матрикса, что обеспечивает различную скорость выделения действующего вещества. По сравнению с микросферами депо лейпрорелина благодаря системе доставки Атригель содержит двойную дозу активного вещества [6].

Лейпрорелин с системой доставки Атригель вызывает длительную постоянную стимуляцию рецепторов ЛГРГ в гипофизе, что приводит к временному повышению уровня половых стероидов. Затем происходит парадоксальное снижение стимуляции экспрессии рецепторов ЛГРГ с последующим уменьшением выработки лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и, как следствие, тестостерона, уровень которого снижается до кастрационных значений в среднем в течение 2–4 нед после начала лечения [7].

В клинике урологии Отделенческой клинической больницы на ст. «Барнаул» ОАО РЖД метод HIFU для лечения РПЖ применяется с декабря 2010 г.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения препарата лейпрорелина ацетата у пациентов групп умеренного и высокого риска, перенесших HIFU по поводу локализованного РПЖ.

Материалы и методы

Нами проанализированы данные 98 пациентов с морфологически верифицированным локализованным РПЖ, пролеченных методом HIFU-терапии. Средний возраст составил 72 (51–78) года. По степени онкологического риска пациенты распределены следующим образом:

- с низким риском (уровень простатспецифического антигена (ПСА) < 10 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) < 6) — 39 (39,7 %) пациентов;
- с умеренным риском (уровень ПСА 10–20 нг/мл, индекс Глисона 6–7) — 35 (35,7 %) больных;
- с высоким риском (уровень ПСА > 20 нг/мл, индекс Глисона > 7) — 24 (24,4 %) пациента.

Среднее значение ПСА в группах умеренного и высокого онкологического риска до лечения составило $18,93 \pm 1,35$ нг/мл.

Показаниями для проведения HIFU-терапии являлись:

- локализованный РПЖ стадии T1–T2c;
- соматические противопоказания к РПЭ;
- ожидаемая продолжительность жизни < 10 лет;
- отказ пациентов от проведения РПЭ и наружной лучевой терапии.

До начала лечения всем пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, остеосцинтиграфию, ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов и забрюшинного пространства, рентгенографию или компьютерную томографию (КТ) легких.

С целью уменьшения объема тканей ПЖ, повышения радикальности HIFU, удаления камней, профилактики возникновения инфравезикальной обструкции и рубцовой деформации шейки мочевого пузыря 96 (97,9 %) пациентам за несколько дней до HIFU выполняли биполярную трансуретральную резекцию ПЖ.

Для улучшения результатов лечения в группах высокого и умеренного онкологического риска 31 пациенту после проведения HIFU-терапии назначен агонист гонадотропина рилизинг-гормона — лейпрорелина ацетат, который применялся в дозах 7,5; 22,5 и 45 мг. Длительность адъювантной терапии составила 6 мес. Известно, что на фоне приема лейпрорелина не возникает так называемый феномен «высыпки», в связи с чем данный препарат был назначен в режиме монотерапии.

Контрольные обследования проводили через 1 мес после лечения и затем каждые 3 мес, в ходе которых проводили физикальные исследования, определение уровня ПСА и тестостерона в сыворотке крови, анкетирование посредством международной шкалы суммарной оценки симптомов заболеваний ПЖ (IPSS), лабораторные (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), инстру-

ментальные (трансректальное УЗИ ПЖ и семенных пузырьков, урофлоуметрия). Через 6 или 12 мес после проведения HIFU выполняли контрольные биопсии ПЖ.

Результаты

Проанализированы результаты лечения локализованного РПЖ у пациентов групп умеренного и высокого онкологического риска, пролеченных методом HIFU-терапии ($n = 28$) и комбинации HIFU с последующим назначением андрогенной депривации ($n = 31$). Длительность наблюдения составила от 2 до 42 мес.

Результаты лечения оценивали по нескольким основным показателям: снижению уровня ПСА, уменьшению объема ПЖ, средней скорости мочеиспускания, выраженности симптомов со стороны нижних мочевых путей по шкале IPSS, данным контрольных биопсий.

Наименьшее значение ПСА после лечения достигалось через 3 мес. В группе пациентов, которым проводили только HIFU-терапию, показатели контрольных значений ПСА были выше, чем в группе комбинации HIFU и андрогенной депривации. На фоне проведения адъювантной ГТ в течение 6 мес после HIFU-терапии наблюдалось статистически значимое снижение уровня ПСА (см. таблицу). Через 6 мес после прекращения проведения ГТ средний уровень ПСА в группах не различался.

При ультразвуковом мониторинге во время процедуры HIFU отмечалось увеличение размеров ПЖ, значительное повышение ее эхогенности, появление признаков кавитации в виде ярких гиперэхогенных вспышек. Уменьшение объема ПЖ наблюдалось спустя 2–3 нед после HIFU. При сравнении ультразвуковых данных через 1 мес после лечения в группах HIFU и комбинации HIFU с ГТ достоверных различий между группами не выявлено ($p = 0,84$). Достоверное снижение объема ПЖ в группе пациентов, получавших адъювантную ГТ после проведения HIFU, наблюдалось через 3, 6 и 12 мес ($p < 0,05$) (рис. 1).

Методом урофлоуметрии проведена оценка основных параметров мочеиспускания после проведения HIFU, и при этом было выявлено увеличение средней скорости мочеиспускания в обеих группах (рис. 2).

Уровень ПСА после HIFU-терапии

Время после HIFU	HIFU ($n = 28$)	HIFU + ГТ ($n = 31$)	p
1 мес	$1,08 \pm 0,31$	$0,80 \pm 0,23$	0,003
3 мес	$0,55 \pm 0,24$	$0,28 \pm 0,17$	0,005
6 мес	$0,91 \pm 0,27$	$0,57 \pm 0,19$	0,001
12 мес	$1,17 \pm 0,63$	$0,96 \pm 0,66$	0,044

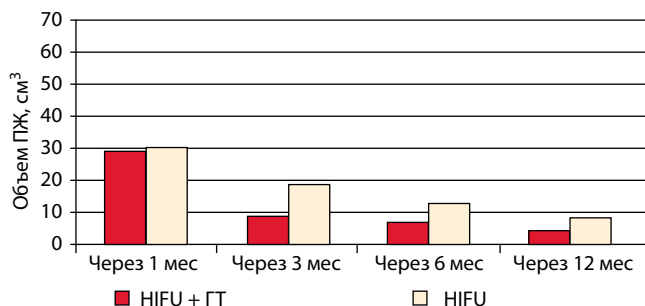


Рис. 1. Динамика объема предстательной железы

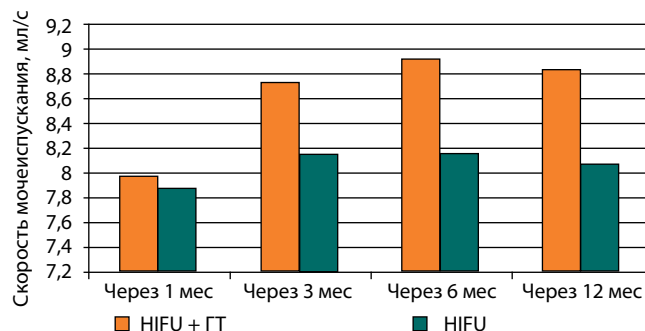


Рис. 2. Динамика средней скорости мочеиспускания

В группе пациентов, получавших адъювантную ГТ, показатели средней скорости мочеиспускания были выше по сравнению с группой перенесших только HIFU ($p < 0,05$).

Применение ГТ после проведения HIFU-терапии статистически достоверно снижало средний балл по шкале IPSS. Так, через 3 мес после HIFU средний балл снизился с $15,67 \pm 1,34$ до $12,4 \pm 0,93$ ($p < 0,01$), а через 6 мес после HIFU – до $11,2 \pm 0,97$ ($p < 0,01$).

Адъювантная ГТ у пациентов, перенесших HIFU-терапию, в группах умеренного и высокого онкологического риска повлияла на процент отрицательных биопсий. Так, в группе HIFU процент отрицательных биопсий составил 74 %, а в группе пациентов, получавших лейпрорелин, – 82 %.

Применение лейпрорелина с системой доставки Атригель не приводило к возникновению серьезных побочных эффектов. Мы наблюдали некоторые побочные явления, которые были обусловлены фармакологическим действием агонистов ЛГРГ. Наиболее частым побочным эффектом были приливы слабой

или умеренной степени выраженности, которые наблюдались у 54 % пациентов. Кроме того, у ряда пациентов наблюдались недомогание и слабость (1,2 %), атрофия яичек (2,1 %) и гинекомастия слабой степени (1 %).

Обсуждение

Пациенты с локализованным РПЖ, не подлежащие по тем или иным причинам радикальному хирургическому лечению, надеются на качественное и эффективное лечение. В последнее время все больше внимания уделяется фокальным методам лечения РПЖ. Одним из методов фокальной терапии, обеспечивающим радикальность лечения и минимальное количество осложнений, является HIFU. В нашем исследовании показано улучшение результатов лечения пациентов с локализованным РПЖ умеренного и высокого онкологического риска, перенесших HIFU-терапию с назначением агониста ЛГРГ — лейпрорелина ацетата.

Применение аналогов ЛГРГ является современной альтернативой хирургической кастрации. Терапия данными препаратами безопасна, лучше переносится больными, а по эффективности не уступает хирургической кастрации [8]. Кроме того, медикаментозная кастрация обратима, так как синтез тестостерона в ткани яичка восстанавливается через некоторое время после отмены препарата. В этой связи применение аналогов ЛГРГ оправданно с целью уточнения чувствительности опухоли к гормональному воздействию. Снижение уровня ПСА, уменьшение дизурических симптомов, уменьшение объема ПЖ после назначения аналогов ЛГРГ подтверждают гормональную чувствительность опухоли [9].

Проведенное исследование показало, что применение лейпрорелина ацетата в режиме монотерапии в течение 6 мес после HIFU-терапии позволяет достичь наибольшего снижения уровня ПСА и положительно влияет на симптомы заболевания. Комбинированное применение HIFU и ГТ существенно уменьшает клинические проявления болезни и улучшает качество жизни пациентов с РПЖ, пролеченных методом HIFU-терапии, снижая выраженность инфравезикальной обструкции (по данным урофлоуметрии и оценке по шкале IPSS), способствует уменьшению объема ПЖ по сравнению с пациентами, перенесшими только HIFU [10, 11].

Заключение

Применение синтетического аналога ЛГРГ лейпрорелина ацетата в адъювантном режиме у пациентов с умеренным и высоким онкологическим риском, перенесших HIFU-терапию по поводу локализованного РПЖ, является эффективным методом лечения.

В результате комбинированного лечения (HIFU и ГТ) достигается наибольшее снижение ПСА (надир) и объема ПЖ в сравнении с пациентами, перенесшими только HIFU, что улучшает прогноз у данной категории.

Доступность 3- и 6-месячной депо-форм лейпрорелина позволяет более гибко подходить к индивидуальному режиму терапии и сокращать частоту визитов к врачу, а также уменьшать риск постинъекционных осложнений.

Лечение лейпрорелином с системой доставки Атригель продемонстрировало низкую частоту развития побочных эффектов и хорошую переносимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009;20(3):52.
2. Шаплыгин Л.В., Соловов В.А., Воздвиженский М.О. и др. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция в лечении гормонорезистентного локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы. Сиб онкол журн 2012;2(50):18–21.
3. Митьков В.В., Васильева А.К., Митькова М.Д. Возможности ультразвуковой эластографии в диагностике рака предстательной железы. Ультразвуковая функциональная диагностика 2012;3:13–20.
4. Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е., Григорян В.А. и др. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в лечении рака предстательной железы. Онкоурология 2007;2:42–51.
5. Azzouz H. HIFU: Local treatment of prostate cancer. EAU-EBU Update Series 2006;4:62–70.
6. Perez-Marrero R., Tyler R.C. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. Expert Opin Pharmacother 2004;5(2):447–57.
7. Berges R. Eligard: pharmacokinetics, effect on testosterone and PSA levels and tolerability. Eur Urol Suppl 2005;4:20–5.
8. Griffiths K. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. Br J Urol 1991;67(5):502–8.
9. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Гормональная терапия больных раком предстательной железы. Онкоурология 2007;3:57–62.
10. Chris P., Sorkin E.M. Leuporelin: a review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic disorders. Drugs Aging 1991;1:487–509.
11. Chu F.M., Jayson M., Dineen M.K. et al. A clinical study of 22.5 mg. La-2550: a new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. J Urol 2002;168:1199–203.

Эффективность затрат на лечение абиратероном пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию доцетакселом

А.В. Рудакова¹, Д.О. Мешков², С.В. Мишугин³

¹Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия;

²ФГБУ «Национальный НИИ общественного здоровья» РАМН, Москва;

³ГКБ № 57, Москва

Контакты: Алла Всеволодовна Рудакова rudakova_a@mail.ru

Введение. Терапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРПРЖ) является серьезной проблемой, требующей существенных затрат системы здравоохранения.

Цель исследования — оценка эффективности затрат на лечение абиратероном пациентов с метастатическим КРПРЖ, ранее получавших химиотерапию (ХТ) доцетакселом, в условиях бюджетного здравоохранения Российской Федерации.

Материалы и методы. Использовано марковское моделирование на основе рандомизированного плацебоконтролируемого исследования III фазы COU-AA-301. Анализ проводился на период дожития 70-летних пациентов. Цена абиратерона соответствовала результатам аукционов за 2013 г.

Результаты. Терапия абиратероном пациентов, ранее получавших ХТ доцетакселом, обеспечивает увеличение средней продолжительности жизни в среднем на 4,6 мес, а продолжительности жизни без прогрессирования — на 2,0 мес. При этом затраты в расчете на 1 дополнительный год жизни составят около 3,60 млн руб., а в расчете на добавленный 1 год качественной жизни (QALY — quality adjusted life year) — около 5,45 млн руб.

Выводы. Экономическая эффективность терапии абиратероном метастатического КРПРЖ у пациентов, ранее получавших ХТ доцетакселом, сопоставима с таковой другими препаратами, применяемыми в онкологической практике в условиях бюджетного здравоохранения РФ. В связи с этим в данной клинической ситуации абиратерон можно рассматривать в качестве экономически приемлемого медицинского вмешательства.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, химиотерапия, доцетаксел, абиратерон, продолжительность жизни, эффективность затрат

Cost-effectiveness of abiraterone treatment in patients with castration-resistant prostate cancer who previously received docetaxel therapy

A.V. Rudakova¹, D.O. Meshkov², S.V. Mishugin³

¹Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;

²National Research Institute of Public Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

³City Clinical Hospital Fifty-Seven, Moscow

Background. Therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) is a serious problem that requires significant public health care expenditures.

Objective: to evaluate the cost-effectiveness of abiraterone treatment in patients with metastatic CRPC who previously received docetaxel under the conditions of the budgetary public health system of the Russian Federation.

Material and methods. Markovian simulation based on the COU-AA-301 randomized placebo-controlled Phase III study was used. Survival analysis was made in 70-year-old patients. The cost of abiraterone therapy corresponded to that of the 2013 auctions.

Results. Abiraterone therapy in patients who have previously received docetaxel therapy causes an increase in average life expectancy by an average of 4.6 months and progression-free survival by 2.0 months. Moreover, the cost calculated with reference to one year of additional life will account for about 3.6 million rubles and that to one additional quality-adjusted life year will be about 5.45 million rubles.

Conclusion. The cost-effectiveness of abiraterone therapy for metastatic CRPC in patients who have previously received docetaxel therapy is similar to that of other medicaments used in oncological practice under the conditions of the budgetary public health system of the Russian Federation. In this connection, abiraterone may be considered as an economically acceptable medical intervention in this clinical situation.

Key words: castration-resistant prostate cancer, chemotherapy, docetaxel, abiraterone, survival, cost effectiveness

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующие позиции по онкозаболеваемости среди мужчин в мире и в РФ. Прогрессирование РПЖ на фоне проводимой андрогендепривационной терапии трансформирует заболевание в так называемую кастрационно-резистентную форму.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Национальной онкологической сети США (NCCN) в настоящее время в клинической практике для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) у больных, ранее получавших химиотерапию (ХТ) доцетакселом, целесообразно назначение абиратерона ацетата (Зитига®), обеспечивающего ингибирование фермента СУР17 и вследствие этого подавляющего синтез тестостерона [1, 2].

Клиническая эффективность и безопасность абиратерона изучалась по данным клиническим показаниям в исследовании III фазы COU-AA-301 [3]. Исследование включало 1195 пациентов и показало, что средняя продолжительность жизни при терапии абиратероном и преднизоном статистически значимо увеличивается по сравнению с монотерапией преднизоном (15,8 и 11,2 мес соответственно, отношение рисков (ОР) 0,74; $p < 0,0001$) [3]. Медиана времени до увеличения уровня простатспецифического антигена (ПСА) при терапии абиратероном также статистически значимо увеличилась в группе абиратерона (8,5 мес по сравнению с 6,6 мес; ОР 0,63; $p < 0,0001$), медиана времени до прогрессирования по радиологическим критериям — 5,6 мес при терапии абиратероном и 3,6 мес в группе плацебо (ОР 0,66; $p < 0,0001$), доля пациентов с ответом по ПСА — 29,5 и 5,5 % в группах абиратерона и плацебо соответственно; $p < 0,0001$).

Наиболее характерными побочными явлениями, развивающимися на фоне терапии абиратероном, были реакции, связанные с минералокортикоидной активностью препарата: задержка жидкости или отеки, гипокалиемия, нарушение функции сердца, гипертензия. Однако в основном данные побочные явления были легкой и умеренной степени тяжести и в подавляющем большинстве случаев не требовали отмены препарата или редукции дозы. Весь спектр побочных явлений, зарегистрированных в ходе данного исследования, более всего отражал характерные проявления для основного заболевания, а частота встречаемости была сопоставима в обеих лечебных группах. Таким образом, при существенно более высокой эффективности комбинации абиратерон + преднизон по сравнению с преднизоном применение комбинации не оказывало негативного действия на переносимость терапии.

Поскольку наряду с клинической эффективностью, безопасностью и переносимостью к числу ос-

новных характеристик медицинской технологии относится экономическая эффективность, целью работы являлась оценка эффективности затрат на абиратерон у пациентов с мКРРПЖ, ранее получавших ХТ доцетакселом, в условиях бюджетного здравоохранения РФ.

Материалы и методы

Анализ осуществляли на основе результатов исследования COU-AA-301 [3]. Проводили оценку на период дожития 70-летних пациентов с помощью марковского моделирования с использованием программы TreeAge Pro. Предполагали, что при начале прогрессирования пациенты получали только поддерживающую терапию.

