

ТОМ XI

№

2

ОНКОУРОЛОГИЯ

2015

Роль научных исследований в улучшении
онкологической службы

Неoadъювантная таргетная терапия больных
почечно-клеточным раком

ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином в режиме двухэтапного
сканирования при биохимических рецидивах рака
предстательной железы

Брахитерапия рака предстательной железы:
сравнительная характеристика методик

X КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
СОСТОИТСЯ В МОСКВЕ 1–3 ОКТЯБРЯ 2015 г.
В ГОСТИНИЧНОМ КОМПЛЕКСЕ «КОСМОС»



X ЮБИЛЕЙНЫЙ КОНГРЕСС Российского общества онкоурологов

1–3 октября 2015, Москва

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в X Юбилейном Конгрессе Российского общества онкоурологов, который состоится 1–3 октября 2015 года в Гостиничном комплексе «Космос» (г. Москва, Проспект Мира, 150).

ОБРАЩАЕМ ВАШЕ ВНИМАНИЕ НА ТО, ЧТО УЧАСТИЕ В КОНГРЕССЕ ПЛАТНОЕ.

Обязательно проверьте наличие вашей фамилии в списке зарегистрированных участников!

<http://www.roou-congress.ru/reg>

ОПЛАТА РЕГИСТРАЦИОННОГО ВЗНОСА

Оплатить регистрационный взнос необходимо в указанные сроки, в случае несвоевременной оплаты или оплаты на мероприятии регистрационный взнос для членов РООУ — 2000 рублей, для специалистов, не являющихся членами РООУ — 4000 рублей.

Категория взноса	Ранняя регистрация до 16.07.2015		Поздняя регистрация с 16.07.2015 до 16.09.2015		Регистрация на Конгрессе	
	для членов РООУ	для специалистов, не являющихся членами РООУ	для членов РООУ	для специалистов, не являющихся членами РООУ	для членов РООУ	для специалистов, не являющихся членами РООУ
Врачи-специалисты	700 Р 30 \$ 20 €	1 400 Р 60 \$ 40 €	1 200 Р 40 \$ 30 €	2 400 Р 70 \$ 50 €	2 000 Р 50 \$ 40 €	4 000 Р 80 \$ 60 €
Клинические ординаторы, аспиранты и студенты медицинских вузов *	бесплатно		бесплатно		бесплатно	

*Регистрация для клинических ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов подтверждается при предоставлении справки или удостоверения, подтверждающего статус. Участник имеет право на посещение выставки, всех научных мероприятий Конгресса и получение материалов Конгресса.

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

ООО «Конгресс-оператор «АБВ-экспо»

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

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

В работе Конгресса примут участие ведущие онкоурологи и врачи смежных специальностей из России, СНГ и Европы.

ОРГКОМИТЕТ

Матвеев Борис Павлович — д.м.н., профессор, почетный Президент Российского общества онкоурологов

Матвеев Всеволод Борисович — д.м.н., профессор, президент Российского общества онкоурологов, заведующий отделением урологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Русаков Игорь Георгиевич — д.м.н., профессор, вице-президент Российского общества онкоурологов, заместитель главного врача по онкологии Московской городской клинической больницы № 57

Карякин Олег Борисович — д.м.н., профессор, вице-президент Российского общества онкоурологов, заведующий отделением урологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» МЗ РФ

Алексеев Борис Яковлевич — д.м.н., профессор, ученый секретарь Российского общества онкоурологов, заместитель директора по науке ФМИЦ им. П.А. Герцена МЗ РФ

Камолов Баходур Шарифович — к.м.н., исполнительный директор Российского общества онкоурологов, научный сотрудник отделения урологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

По всем организационным вопросам обращайтесь к сотрудникам Конгресс-оператора «АБВ-экспо»:

тел./факс: +7 (495) 988-8992, моб. тел. +7 (962) 954-0119. E-mail: info@abvexpo.ru.

www.abvexpo.ru



Нексавар – первый удар в эффективной последовательной терапии метастатического почечно-клеточного рака!*



Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Показания: Метастатический почечно-клеточный рак, печечно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). Побочное действие: Очень часто ($\geq 1/10$): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, alopecia, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела и другие. Регистрационный номер: № ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 19.03.2014. Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Нексавар.

*C. Eichelberg et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European Urology 2015 available at www.sciencedirect.com

ЗАО «БАЙЕР». 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.bayer.ru

№1*

*Первый российский аналог соматостатина Октреотид • депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака
предстательной железы¹

Будь уверен!

Эффективность и безопасность
Октреотид-депо доказана клиническими
исследованиями, подтверждена практикой

- 60%*** снижение уровня ПСА²
- 88%*** отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес.²
- 80%*** уменьшение или отсутствие болевого синдрома²
- 85%*** объективный положительный ответ на лечение¹



Способ применения и дозы: Октреотид-депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2-х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

* – % количества пациентов.

1. А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Гафранов, С.В. Фастовец ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий». Новая медицинская технология: "Октреотид-депо в комбинированной терапии больных с гормонорезистентным раком предстательной железы". Москва, 2009

2. И.Г. Русаков, А. А. Грицкевич «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Практическая онкология» т. 13 №3, 2012/ Д.И. Ганов, С.А. Варламов «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы. Опыт применения». Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН г. Барнаул 2012 г.



ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ
115419 Москва, 2-ой Рощинский проезд, 8
Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru

Жавлор

винфлунин

“Самый высокий уровень доказательности на настоящий момент”^{1,2}

▶ Уротелиальный переходно-клеточный рак, резистентный к режимам на основе платины

ЗАРЕГИСТРИРОВАННОЕ ПОКАЗАНИЕ³

Монотерапия пациентов с распространенным или метастатическим уротелиальным переходно-клеточным раком, резистентным к режимам на основе платины.

1 - Клинические рекомендации ESMO. 2 - Клинические рекомендации EAU. 3 - Инструкция по медицинскому применению препарата Жавлор.

Жавлор концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл, номер регистрационного удостоверения ЛП-001721 от 02.07.2012. За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению.

ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская набережная, 11.

Тел.: +7 (495) 789-95-33, факс: +7 (495) 789-95-34, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com



Pierre Fabre

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 уровне^{1-3,7}



Ниже уровень — выше контроль

элигард
лейпрогелин

Для специалистов здравоохранения.
Пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции
по медицинскому применению перед назначением препарата.

Представительство Частной компании с ограниченной
ответственностью «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>. 7. Инструкция по применению лекарственного
препарата для медицинского применения Элигард. Регистрационный номер:
ЛСП-006156/09 от 29.07.2009.

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

С 2006 года журнал «Онкоурология» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCERUROLOGY

www.oncourology.abvpress.ru

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Матвеев Борис Павлович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, почетный президент Российского общества онкологов, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Аляев Юрий Геннадьевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, председатель Российского общества урологов, директор Клиники урологии им. Р.М. Фронштейна ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Карякин Олег Борисович, д.м.н., профессор, вице-президент Российского общества онкологов, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Лоран Олег Борисович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, президент фонда «Вместе против рака», вице-президент Российского общества онкологов, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «ГКБ № 57» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена», заведующий кафедрой онкологии Московского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», заведующий курсом онкоурологии при кафедре урологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ «Российский университет дружбы народов», ученый секретарь Российского общества онкологов (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 г.

Адрес редакции: 115478 Москва,
Каширское шоссе, 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, 24,
проф. Б.П. Матвееву
e-mail: roou@roou.ru

Заведующая редакцией
А.Г. Шерай
Координатор А.А. Киричек
akirdoctor@gmail.com

Корректор В.А. Наумкина
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.А. Белова, anna.belova@abvpress.ru
Помощник руководителя проекта
Е.Л. Сухачева, 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.

ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)
Онкоурология. 2015.
Том XI. № 2. 1—110

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42169

Отпечатано в типографии
«ООО Тверская
Фабрика Печати»

Тираж 4000 экз.

www.oncourology.abvpress.ru

2'15
ТОМ XI

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Велиев Евгений Ибадович, д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, врач-уролог ГУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» (Москва, Россия)

Винаров Андрей Зиновьевич, д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), заместитель директора по научной работе НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека им. Р.М. Фронштейна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Галеев Ринат Харисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и нефрологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующий отделением пересадки почки ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», главный внештатный уролог Минздрава Республики Татарстан, председатель Закамского общества урологов Республики Татарстан, заслуженный врач РФ (Казань, Россия)

Говоров Александр Викторович, к.м.н., доцент кафедры урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова», член Европейской ассоциации урологов (EAU), Международной академии информатизации (ИА), Американской ассоциации урологов (AUA), Международного общества урологов (SIU), президиума Европейского общества по онкологической урологии (ESOU) (Москва, Россия)

Даренков Сергей Петрович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ «Российский университет дружбы народов», врач-уролог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный уролог Главного медицинского управления УД Президента РФ (Москва, Россия)