Качество жизни пациентов при отсутствии прогрессирования было принято равным 0,8. Предполагали, что при прогрессировании заболевания качество жизни снижается до 0,4 [4]. Смертность от других причин соответствовала данным по России для мужчин соответствующего возраста [5].

Поскольку анализ проведен для пациентов нетрудоспособного возраста, учитывали только прямые медицинские затраты.

Цена абиратерона соответствовала результатам аукционов за 2013 г. (238 392,07 руб. за упаковку 250 мг № 120). Затраты на поддерживающую терапию соответствовали результатам ранее проведенного исследования (12 115 руб. за 3 нед) [6].

Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5 % в год.

Результаты и обсуждение

В соответствии с проведенным анализом затраты на абиратерон в расчете на 1 дополнительный год жизни составят 3,60 млн руб., в расчете на 1 дополнительный год жизни с учетом качества (quality-adjusted life year — QALY) — 5,45 млн руб. (см. таблицу).

Если говорить о приемлемых границах коэффициента «затраты / эффективность», в США они составляют 50–100 тыс. долларов / QALY [7], в Великобритании — 20–30 тыс. фунтов стерлингов / QALY [8], в Австрии — 30 тыс. евро / QALY [9].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ в РФ, как и в других странах, в общем случае затраты в расчете на 1 QALY не должны превышать утроенной величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения [10]. По данным за 2013 г., величина ВВП на душу населения в РФ составляет около 465 тыс. руб. (www.gks.ru), а следовательно, допустимый верхний предел коэффициента «затраты / эффективность» — около 1,4 млн руб. / QALY. Однако эти границы не являются жесткими, и их нельзя использовать без учета особенностей клинической ситуации [11].

Эффективность затрат на абиратерон у пациентов с мКРПЖ, ранее получавших ХТ доцетакселом (дисконтирование — 3,5 % в год)

Параметр	Плацебо + преднизолон	Абиратерон + преднизолон
Затраты, тыс. руб.	131,5	1511,7
В том числе затраты на абиратерон, тыс. руб.	0	1335,0
Дополнительные затраты в группе абиратерона, тыс. руб.	—	1380,2
Продолжительность жизни, лет	0,9333	1,3167
В том числе продолжительность жизни до прогрессирования, лет	0,30	0,4667
Дополнительная продолжительность жизни в группе абиратерона, лет	—	0,3834
Продолжительность жизни с учетом качества, QALY	0,4933	0,7467
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества в группе абиратерона, QALY	—	0,2534
Эффективность дополнительных затрат на абиратерон, тыс. руб./дополнительный год жизни	—	3599,9
Эффективность дополнительных затрат на абиратерон, тыс. руб./QALY	—	5446,7

Так, американские онкологи считают приемлемым значительно более высокий уровень — до 300 тыс. долларов / QALY, что превышает утроенную величину ВВП на душу населения в США [12]. Анализ, проведенный в Канаде, также показал, что предельный коэффициент «затраты / эффективность» для препаратов, расходы на которые возмещаются из бюджета, в онкологии выше, чем в других областях медицины [13].

В РФ ряд препаратов, активно используемых в реальной практике и входящих в перечень ЖНВ-ЛП, также характеризуются достаточно высоким объемом затрат в расчете на 1 QALY. Например, при немелкоклеточном раке легкого 1 дополнительный QALY при терапии пеметрекседом во 2-й линии терапии потребует затраты 6,533 млн руб. дополнительно [14].

Таким образом, коэффициент эффективности затрат на абиратерон при мКРПЖ у пациентов, ранее получавших ХТ доцетакселом, сопоставим с эффективностью затрат на другие лекарственные препараты, применяемые в онкологии. В связи с этим использование абиратерона может рассматриваться как экономически приемлемое для бюджетного здравоохранения РФ, особенно с учетом относительно небольшого числа нуждающихся в данном вмешательстве пациентов.

Фармакоэкономические исследования, проведенные за рубежом, показали достаточно близкие к полученным нами результаты. В частности, было показано, что назначение абиратерона пациентам, ранее получавшим доцетаксел, в США характеризуется коэффициентом «затраты / эффективность», равным 102 600 долларов / дополнительный год

жизни и 129 000 долларов / QALY, что приемлемо для системы здравоохранения данной страны [15].

В настоящее время в РФ опубликованы результаты ряда других фармакоэкономических исследований в области терапии КРПЖ.

Еще один препарат, применяемый в данной клинической ситуации, — кабазитаксел. Его клиническая эффективность оценивалась в ходе исследования III фазы TROPIC [16]. Анализ показал, что общая выживаемость статистически значимо увеличивается при применении кабазитаксела по сравнению с митоксантроном (15,1 мес против 12,7 мес; ОР — 0,70; $p < 0,0001$), время до увеличения уровня ПСА также увеличивается статистически значимо (6,4 мес против 3,1 мес; ОР 0,75; $p < 0,0001$). Доля пациентов с ответом по ПСА составила 39,2 % в группе кабазитаксела и 17,8 % в группе митоксантрона.

В то же время терапия кабазитакселом характеризуется достаточно высокой частотой побочных эффектов: лейкопения III–IV степени тяжести отмечалась у 68 % пациентов (в группе митоксантрона — 42 %), нейтропения III–IV степени тяжести — у 82 % пациентов (в группе митоксантрона — у 58 %), фебрильная нейтропения III–IV степени тяжести — у 8 % пациентов (в группе митоксантрона — у 1 %), тромбоцитопения III–IV степени тяжести — у 4 % пациентов (в группе митоксантрона — у 2 %), диарея III–IV степени тяжести — у 6 % пациентов (в группе митоксантрона — у менее 1 %).

В исследовании, проведенном А. С. Колбиным и др. [17], осуществлена сравнительная оценка эффективности затрат на кабазитаксел и абиратерон во 2-й линии терапии РПЖ. Обращают на себя внимание особенности дизайна данного исследования, которые

могли повлиять на фармакоэкономические показатели сравниваемых стратегий. Так, при предположении о равной эффективности сравниваемых препаратов в процессе моделирования использована различная продолжительность терапии (6 циклов кабазитаксела — 126 дней и 8 циклов абиратерона — 169 дней). С учетом того, что препараты назначаются до начала прогрессирования, при равной эффективности представляется логичным использовать равную продолжительность лечения. При этом необходимо учитывать, что в исследовании TROPIC количество циклов ХТ кабазитакселом варьировало в пределах 6–10, причем у 15,9 % пациентов медиана количества циклов составила 10, у 84,1 % — 6 [18]. Таким образом, медиана количества циклов кабазитаксела в данном исследовании — 6,64. Использованное авторами исследования [17] увеличение продолжительности терапии абиратероном при моделировании, естественно, увеличивает затраты на терапию.

Предположение о более высокой клинической эффективности кабазитаксела по сравнению с абиратероном, использованное при альтернативном сценарии моделирования в исследовании [17], также весьма спорно. В исследованиях TROPIC и COU-AA-301 первичной конечной точкой являлась общая выживаемость. При этом результаты ее оценки демонстрируют отсутствие существенных различий в эффективности сравниваемых препаратов (ОР 0,74; доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,86 для абиратерона и ОР 0,70; ДИ 0,59–0,83 для кабазитаксела). Более того, абсолютное увеличение средней продолжительности жизни составило 4,6 мес для абиратерона и 2,4 мес для кабазитаксела [19].

Впрочем, авторы исследования [17] подчеркивают, что различий в клинико-экономической эффективности кабазитаксела и абиратерона не выявлено и препараты не имеют экономических преимуществ друг перед другом.

В другом исследовании, проведенном на основе клинического испытания TROPIC Л. А. Когоном [6], показано, что коэффициент эффективности дополнительных затрат для кабазитаксела составил 4737,1 тыс. руб. / QALY, что весьма близко к полученной нами величине данного коэффициента для абиратерона.

При этом в исследовании [6] стоимость кабазитаксела была на 35,9 % ниже, чем в другом исследовании [17] (157 025 руб. и 245 000 руб. за 1 цикл соответственно).

Перспективы абиратерона при КРРПЖ не ограничиваются назначением препарата после ХТ доцетакселем. В ходе многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования III фазы COU-AA-302, включавшего 1088 пациентов, оценивали эффективность абиратерона у пациентов с бессимптомным или малосимптомным мКРРПЖ, ранее не получавших ХТ доцетакселем. Показано, что риск прогрессирования снижается при терапии абиратероном на 47 %, а общая смертность — на 21 % [20]. Коррекция результатов с учетом возраста, оценки по шкале ECOG, исходному уровню ПСА, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гемоглобина, наличия только костных метастазов в начале лечения показала, что общая смертность при терапии абиратероном снижается на 26 % (ОР 0,74; ДИ 0,609–0,891; $p = 0,0017$). При этом абиратерон характеризовался достаточно хорошей переносимостью, и частота отмены терапии из-за токсических эффектов в группах абиратерон + преднизон и преднизон + плацебо была одинаковой (11 и 10 % соответственно). Таким образом, в настоящее время имеются определенные предпосылки для назначения абиратерона пациентам с мКРРПЖ не только во 2-й, но и в 1-й линии терапии.

Выводы

- Терапия абиратероном пациентов, ранее получавших ХТ доцетакселем, обеспечивает увеличение средней продолжительности жизни в среднем на 4,6 мес, а продолжительности жизни без прогрессирования — на 2,0 мес.

- При использовании абиратерона у пациентов, ранее получавших ХТ доцетакселем, затраты в расчете на 1 дополнительный год жизни составят около 3,60 млн руб., а в расчете на 1 QALY — около 5,45 млн руб., что сопоставимо с эффективностью затрат на ряд других препаратов для ХТ по поводу онкологических заболеваний в условиях бюджетного здравоохранения в РФ и позволяет считать применение абиратерона для лечения мКРРПЖ во 2-й линии терапии экономически приемлемым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mohler J.L., Armstrong A.J., Bahnson R.R. et al. Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:1081–7.
2. Horwich A., Hugosson J., de Reijke T. et al. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. Ann Oncol 2013;24:1141–62.

3. Fizazi K., Scher H., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012;13(10): 983–92.

4. Bayoumi A., Brown A., Garber A. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. J Natl Cancer Institute 2000;92(21): 1731–9.
5. Life tables for WHO Member States. Russian Federation. 2011. (www.who.int)

6. Когон Л.А. Обоснование методических подходов к оптимизации лекарственного обеспечения больных раком предстательной железы на основе результатов фармакоэкономического и фармакоэпидемиологического анализа. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Научный центр экспертизы средств медицинского применения МЗ РФ. Курск, 2013. 24 с.
7. Hlatky M., Owens D., Sanders G. Cost-effectiveness as an outcome in randomized clinical trials. *Clin Trials* 2006;3:543.
8. Rawlins M., Culyer A. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *BMJ* 2004;329:224–7.
9. Resch B., Gusenleitner W., Nuijten M. et al. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin Therapeutics* 2008;30(4):749–60.
10. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2001.
11. Chabot I., Rocchi A. How do cost-effectiveness analyses inform reimbursement decisions for oncology medicines in Canada? The example of sunitinib for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Value Health* 2010;13(6):837–45.
12. Nadler E.S., Eckert B., Neumann P. Do oncologists believe new cancer drugs offer good value? *ASCO Meeting Abstracts* 2005;23:6011.
13. Rocchi A., Menon D., Verma S., Miller E. The role of economic evidence in Canadian oncology reimbursement decision-making: to lambda and beyond. *Value Health* 2008;11(4):771–83.
14. Куликов А.Ю. Фармакоэкономическая оценка лекарственных средств эрлотиниб, доцетаксел, пеметрексед и гефитиниб в терапии второй линии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого. *Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2012;3:8–12.
15. Chopra A., Gluck S., Montero A. et al. Cost-effectiveness evaluation of abiraterone in the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer who previously received docetaxel. *J Clin Oncol* 2012 ASCO Annual Meeting Abstracts;30(15 suppl): e15107.
16. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–54.
17. Колбин А.С., Курылев А.А., Прасолов А.В., Павлыш А.В. Кабазитаксел во второй линии химиотерапии рака предстательной железы — клинико-экономическая оценка. *Качественная клин практ* 2013;1:2–14.
18. Bahl A., Oudard S., Tombal B. et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2013;24:2402–8.
19. El-Amm J., Aragon-Ching J. The changing landscape in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2013;5:25.
20. Rathkopf D., Smith M., De Bono J. et al. Updated interim analysis (IA) of COU-AA-302, a randomized phase III study of abiraterone acetate (AA) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without prior chemotherapy. *ASCO Meeting Abstracts*, Feb 2013;31:5.

Рабдомиосаркома яичка у детей: 19-летний опыт

М.А. Рохоев, И.В. Нечушкина, Е.В. Михайлова, О.А. Капкова, Д.Б. Хестанов, К.О. Хафизов

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Магомед Ахмадулаевич Рохоев rokhoev@gmail.ru

С 1990 по 2009 г. в НИИ детской онкологии и гематологии на обследовании и лечении находилось 26 детей с паратестикулярной рабдомиосаркомой. Средний возраст наших пациентов составил 6,2 года (от 3 мес до 15 лет). У всех детей выполняли определение титра онкомаркеров, ультразвуковое исследование. У 6 пациентов выявлены метастазы. Оперативное лечение на первом этапе в объеме орхифуникулэктомии проводилось 26 детям. Забрюшинная лимфаденэктомия выполнена 4 детям, 1 ребенку — торакотомия с удалением метастазов в легком. Лекарственное лечение проведено всем 26 пациентам со злокачественной паратестикулярной опухолью. Использование комбинированного метода в лечении злокачественной опухоли позволило добиться 92,3 % общей выживаемости.

Ключевые слова: дети, яичко, рабдомиосаркома, метастазы, орхифуникулэктомия, общая выживаемость

Testicular rhabdomyosarcoma in children: 19 years of experience

M.A. Rokhoyev, I.V. Nechushkina, E.V. Mikhaylova, O.A. Kapkova, D.B. Khestanov, K.O. Khaphizov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

From 1990 to 2009, at the Research Institute of Children Oncology and Hematology have undergone examination and treatment 26 children with paratesticular rhabdomyosarcoma. The average age of our patients was 6.2 years (range 3 months to 15 years). All children was performed tumor markers level evaluation and ultrasound. In 6 children identified metastases. Surgical treatment is the first stage in the volume of orchifunikulektomia was held in 26 children. Retroperitoneal limfoadenektomiya was performed in 4 children and 1 child undergone thoracotomy with removal of metastases in the lung. Drug treatment was performed in 26 children with paratesticular rhabdomyosarcoma tumor. Using a combined method of treatment of malignant tumors led to 92.3 % overall survival.

Key words: children, testicle, rhabdomyosarcoma, metastases, orchifunikulektomia, overall survival

Введение

Паратестикулярная опухоль может исходить из элементов семенного канатика, придатка, влагалищной оболочки и рудиментарных остатков. На этих участках редко возникают доброкачественные (липома, лейомиома, гамартома, гемангиома) и злокачественные (рабдомиосаркома, нейроэктодермальная опухоль) поражения у детей.

Рабдомиосаркома мочеполовой системы составляет менее 5 % сарком и менее 2 % урологических опухолей. При этом рабдомиосаркома составляет 30 % злокачественных паратестикулярных опухолей и 5 % всех тестикулярных злокачественных опухолей яичка могут достигать в диаметре 20 см [1]. Существуют 3 типа рабдомиосаркомы: эмбриональный, встречающийся в 97 % случаев [2], альвеолярный и плеоморфный [3, 4]. Эмбриональный тип рабдомиосаркомы характерен для детей меньше 10 лет, в подростковом возрасте чаще наблюдается альвеолярная саркома, которая относится к опухолям с неблагоприятным прогнозом. Плеоморфный тип опухоли встречается у мужчин старше 45 лет.

Клиника паратестикулярной рабдомиосаркомы скудна. При обращении пациента с образованием

в мошонке доктора зачастую ошибочно диагностируют кисту или мошоночную грыжу, так как пальпаторно дифференцировать опухоль в мошонке сложно [5]. Любое подозрение на опухоль требует тщательного двустороннего обследования мошонки. С целью исключения герминогенной опухоли необходимо исследование онкомаркеров (α -фетопротеин — АФП, хореонический гонадотропин человека — ХГЧ), которые всегда при рабдомиосаркоме остаются в норме. Обязательным методом исследования остается ультразвуковая вычислительная томография (УЗВТ): для рабдомиосаркомы характерно наличие гиперэхогенное, гетерогенное солидное образование [6].

Правильное стадирование уточняет группу риска на основании клинической стадии, клинической группы и морфологического варианта опухоли [7].

Примерно у 40 % детей с рабдомиосаркомой диагностируются метастазы. Рабдомиосаркома метастазирует через кровь и лимфу. Наиболее часто поражаются забрюшинные лимфатические узлы (ЛУ) — от 27 до 40 % всех случаев метастазов [8, 9].

Лечение всегда начинается с орхифуникулэктомии (ОФЭ), с дальнейшим включением полихимиотерапии (ПХТ) и лучевой терапии (ЛТ) [10]. В лечении

рабдомиосаркомы используются схемы: VAC или IVA (V — винкристин, А — актиномицин А, С — циклофосфамид, I — ифосфамид, Е — этопозид). В некоторых случаях после выполнения лимфаденэктомии и удаления метастазов легких проводят ЛТ, суммарная доза составляет 50–60 Гр.

Прогноз лечения рабдомиосаркомы зависит от стадии, гистологического типа опухоли и ответа на химиотерапию (ХТ) [11, 12]. Паратестикулярная рабдомиосаркома — прогностически благоприятная, 3-летняя выживаемость при этой локализации опухоли составляет 95 %, тогда как выживаемость при рабдомиосаркоме мочевого пузыря и предстательной железы — 60–70 % [2, 13]. Показатели выживаемости у детей предпубертатного возраста (без рецидивов, без дальнейшего метастазирования) достигают 90 %, у детей старшего, пубертатного возраста — 63 % [14].

Материалы и методы

Работа выполнена на основании анализа клинического материала 26 детей с объемными образованиями яичка, находившихся на обследовании и лечении в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1990 по 2009 г. Диагноз установлен на основании комплексного обследования детей: проводились различные методы лабораторной, лучевой диагностики, некоторым пациентам проводилась также пункционная биопсия с целью уточнения диагноза. Детям с подозрением на опухоль при поступлении из лабораторных методов проводили исследование титра АФП, ХГЧ и лактатдегидрогеназы. Для выявления образования и степени распространенности процесса, связи с окружающими тканями и возможности оперативного лечения детям выполняли УЗВТ мошонки, брюшной полости забрюшинного пространства и малого таза, рентгенологическое обследование грудной клетки, рентгеновскую компьютерную томографию грудной клетки и брюшной полости. У всех наших пациентов диагноз подтвержден

(эмбриональная рабдомиосаркома — ЭРМС), что относит детей к группе с благоприятным прогнозом.