Зырянов Александр Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиотерапии ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», научный руководитель ГАУЗ ТО «Многoproфильный клинический медицинский центр «Медицинский город», руководитель урологического центра медсанчасти «Нефтяник» (Тюмень, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, член-корреспондент РАО, заслуженный врач РФ, директор ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена», заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии ФПК ФГБОУ «Российский университет дружбы народов», главный уролог АН РФ (Москва, Россия)

Карлов Петр Александрович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Коган Михаил Иосифович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «НИИ урологии и нефрологии», заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, председатель комитета по образованию Российского общества урологов, президент Ассоциации урологов Дона, член AUA и EAU (Ростов-на-Дону, Россия)

Магер Владимир Остапович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, д.м.н., профессор, член AUA и EAU, член Группы EAU по разработке рекомендаций по лечению рака предстательной железы, член EORTC, президент Российского общества онкоурологов, заведующий урологическим отделением ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Моисеенко Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Перлин Дмитрий Владиславович, д.м.н., профессор, член Российского общества трансплантологов, Российского общества онкоурологов, член EAU, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии ФПК ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (Волгоград, Россия)

Петров Сергей Борисович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий урологической клиникой ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург, Россия)

Понукалин Андрей Николаевич, к.м.н., заслуженный врач РФ, доцент кафедры урологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», председатель Российского общества онкологов-химиотерапевтов, национальный представитель Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), член издательского комитета Американского общества клинической онкологии (ASCO), член ученого совета Международного агентства по изучению рака (IARC) (Москва, Россия)

Фигурин Константин Михайлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения урологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Хризман Юрий Нусинович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (Уфа, Россия)

Шаплыгин Леонид Васильевич, д.м.н., профессор, онкоуролог, заслуженный врач РФ, член ЕАУ, член Российского общества урологов, Международной ассоциации урологов (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Переверзев Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования (Украина)

Суслоко Олег Григорьевич, д.м.н., профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь)

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Камолов Баходур Шарифович, к.м.н., исполнительный директор Российского общества онкоурологов, научный сотрудник ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Браузи Маурицио, профессор, заведующий кафедрой урологии Герiatricкого медицинского университета, председатель Европейского общества онкоурологов (ESOU), председатель группы по лечению рака мочевого пузыря Итальянского общества урологов (SIU) (Италия)

Брацлавский Геннадий, профессор, заведующий кафедрой урологии Медицинского университета штата Нью-Йорк (США)

Гринберг Ричард, профессор, заведующий кафедрой онкоурологии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)

Карпунин Александр Васильевич, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний ФГБУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Комяков Борис Кириллович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», заслуженный врач РФ, главный уролог Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, Россия)

Кутиков Александр, онкоуролог, ассистент кафедры онкохирургии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)

Мартов Алексей Георгиевич, д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», профессор кафедры эндоскопической урологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», заведующий отделением урологии ГБУЗ «ГКБ № 57» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Носов Дмитрий Александрович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», член правления Российского общества онкологов-химиотерапевтов (Москва, Россия)

Перлин Дмитрий Владиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГУЗ «Волгоградский областной нефрологический центр» (Волгоград, Россия)

Савёлов Никита Александрович, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Ситдыкова Мария Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой урологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» (Казань, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой терапии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», вице-президент Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов (РАТРО) (Москва, Россия)

Хайденрайх Аксель, профессор, директор урологической клиники и поликлиники, Центр обучения/сертификации специалистов при Европейском совете по урологии (Аахен, Германия)

Фридман Эдди, заведующий службой морфологической диагностики в урологии, отделение патоморфологии, Медицинский центр им. Хаима Шибя (Рамат-Ган, Израиль)

Юнкер Керстин, к.м.н., профессор, клиника и поликлиника взрослой и детской урологии при Университетской клинике федеральной земли Саар (Хомбург, Германия)

EDITOR-IN-CHIEF

Matveev Boris P., MD, PhD, Professor and Leading Researcher of the Oncourology Division, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

DEPUTIES EDITORINCHIEF

Alyaeв Yuriy G., MD, PhD, Professor and Director of R.M. Fronshteyn Urology Clinic, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Karyakin Oleg B., MD, PhD, Professor and Head of the Division for Radiation and Surgical Treatment of Urologic Diseases with a Group of Prostate Cancer Brachytherapy, Medical Radiology Research Center n.a. A.F. Tsyb (Obninsk, Russian Federation)

Loran Oleg B., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Rusakov Igor G., MD, PhD, Professor and Deputy Chief Medical Officer (Oncology), City Clinical Hospital FiftySeven (Moscow, Russian Federation)

EXECUTIVE EDITOR

Alekseev Boris Y., MD, PhD, Professor and Head of Oncourology Training Course at the Urology Department, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Director for Scientific Affairs, P.A. Herzen Federal Medical Research Center (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Veliev Evgeny I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Russian Medical Academy for Postgraduate Education; Urologist, S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russian Federation)

Vinarov Andrey Z., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University; Deputy Director for Scientific Affairs, Science & Research Institute of Urology and Human Reproductive Health at R.M. Fronshteyn Urology Clinic, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation)

Galeev Rinat K., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Nephrology, Kazan State Academy for Postgraduate Education; Head of the Division of Kidney Transplantation, Republican Clinical Hospital (Kazan, The Republic of Tatarstan, Russian Federation)

Govorov Aleksander V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russian Federation)

Darenkov Sergey P., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Peoples' Friendship University of Russia; Urologist, City Clinical Hospital One (Moscow, Russian Federation)

Zyryanov Aleksander V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Tyumen State Medical Academy, Head of Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"; Head of Urological Center of Medical Unit "Nephthyanik" (Tyumen, Russian Federation)

Kaprin Andrey D., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology with the Course of Oncourology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Director, P.A. Herzen Federal Medical Research Center (Moscow, Russian Federation)

Karlov Petr A., MD, PhD, Head of the Division of Oncourology, Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary (Saint-Petersburg, Russian Federation)

Kogan Mikhail I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric UrologyAndrology, Rostov State Medical University; Director, Science & Research Institute of Urology and Nephrology (RostovonDon, Russian Federation)

Mager Vladimir O., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia)

Matveev Vsevolod B., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

Moiseenko Vladimir M., MD, PhD, Professor and Director, Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) (Saint Petersburg, Russian Federation)

Perlin Dmitry V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Volgograd State Medical University; Head Medical Officer, Volgograd Regional Urology Center (Volgograd, Russian Federation)

Petrov Sergey B., MD, PhD, Professor and Principal Researcher, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Head of Urology Clinic, All Russian Center of Emergency and Radiation Medicine (Saint Petersburg, Russian Federation)

Ponukalin Andrey N., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russian Federation)

Tjulandin Sergey A., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; Deputy Director for Scientific Affairs, Science & Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

Figurin Konstantin M., MD, PhD, Professor and Leading researcher of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

Khrizman Yuriy N., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, Republican Clinical Oncology Dispensary (Ufa, Russian Federation)

Shaplygin Leonid V., MD, PhD, Professor, Oncourologist (Novosibirsk, Russian Federation)

FOREIGN MEMBERS

Pereverzev Andrey S., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkov, Ukraine)

Sukonko Oleg G., MD, PhD, Professor and Director of Republican Applied Research Center of Oncology and Medical Radiology n.a. N.N. Alexandrov (Republic of Belarus)

EDITORIAL COORDINATOR

Kamolov Bakhodur Sh., MD, PhD, Professor and Senior Researcher of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL COUNCIL

Brausi Mauricio, Professor, and Chairman of Urology, Modena, Italy; Chairman European Society of Urological Oncology, Chairman Bladder Cancer Group of Italian Society of Urology (Italy)

Bratslavsky Gennady, MD, Professor and Chairman Department of Urology, SUNY Upstate Medical University (USA)

Greenberg Richard, Professor, MD, Chief, Urologic Oncology at Fox Chase Cancer Center Greater Philadelphia Area (USA)

Karpukhin Alexander V., PhD (Biol), Professor and Head of Laboratory for the Molecular Genetics of Complex Inherited Diseases, Research Center for Medical Genetics (Moscow, Russian Federation)

Komyakov Boris K., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.I. Mechnikov NorthWestern State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Kutikov Alexander, MD, Assistant Prof. of Urologic Oncology, Department of Surgical Oncology, Fox Chase Cancer Center (Philadelphia, USA)

Martov Alexey G., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Institute of Advanced Training, Federal Biomedical Agency; Professor at the Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Head of the Division of Urology, City Clinical Hospital FiftySeven (Moscow, Russian Federation)

Nosov Dmitri A., MD, PhD, Leading Researcher of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

Perlin Dmitriy V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Volgograd State Medical University; Head Medical Officer, Volgograd Regional Urology Center (Volgograd, Russian Federation)

Savelov Nikita A., MD, Pathologist, Department of Pathology, Moscow City Oncological Hospital SixtyTwo (Moscow, Russian Federation)