Средний возраст детей, находившихся на лечении, составил 63 мес. Основной пик заболеваемости рабдомиосаркомой пришелся на возраст детей с 3 до 6 лет — 12 (46,1 %) пациентов.

Наиболее часто мы диагностировали I стадию заболевания — 18 (69,3 %) детей (рис. 1).

У 6 (23 %) больных с рабдомиосаркомой диагностированы метастазы различной локализации в различные органы. У всех этих детей имело место множественное поражение ЛУ. У 2 (7,7 %) больных развились метастазы в легкие в комбинации с забрюшинными ЛУ и на фоне проводимого лечения. Изолированное поражение органа не отмечено ни у одного из пациентов. У 4 (15,4 %) пациентов диагностировано изолированное поражение ЛУ в той или иной комбинации; поражение забрюшинных ЛУ в сочетании с подвздошными ЛУ у 2, поражение паховых ЛУ в сочетании с подвздошными еще у 2 детей.

В лечении паратестикулярной ЭРМС важным, единственно верным является применение комбинированных методов (оперативное + ПХТ + ЛТ) лечения. В лекарственной терапии мы использовали различные схемы ПХТ: VAC (препаратами: винкристин, 1,5 мг / м², 1, 8, 15-й дни; дактиномицин, 0,045 мг / кг, 1-й день; циклофосфамид, 2,2 г / м², 1-й день на фоне месны, 1:1), VAC + VTC (винкристин, 1,54 мг / м², 1, 8, 15-й дни; топотекан, 0,75 мг / м², 1–5-й дни; циклофосфан, 250 мг / м², 1–5-й дни на фоне месны, 1:1).

Результаты

Клиническая картина ЭРМС крайне скудна и монотипна. Ведущим симптомом, а иногда единственным, указывающим на опухоль, в нашем исследовании мы признали увеличение яичка, которое отмечено у 29 (96,7 %), и мошонки в объеме 100 %. Как правило, пальпируется образование плотной консистенции с бугристыми контурами, расцениваемое как исходящее из яичка.

Хотя для паратестикулярной опухоли нет какого-либо онкомаркера, тем не менее с целью дифференцировки с опухолью яичка всем детям с рабдомиосаркомой выполняли исследование титра — АФП, ХГЧ. На первом этапе диагностики наряду с исследованием АФП и ХГЧ детям выполняли УЗВТ-исследование. Ультразвуковая семиотика паратестикулярной ЭРМС была изучена нами на основании данных первичных опухолей у 18 (69,2 %) пациентов. ЭРМС, как наиболее распространенная паратестикулярная опухоль, имела ряд особенностей:

- была представлена узловым образованием (100 %), которое локализовалось в 12 (66,7 %) наблюдениях паратестикулярно, в 1 (5,6 %) — в стенке мошонки;



* $p < 0,05$ достоверно чаще диагностирована I ст. болезни.

Рис. 1. Распределение детей по стадиям заболевания

- у 16 (88,9 %) пациентов опухоль выявлялась в виде единичного узла, у 2 (11,1 %) — в виде множественных сливающихся узлов [13, 15, 16];

- патогномичным признаком рабдомиосаркомы является наличие гиперэхогенных зон неправильной формы — 15 (83,3 %) случаев.

У 2 детей с рабдомиосаркомой диагностирован местный рецидив. Во всех случаях рецидива диагноз был установлен во время УЗВТ-исследования.

Основным методом, позволяющим выявить метастатическое поражение ЛУ и внутренних органов как при поступлении, так и в процессе лечения и при последующем амбулаторном наблюдении, также является ультразвуковая. На основании УЗВТ-исследования ЭРМС ($n = 26$) метастазы в ЛУ выявлены у 6 (23,1 %) детей. При УЗИ забрюшинные ЛУ выявлялись в виде конгломерата, единичного узла или их сочетания. ЛУ (и множественные, и солитарные) имели в большинстве случаев округлую форму, конгломерат ЛУ всегда имел неправильную форму. Контуры конгломерата определены как бугристые в 100 % наблюдений. Контуры всех опухолевых масс в забрюшинном пространстве были четкими (100 %).

КТ применяли у детей с подозрением или диагностированным метастатическим поражением и только после выполнения УЗВТ-исследования.

Лечение ЭРМС яичка, как уже говорилось выше, было комбинированным, проведенным всем 26 (100 %) детям с ЭРМС. «Золотым стандартом» лечения злокачественных паратестикулярных опухолей, к которым относится ЭРМС, остается ОФЭ из пахового доступа. ОФЭ выполнена у всех 26 (100 %) детей с ЭРМС. К сожалению, не все дети поступили к нам с первичной опухолью, зачастую по месту жительства ошибочно выполняли нерадикальное оперативное вмешательство, что приводило к рецидивированию и к выполнению повторной операции. Только 9 (34,6 %) детей были оперированы радикально по месту жительства, еще 9 (34,6 %) детям выполнили неради-



Рис. 2. Забрюшинная лимфодиссекция



Рис. 3. Безрецидивная выживаемость



Рис. 4. Общая выживаемость

кальные вмешательства — ревизия с биопсией, операция Винкельмана или Бергмана, удаление опухоли.

Несмотря на проводимую ХТ, необходимость выполнения лимфодиссекции забрюшинного пространства (рис.2) возникла у 4 (66,7 %) детей с метастатическим поражением забрюшинных ЛУ (все с диагнозом ЭРМС). Размеры опухоли составляли более 3 см. Гистологическое исследование удаленных узлов во всех случаях показало лечебный патоморфоз III степени.

После выполнения ОФЭ проводили ХТ всем детям, ПХТ по схеме VAC — 22 (69,2 %) пациентам. Количество проведенных курсов варьировалось от 6 до 10 курсов. В данную группу больных также вошли 3 пациента с метастазами в органы и ЛУ. ПХТ по схеме ДОРМС-06 (VAC + VTC) проводили 4 пациентам с ЭРМС, из них 3 детей с метастазами в органы и ЛУ. Миелосупрессия на фоне проводимых схем лечения не была выраженной, у 4 (15,4 %) детей на фоне проводимой терапии возникла необходимость коррекции уровня гемоглобина и уровня тромбоцитов. Отметим, что выбор схемы проводимого лечения не зависел от возраста, степени распространенности или других факторов. Признано, что VAC остается ос-

новной схемой, используемой в лечении рабдомиосарком. Протокол ДОРМС 06 в НИИ детской онкологии и гематологии активно начали внедрять в лечение паратестикулярной ЭРМС с 2007 г. Этим объясняется незначительное число больных в нашей работе.

ЛТ проводилась 2 детям с ЭРМС, которым до этого выполнили забрюшинную лимфодиссекцию, облужалось ложе удаленной опухоли. Суммарная доза составила 24 Гр. У 1 ребенка ЛТ протекала на фоне осложнений, что в дальнейшем привело к полиорганной недостаточности и к летальному исходу.

Рецидивы заболевания выявлены у 2 (6,7 %) пациентов, все дети оперированы по месту жительства в объеме удаления опухоли.

Применение комбинированного подхода в лечении детей с злокачественной паратестикулярной опухолью позволило добиться $96,1538 \pm 3,7715$ % 3-летней безрецидивной выживаемости и $76,9231 \pm 17,4631$ % 5-летней безрецидивной выживаемости (рис. 3). Трехлетняя общая выживаемость составила $96,1538 \pm 3,7715$ %, 5-летняя общая выживаемость составила $92,3077 \pm 5,2259$ % [5] (рис. 4).

Обсуждение

Число работ, посвященных проблеме паратестикулярной ЭРМС у детей, незначительно. В имеющихся публикациях (как отечественных, так и зарубежных) описано небольшое количество наблюдений у детей. Детально клинико-диагностические признаки ЭРМС яичка у детей в настоящее время не уточнены. В отношении этой группы пациентов недостаточно освещены также вопросы комплексной диагностики, мало изучены программы лечения ЭРМС яичка, не выработан план алгоритма обследования для ранней диагностики патологии. Все вышеперечисленное объясняет актуальность данной проблемы.

Как показало наше исследование, основной и единственной злокачественной паратестикулярной опухолью является рабдомиосаркома яичка. Основной пик заболеваемости приходится на возраст с 3 до 6 лет (46,1 %), что подтверждается данными мировой литературы.

Очевидно, что диагностика паратестикулярной ЭРМС должна быть комплексной, включающей исследование титра АФП, ХГЧ, несмотря на то что повышение титров этих маркеров не характерно ни для одной из паратестикулярной опухоли, и выполнение УЗВТ-исследования. Целесообразность выполнения исследования онкомаркеров объясняется необходимостью выполнения дифференциального диагноза для исключения опухоли яичка.

Хотелось бы вынести на обсуждение вопрос о необходимости выполнения тонкоигольной биопсии яичка у детей с подозрением на паратестикулярную опухоль. Мы считаем, что нет необходимости в данной манипуляции, так как исследование титра онкомаркеров и УЗВТ-исследования дают достаточно информации для постановки диагноза опухоли. Можно говорить о необходимости морфологической верификации опухоли, но что это дает? Ведь в любом случае на первом этапе необходимо выполнять оперативное вмешательство, и при наличии опухоли с вращением в яичко (как правило, это злокачественный процесс) необходимо выполнение ОФЭ. Считаем, что выполнение пункции возможно в случае необходимости проведения ХТ на первом этапе, что бывает довольно редко.

В лечении ЭРМС яичка возможен только принцип применения комбинированного лечения.

Несмотря на то, что рабдомиосаркома яичка имеет благоприятный прогноз, остается ряд вопросов о необходимости применения новых препаратов и схем в лечении.

Заключение

Ввиду редкой заболеваемости остается ряд вопросов относительно диагностики, тактики лечения детей вне онкологических клиник. К сожалению, незнание тактики лечения врачами общей практики приводит к тому, что зачастую дети поступают в специализированные клиники с уже имеющимися рецидивами или множественными поражениями лимфатической системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coleman J., Brennan M., Alektiar K., Russo P. Adult spermatic cord sarcomas: management and results. *Ann Surg Oncol* 2003;10: 669–75.
2. Katiku K., Esho J.O., Azodo M.V.U. Paratesticular Rhabdomyosarcoma in adolescents. *Euro Urol* 1988;14:245–8.
3. Stewart L.H., Lioc T.F., Johnston S.R. Thirty year of intra scrotal rhabdomyosarcoma. *Br J Urol* 1991;68:418–20.
4. Sygder II H.M., Dangio G.J., Evans A.E. et al. Pediatric oncology in Campbell's urology, 7th ed., Philadelphia: WB Saunders, 1998.
5. Slama A., Jaidane M., Ben Sorba N. et al. Le rhabdomyosarcome paratesticulaire. *Prog Urol* 2000;10:1232–4.
6. McDowell H.P. Update on childhood rhabdomyosarcoma. *Arch Dis Child* 2003;88:354–7.
7. Newton W.A., Gehan E.A., Webber B.L. et al. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1995;76:1073–85.
8. Ferrari A., Casanova M., Massimino M. et al. The management of paratesticular rhabdomyosarcoma a single institutional experience with 44 consecutive children. *J Urol* 1998;159:1031–4.

9. Masson J.C., Varini J.P., Masson J. et al. Sarcomes du cordon spermatique: rapport de 2 cas. Revue de la littérature. Prog Urol 1992;2:272–81.
10. Olives D., Flamant F., Zucker J.M. et al. Paraaortic lymphadenectomy is not necessary in the treatment of localized paratesticular rhabdomyosarcoma. Cancer 1984;54:1283–7.
11. Anderson J.R., Ruby E., Link M. Identification of a favorable subset of patients with metastatic rhabdomyosarcoma. Proc Am Soc Clin Oncol 1997;16:abstr.
12. Meza J.L., Anderson J., Pappo A.S. et al. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the children's oncology group. J Clin Oncol 2006;24:3844–51.
13. Benson C.B., Doubilet P.M., Richie J.P. Sonography of the male genital tract. AJR 1989;153:705–13.
14. Stevens M.C., Rey A., Bouvet N. et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the international society of paediatric oncology—SIOP malignant mesenchymal tumor 89. J Clin Oncol 2005;23:2618–28.
15. Михайлова Е.В. Ультразвуковая диагностика опухолей яичка у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
16. Akbar S.A., Sayyed T.A., Jafri S.Z. et al. Multimodality imaging of paratesticular neoplasms and their rare mimics. Radiographics 2003;23:1461–76.

Акситиниб в последовательной таргетной терапии больных метастатическим раком почки

Б.Я. Алексеев^{1, 2, 3}, А.С. Калпинский^{1, 2}, К.М. Ньюшко¹, А.Д. Каприн^{1, 2}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им П.А. Герцена;

²кафедра урологии с курсом онкоурологии ФПК МР РУДН, Москва;

³кафедра онкологии Медицинского института усовершенствования врачей
Московского государственного университета пищевых продуктов

Контакты: Алексей Сергеевич Калпинский dr.kalpinskiy@rambler.ru

Введение. Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) в мире возрастает, ежегодно регистрируют более 200 тыс. новых пациентов. Несмотря на высокую частоту выявления (40–60 %) локализованного ПКР, заболеваемость местно-распространенными и метастатическими формами ПКР (мПКР) остается высокой. Ингибиторы тирозинкиназ, такие как сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб и пазопаниб, продемонстрировали эффективность в лечении мПКР в ходе рандомизированных исследований в сравнении с цитокиновой терапией или плацебо. Одной из первых работ по сравнительному изучению таргетных препаратов стало рандомизированное исследование III фазы AXIS, в котором оценивали эффективность акситиниба в прямом сравнении с сорафенибом у больных мПКР с прогрессированием на фоне системной терапии 1-й линии.

Материалы и методы. В период с сентября 2008 по июль 2010 г. в исследование были включены 723 пациента с мПКР из 175 центров в 22 странах. Больных рандомизировали в соотношении 1:1 в группы приема акситиниба ($n = 361$) и приема сорафениба ($n = 362$). Из них 389 (54 %) пациентов ранее получали сунитиниб, 251 (35 %) – цитокины, 59 (8 %) – бевацизумаб и 24 (3 %) – темсиролimus.

Результаты. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 20,1 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 16,7–23,4) в группе акситиниба и 19,2 мес (ДИ 17,5–22,3) в группе сорафениба (отношение рисков (ОР) 0,969; 95 % ДИ 0,800–1,174; $p = 0,374$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) согласно исследовательской оценке составила 8,3 мес (95 % ДИ 6,7–9,2) у больных, принимавших акситиниб, и 5,7 мес (ДИ 4,7–6,5) у пациентов, применявших сорафениб (ОР 0,656; 95 % ДИ 0,552–0,779; $p < 0,0001$). К наиболее частым побочным эффектам III степени тяжести, связанным с приемом акситиниба, относили артериальную гипертензию (АГ) ($n = 60$; 17 %), диарею ($n = 40$; 11 %) и утомляемость ($n = 37$; 10 %). К побочным эффектам III степени тяжести, ассоциируемым с приемом сорафениба, относили ладонно-подошвенный синдром ($n = 61$; 17 %), АГ ($n = 43$; 12 %) и диарею ($n = 27$; 8 %). Согласно результатам детального анализа высокая частота регистрации АГ, ассоциированной с применением акситиниба, является достоверным фактором прогноза эффективности таргетной терапии. Медиана ОВ больных с развившейся в течение 12 нед после рандомизации АГ у пациентов с диастолическим артериальным давлением (АД) ≥ 90 мм рт. ст. была достоверно продолжительнее, чем у больных с диастолическим АД < 90 мм рт. ст.: 20,7 мес (95 % ДИ 18,4–24,6) против 12,9 мес (ДИ 10,1–20,4) в группе акситиниба ($p = 0,0116$) и 20,2 мес (95 % ДИ 17,1–32,0) против 14,8 мес (95 % ДИ 12,0–17,7) в группе сорафениба ($p = 0,0020$). При проведении многофакторного анализа к прогностическим факторам, ассоциированным с короткой ОВ, относили: вид предыдущего лечения (цитокины или сунитиниб), соматический статус по шкале ECOG = 1, менее 1 года от постановки диагноза до начала лечения в исследовании AXIS, более чем один метастатический очаг, наличие метастазов в печени, метастазы в костях скелета, гемоглобин ниже нижней границы нормы, скорректированный уровень кальция > 10 мг/дл, уровень лактатдегидрогеназы в 1,5 раза выше верхней границы нормы, а также уровень щелочной фосфатазы или нейтрофилов, превышающий верхнюю границу нормы.

Заключение. Акситиниб – один из первых таргетных препаратов, продемонстрировавший эффективность в прямом сравнении с другим таргетным препаратом сорафенибом в рамках рандомизированного исследования III фазы AXIS у больных мПКР с прогрессированием на фоне системной терапии 1-й линии. Акситиниб по сравнению с сорафенибом достоверно увеличивал медиану ВБП в общей популяции больных, а также у пациентов, ранее получавших цитокиновую терапию и терапию сунитинибом ($p < 0,0001$). Акситиниб обладает удовлетворительным профилем токсичности, а высокая частота регистрации АГ, ассоциированной с применением препарата, при детальном анализе является достоверным фактором прогноза эффективности таргетной терапии. Соблюдение рекомендаций по мониторингу АД и коррекции АГ позволяет проводить длительную и эффективную таргетную терапию акситинибом.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы ангиогенеза, акситиниб, инлита

Axitinib in the successive targeted therapy of patients with metastatic kidney cancer

B. Ya. Alekseev^{1, 2, 3}, A. S. Kalpinsky^{1, 2}, K. M. Nyushko¹, A. D. Kaprin^{1, 2}

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute;

²Department of Urology with Course of Urologic Oncology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow;

³Department of Oncology, Medical Institute for Postgraduate Training of Physicians, Moscow State University of Food Productions

Background. There is a global increase in the incidence of renal cell carcinoma (RCC); more than 200 thousand new cases are recorded every year. Despite the high (40–60 %) detection rate for localized RCC, the incidence of locally advanced and metastatic RCC (mRCC) remains high. Tyrosine kinase inhibitors, such as sorafenib, sunitinib, bevacizumab, and pazopanib, versus cytokine therapy or placebo demonstrated their efficacy in the treatment of mRCC during randomized trials. A randomized Phase III AXIS trial evaluating the efficacy of axitinib in direct comparison with sorafenib in patients with progressive mRCC during first-line systemic therapy has become one of the first studies comparatively investigating the targeted drugs.