Sitdykova Marina E., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Kazan State Medical University (Kazan, Russian Federation)

Stilidi Ivan S., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Radiotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

Heidenreich Axel, MD, Professor, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie, European Board of Urology Certified Training Centre (Aachen, Germany)

Fridman Eddie, MD, Head of UroPathology Service, Department of Pathology, The Chaim Sheba Medical Center, TelHashomer (Ramat Gan, Israel)

Junker Kerstin, MD, Professor, dr. med. Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie Universitätsklinikum des Saarlandes Kirrbergerstrasse (Homburg, Germany)

ЛЕКЦИЯ

О.Г. Суконко, С.А. Красный

Роль научных исследований в улучшении онкологической службы и направления дальнейшего совершенствования медицинской науки 14

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

Неoadьювантная таргетная терапия у больных почечно-клеточным раком 23

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

*Илья Тимофеев, Антон Снеговой, Сергей Варламов, Суфия Сафина,
Илья Варламов, Людмила Гурина, Людмила Манзюк*

Применение эверолимуса у больных метастатическим раком почки, ранее получавших бевацизумаб: проспективное многоцентровое исследование CRAD001LRU02T 34

Рак мочевого пузыря

А.Ю. Куликов, Ю.В. Рыбченко

Анализ «затраты—эффективность» и «влияние на бюджет» лекарственного препарата винфлунина при лечении больных уротелиальным переходо-клеточным раком с резистентностью к режимам на основе платины 40

Рак предстательной железы

*М.Б. Долгушин, А.А. Оджарова, А.И. Михайлов, С.В. Ширяев,
П.Е. Тулин, Д.И. Невзоров, В.Б. Матвеев*

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторхолином в режиме двухэтапного сканирования при биохимических рецидивах рака предстательной железы 46

А.Т. Казымов, И.Г. Исаев, А.М. Али-заде, Ф.А. Гулиев, Т.Н. Мусаев, А.Р. Алиев

Оценка степени местной распространенности рака предстательной железы по данным магнитно-резонансной томографии и клинических прогностических факторов 55

П.Д. Демешко

Сравнительный анализ отдаленных результатов радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким онкологическим риском 61

С.В. Канаев, С.Н. Новиков, Р.В. Новиков, А.К. Носов, С.Б. Петров, С.А. Рева

Брахитерапия рака предстательной железы: сравнительная характеристика методик 69

*А.С. Маркова, С.Б. Поликарпова, Б.Ш. Камолов, Я.В. Гриднева,
С.А. Калинин, М.В. Петерс, В.Б. Матвеев*

Факторы прогноза общей выживаемости больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы 77

Г.П. Колесников

Опыт применения октреотида-депо в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы 85

LECTURE

O.G. Sukonko, S.A. Krasnyi

Role of researches in improving a cancer care service and a direction for further improvement of medical science	14
---	-----------

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

Neoadjuvant targeted therapy in patients with renal cell carcinoma	23
---	-----------

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

I. Tsimafeyeu, A. Snegovoy, S. Varlamov, S. Safina,

I. Varlamov, L. Gurina, L. Manzuk

Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T[*]	34
---	-----------

Urinary bladder cancer

A.Yu. Kulikov, Yu.V. Rybchenko

Cost-effectiveness and budget impact analysis of vinflunine used in the treatment of patients with urothelial transitional cell carcinoma resistant to platinum-based regimens	40
---	-----------

Prostate Cancer

M.B. Dolgushin, A.A. Odzharova, A.I. Mikhailov, S.V. Shiryayev,

P.E. Tulin, D.I. Nevzorov, V.B. Matveev

Dual-stage 18F-fluorocholine PET/CT scanning for biochemical recurrences of prostate cancer	46
--	-----------

A. T. Kazymov, A.G. Isaev, A.M. Ali-zade, F.A. Guliev, T.N. Musaev, A.R. Aliev

Estimation of the extent of local prostate cancer spread according to magnetic resonance imaging findings and clinical prognostic factors.	55
--	-----------

P.D. Demeshko

Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for high risk prostate cancer: comparison of treatment outcomes	61
--	-----------

S.V. Kanaev, S.N. Novikov, R.V. Novikov, A.K. Nosov, S.B. Petrov, S.A. Reva

Brachytherapy for prostate cancer: Comparative characteristics of procedures	69
---	-----------

A.S. Markova, S.B. Polikarpova, B.Sh. Kamolov, Ya.V. Gridneva,

S.A. Kalinin, M.V. Peters, V.B. Matveev

Predictors of overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer	77
--	-----------

G.P. Kolesnikov

Experience with octreotide depot in the treatment of castration-resistant prostate cancer	85
--	-----------

<i>Н.С. Сергеева, Т.Е. Скачкова, Б.Я. Алексеев, Н.В. Маршутина, А.Д. Каприн</i> Изучение корреляций различных форм простатспецифического антигена и клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса у больных раком предстательной железы	89
---	----

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>С.В. Медведев, А.В. Хачатурян, П.В. Булычкин</i> Комбинированное органосохраняющее лечение рака полового члена (случай из практики).	96
---	----

ОБЗОР

<i>Ю.В. Толкач, С.А. Рева, А.К. Носов, F. Imkamp, H. Van Poppel</i> Клиническая значимость генетической характеристики рака предстательной железы: обзор литературы.	99
--	----

СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ

Юбилейный конгресс Европейской ассоциации урологов	107
--	-----

ЮБИЛЕЙ	109
------------------	-----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ (ОБНОВЛЕННАЯ).	110
---	-----

<i>N.S. Sergeeva, T.E. Skachkova, B.Ya. Alekseev, N.B. Marshutina, A.D. Kaprin</i> Investigation of correlations between different prostate-specific antigen forms and clinical and morphological characteristics of a tumor process in patients with prostate cancer.	89
---	-----------

CLINICAL NOTES

<i>S.V. Medvedev, A.V. Khachaturyan, P.V. Bulychkin</i> Combined organ-sparing treatment for penile cancer: A case report	96
---	-----------

REVIEW

<i>Y. Tolkach, S. Reva, A. Nosov, F. Imkamp, H. Van Poppel</i> Clinical relevance of prostate cancer genetic characterization: literature review	99
--	-----------

CONGRESS AND CONFERENS

Anniversary Congress of the European Association of Urology	107
--	------------

JUBILEE	109
--------------------------	------------

INFORMATION FOR AUTHORS (UPDATED).	110
---	------------

Роль научных исследований в улучшении онкологической службы и направления дальнейшего совершенствования медицинской науки

О.Г. Суконко, С.А. Красный

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;
Республика Беларусь, 223040, Минская область, Минский район, п. Лесной

Контакты: Олег Григорьевич Суконко oncobel@omr.med.by

Публикация посвящена анализу современных тенденций в мировой онкологической науке и поиску путей интенсификации развития отечественной онкологии. Подведены итоги развития онкологической науки за последние 10 лет, а также сформулированы основные проблемы и препятствия на пути ее дальнейшего развития с целью принятия обоснованных решений по реформированию системы и формированию стратегии развития на следующее десятилетие.

Ключевые слова: онкологическая наука, клинические исследования, фундаментальные и трансляционные исследования, первичная профилактика, новые технологии

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-14-22

Role of researches in improving a cancer care service
and a direction for further improvement of medical science

O.G. Sukonko, S.A. Krasny

N.N. Aleksandrov National Cancer Center of Belarus;
Lesnoy Agrotown, Minsk District 223040, Republic of Belarus

This paper deals with the analysis of current trends in world cancer science and with a search for ways to intensify the development of Russian oncology. It summarizes the results of the development of cancer science in the last 10 years and formulates main problems and handicaps on the way of its further development in order to make reasoned decisions to reform the system and to create a development strategy for the next decade.

Key words: cancer science, clinical trials, fundamental studies, translational researches

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из самых распространенных причин заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире регистрируется более 10 млн новых случаев этого заболевания и с каждым годом это число растет. Заболеваемость ЗНО в Республике Беларусь за последние 40 лет увеличилась в 3 раза. Так, в 1971 г. она составляла 157 случаев на 100 тыс. населения, тогда как в 2012 г. — 456 случаев. Ежегодно более 43 тыс. жителей Республики Беларусь заболевают каким-либо ЗНО. На начало 2012 г. на диспансерном учете по поводу ЗНО находилось почти 250 тыс. жителей республики, что составило более 2 % ее населения. Наблюдается неуклонный рост заболеваемости в среднем на 3 % в год [1]. При сохранении таких темпов роста через 20 лет число заболевших еще удвоится и достигнет 780 тыс., что значительно увеличит нагрузку на систему здравоохранения республики и в целом на государство.