Subjects and methods. The trial enrolled 723 patients with mRCC from 175 centers in 22 countries in the period September 2008 to July 2010. The patients were randomized 1:1 to either axitinib ($n = 361$) or sorafenib ($n = 362$). Of them, 389 (54 %) patients had previously received sunitinib, 251 (35 %) cytokines, 59 (8 %) bevacizumab, and 24 (3 %) temsirolimus.

Results. Median overall survival (OS) was 20.1 months (95 % confidence (CI) 16.7–23.4) in the axitinib group and 19.2 months (CI 17.5–22.3) in the sorafenib group (odds ratio (OR) 0.969; 95 % CI 0.800–1.174; $p = 0.374$). According to the investigator assessments, median progression-free survival was 8.3 months (95 % CI 6.7–9.2) in the patients who took axitinib and 5.7 months (CI 4.7–6.5) in those who received sorafenib (OR 0.656; 95 % CI 0.552–0.779; $p < 0.0001$). The most common grade III adverse reactions related to axitinib included hypertension ($n = 60$ (17 %)), diarrhea ($n = 40$ (11 %)), and fatigability ($n = 37$ (10 %)). The grade III adverse reactions associated with sorafenib included palmar-plantar syndrome ($n = 61$ (17 %)), hypertension ($n = 43$ (12 %)), and diarrhea ($n = 27$ (8 %)). A detailed analysis showed that the high registration rate of axitinib-induced hypertension was a significant prognostic factor of the efficiency of targeted therapy. Median OS in patients with hypertension developing within 12 weeks after randomization and a diastolic blood pressure (BP) ≥ 90 mm Hg was significantly longer than in those with a diastolic BP of < 90 mm Hg: 20.7 months (95 % CI 18.4–24.6) versus 12.9 months (CI 10.1–20.4) in the axitinib group ($p = 0.0116$) and 20.2 months (95 % CI 17.1–32.0) versus 14.8 months (95 % CI 12.0–17.7) in the sorafenib group ($p = 0.0020$). During a multivariate analysis, the prognostic factors associated with short-term OS included a previous treatment option (cytokines or sunitinib), ECOG somatic status = 1; a less than 1-year interval from diagnosis to treatment initiation in the AXIS trial; more than one metastatic focus; hepatic metastases; skeletal metastases; a hemoglobin level below the lower limit of the normal range; a corrected calcium level of > 10 mg/dl; a lactate dehydrogenase level 1.5-fold above the upper limit of the normal range, and alkaline phosphatase or neutrophil levels greater than the upper limit of the normal range.

Conclusion. Axitinib is one of the first targeted drugs, which has demonstrated its efficacy in direct comparison with the other targeted agent sorafenib within the framework of the randomized Phase III AXIS trial in patients with progressive mRCC during first-line systemic therapy. Axitinib versus sorafenib significantly increased median progression-free survival rates in the general population of patients and in those who had previously received therapy with cytokines or sunitinib ($p < 0.0001$). Axitinib has a satisfactory toxicity profile and the high registration rate of hypertension associated with the drug is a significant prognostic factor for the efficiency of targeted therapy, as shown by the detailed analysis. To comply with the guidelines for monitoring BP and correcting hypertension permits long-term and effective targeted axitinib therapy.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, angiogenesis inhibitors, axitinib, inlyta

Введение

Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) в мире возрастает, в 2012 г. зарегистрировано более 337 000 первичных больных ПКР и 143 369 пациентов погибли от этого заболевания. В России в 2012 г. выявлено 19 675 больных со злокачественными новообразованиями почки. По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (29,17 %) [1, 2].

Несмотря на улучшение методов диагностики данной патологии, высокую частоту выявления (40–60 %) локализованного ПКР, у 25–30 % больных ПКР при первичном обследовании выявляют отдаленные метастазы и у 20–40 % после радикально выполненного хирургического вмешательства диагностируют прогрессирование заболевания с появлением метастазов. Таким образом, заболеваемость местно-распространенными и метастатическими формами ПКР (мПКР), смертность от ПКР в мире и в России остаются высокими [2].

Нарушение работы путей сигнальной передачи играет важную роль в патогенезе многих злокачественных опухолей, особенно ПКР, при котором открыт патоген-

нетический путь прогрессирования заболевания, ассоциированный с геном von Hippel–Lindau (VHL). Гиперэкспрессия факторов роста и их рецепторов, возникающая в результате инактивации опухолесупрессорного гена VHL, является важнейшим механизмом активации ангиогенеза в опухолевой ткани и представляет собой потенциальную терапевтическую цель при мПКР. В условиях нормоксии α -субъединица фактора, индуцированного гипоксией (Hypoxia-inducible factor, HIF- α), связывается с белком-продуктом гена VHL, который стимулирует разрушение HIF- α по протеосомному пути. В случае мутации гена VHL происходят аккумуляция HIF- α и активизация транскрипции генов, индуцированных гипоксией, что приводит к гиперэкспрессии различных факторов роста, в первую очередь сосудисто-эндотелиального – VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), тромбоцитарного – PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) и трансформирующих – TGF- α и TGF- β (Transforming Growth Factor) факторов роста, которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Лекарственная резистентность, развивающаяся при длительном использовании

препаратов, действующих через патогенетический путь, ассоциированный с HIF/VEGF, обусловила необходимость поиска альтернативных патогенетических таргетных путей. Одним из них стал путь mTOR, который вовлечен в патогенез многих злокачественных новообразований, в том числе и мПМКР. Сигнальный путь mTOR представлен как в клетках опухоли, так и в клетках эндотелия сосудов. Этот путь активизирует ангиогенез, усиливая трансляцию различных факторов (HIF, VEGF, PDGF- β , TGF- α и др.), что приводит к росту и пролиферации клеток [3–7].

С 2005 г. по настоящее время в США, Европе и РФ для лечения мПМКР разрешены для применения 7 зарегистрированных таргетных препаратов: сорафениб (Нексавар®), сунитиниб (Сутент®), бевацизумаб (Авастин®) в комбинации с интерфероном (ИФН) альфа, пазопаниб (Вотриент®), темсиrolimus (Торизел®), акситиниб (Инлита®), эверолимус (Афинитор®). Таргетные препараты, блокирующие активность VEGF и его рецепторов, такие как сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб и пазопаниб, продемонстрировали эффективность в лечении мПМКР в ходе рандомизированных исследований по сравнению с цитокиновой терапией или плацебо. До недавнего времени исследований III фазы, сравнивающих эффективность 2 таргетных препаратов, не было. Одним из первых исследований стало исследование III фазы по изучению эффективности акситиниба в сравнении с сорафенибом у больных мПМКР с прогрессированием на фоне системной терапии 1-й линии [8–15].

Акситиниб (Инлита) — мощный селективный ингибитор 2-го поколения рецепторов VEGFR 1, 2 и 3-го типов. Акситиниб блокирует рецепторы VEGFR в субнанолярных дозах препарата. Относительная эффективность акситиниба в 50–450 раз выше, чем у ингибиторов VEGFR первого поколения. Кроме того, ингибиторы VEGFR первого поколения блокируют и другие мишени, например рецепторы фактора роста тромбоцитов PDGFR и другие тирозинкиназы (b-Raf, KIT и FLT-3), которые не подавляет акситиниб. Эта нежелательная активность влияет на профиль токсичности ингибиторов тирозинкиназ первого поколения, и, вероятно, более селективные ингибиторы рецепторов VEGFR, такие как акситиниб, могут иметь более высокую эффективность [16–20].

Эффективность акситиниба первоначально была изучена в ряде исследований; так, в исследовании II фазы у больных с цитокинрефрактерным мПМКР частота объективного ответа в группе акситиниба составила 44 %, а медиана времени до прогрессирования — 15,7 мес, общая выживаемость (ОВ) — 29,9 мес. Пятилетняя выживаемость составила 20,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 10,9–32,4). Частота объективного ответа в группе акситиниба у японских пациентов с цитокинрефрактерным мПМКР была 55 %, а медиана выживаемости без прогрессирования

(ВБП) — 12 мес. У больных мПМКР с прогрессированием на фоне терапии сорафенибом частота объективного ответа в группе акситиниба — 23 %, медиана ВБП — 7,4 мес. Эти обнадеживающие данные исследований II фазы продемонстрировали эффективность акситиниба во 2-й линии таргетной терапии больных мПМКР, в связи с чем было инициировано рандомизированное исследование III фазы AXIS по прямому сравнению эффективности и безопасности терапии акситинибом и сорафенибом у пациентов с мПМКР с прогрессированием на фоне системной терапии 1-й линии [21–24].

В период с 15 сентября 2008 г. по 23 июля 2010 г. в исследование было включено 723 пациента с мПМКР из 175 центров в 22 странах, которых рандомизировали в соотношении 1:1 в группы приема акситиниба ($n = 361$) и приема сорафениба ($n = 362$). Сорафениб был выбран в качестве препарата сравнения, поскольку на момент начала исследования не было зарегистрировано препарата 2-й линии терапии мПМКР после выявления прогрессирования на фоне ингибиторов тирозинкиназ. Акситиниб назначали в дозе 5 мг 2 раза в день, сорафениб — 400 мг 2 раза в день. Больным с отсутствием побочных эффектов выше II степени и без артериальной гипертензии (АГ) было допустимо повышение дозы акситиниба до 7 мг, а затем и до 10 мг 2 раза в день. Из 723 включенных в исследование больных 389 (54 %) ранее получали сунитиниб, 251 (35 %) — цитокины, 59 (8 %) — бевацизумаб и 24 (3 %) — темсиrolimus. По основным демографическим показателям группы больных были сопоставимы [25].

На момент первичного анализа результатов исследования (31 августа 2010 г.) 221 (61 %) из 361 пациента в группе лечения акситинибом и 256 (71 %) из 362 больных в группе сорафениба прекратили лечение препаратами. Средняя продолжительность терапии акситинибом составила 6,4 (0,03–22) мес, терапии сорафенибом — 5,0 (0,03–20) мес. К основным причинам прекращения лечения относили прогрессирование заболевания и побочные явления, связанные с применением препарата, — 14 (4 %) пациентов из 359 в группе акситиниба и 29 (8 %) из 355 в группе сорафениба. К наиболее распространенным побочным эффектам, которые привели к прекращению приема акситиниба, были утомляемость — у 4 (1 %) больных и транзиторная ишемическая атака — у 3 (< 1 %); в группе сорафениба — ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) — у 4 (1 %) больных, диарея — у 3 (< 1 %) и астения — у 3 (< 1 %) пациентов [25].

При оценке показателей выживаемости выявлены достоверно лучшие показатели медианы ВБП в группе акситиниба (6,7 мес) по сравнению с сорафенибом (4,7 мес), $p < 0,0001$ (табл. 1, рис. 1) Медиана ВБП пациентов, которые ранее получали цитокиновую те-

Таблица 1. Эффективность таргетной терапии в исследуемых группах [25]

Показатель	Акситиниб (n = 361)	Сорафениб (n = 362)	ОР (95 % ДИ)	p
Медиана ВВП, мес				
Общая группа пациентов	6,7 (6,3–8,6)	4,7 (4,6–5,6)	0,665 (0,544–0,812)	< 0,0001
Предшествующая цитокиновая терапия	12,1 (10,1–13,9)	6,5 (6,3–8,3)	0,464 (0,318–0,676)	< 0,0001
Предшествующая терапия сунитинибом	4,8 (4,5–6,4)	3,4 (2,8–4,7)	0,741 (0,573–0,958)	0,0107
Предшествующая терапия бевацизумабом	4,2 (2,8–6,5)	4,7 (2,8–6,7)	1,147 (0,568–2,317)	0,6366
Предшествующая терапия темсиrolимусом	10,1 (1,5–10,2)	5,3 (1,5–10,1)	0–511 (0,140–1,865)	0,1425
Частота объективного ответа, n (%)				
Полный ответ	0	0	—	—
Частичный ответ	70 (19)	34 (9)	—	0,0001
Стабилизация заболевания ≥ 20 нед.	96 (27)	77 (21)	—	—
Стабилизация заболевания < 20 нед.	84 (23)	120 (33)	—	—
Прогрессирование заболевания	78 (22)	76 (21)	—	—
Нет данных	0	0	—	—
Не завершившие исследование	22 (6)	42 (12)	—	—

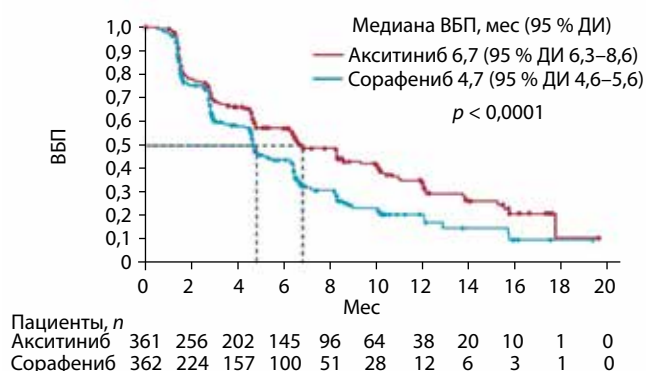


Рис. 1. ВВП в исследовании AXIS [25]

рапию, составила 12,1 мес в группе акситиниба и 6,5 мес в группе сорафениба ($p < 0,0001$). Медиана ВВП больных, ранее получавших терапию сунитинибом, также была достоверно выше и составила 4,8 мес в группе пациентов, получавших акситиниб, по сравнению с 3,4 мес в группе получивших сорафениб ($p = 0,0107$). Частота объективного ответа также была выше в группе акситиниба — 19 %, чем в группе пациентов, принимавших сорафениб, — 9 % ($p = 0,0001$) [25].

К наиболее частым побочным эффектам, связанным с применением препарата акситиниб, были диарея, АГ, утомляемость, снижение аппетита, тошнота и дисфония (каждый из перечисленных встречался более чем у 30 % пациентов), в то время как при терапии сорафенибом часто регистрировали ЛПС, алопецию и сыпь [25].

В 2013 г. R. J. Motzer и соавт. опубликовали результаты окончательного анализа данных исследования AXIS, согласно которым на 1 ноября 2011 г. медиана продолжительности терапии акситинибом составила 8,2 ($< 0,1–33,4$) мес, а сорафенибом — 5,2 (0,2–34,1) мес. Снижение дозы препарата зарегистрировали у 121 (34 %) из 359 больных, получавших акситиниб, и у 192 (54 %) из 355 пациентов, получивших терапию сорафенибом. Более того, у 136 (38 %) пациентов дозу акситиниба титровали выше 5 мг 2 раза в день. За время наблюдения зарегистрировали 425 смертных исхода: 211 в группе акситиниба и 214 в группе сорафениба. Достоверных различий в ОВ в группе акситиниба (20,1 мес) и сорафениба (19,2 мес) не выявили; $p = 0,3744$ (рис. 2). При стратификации больных в зависимости от полученной ранее терапии достоверных различий также не выявлено. Медиана ОВ пациентов, которые

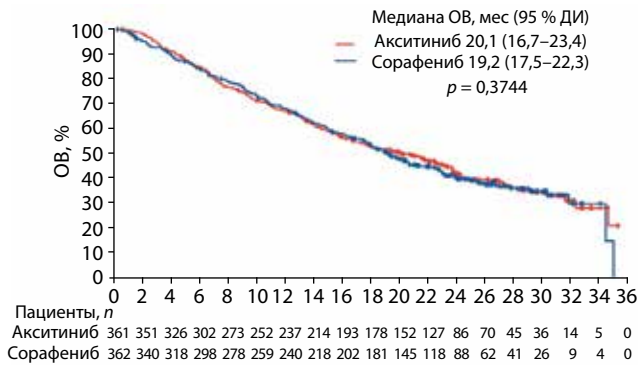


Рис. 2. ОВ по данным исследования AXIS [26]

ранее получали цитоклиновую терапию (29,4 мес в группе акситиниба и 27,8 мес в группе сорафениба, $p = 0,14$) и терапию сунитинибом (15,2 мес в группе акситиниба и 16,5 мес в группе сорафениба, $p = 0,49$), также была сопоставима в обеих исследуемых группах больных. Достоверных различий в показателях ОВ в группах больных, ранее получавших бевацизумаб с ИФН- α или темсиролимус, также не выявили, $p > 0,05$ [26].

Согласно обновленным заключительным результатам исследования на 1 ноября 2011 г. медиана ВВП по оценке исследователей была более продолжительная в группе больных, получавших акситиниб (8,3 мес; 95 % ДИ 6,7–9,2), чем в группе принимавших сорафениб (5,7 мес; 95 % ДИ 4,7–6,5), $p < 0,0001$. При стратификации в зависимости от полученного ранее лечения выявлена достоверно более продолжительная ВВП у больных, получавших акситиниб и ранее принимавших сунитиниб или цитокины. Медиана ВВП в группе больных, ранее леченных сунитинибом и получавших в ходе исследования акситиниб, составила 6,5 мес (95 % ДИ 5,7–7,9) по сравнению с 4,4 мес (95 % ДИ 2,9–4,7) в группе сорафениба ($p = 0,0022$) и у больных, ранее получавших цитоклиновую терапию, – 12,2 мес (95 % ДИ 10,2–15,5) в группе акситиниба против 8,2 мес (95 % ДИ 6,6–9,5) – в группе сорафениба ($p < 0,0001$). Достоверных различий в ВВП в небольших подгруппах больных, ранее получавших терапию бевацизумабом с ИФН- α или темсиролимусом, в обеих исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$). Частота объективных ответов согласно исследовательской оценке оказалась больше в группе больных мПКР, принимавших акситиниб, чем в группе получивших сорафениб: 82 (23 %) из 361 пациента против 45 (12 %) из 362 ($p = 0,0001$) [26].

При проведении однофакторного анализа в исследовании выявлены следующие прогностические факторы, оказывающие влияние на ОВ: вид предыдущего лечения (цитокины или сунитиниб), соматический статус по шкале ECOG, группа риска по шкале Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), время

от постановки диагноза до начала лечения, количество и органопринадлежность метастатических очагов (печень и кости), нефрэктомия в анамнезе, предшествующая лучевая терапия, уровень скорректированного кальция, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, гемоглобина, тромбоцитов и нейтрофилов. При проведении многофакторного анализа к прогностическим факторам, ассоциированным с короткой ОВ, относили: вид предыдущего лечения (цитокины или сунитиниб), соматический статус по шкале ECOG = 1, менее 1 года от постановки диагноза до начала лечения в исследовании AXIS, более чем 1 метастатический очаг, наличие метастазов в печени, метастазы в костях скелета, гемоглобин ниже нижней границы нормы, уровень скорректированного кальция > 10 мг / дл, уровень лактатдегидрогеназы в 1,5 раза выше верхней границы нормы, а также уровень щелочной фосфатазы или нейтрофилов, превышающий верхнюю границу нормы [26].