Более 17 тыс. жителей нашей страны ежегодно умирают от онкологических заболеваний. Смертность

от онкологической патологии, несмотря на некоторую стабилизацию в последние 10 лет, также остается высокой. За 40-летний период смертность почти удвоилась: в 1971 г. она составляла 107 на 100 тыс. населения, достигла максимума в 1999 г. (201 случай на 100 тыс.) с последующим снижением до 180,9 «онкологических смертей» на 100 тыс. жителей республики. Удельный вес умерших от новообразований в общей структуре смертности в 2012 г. составил 14,1 %, занимая при этом 2-е место среди причин смерти детского и взрослого населения. С учетом тенденции к быстрому снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, что происходит в большинстве развитых стран, ожидается, что в скором времени «лидерство» по смертности в Республике Беларусь перейдет к ЗНО.

Сегодня перед здравоохранением стоит трудная задача по противодействию данной тенденции, которая является общемировой. Чтобы противостоять вызовам нашего времени, надо иметь четкую стратегию развития специальности. Поскольку передовым «ло-

комотивом» практической медицины остается медицинская наука и большинство практических нововведений основано на научных исследованиях, в данной публикации мы попытались подвести итоги развития онкологической науки за последние 10 лет, а также сформулировать основные проблемы и препятствия на пути ее дальнейшего развития с целью принятия обоснованных решений по реформированию системы и формированию стратегии развития на следующее десятилетие.

Приоритетные направления развития онкологических исследований

Согласно современным представлениям в своем развитии ЗНО проходят ряд определенных этапов со значительно отличающимися возможностями выявления опухолей и их эффективного лечения (рис. 1). Так, под влиянием различных факторов риска в нормальных клетках происходят предопухолевые изменения, которые впоследствии могут трансформироваться в ранний рак. Начальные формы рака могут в течение различного времени оставаться в виде локализованной опухоли, либо трансформироваться в распространенную опухоль благодаря процессу инвазии и метастазирования, что в конечном итоге приводит к гибели пациента.

Наиболее ранней стадией опухоли, при которой возможно ее клиническое выявление, является локализованный рак. Диагностика предопухолевых изменений не всегда осуществима, поскольку в большинстве случаев они клинически не определяются. Тем не менее в реальной жизни благодаря бессимптомному течению локализованный рак очень часто пропускается и выявляется уже в распространенной стадии при появлении выраженной симптоматики.

Несмотря на большие ожидания и успехи лекарственной терапии в последние десятилетия, ее применение при большинстве ЗНО кардинально не меняет прогноз и не приводит к излечению. Только при незначительной доле (около 5 %) химиочувствительных опухолей возможно их излечение при использовании химиотерапии. Для достижения благоприятных результатов при большинстве локализованных опухолей требуется их хирургическое удаление или проведение лучевой терапии в высоких дозах. Хотя частота излечения при таком подходе достигает 80–90 %, экстирпация органа, как правило, — травматичная процедура и сопряжена с перманентным нарушением качества жизни и инвалидизацией.

Таким образом, основными фундаментальными проблемами в борьбе с ЗНО являются недостаток эффективных профилактических стратегий по борьбе с факторами риска либо воздействию на предопухолевые поражения; отсутствие оптимальных методов раннего выявления клинически значимых локализованных опухолей для их последующего радикального лечения; недостаток малотравматичных и эффективных методов лечения раннего рака; отсутствие лекарственных средств, позволяющих эффективно лечить распространенные опухоли; и, наконец, то, что при обилии имеющихся на вооружении онколога методов мы все еще не можем сказать в каждом конкретном случае, какой из них будет наиболее эффективен у конкретного пациента (так называемая индивидуализация лечения).

Перечислим основные направления исследования рака и рассмотрим каждое из них.

1. Первичная профилактика.
2. Ранее выявление.
3. Разработка новых технологий лечения.



Рис. 1. Схема течения опухолевого процесса

4. Разработка новых лекарственных препаратов.
5. Индивидуализация лечения.

Первичная профилактика. Несмотря на некоторый мистицизм, окружавший этиологию рака, современной науке уже достаточно хорошо известны многие причины и факторы риска возникновения различных ЗНО. Если реализовать накопленные знания о факторах риска, это даст возможность предотвратить не менее 1/3 всех случаев заболевания раком в мире. По имеющимся оценкам, примерно 43 % случаев смерти от рака связаны с употреблением табака, нездоровым рационом питания, потреблением алкоголя, малоподвижным образом жизни и инфекциями [2]. С учетом этих данных трудно переоценить важность проведения профилактических мероприятий, направленных на борьбу с ЗНО. Первичная профилактика является наиболее экономически целесообразной долгосрочной стратегией борьбы против рака, поскольку требует модификации образа жизни людей при минимальных финансовых вложениях.