Диарея, АГ, утомляемость, снижение аппетита и тошнота – наиболее частые побочные эффекты, связанные с приемом акситиниба и регистрировавшиеся более чем у 30 % из 359 больных, в то время как при терапии сорафенибом более чем у 30 % из 355 больных регистрировали диарею, АГ, ЛПС, алопецию и сыпь. К наиболее часто встречавшимся побочным эффектам $\geq$ III степени тяжести относили АГ, диарею и утомляемость у больных, получавших акситиниб, и ЛПС, АГ и диарею в группе сорафениба (табл. 2) [26].

В связи с высокой частотой регистрации АГ, ассоциированной с применением акситиниба, авторы провели детальный анализ и выявили, что медиана ОВ больных, у которых диастолическое АД достигало 90 мм рт. ст. и выше в течение первых 8 или 12 нед лечения акситинибом, была более продолжительной, чем у больных с диастолическим АД < 90 мм рт. ст. Ту же закономерность выявили и у пациентов с систолическим АД 140 мм рт. ст. и выше, чем с систолическим АД < 140 мм рт. ст. (табл. 3). При проведении многофакторного анализа выявлено достоверное влияние на ОВ таких факторов, как диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. или систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. ОР для диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. по сравнению с диастолическим АД < 90 мм рт. ст. составило 0,627 (95 % ДИ 0,507–0,776; $p < 0,0001$). ОР для систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. по сравнению с систолическим АД < 140 мм рт. ст. составило 0,490 (95 % ДИ 0,391–0,613; $p < 0,0001$). При оценке влияния данных факторов на ВВП в обеих группах лечения в 8- и 12-недельные промежутки достоверных различий не выявлено [26].

B.I. Rini и соавт. опубликовали данные анализа группы больных с диагностированной АГ, принимавших акситиниб и сорафениб в ходе исследования AXIS. После исключения больных с неконтролируе-

Таблица 2. Побочные эффекты лечения в исследуемых группах (AXIS) [26]

Побочный эффект, n (%)	Акситиниб (n = 359)		Сорафениб (n = 355)	
	Все степени	Степень > III	Все степени	Степень > III
Диарея	193 (54)	40 (11)	185 (52)	27 (8)
АГ	149 (42)	60 (17)	107 (30)	43 (12)
Утомляемость	133 (37)	37 (10)	98 (28)	14 (4)
Снижение аппетита	113 (31)	15 (4)	94 (26)	7 (2)
Тошнота	109 (30)	6 (2)	67 (19)	3 (1)
Дисфония	102 (28)	0	42 (12)	0
ЛПС	100 (28)	20 (6)	182 (51)	61 (17)
Гипотиреоз	72 (20)	1 (< 0–5)	29 (8)	0
Снижение веса	70 (19)	12 (3)	63 (18)	9 (3)
Астения	66 (18)	15 (4)	47 (13)	8 (2)
Рвота	63 (18)	5 (1)	47 (13)	0
Мукозиты	58 (16)	5 (1)	44 (12)	3 (1)
Стоматит	55 (15)	5 (1)	44 (12)	1 (< 0,5)
Сыпь	47 (13)	1 (< 0,5)	110 (31)	13 (4)
Запор	45 (13)	1 (< 0,5)	47 (13)	1 (< 0,5)
Протеинурия	45 (13)	11 (3)	27 (8)	4 (1)
Изменение вкуса	41 (11)	0	30 (8)	0
Головная боль	39 (11)	3 (1)	25 (7)	0
Артралгия	36 (10)	3 (1)	18 (5)	1 (< 0,5)
Сухость кожи	36 (10)	0	36 (10)	0
Алопеция	16 (4)	0	117 (33)	0
Зуд	22 (6)	0	46 (13)	0
Боль в конечностях	32 (9)	1 (< 0,5)	36 (10)	3 (1)
Эритема	10 (3)	0	36 (10)	1 (< 0,5)

мой АГ зарегистрировали 145 (40,4 %) больных, принимавших акситиниб, и 103 (29,0 %) пациента, получавших сорафениб. Авторы отметили, что АГ III степени тяжести была выявлена у 55 (15,3 %) больных и 38 (10,7 %) пациентов соответственно. IV степень тяжести АГ зарегистрировали у 1 (0,3 %) пациента в каждой группе. Перерыв в приеме препарата акситиниба из-за АГ отмечен у 46 (12,8 %) больных, снижение дозы – у 16 (4,5 %) пациентов и прекращение приема препарата – у 1 (0,3 %) пациента. Около 50 % больных из группы акситиниба несмотря на АГ III или IV степени тяжести продолжали лечение ≥ 9 мес. Неблагоприятные явления, связанные с АГ, диагностированы лишь у менее 1 % больных, получавших

терапию акситинибом. АГ чаще регистрируют на фоне приема акситиниба, чем сорафениба, при этом ассоциированная с приемом акситиниба АГ редко приводит к прекращению лечения или сердечно-сосудистым осложнениям. По мнению авторов, мониторинг АД и корректирующая его терапия позволяют контролировать АГ и проводить длительное противоопухолевое лечение [27].

Таким образом, акситиниб – первый таргетный препарат, продемонстрировавший эффективность в прямом сравнении с другим таргетным препаратом сорафенибом в рамках рандомизированного исследования III фазы AXIS у больных мПКР с прогрессированием на фоне системной терапии 1-й линии.

Таблица 3. Влияние систолического и диастолического АД на ОВ и ВБП в исследуемых группах (AXIS) [26]

Показатель	Акситиниб						Сорафениб					
	8-нед.			12-нед.			8-нед.			12-нед.		
	<i>n</i>	Медиана выживаемости, мес	ОР; <i>p</i>	<i>n</i>	Медиана выживаемости, мес	ОР; <i>p</i>	<i>n</i>	Медиана выживаемости, мес	ОР; <i>p</i>	<i>n</i>	Медиана выживаемости, мес	ОР; <i>p</i>
ОВ, мес												
Диастолическое АД			0,775; <i>p</i> = 0,034			0,716; <i>p</i> = 0,011			0,724; <i>p</i> = 0,012			0,657; <i>p</i> = 0,002
> 90 мм рт. ст.	189	21,3		203	20,7		182	21,1		187	20,2	
< 90 мм рт. ст.	161	13,9		132	12,9		154	15,8		141	14,8	
Систолическое АД			0,781; <i>p</i> = 0,041			0,753; <i>p</i> = 0,032			0,726; <i>p</i> = 0,015			0,715; <i>p</i> = 0,015
>140 мм рт. ст.	217	20,7		231	20,7		225	20,8		230	19,9	
< 140 мм рт. ст.	133	15,7		104	17,0		111	14,8		98	14,8	
ВБП, мес												
Диастолическое АД			1,009; <i>p</i> = 0,523			1,028; <i>p</i> = 0,564			0,922; <i>p</i> = 0,284			0,952; <i>p</i> = 0,377
> 90 мм рт. ст.	159	8,1		160	8,9		138	4,8		124	5,2	
< 90 мм рт. ст.	121	8,3		80	9,0		105	4,7		74	5,4	
Систолическое АД			0,1148; <i>p</i> = 0,830			1,064; <i>p</i> = 0,645			0,897; <i>p</i> = 0,232			0,960; <i>p</i> = 0,402
>140 мм рт. ст.	179	8,1		168	8,9		167	4,8		145	5,3	
< 140 мм рт. ст.	101	8,3		72	7,9		76	4,8		53	5,4	

Акситиниб достоверно увеличивал медиану ВБП в общей популяции больных (6,7 мес), а также у пациентов, ранее получавших цитокиновую терапию (12,1 мес) и терапию сунитинибом (4,8 мес), по сравнению с сорафенибом ($p < 0,0001$). По частоте объективного ответа акситиниб более чем в 2 раза превзошел сорафениб (19 % против 9 %; $p = 0,0001$). Акситиниб обладает удовлетворительным

профилем токсичности, а высокая частота регистрации АГ, ассоциированной с применением акситиниба, как показывает детальный анализ, является достоверным фактором прогноза эффективности таргетной терапии. Соблюдение рекомендаций по мониторингу АД и коррекции АГ позволяет проводить длительную и эффективную таргетную терапию акситинибом.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/>
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году: заболеваемость и смертность. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014.
3. Mulders P. Continued progress in treatment of advanced renal cell carcinoma: an update on the role of Sunitinib. Eur Urol 2008;Suppl 7: 579–84.
4. Abraham R.T., Gibbons J.J. The mammalian target of rapamycin signaling pathway: twists and turns in the road to cancer therapy. Clin Cancer Res 2007;13:3109–14.
5. Hay N., Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR.

- Genes Dev 2004;18:1926–45.
6. Rini B.I., Michaelson M.D., Rosenberg J.E. et al. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3743–8.
7. Kirchner H., Strumberg D., Bahl A. and Overkam F. Patient-based strategy for systemic treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(4):585–96.
8. Patard J.-J. Tyrosine kinase inhibitors in clinical practice: patient selection. *Eur Urol Suppl* 2008;7:601–9.
9. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
10. Escudier B., Eisen T., Stadler W. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.
11. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
12. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–56.
13. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–11.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer [v.2014]. <http://www.nccn.org/>
15. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Guidelines on renal cell cancer. European Association of Urology 2014. <http://www.uroweb.org/>
16. Rini B.I., Rixe O., Bukowski R.M. et al. AG-013736, a multi-target tyrosine kinase receptor inhibitor, demonstrates anti-tumor activity in a phase 2 study of cytokine-refractory, metastatic renal cell cancer (RCC). *J Clin Oncol* 2005;23. Abstr 4509.
17. Sonpavde G., Hutson T.E., Rini B.I. Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:741–8.
18. O'Farrell A.M., Abrams T.J., Yuen H.A. et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003;101:3597–605.
19. Abrams T.J., Lee L.B., Murray L.J. et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003;2:471–8.
20. Flaherty K.T. Sorafenib in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:747–52.
21. Rixe O., Bukowski R.M., Michaelson M.D. et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8:975–84.
22. Motzer R.J., De La Motte Rouge T., Harzstark A.L. et al. Axitinib second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): 5-year (yr) overall survival (OS) data from a phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2011;29. Abstr 4547.
23. Tomita Y., Uemura H., Fujimoto H. et al. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: a Japanese phase II study in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell cancer (mRCC). *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 8). Abstr 902P.
24. Rini B.I., Wilding G., Hudes G. et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4462–8.
25. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931–9.
26. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:552–62.
27. Rini B.I., Quinn D.I., Baum M. et al. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. *Target Oncol* 2014. [Epub ahead of print].

Случай лечения пациента с синхронным двусторонним почечно-клеточным раком и одновременным метастатическим поражением обоих надпочечников. Клиническое наблюдение

В.Р. Латыпов, Г.Ц. Дамбаев, О.С. Попов, В.Н. Латыпова

ГБОУ ВПО «Сибирский ГМУ» Минздрава России, Томск

Контакты: Виктор Равильевич Латыпов alina@mail.tomsknet.ru

Двусторонний синхронный рак почки (РП) встречается в 1,4 % случаев. Вероятность двустороннего метастазирования в надпочечники при РП составляет менее 0,5 %. В клиническом наблюдении представлен случай двустороннего синхронного РП и одновременного метастатического поражения обоих надпочечников. Пациент 55 лет госпитализирован в урологическое отделение клиники общей хирургии СибГМУ с явлениями гематурии и анемии. Выявлен синхронный двусторонний РП с одновременным двусторонним поражением надпочечников. Проведено последовательное хирургическое лечение: радикальная нефрэктомия (с удалением надпочечника) справа, через 3 мес — адrenaлэктомия и резекция почки слева. Во всех удаленных органах опухоль имеет строение почечно-клеточного рака (ПКР), светлоклеточный вариант. Справа — метастатическое поражение лимфатических узлов ворот почки. В послеоперационном периоде — заместительная гормональная терапия надпочечниковой недостаточности, курс иммунотерапии, 3 курса таргетной терапии препаратами сорафениб и сунитиниб (с интервалом 0,5–2 года), инсулинотерапия по поводу впервые выявленного сахарного диабета. Длительность наблюдения составила 6,2 года. К моменту описания наблюдения пациент жив, генерализация опухолевого процесса с обширным опухолевым поражением единственной почки. Назначена терапия сунитинибом.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, синхронный рак почек, метастатическое поражение надпочечников, первичная надпочечниковая недостаточность, таргетная терапия

A case of treatment in a patient with synchronous bilateral renal cell carcinoma and simultaneous metastatic involvement of both adrenal glands: Clinical observation

V.R. Latypov, G.Ts. Dambaev, O.S. Popov, V.N. Latypova

Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk

Synchronous bilateral renal cell carcinoma occurs in 1.4 % of cases. The probability of bilateral adrenal metastases from renal cell carcinoma is less than 0.5 %. The clinical observation presents a case of synchronous bilateral renal cell carcinoma and simultaneous metastatic involvement of both adrenal glands. A 55-year-old male patient was admitted with the signs of hematuria and anemia to the Unit of Urology, Clinic of General Surgery, Siberian State Medical University. He was found to have synchronous bilateral renal cell carcinoma and simultaneous bilateral adrenal involvement. Sequential surgical treatment — radical nephrectomy (with adrenal gland removal) on the right side and, after 3 months, adrenalectomy and kidney resection on the left side were performed. All the organs removed displayed tumors that proved to be renal cell carcinomas (a clear cell variant). There were lymph node metastases in the right-sided renal portal. Postoperatively, the investigators performed hormone replacement therapy for adrenal insufficiency, an immunotherapy cycle, three cycles of targeted therapy with sorafenib and sunitinib (at an interval of 0.5–2 years), and insulin therapy for new-onset diabetes mellitus. The duration of a follow-up was 6.2 years. When describing the case, the patient was alive and showed a generalized tumorous process with extensive tumor involvement of the solitary kidney. Sunitinib therapy was used.

Key words: renal cell carcinoma; synchronous renal carcinoma; metastatic involvement of the adrenal glands; primary adrenal insufficiency; targeted therapy for renal carcinoma

Введение

Двусторонний рак почки (РП) встречается у 3,1–4,7 % больных с этим заболеванием. Чаще поражение обеих почек является проявлением генерализованного процесса. Двусторонний синхронный РП (ДСРП) встречается в 1,4 % случаев. С внедрением в практику органосохраняющих операций (ОСО) 5-летняя выжи-

ваемость у пациентов с ДСРП достигает 79 % [1]. По данным Ю. Г. Аляева, среди 81 больного двусторонним РП у 51 пациента был ДСРП, что составило 3,6 % от общего числа пациентов с РП [2]; у других авторов эти показатели достигают 6 % [3, 4]. S. Siemer на основании результатов гистопатологического исследования показал более частую встречаемость хромофобного

почечно-клеточного рака (ПКР) в случаях ДСРП, что составляет 36 % всех случаев. Риск развития опухоли в контралатеральной почке увеличивается для пациентов младше 55 лет [5]. По мнению Ю. Г. Аляева, наиболее целесообразным в плане лечения ДСРП является поэтапная ОСО с обеих сторон. В зависимости от объема поражения возможно выполнение нефрэктомии с одной стороны и ОСО с другой. Возможен вариант двусторонней нефрэктомии с переводом пациента на хронический гемодиализ, с последующей трансплантацией почки [2, 6]. М. N. Simmons отметил, что для больных с ДСРП общая выживаемость снижалась при наличии опухоли > 7 см ($p = 0,003$). Последовательная хирургия ДСРП имеет 5- и 10-летние онкологические результаты, сопоставимые с таковыми для пациентов с односторонним РП [7, 8].

Вероятность двустороннего метастазирования в надпочечники при РП очень низка и составляет $< 0,5$ %. R. von Knobloch оценил результаты хирургического лечения РП у 617 пациентов, у 23 (3,7 %) имелись метастатические поражения надпочечников, у 6 из них двустороннее поражение [9]. А. Antonelli анализировал данные 1179 пациентов с РП, у которых частота двустороннего метастатического поражения надпочечников составила 0,2 %. Показаниями к возможной ОСО надпочечников является размер опухоли < 4 см [10]. Опубликованы клинические данные синхронного двустороннего поражения обоих надпочечников [11–17], однако случая ДСРП и одновременно метастатического поражения обоих надпочечников опухолями большого размера в известной литературе не найдено.

Предлагаем наблюдение из практики урологического отделения клиники общей хирургии СибГМУ.

Больной Р., 55 лет, поступил в урологическое отделение клиники 28.11.2007 по направлению ЦРБ, где получал лечение по поводу гематурии и анемии тяжелой степени. В момент поступления в отделение состояние больного было стабильное, жалобы на приступы слабости, обильную кровь в моче. Кожные покровы бледные, тургор, эластичность не нарушены. Индекс массы тела 26. Пальпаторно в правом подреберье определяется опухолевидное образование, неподвижное, с четким нижним контуром, безболезненное. Общий анализ крови (ОАК): гемоглобин 95 г/л, эритроциты крови $3,5 \cdot 10^{12}$ /л. Группа крови — 0 (I) Rh (+). Данные ультразвукового исследования (УЗИ): объемное образование обоих надпочечников, справа с прорастанием в почку; объемное образование нижнего полюса левой почки. С целью определения причины кровотечения выполнена цистоскопия: визуально активная геморрагия из устья правого мочеточника. Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости и забрюшинного пространства: отмечается наличие новообразования правой почки, размерами до $111 \times 90 \times 73$ мм в поперечнике, в едином кон-

гломерате с надпочечником, конгломерат плотно спаян с печенью. В области левого надпочечника объемное новообразование, размерами до 80×102 мм в поперечнике. В левой почке параллельно узловое образование до 32×40 мм. Согласно результатам рентгенографического исследования легких патологических изменений нет. Лабораторные исследования крови (электролиты крови, уровень гормонов надпочечников), мочи патологических изменений не выявили. Установлен клинический диагноз: ДСРП с T4NxM1. Двустороннее метастатическое поражение надпочечников. Гематурия. Анемия. 04.12.2007 на первом этапе проведена радикальная нефрэктомия справа (с удалением надпочечника). Гистологическое заключение удаленного материала: низкодифференцированный ПКР, светлоклеточный вариант, с поражением прилежащей клетчатки, поражением лимфатических узлов (ЛУ) ворот почки. Правый надпочечник — светлоклеточный рак (рис. 1, 2).

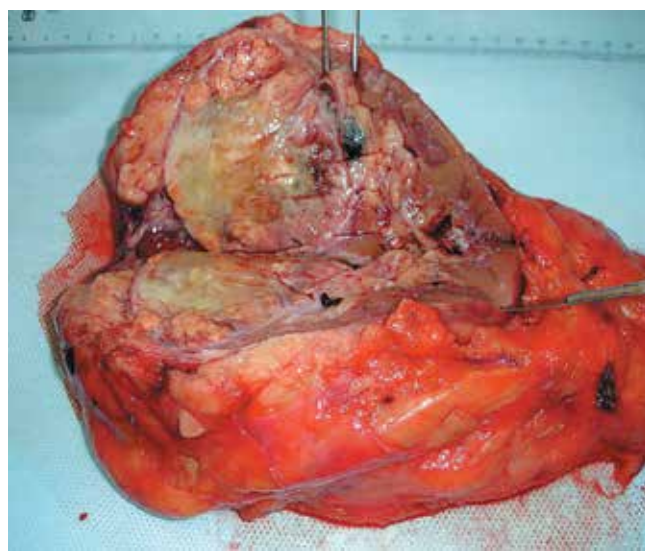


Рис. 1. Макропрепарат: удаленная правая почка с опухолью и прилегающей клетчаткой

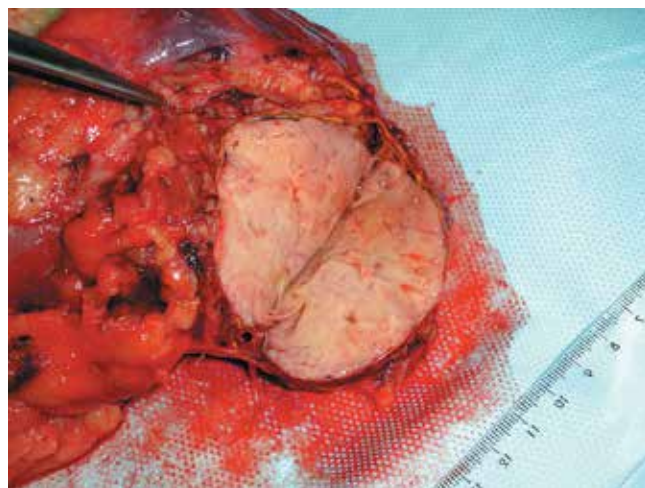


Рис. 2. Макропрепарат: удаленный правый надпочечник с опухолью, прилегающей клетчаткой и почкой с опухолью



Рис. 3. Макропрепарат — резецированный фрагмент левой почки с опухолью



Рис. 4. Макропрепарат: удаленный левый надпочечник с опухолью и прилежащей клетчаткой

В послеоперационном периоде проведена симптоматическая терапия, гематурия прекратилась. В удовлетворительном состоянии больной выписан, назначено амбулаторного лечение. На 2-м этапе оперативного лечения (05.03.2008) проведена адреналэктомия слева, резекция опухоли левой почки. В результате операции больной переведен в состояние первичной надпочечниковой недостаточности. Гистологическое заключение удаленного препарата: опухоль почки, светлоклеточный ПКР с участками эозинофильного строения, левый надпочечник — светлоклеточный рак с участками эозинофильно-клеточного папиллярного строения (рис. 3, 4).

В послеоперационном периоде для коррекции надпочечниковой недостаточности назначена заместительная гормональная терапия (ЗГТ) глюкокортикоидами и минералокортикоидами (гидрокортизон, флудрокортизон). Проведен курс иммунотерапии интерфероном α -2a в течение 12 нед. Наблюдение эндокринолога с целью коррекции надпочечниковой недостаточности и онколога по месту жительства. Этапное обследование проведено через

2 года — в июле 2010 г. Результаты лабораторных исследований (ОАК, общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови (БАК)) — без отклонений от нормальных показателей. Адренокортикотропный гормон (АКТГ) — 34,3 (8,3–57,8) нг/мл и кортизол — 20,3 нг/мл (норма 50–230 нг/мл); данные УЗИ: диффузные изменения ткани печени. Липоматоз поджелудочной железы. Состояние после нефрэктомии справа. Викарное увеличение левой почки. На рентгенограммах органов грудной клетки: справа в четвертом межреберье, в наддиафрагмальных отделах (S8), слева в проекции язычковых сегментов определяются средние слабоинтенсивные однотипные очерченные очаги, вызывающие подозрение на метастатические очаги. На основании результатов обследования при данном визите пациента выявлены метастатические поражения в правом легком. Назначена таргетная терапия ингибитором рецепторных тирозинкиназ — сорафениб в дозе 800 мг/сут. Через 1 мес лечения отмечены осложнения: ладонно-подошвенный синдром — до II степени кожной токсичности, снижение уровня гемоглобина крови до 100 г/л, уровень тромбоцитов крови — $180 \cdot 10^9$ /л. Перечисленные нежелательные явления устранены коррекцией дозы сорафениба до 400 мг/сут продолжительностью 28 дней с назначением местного лечения. Суммарная продолжительность курса лечения составила 3 мес. Осмотр через 6 мес (декабрь 2010 г.). Лабораторные показатели: ОАК, ОАМ, БАК отклонений от нормальных показателей не выявили. АКТГ — 23,6 нг/мл (до 46), кортизол — 20,32 нг/мл. По данным УЗИ — диффузные изменения печени. Киста правой доли печени. Очаговое образование единственной левой почки (рецидив?). КТ органов грудной полости: картина гематогенных метастазов легких. Лимфаденопатия средостения. Четко определяются поражения легких, ЛУ средостения, опухоль единственной левой почки. Продолжен курс лечения сорафенибом в дозе 800 мг/сут. Курс лечения 2 мес (самостоятельно прекратил лечение при развившемся ладонно-подошвенном синдроме). Визит через 1,5 года (апрель 2012 г.). Состояние тяжелое, обусловлено декомпенсированным сахарным диабетом, ранее не диагностированным. Прогрессивное ухудшение состояния отмечено за 4 мес до госпитализации. Лечение в эндокринологическом отделении по поводу сахарного диабета 2-го типа, инсулинозависимая форма. Стабилизация общего состояния. Лабораторные данные без отклонения от нормальных показателей, за исключением БАК, — уровень сахара 11,0 ммоль/л; АКТГ — 20,8 нг/мл (до 46), кортизол — 30,4 нг/мл. УЗИ выявило диффузные изменения печени. Киста правой доли печени. Очаговое образование единственной левой почки, в паренхиме в области экватора определяется гипоехогенное округлое образование с неоднородной внутренней структурой размерами 29 × 43 мм. На рентгенограммах органов грудной клетки — очаговая диссеминация легких. КТ-картина органов грудной полости: множественные гематогенные метастазы в обоих легких. Лечение — ЗГТ глюкокорти-

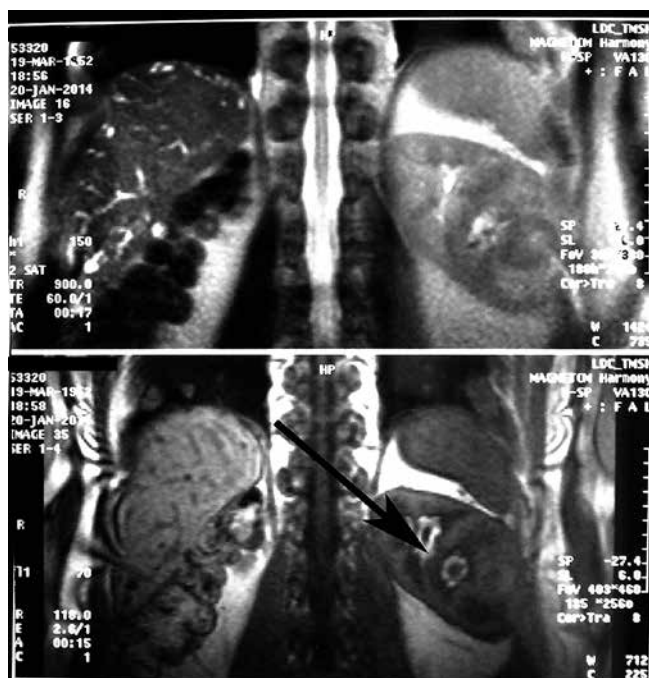


Рис. 5. МРТ забрюшинного пространства. В левой почке опухолевидное образование показано стрелкой

коидами и минералокортикоидами, инсулинотерапия, назначен сунитиниб в суточной дозе 50 мг, 4 нед с перерывом 2 нед. На фоне приема препарата отмечал приступы тошноты, слабости, отсутствие аппетита. Проведено 3 курса приема препарата.

Осмотр в декабре 2012 г. Очагового образования левой почки по результатам УЗИ не выявлено. Визит в январе 2014 г. Проведено обследование: ОАК (скорость

оседания эритроцитов — 22 мм/ч), БАК (отклонений от нормальных показателей не выявлено), кортизол — 140 (138—690) нмоль/л; АКТГ — 15,5 (до 46) пг/мл. МРТ-картина: в паренхиме почки определяются множественные очаговые образования, неоднородные, размерами от 0,9 см до 4,1 × 3,8 × 3,3 см. Образования деформируют наружный контур почки, распространяются на почечную ножку (рис. 5). Скорость клубочковой фильтрации — 65 мл/мин. Подобные по сигнальным характеристикам множественные образования визуализируются в печени, поджелудочной железе, нижних сегментах обоих легких, заднем отрезке левого купола диафрагмы. Определяются увеличенные до 1,4 × 0,8 см парааортальные ЛУ.

На рентгенограммах органов грудной клетки по всем легочным полям с 2 сторон визуализируются множественные мелко- и среднеочаговые тени средней интенсивности, с четкими контурами, однородные, со сгущением в базальных отделах и округлые до 2,5 см тени в латерально-базальных отделах легких. Назначен курс терапии сунитинибом, суточная доза — 50 мг.

Длительность наблюдения за пациентом составила 6,2 года.

Активная хирургическая тактика и адъювантная терапия позволили контролировать опухолевый процесс на фоне ЗГТ первичной надпочечниковой недостаточности, инсулинотерапии сахарного диабета, единственной оперированной левой почки. В настоящее время, несмотря на генерализацию опухолевого процесса, состояние больного удовлетворительное, нет клинически значимых отклонений лабораторных показателей. Пациент ведет активный образ жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М., 2011.
2. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Григорян З.Г., Газимиев М.А. Органосохраняющие операции при опухолях почки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. Rothman J., Crispen P.L., Wong Y.N. et al. Pathologic concordance of sporadic synchronous bilateral renal masses. *Urology* 2008;72(1):138–42.
4. Patel A.R., Lee B.H., Campbell S.C. et al. Bilateral synchronous sporadic renal tumors: pathologic concordance and clinical implications. *Urology* 2011;78(5):1095–9.
5. Siemer S., Uder M., Zell A. et al. Bilateral kidney tumor. Therapy management and histopathological results with long-term follow-up of 66 patients. *Urologe A* 2001;40(2):114–20.
6. Domínguez Domínguez M., Quintero Rodríguez R., Ibáñez Suárez R. et al. Bilateral synchronous renal cell carcinoma. Report of a case. *Actas Urol Esp* 2002;26(10):796–800.
7. Simmons M.N., Brandina R., Hernandez A.F. et al. Management of bilateral synchronous kidney tumors: functional and oncological outcomes. *J Urol* 2010;184(3):865–72.
8. Pahernik S., Cudovic D., Roos F. et al. Bilateral synchronous sporadic renal cell carcinoma: surgical management, oncological and functional outcomes. *BJU Int* 2007;100(1):26–9.
9. von Knobloch R., Schrader A.J., Walthers E.M., Hofmann R. Simultaneous adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma will not cure patients with adrenal metastasis. *Urology* 2009;73(2):333–6.
10. Antonelli A., Cozzoli A., Simeone C. et al. Surgical treatment of adrenal metastasis from renal cell carcinoma: a single-centre experience of 45 patients. *BJU Int* 2006;97(3):505–8.
11. Shioi K., Muraoka K., Tomoda T. et al. Bilateral adrenal masses from renal cell carcinoma: a case report. *Hinyokika Kyo* 2006;52(1):19–21.
12. Rabii R., Joual A., Naciri K. et al. Isolated bilateral adrenal metastasis from renal cancer. Case report. *Ann Urol (Paris)* 1999;33(6–7):418–20.
13. Miyajima A., Hayakawa M., Uwatoko N. et al. A case of renal cell carcinoma with synchronous contralateral adrenal metastasis. *Hinyokika Kyo* 1998;44(2):85–7.
14. Miyamoto S., Higashi H., Okamura K. et al. A case report of renal cell carcinoma with bilateral adrenal metastases. *Hinyokika Kyo* 1997;43(2):127–30.
15. Schomer N.S., Mohler J.L. Partial adrenalectomy for renal cell carcinoma with bilateral adrenal metastases. *J Urol* 1995;153(4):1196–8.
16. Masuda F., Suzuki H., Suzuki M. Bilateral adrenal metastasis from renal cell carcinoma. *Hinyokika Kyo* 1992;38(8):933–5.
17. Yu C.C., Huang J.K., Tzeng W.S. et al. Simultaneous bilateral adrenal metastases from renal cell carcinoma. Surgical implications and review of the literature. *Eur Urol* 1992;22(4):335–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1490512>

Клинический случай: хирургическое лечение прогрессирующего рака предстательной железы

Е.И. Велиев, Е.Н. Голубцова, А.А. Томилов

Кафедра урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Контакты: Елена Николаевна Голубцова engolubtsova@yandex.ru

Несмотря на существующие стандарты, лечение пациентов с прогрессирующим раком предстательной железы (РПЖ) остается предметом дискуссий. Не менее актуальны и вопросы обеспечения достойного качества жизни. В статье представлено клиническое наблюдение пациента с прогрессирующим РПЖ, перенесшего гормональную терапию, брахитерапию, спасительную простатэктомию, энуклеацию паренхимы яичек, спасительную лимфаденэктомию. С целью улучшения качества жизни была выполнена имплантация фаллопротеза и искусственного мочевого сфинктера. Приводятся результаты предоперационного обследования и технические особенности оперативных вмешательств.

Ключевые слова: спасительная простатэктомия, фаллопротез, искусственный мочевой сфинктер, спасительная лимфаденэктомия

Surgical treatment for progressive prostate cancer: A clinical case

E.I. Veliev, E.N. Golubtsova, A.A. Tomilov

Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

In spite of its existing standards, the treatment of patients with progressive prostate cancer (PC) remains a matter of debate. Ensuring that the patients have good quality of life is also relevant. The paper describes a clinical case of a patient with progressive PC after hormone therapy, brachytherapy, salvage prostatectomy, enucleation of the testicular parenchyma, and salvage lymphadenectomy. A phallic prosthesis and an artificial urinary sphincter have been implanted to improve quality of life. The results of preoperative examination and the technological features of surgical interventions are given.

Key words: salvage prostatectomy, phallic prosthesis, artificial urinary sphincter, salvage lymphadenectomy

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) остается одной из самых актуальных и спорных проблем онкоурологии. В 2008 г. в мире зарегистрировано 899 тыс. новых случаев заболевания и 258 тыс. смертей от него [1]. Особую актуальность приобретает вопрос выбора метода лечения. По данным M.R. Cooperberg и соавт., проанализировавших истории болезни 11 892 мужчин с первично выявленным РПЖ, 49,9 % пациентов предпочли радикальную простатэктомию (РПЭ), 13,3 % — брахитерапию, 11,6 % — наружную лучевую терапию, 11,6 % — андрогенную депривационную терапию в качестве первичного лечения РПЖ [2]. Несмотря на успехи и возможность выбора радикального метода лечения тем или иным методом, в последующие 10 лет наблюдения у 20–30 % пациентов отмечается биохимический рецидив [3]. В таком случае важно выбрать правильную стратегию спасительного лечения, что позволит увеличить выживаемость пациентов. Кроме того, немаловажно обеспечить достойное качество жизни, что предполагает контроль функции удержания мочи и эректильную функцию.

Мы приводим описание клинического случая больного В., 74 лет, с диагнозом: аденокарцинома предстательной железы (ПЖ) pT2cN0M0. В 2008 г. проведена брахитерапия, в 2012 г. — спасительная РПЭ, 10.2013 г. — спасительная лимфаденэктомия (ЛАЭ). В связи с ишемической болезнью сердца — атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь II стадии.

Клинический случай

Пациент В., 73 лет, поступил в клинику урологии РМАПО в апреле 2012 г. Известно, что в 2008 г. в связи с повышением уровня простатспецифического антигена (ПСА) до 10 нг/мл выполнена трансректальная биопсия ПЖ (12 точек). По результатам гистологического заключения выявлены участки аденокарциномы в 3 фрагментах из правой доли и в 5 из левой, сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) — 7 (4 + 3). Начата гормональная терапия аналогом лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) — золадекс, 3,6 мг, подкожно. Достигнут уровень ПСА 0,12 нг/мл. В ноябре 2008 г. в одной из клиник Москвы выполнена брахи-

терапия ПЖ. Имплантировано 66 источников I^{125} активностью 0,381 мКи до суммарной очаговой дозы 140 Гр. В связи с биохимическим рецидивом при уровне ПСА 6,29 нг/мл в октябре 2009 г. начата гормональная терапия агонистами ЛГРГ. С августа 2011 г. — касодекс, 150 мг/сут. Уровень ПСА (январь 2012 г.) составил 12,52 нг/мл, в феврале 2012 г. выполнена биопсия ПЖ (10 точек). Гистологическое заключение: на фоне фиброза, в 4 фрагментах из левой доли и в 5 из правой доли — мелкие очаги ацинарной аденокарциномы, индекс Глисона — 8 (4 + 4). В марте 2012 г. выполнена остеосцинтиграфия: очагов гиперфиксации радиофармпрепарата не выявлено. По результатам магнитно-резонансной томографии от января 2012 г. достоверных признаков экстраорганного распространения опухоли ПЖ не выявлено. Объем ПЖ — 23 см³, максимальная скорость мочеиспускания — 8,7 мл/с, остаточной мочи нет. Согласно опроснику по Международному индексу эректильной функции (МИЭФ) присутствовала эректильная дисфункция тяжелой степени: МИЭФ-15 — 1 балл.

Учитывая наличие местного рецидива РПЖ, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, 04.04.2012 г. пациенту выполнили спасительную позадилодную простатэктомию, расширенную тазовую ЛАЭ. Интраоперационно: отмечаются выраженные рубцово-склеротические изменения при рассечении простатической фасции. При апикальной диссекции извлечены зерна из периферийной зоны ПЖ и парапростатической клетчатки: слева 4, справа 5 зерен. При вскрытии фасции Денонвиллье отмечается выраженный рубцово-спаечный процесс. Выполнена простатэктомия (рис. 1, 2). Продолжительность операции составила 140 мин. Кровопотеря — 50 мл. Дренажи удалены на 4–5-е сутки. Уретральный катетер удален на 11-е сутки. После удаления уретрального катетера отмечено прогрессирование недержания мочи, которое уже имело место после брахитерапии. Гистологическое заключение: в ПЖ диффузный фиброз, атрофия желез, единичные микрофокусы ацинарной аденокарциномы с выраженными явлениями терапевтического патоморфоза II–III степени. В краях резекции железы и фрагмента, маркированного как участок ткани сфинктера, опухолевого роста не обнаружено. В исследованных лимфатических узлах метастазов рака не выявлено.

Через 3 мес уровень ПСА составил 3,62 нг/мл. Продолжена терапия аналогами ЛГРГ, на фоне которой отмечен рост ПСА до 20 нг/мл. Учитывая наличие РПЖ, рефрактерного к терапии аналогами ЛГРГ, эректильной дисфункции тяжелой степени, 18.04.2013 г. выполнена энуклеация паренхимы яичек и с целью улучшения качества жизни — имплантация фаллопротеза AMS Spectra. Течение послеоперационного периода — гладкое.

В сентябре отмечен рост ПСА до 30 нг/мл, терапия касодексом, 50 мг ежедневно, на фоне которой

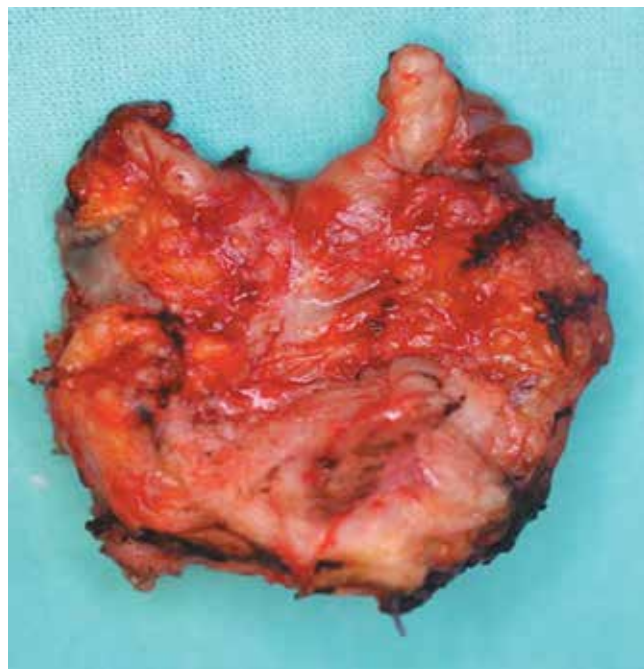


Рис. 1. Макропрепарат удаленной ПЖ

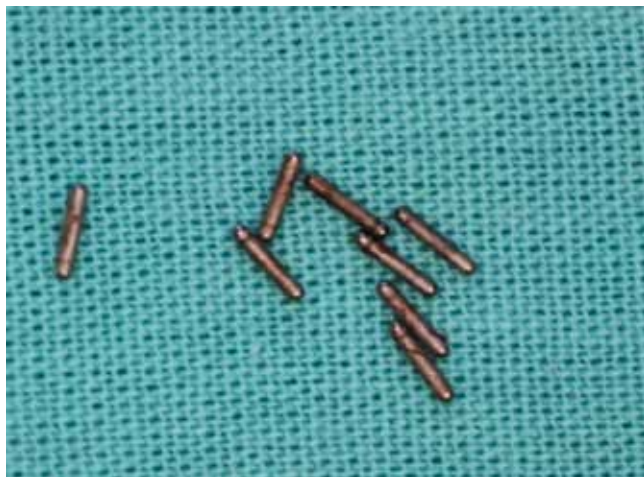


Рис. 2. Извлеченные из парапростатической клетчатки зерна для брахитерапии

уровень ПСА составил 24 нг/мл. В сентябре 2013 г. выполнена позитронно-эмиссионная компьютерная томография с ^{11}C холином (ПЭТ/КТ), признаков местного рецидива не обнаружено, выявлены усиление метаболической активности и увеличение в размерах до 6 см лимфатических узлов (ЛУ) по ходу левой общей подвздошной артерии. Таким образом, у пациента имело место лимфогенное диссеминирование. С учетом поражения регионарных ЛУ, отсутствия данных, подтверждающих наличие отдаленных метастазов (верифицировано данными КТ, остеосцинтиграфии), 15.10.2013 г. больному выполнена спасительная ЛАЭ. Интраоперационно: к бифуркации подвздошной артерии и подвздошной вене интимно прилежит конгломе-



Рис. 3. Конгломерат ЛУ, прилежащий к бифуркации левой общей подвздошной артерии



Рис. 4. Бифуркация левой общей подвздошной артерии (зона операции после удаления ЛУ)

рат увеличенных уплотненных ЛУ размерами $4 \times 6 \times 5$ см (рис. 3). Острым путем конгломерат выделен, удален вместе с капсулой (рис. 4, 5). Течение послеоперационного периода — гладкое.

В связи с сохраняющимся стрессовым недержанием мочи тяжелой степени 06.11.2013 г. больному выполнена имплантация искусственного мочевого сфинктера (ИМС) AMS 800. Манжета с антибактериальным покрытием 4 см установлена на бульбозный отдел уретры (рис. 6), помпа — в правой половине мошонки, баллон — в правой подвздошной области. Послеоперационный период — без особенностей. Через 6 нед ИМС активирован, пациент отмечает полное удержание мочи и удовлетворительное качество жизни. При контрольном обследовании 19.12.2013 г. уровень ПСА крови составил 0,064 нг/мл. Таким образом, с большей долей вероятности можно предположить, что спасительная ЛАЭ позволила обеспечить контроль над опухолевым процессом.

Обсуждение

В представленном клиническом случае пациенту с биохимическим рецидивом после брахитерапии бы-



Рис. 5. Удаленный конгломерат ЛУ ($4 \times 6 \times 5$ см)



Рис. 6. Манжета ИМС

ла выполнена спасительная простатэктомия. По данным единичных работ, именно этот вариант лечения в сравнении с другими (дополнительным облучением, криотерапией) демонстрирует лучшие возможности местного контроля опухолевого процесса [4]. Однако следует учитывать риски, сопряженные со спасительной простатэктомией, обусловленные наличием фиброза и ухудшенным кровоснабжением тканей. В 2011 г. D.C. Chade и соавт. опубликовали результаты ретроспективного международного мультицентрового исследования, включившего 404 пациента с рецидивом РПЖ после лучевой терапии. Пятилетняя безрецидивная (БРВ), без метастазов и раковоспецифическая выживаемость (РСВ) после спасительной простатэктомии составили соответственно 48, 83 и 92 %. Кроме того, авторы сообщили, что больные с предоперационным уровнем ПСА < 4 нг/мл и индексом Глисона < 7 являются наиболее благоприятными кандидатами для оперативного вмешательства. В этой группе ($n = 120$) не было зафиксировано смер-

тей от РПЖ, развитие метастазов отмечено только у 3 пациентов, 5-летняя БРВ — 64 % [5]. Функциональные исходы спасительной простатэктомии значительно хуже, что объясняется постлучевыми изменениями и нарушенной анатомией [6].

В случае прогрессии РПЖ, рефрактерного к терапии аналогами ЛГРГ, в качестве опции 2-й линии применима энуклеация паренхимы яичек. С целью улучшения качества жизни и устранения эректильной дисфункции тяжелой степени целесообразно рассмотрение вопроса об имплантации фаллопротеза. В нашем клиническом случае пациенту одномоментно была выполнена энуклеация паренхимы яичек и имплантация фаллопротеза AMS Spectra. По сообщению М. Falcone и соавт., опубликовавших результаты наблюдения 22 пациентов, 86,4 % из них и 52,6 % их партнерш были удовлетворены имплантацией фаллопротеза AMS Spectra. Предоперационный показатель МИЭФ составлял 28,5 (13–39) балла. Через 3, 6 и 12 мес после операции общий балл МИЭФ был равен 47,7 (43–53), 51,8 (48–58) и 53,9 (50–58) соответственно. Таким образом, имплантация AMS Spectra является приемлемым вариантом восстановления эректильной функции с учетом относительной простоты устройства и соотношения цена — качество [7].

На сегодняшний день предметом активного обсуждения является тактика ведения пациентов с рецидивом РПЖ, перенесших простатэктомию, в случае прогрессирования заболевания и выявления единичных увеличенных ЛУ, вероятно метастатических. Внедрение в клиническую практику ПЭТ / КТ с ¹¹C холином, обладающей высокой чувствительностью и специфичностью, позволило достоверно диагностировать метастазы РПЖ в ЛУ [8, 9]. Появляются работы, свидетельствующие о том, что оперативное удаление единичных метастатических ЛУ позволяет увеличить сроки БРВ и РСВ пациентов. По сообщению Р. Rigatti и соавт., проспективно проанализировавших данные 72 больных с единичными метастатическими ЛУ, верифицированными ПЭТ / КТ с холином, 56,9 % пациентов достигли биохимического ответа, что выражалось в снижении уровня ПСА до < 0,2 нг / мл спустя 40 дней

после спасительной ЛАЭ. Пятилетняя БРВ и РСВ составили 19 и 75 %. Исходное значение ПСА < 4 нг / мл, наличие отрицательных ЛУ при предшествующей простатэктомии, время до возникновения биохимического рецидива < 24 мес являлись значимыми факторами прогноза биохимического ответа на спасительную ЛАЭ [10]. Следовательно, существует группа пациентов с прогрессирующим РПЖ, которая может получить пользу в отношении выживаемости от спасительной ЛАЭ.

Что касается вопроса хирургической коррекции стрессового недержания мочи тяжелой степени, то ИМС AMS 800 по-прежнему остается признанным стандартом. Анализ долгосрочных результатов показал, что уровень полной континенции (использования 0–1 прокладки в сутки в качестве страховочной) после имплантации ИМС составляет 61–100 %. В отношении возможных осложнений показатели следующие: частота эрозий — 8,5 (3,3–27,8) %, механическая поломка устройства — 6,2 (2,0–13,8) %, атрофия уретры — 7,9 (1,9–28,6) %, повторные операции — 26,0 (14,8–44,8) % [11].

Заключение

В настоящее время наряду со ставшими уже классическими возможностями лечения больных с прогрессирующим РПЖ появляются новые техники, такие как удаление единичных метастатических ЛУ при так называемом олигометастатическом лимфогенном процессе. Это расширяет горизонты высококвалифицированной онкоурологической помощи и позволяет обеспечить дополнительные выгоды в увеличении выживаемости пациентов. Не менее важным при этом остается вопрос достойного качества жизни, в частности восстановления эректильной функции и удержания мочи. Современная урология располагает методиками как консервативного, так и оперативного устранения эректильной дисфункции и инконтиненции. Таким образом, на сегодняшний день возможно увеличение БРВ пациентов с РПЖ и обеспечение ее надлежащего качества.

ЛИТЕРАТУРА

- Center M.M., Jemal A., Lortet-Tieulent J. et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61:1079–92.
- Cooperberg M.R., Broering J.M., Carroll P.R. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1117–23.
- Rosenbaum E., Partin A., Eisenberger M.A. Biochemical relapse after primary treatment for prostate cancer: studies on natural history and therapeutic considerations. *J Natl Compr Canc Netw* 2004;2:249–56.
- Stephenson A.J., Scardino P.T., Bianco F.J., Eastham J.A. Salvage therapy for locally recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:357–65.
- Chade D.C., Shariat S.F., Cronin A.M. et al. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. *Eur Urol* 2011;60:205–10.
- Chade D.C., Eastham J., Graefen M. et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy

- for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;61:961–71.
7. Falcone M., Rolle L., Ceruti C. et al. Prospective analysis of the surgical outcomes and patients' satisfaction rate after the AMS Spectra penile prosthesis implantation. *Urology* 2013;82(2):373–6.
8. Picchio M., Briganti A., Fanti S. et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59: 51–60.
9. Scattoni V., Picchio M., Suardi N. et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 2007;52:423–9.
10. Rigatti P., Suardi N., Briganti A. et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C] choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol* 2011;60: 935–43.
11. Van der Aa A., Drake M.J., Kasyan G.R. et al. The Artificial Urinary Sphincter After a Quarter of a Century: a critical systematic review of its use in male non-neurogenic incontinence. *Eur Urol* 2013;63: 681–9.

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Онкоурология», следует руководствоваться следующими правилами:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме — на отдельных листах).

Шрифт — Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, город.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья — не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики — не более 5 страниц; обзор литературы — не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений. Объем резюме — не более 1/3 машинописной страницы с указанием **ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы — четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0—10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи.
- Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование неопределенных сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.
- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» — в английском тексте).
- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.
- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.
- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20—25 источников, в обзорах литературы — не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, проф. Б.П. Матвееву, либо по электронной почте на адрес: roou@roou.ru с обязательным указанием названия журнала.

80 лет Борису Павловичу Матвееву

Борис Павлович Матвеев родился 7 сентября 1934 г. в селе Вадинск Пензенской области. Мать Бориса, Антонина Федоровна Матвеева (Муравьева), была учительницей в средней школе, отец, Павел Васильевич, работал инспектором Госстраха. Борис был младшим из 5 братьев. Старший брат, Александр Павлович, военный врач, подполковник медицинской службы, для Бориса всегда был примером.

В 1951 г. Борис Павлович поступил в Курский медицинский институт, после окончания которого был направлен на работу в Тульскую область, где работал хирургом Плавской районной больницы до 1959 г. Затем, после прохождения специализации, 2 года проработал урологом в Щекинской городской больнице. С 1960 по 1962 г. проходил клиническую ординатуру в урологической клинике Первого Московского медицинского института, возглавляемую тогда проф. И.М. Эпштейном. По окончании ординатуры работал урологом в абдоминальном отделении Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина под руководством проф. В.И. Янишевского и д. м. н. Е.Б. Маринбаха.

В 1967 г. Б.П. Матвеев защитил кандидатскую, а в 1977 г. докторскую диссертацию. Через 3 года Борис Павлович возглавил созданное тогда отделение онкоурологии. С этого момента его жизнь и деятельность посвящены онкоурологии.



Борис Павлович Матвеев, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, почетный президент РООУ, главный редактор журнала «Онкоурология»

Научные интересы Бориса Павловича распространились на весь спектр выбранной специальности. В клинике урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН под его руководством были разработаны и внедрены в практику мультидисциплинарные протоколы лечения распространенного рака яичка, полового члена, органосохраняющего лечения инвазивного рака мочевого пузыря, распространенного рака почки и предстательной железы.

Проф. Б.П. Матвеев является одним из основателей отечественной

онкоурологии как самостоятельной дисциплины. При его активном участии было создано Российское общество онкоурологов, журнал «Онкоурология», главным редактором которого он является и сейчас.

Б.П. Матвеев — автор более 250 научных работ, 9 монографий, целого ряда справочных изданий. Под его руководством было защищено 28 кандидатских и 7 докторских диссертаций. В его клинике проходили обучение десятки врачей, ординаторов и аспирантов, многие из которых сейчас сами руководят урологическими центрами. В 1994 г. Б.П. Матвееву присвоено звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

Б.П. Матвеев — активный член национальных и зарубежных профессиональных ассоциаций, включая Российское общество урологов, Европейскую и Американскую урологические ассоциации, почетный президент Российского общества онкоурологов. Многолетнее сотрудничество с немецким урологическим обществом привело к тому, что в 2000 г. Б.П. Матвеев был избран почетным членом-корреспондентом Германского общества урологов.

Борис Павлович — талантливый, жизнерадостный, неутомимый, никогда не останавливающийся на достигнутом врач и ученый с неугасающим интересом к науке, умением сострадать и сопереживать.

Коллеги и друзья из России и многих стран ближнего и дальнего зарубежья от всей души поздравляют Бориса Павловича Матвеева с юбилеем.

50 лет Евгению Ибадовичу Велиеву

Евгений Ибадович Велиев родился в г. Ефремове Тульской области в 1964 г.

В 1988 г. Е.И. Велиев закончил Военно-медицинскую академию (ВМА) им. С.М. Кирова в Санкт-Петербурге, после чего прошел срочную службу в качестве врача десантных войск. В период с 1990 по 1993 г. обучался в адъюнктуре при кафедре урологии ВМА, по завершении которой защитил кандидатскую диссертацию, посвященную методам гемостаза при оперативных вмешательствах на почке. С 1994 по 2003 г. — заведующий урологическим отделением, доцент кафедры урологии ВМА.

Благодаря активному труду, таланту хирурга и непрекращающемуся процессу обучения у ведущих мировых специалистов Е.И. Велиев встал у истоков внедрения в России радикальной хирургии предстательной железы, радикальной цистэктомии с ортотопической деривацией мочи, множества реконструктивно-пластических операций (в том числе фаллопротезирование, имплантация искус-



Профессор Евгений Ибадович Велиев

ственного мочевого сфинктера). В 2003 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Оптимизация хирургического лечения больных локализованным раком предстательной железы».

С 2003 г. по настоящее время Е.И. Велиев является профессором кафедры урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии последипломного образования, в декаб-

ре 2013 г. возглавил отделение роботизированной хирургии в урологии ГКБ им. С.П. Боткина. Обладая наибольшим в стране опытом хирургического лечения рака предстательной железы (более 1800 позадилоновых, промежностных и роботических радикальных простатэктомий), не прекращает активную научную и общественную деятельность, регулярно принимает участие в российских и международных съездах и симпозиумах, выступает в качестве приглашенного лектора и хирурга-эксперта в школах по различным аспектам урологии как в нашей стране, так и за рубежом.

Е.И. Велиев — член редколлегии журналов «Урология» и «Онкоурология», автор более 300 научных работ, под его руководством защищено 10 кандидатских научных работ.

Правление Российского общества онкоурологов, редколлегия журнала «Онкоурология» сердечно поздравляют Евгения Ибадовича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и новых творческих успехов.

**Правление Российского общества онкоурологов,
редколлегия журнала «Онкоурология» сердечно поздравляют
Евгения Ибадовича Велиева с 50-летием
и желают ему крепкого здоровья и новых творческих успехов.**

50 лет Евгению Ивановичу Копыльцову

Евгений Иванович Копыльцов закончил лечебно-профилактический факультет Омского медицинского института им. М.И. Калинина по специальности «лечебное дело» в 1987 г., а через год поступил в интернатуру по хирургии на базе Областной клинической больницы и начал работать врачом-онкологом урологического отделения Областного онкологического диспансера. В 2003 г. Евгений Иванович был назначен заведующим урологическим отделением.

После обучения в заочной аспирантуре Омской государственной медицинской академии в 2002 г. Е.И. Копыльцов защитил кандидатскую диссертацию на тему «Хирургическая тактика при лечении больных распространенными формами рака почки».

Евгений Иванович выполняет сложные операции на органах мочеполовой системы, органах брюшинного пространства, брюшной полости и органах малого таза. Под его руководством внедрен ряд передовых технологий: эндолумбальная гормональная терапия распространенного рака предстательной железы (РПЖ), выполнение расширенных операций при распространенном раке почки, включая наличие опухолевого тромбоза нижней полой вены, выполнение кишечных пластик после органоуносящих операций при раке мочевого пузыря и кишки, применение современных таргетных препара-



**Евгений Иванович Копыльцов,
канд. мед. наук, заслуженный врач
Российской Федерации**

тов. О передовом опыте онкоурологической службы Омского областного онкологического диспансера неоднократно звучали доклады на всероссийских и региональных конференциях, опыт рекомендован к использованию в других субъектах РФ.

По результатам работы Е.И. Копыльцова оформлено 3 патента и 8 рационализаторских предложений на инновационные технологии в диагностике и лечении пациентов со злокачественными новообразованиями. С его участием разработана, внедрена и выполняет-ся региональная программа ранней диагностики РПЖ «Оказание специализированной медицинской помощи муж-

скому населению Омской области – «Урологическое здоровье мужчины» в рамках Губернаторской программы «Региональный проект «Онкология» на 2011–2015 годы». Результатом выполнения мероприятий программы в 2011–2013 гг. явилось 3-кратное увеличение выявления РПЖ на ранних стадиях и 2-кратное сокращение случаев запущенных форм злокачественного новообразования предстательной железы.

Е.И. Копыльцов активно проводит мероприятия по профилактике и раннему выявлению онкологических заболеваний в муниципальных районах Омской области, курирует выездную работу онкологического диспансера. Под его руководством в 2007 г. выполнена реконструкция урологического отделения.

В 2005 г. ему вручен диплом «Лучший врач» Омской области.

За большой вклад в развитие здравоохранения, медицинской науки и многолетнюю добросовестную работу Евгению Ивановичу Копыльцову в 2007 г. присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

В 2014 г. он награжден государственной наградой Омской области «За высокие достижения».

Евгений Иванович является членом Европейской ассоциации урологов и Председателем регионального бюро Российского общества онкоурологов.

**Правление Российского общества онкоурологов,
редколлегия журнала «Онкоурология» сердечно поздравляют
Евгения Ивановича Копыльцова с 50-летием
и желают ему крепкого здоровья и новых творческих успехов.**



МЕДИЦИНА
СЕГОДНЯ

ОБУЧЕНИЕ И СТАЖИРОВКИ ВРАЧЕЙ

за рубежом

Лучшая медицинская практика в Европе на базе ведущих медицинских клиник Франции, Германии, США, Испании, Японии, Китая, Швейцарии, Израиля и др.



ПРОГРАММЫ ОБУЧЕНИЯ:

- По индивидуально разработанным программам для врачей и среднего медперсонала
- Стажировки на базе клиник
- Участие в школе-семинаре (выездные, телеобучение)
- Участие в показательных операциях университетских клиник

Заявку на обучение можно подать по

тел.: +7 (495) 419 – 02 – 99

e-mail: info@protiv-raka.ru

www.mctoday.ru

Конференция Российского общества онкоурологов в Сибирском федеральном округе

31 октября 2014 г.

Красноярск



Организационные вопросы

тел./факс:

+7 (495) 988–8992,

моб.:

+7 (962) 954–0119,

info@abvexpo.ru

www.roou.ru,

www.abvexpo.ru

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в Конференции Российского общества онкоурологов в Сибирском федеральном округе **31 октября 2014 г.**

Место проведения

г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16,

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»

Организатор

Российское общество онкоурологов

Технический организатор

Агентство «АБВ-экспо»

При поддержке

- Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака»
- Министерства здравоохранения Красноярского края
- Территориального фонда обязательного медицинского страхования Красноярского края
- ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
- КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»

Информационная поддержка

Издательский дом «АБВ-пресс» (журнал «Онкоурология», специализированное издание для урологов «Урология сегодня», специализированное издание для онкологов «Онкология сегодня»)

Регистрация на Конференцию

Для участия в Конференции необходимо зарегистрироваться на сайте www.roou.ru.

Предварительная бесплатная регистрация проводится до **30 сентября 2014 г.** включительно.

После **30 сентября 2014 г.** регистрационный взнос для членов РООУ – 500 рублей, для специалистов, не являющихся членами РООУ, – 1000 рублей.

Оплатить регистрационный взнос вы сможете в день проведения Конференции.

Он-лайн регистрация на сайте продлится до **17 октября 2014 г.** включительно.





Зитига®

абиратерона ацетат

Пероральный ингибитор андрогенов для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

- патогенетическое действие
- клинически доказанная эффективность
- при прогрессии на фоне андрогенной депривации
- при прогрессии во время или после химиотерапии, включающей доцетаксел

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата Зитига® (Zytiga®) ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ВЕРСИЕЙ ИНСТРУКЦИИ

Регистрационный номер – ЛП 001632
Торговое название препарата – Зитига®
Международное непатентованное название – абиратерон
Лекарственная форма – таблетки
Состав. Каждая таблетка содержит: активное вещество абиратерона ацетат – 250 мг; вспомогательные вещества
Фармакотерапевтическая группа – другие антагонисты гормонов и их прочие аналоги.
Код АТХ – L02BX03

Показания к применению: препарат Зитига® в комбинации с преднизолоном или преднизолоном предназначен для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Противопоказания: гиперчувствительность к активному компоненту или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 18 лет; тяжелое нарушение функции печени.

С осторожностью: больным с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией; с нарушением функции почек тяжелой степени; больным, состояние которых может ухудшаться при повышении артериального давления или развитии гипокалиемии, например, больным с сердечной недостаточностью, с недавно перенесенным инфарктом миокарда или желудочковой аритмией; фракцией выброса левого желудочка менее 50%; сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA.

Способ применения и дозы: рекомендуемая суточная доза препарата составляет 1 г (4 таблетки по 250 мг) 1 раз в день за 1 час до еды или через 2 часа после еды. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Препарат применяется вместе с низкими дозами преднизона или преднизолона. Рекомендуемая доза преднизона или преднизолона составляет 10 мг/сут. Препарат нельзя принимать с пищей.

До начала лечения препаратом Зитига®, каждые 2 недели в течение первых 3-х месяцев лечения, а затем ежемесячно следует измерять активность сывороточных трансаминаз и концентрацию билирубина. Артериальное давление, концентрацию калия в крови и степень задержки жидкости в организме следует оценивать ежедневно. При пропуске очередной суточной дозы препарата Зитига, преднизона или преднизолона на следующий день следует принять обычную дозу пропущенной дозы препарата.

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени. Если в ходе лечения развились признаки гепатотоксичности (повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 5 раз выше нормы или концентрации билирубина в 3 раза выше нормы), терапию следует немедленно прекратить до полной нормализации показателей функции печени. Продолжить терапию можно с уменьшенной дозы 500 мг (две таблетки) один раз в день. В этом случае контроль активности сывороточных трансаминаз и концентрации билирубина должен осу-

ществляться, как минимум, каждые две недели в течение трех месяцев, а затем – ежемесячно. Если признаки гепатотоксичности возникают при приеме в дозе 500 мг, терапию препаратом Зитига® следует прекратить. Если у пациентов в любой период терапии развивается тяжелая форма гепатотоксичности (активность АЛТ превышает норму в 20 раз), препарат Зитига® следует отменить, повторное назначение препарата у таких пациентов невозможно.

Особые группы пациентов

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью. Для больных, имеющих до начала лечения нарушение функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата не требуется. Препарат Зитига® нельзя применять у пациентов умеренной или тяжелой степени печеночной недостаточности, класс В и С по классификации Чайлд-Пью.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью. Для больных с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется. Тем не менее, следует с осторожностью назначать препарат Зитига® пациентам, больным раком предстательной железы с нарушением функции почек тяжелой степени, поскольку клинические данные о применении препарата Зитига® у таких пациентов отсутствуют.

Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении препаратом Зитига® являются периферические отеки, гипокалиемия, повышение артериального давления, инфекции мочевыводящих путей, гематурия, увеличение активности аспартатаминотрансферазы, увеличение активности аланинаминотрансферазы, диспепсия, переломы.

Инфекционные заболевания: Очень частые: инфекции мочевыводящих путей. Частые: гематурия. **Нарушения со стороны эндокринной системы:** Нечастые: недостаточность функции надпочечников.

Влияние на результаты лабораторных исследований: Очень частые: гипокалиемия. Частые: гипертриглицеридемия, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: Частые: переломы (за исключением патологических переломов). **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** Частые: гематурия. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:** Очень частые: повышение артериального давления. Частые: сердечная недостаточность, в том числе острая сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, уменьшение фракции выброса левого желудочка; стенокардия, аритмия, фибрилляция предсердий, тахикардия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: Частые: диспепсия.

Общие нарушения: Очень частые: периферические отеки.

Передозировка. Случаев передозировки препаратом Зитига в ходе клинических исследований не было. Специфического антидота нет. В случае передозировки

прием препарата Зитига® следует прекратить, и следует проводить общие поддерживающие мероприятия, включая контроль аритмии. Также следует контролировать функцию печени.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Рекомендуется с осторожностью назначать препарат Зитига® пациентам, получающим препараты, которые метаболизируются через систему CYP2D6. В таких случаях следует рассмотреть возможность снижения дозы препаратов, в том числе декстрометорфана, метопролола, пропранолола, дезипрамина, венлафаксина, галоперидола, рисперидона, пропafenона, флекаинида, кодеина, оксикодона и трамадола. Отсутствуют клинические данные по применению препарата Зитига® с препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 (например, с паклитакселем и репаглидином). Следует проявлять осторожность при одновременном приеме с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоназол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, нефазодон, саквинавир, телитромицин, ритонавир, индинавир, нелфинавир, вориконазол) и индукторами (фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал).

Особые указания. Препарат Зитига® нельзя принимать с пищей.

Повышение артериального давления, гипокалиемия и задержка жидкости вследствие избытка минералокортикоидов. Препарат Зитига® следует с осторожностью назначать пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Перед началом применения препарата Зитига® следует устранить гипокалиемию и артериальную гипертензию. У больных, получающих препарат Зитига, может наблюдаться повышение артериального давления, гипокалиемия и задержка жидкости вследствие повышения концентрации минералокортикоидов в крови из-за ингибирования CYP17.

Введение глюкокортикоидов одновременно с препаратом Зитига® приводит к снижению частоты и тяжести этих неблагоприятных явлений. Следует проявлять осторожность при лечении больных, состояние которых может ухудшаться при повышении артериального давления или развитии гипокалиемии, например, больным с сердечной недостаточностью, недавно перенесенным инфарктом миокарда или желудочковой аритмией. Артериальное давление, концентрацию калия в плазме крови и степень задержки жидкости следует контролировать, как минимум, один раз в месяц.

Гепатотоксичность. При повышении активности АЛТ в 5 раз выше нормы или концентрации билирубина в 3 раза выше нормы, применение препарата Зитига® следует немедленно прекратить. Препарат Зитига® можно применять снова только после возвращения показателей функции печени к исходным значениям, и только при наличии более низкими дозами. Если у пациентов в любой период терапии развивается тяжелая форма гепатотоксичности (активность АЛТ превышает норму в 20 раз), препарат Зитига® следует отменить, повторное назначение препарата у таких пациентов невозможно.

Женщины детородного возраста. Препарат Зитига® не предназначен для применения у женщин. Для предотвращения случайного воздействия, беременные или способные забеременеть женщины не должны работать с препаратом без перчаток.

Контрацепция у мужчин и женщин. Неизвестно, присутствует ли абиратерон или его метаболиты в сперме. Необходимо использовать презерватив, если планируется половой акт с беременной женщиной. Если половой акт планируется с женщиной детородного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции.

Беременность и лактация. Препарат Зитига® не применяется у женщин. Препарат Зитига® противопоказан беременным и способным забеременеть женщинам. Неизвестно, выводится ли абиратерона ацетат или его метаболиты с молоком.

Отмена глюкокортикостероидов и купирование стрессовых ситуаций. При отмене преднизона или преднизолона следует проявлять осторожность и контролировать признаки недостаточности функции коры надпочечников. Если применение препарата Зитига® продолжается после отмены глюкокортикостероидов, то следует контролировать появление симптомов избытка минералокортикоидов. У пациентов, получающих преднизон или преднизолон при развитии стрессовых ситуаций может потребоваться повышенная доза глюкокортикостероидов перед, во время и после стрессовой ситуации.

Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата Зитига. Данный лекарственный препарат содержит 1 ммоль (27,2 мг) натрия в каждой дозе (четыре таблетки), что необходимо принимать во внимание при лечении пациентов, получающих диету с контролируемым содержанием натрия.

Влияние на вождение автомобиля и работу с механизмами. Препарат Зитига® не влияет или оказывает ничтожно малое влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами.

Условия хранения. При температуре не выше 30°C. Хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.

Производитель:

Производство и первичная упаковка:

Патеон Инк., 2100 Синтес Корт, Миссиссауга, Онтарио, L5N 7K9, Канада

Вторичная упаковка и выпускающий контроль: Янссен-Силлап С.п.А., Италия

Фактический адрес: 04010 Борго Сан Микеле, Латина, Ул. С. Янсен.

Юридический адрес: Колоньо-Монцезе, Милан, ул. М. Буонаротти, 23.

Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2.

Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58

Препарат ИНЛИТА® (INLYTA) применяется для лечения распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) при неэффективности одной предшествующей линии системной терапии.¹



медиана ВБП* по сравнению с 4,7 мес на сорафенибе²
**Благодаря превосходству в эффективности
ИНЛИТА® – НОВЫЙ СТАНДАРТ
2-й линии терапии распространенного ПКР²⁻⁴**

- Преимущество по ВБП в сравнении с сорафенибом продемонстрировано в исследовании AXIS:
 - 43% увеличения медианы ВБП (6,7 мес по сравнению с 4,7 мес; ОР=0,67; 95% ДИ: 0,54, 0,81; P<0,0001).
- Превосходство медианы ВБП при анализе в подгруппах (после прогрессирования на цитокинах или сунитинибе):
 - 12,1 мес по сравнению с 6,5 мес на сорафенибе — после цитокинов (ОР=0,46; 95% ДИ: 0,32, 0,68; P<0,0001)
 - 4,8 мес по сравнению с 3,4 мес на сорафенибе — после сунитиниба (ОР=0,74; 95% ДИ: 0,57, 0,96; P<0,0107)

- Более чем двукратное увеличение частоты объективного ответа (19,4% по сравнению с 9,4%; P=0,0001)
- Увеличение времени до ухудшения состояния:
 - 3,1 мес на Инлите по сравнению с 2,8 мес на сорафенибе (ОР = 0,83; 95% ДИ: 0,70, 0,98; P = 0,014)
- Побочные эффекты были в большинстве случаев управляемы:
 - Наиболее часто (≥20%) наблюдались диарея, артериальная гипертензия (АГ), утомляемость, снижение аппетита, тошнота, дисфония, ладонно-подошвенный синдром, потеря веса, рвота, астения и запор.
 - Наиболее частыми (≥10%) выраженными (3-4 степени) были АГ, диарея и утомляемость.

* ВБП — выживаемость без прогрессирования.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНЛИТА®

Регистрационный номер: ЛП-002115 от 01.07.2013 г.

Международное непатентованное название: акситиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

Активное вещество: акситиниб 1 мг или 5 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат; пленочная оболочка — опадрай красный.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор тирозинкиназы

Код АТХ: L01XE17

Показания к применению

Распространенный почечно-клеточный рак (в качестве терапии второй линии).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к акситинибу и другим компонентам препарата;
- Тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- Артериальные тромбозы в течение предшествующих 12 месяцев;
- Венозные тромбозы в течение предшествующих 6 месяцев;
- Метастатическое поражение головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующего лечения;
- Недавно перенесенные или имеющиеся в настоящее время желудочно-кишечные кровотечения;

• Беременность и период грудного вскармливания;

• Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались).

С осторожностью

Акситиниб должен применяться с осторожностью у пациентов с факторами риска артериальных тромбозов, венозных тромбозов или имеющих их в анамнезе; у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозно-галактозной мальабсорбцией; у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

Способ применения и дозы

Внутрь. Прием препарата не зависит от приема пищи.

Рекомендуемая начальная доза — 5 мг 2 раза в сутки с интервалом приблизительно 12 часов. При пропуске дозы следует не принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. Повышение и снижение дозы препарата рекомендуется проводить в зависимости от индивидуальной оценки безопасности и переносимости.

Применение у пациентов пожилого возраста: коррекции дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции печени: коррекции дозы при нарушении функции печени легкой степени тяжести не требуется. При нарушении функции печени средней степени тяжести рекомендуется снижение дозы акситиниба примерно вдвое. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени применение препарата не изучалось.

Применение у больных с нарушением функции почек: при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. При тяжелом нарушении функции почек препарат Инлита® следует принимать с осторожностью.

Побочное действие

Наиболее частыми (≥20%) нежелательными реакциями на фоне терапии акситинибом являлись диарея, повышение артериального давления, утомляемость, снижение аппетита, тошнота, дисфония, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, снижение массы тела, рвота, астения и запор.

Передозировка

Специфического лечения передозировки акситиниба не разработано. При подозрении на передозировку следует приостановить терапию акситинибом и провести необходимое поддерживающее лечение.

Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита®¹

Литература

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита® (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-002115 от 01.07.2013 г.). 2. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9807):1931-1939. 3. Escudier B., Eisen T., Porta C. et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vi165-vi171, 2012. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 1.2013. NCCN.org.