Таким образом, использованием ряда простых мероприятий можно предотвратить существенное количество ЗНО, а значит и связанную с ними смертность, инвалидизацию и расходы здравоохранения. Наиболее значимые мероприятия — отказ от курения, модификация питания, образа жизни и вакцинация.

Однако существуют значительные трудности в осуществлении данной стратегии, связанные с необходимостью напряжения сил всего общества, включая множество немедицинских организаций и государственных органов управления. Роль медицинской науки в данных условиях заключается в широком информировании медицинской и немедицинской общественности по данной проблеме, разработке научно обоснованных мероприятий, а также координации усилий представителей государства, частного сектора и общественных объединений в рамках целевых государственных проектов.

Другой важный аспект первичной профилактики — идентификация небольшой группы лиц с наследственной предрасположенностью к различным ЗНО. Данные подходы могут включать генетическое тестирование (например, выявление мутаций BRCA1 и BRCA2) с целью выявления предрасположенности к онкологической патологии и последующее наблюдение за ними либо профилактическое лечение.

Раннее выявление ЗНО. Сегодня стало совершенно ясно, что все надежды на «профилактические осмотры» как меры раннего выявления ЗНО не оправдались и дальнейшее осуществление данного подхода отвлекает ресурсы первичного звена медицинской помощи от решения более насущных проблем.

В СССР «профосмотры» получили широкое распространение со времен Н.А. Семашко. В то время профессиональные заболевания, связанные с тяжелы-

ми условиями производства, были достаточно распространены, чтобы обосновать периодические медицинские осмотры, нацеленные на раннее выявление признаков профессиональных заболеваний и своевременное проведение профилактических мероприятий. Впоследствии эти принципы были перенесены на онкологические заболевания и, возможно, сыграли какую-то роль в раннем выявлении ЗНО, однако необходимо признать, что на сегодняшний день их значение полностью утрачено. Надо сказать, что профосмотры были административным нововведением, слабо обоснованным с точки зрения науки. В настоящее время нет никаких научно обоснованных данных, демонстрирующих пользу от «профосмотра» в отношении снижения смертности от рака или достижения каких-либо других значимых показателей.

Современным подходом к раннему выявлению ЗНО является так называемый скрининг ЗНО. Под скринингом какого-либо заболевания понимают проведение обследования с целью выявления этой патологии у здорового пациента без симптомов этого заболевания. Использование скрининга в рамках системы здравоохранения подразумевает организацию массовых обследований населения. В настоящее время скрининг разработан для 4 локализаций злокачественных опухолей: рак шейки матки (цитологические мазки), рак молочной железы (маммография), колоректальный рак (анализ кала на скрытую кровь, колоноскопия) и рак предстательной железы — РПЖ (оценка уровня простатспецифического антигена). Скрининг в отношении первых 3 локализаций получил достаточно широкое распространение и доказал свою эффективность. В отношении РПЖ вопрос проведения скрининговых мероприятий остается спорным.

У скрининга есть ряд недостатков, заключающихся в необходимости подвергать большие слои населения инвазивным и потенциально опасным процедурам, а также в так называемой гипердиагностике — избыточном выявлении клинически незначимых и не представляющих опасности опухолей. Поэтому программы скрининга перед внедрением в клиническую практику требуют научной оценки. Это послужило поводом к организации пилотных программ скрининга, которые проводятся на ограниченном контингенте населения Республики Беларусь.

В настоящее время оценены предварительные результаты пилотной программы скрининга РПЖ, проводившегося на базе медицинских учреждений Солигорска, Молодечно и Первомайского района Минска. Всего в 2011–2012 гг. было обследовано 20 786 мужчин 50–65 лет, отобрано для углубленной диагностики 1128 пациентов, из которых выполнена трансректальная биопсия у 918, диагностирован рак у 249 пациентов. Локализованные формы рака были выявлены у 61 % подвергшихся скринингу пациентов против 42 %

в среднем по Республике Беларусь, радикальное лечение проведено у 96 % пациентов против 30 % по республике [3].

Новые технологии лечения. В последние годы в развитых странах идет интенсивная разработка новых высокотехнологичных методов местного лечения ЗНО. Как правило, все они отличаются меньшей инвазивностью и претендуют на сравнимую эффективность со стандартным хирургическим лечением. Примерами таких методов могут служить лапароскопическая и робот-ассистированная хирургия, новые методы деструкции опухолей: криоабляция, радиочастотная абляция, фотодинамическая терапия, высокосфокусированный ультразвук. Также к ним можно причислить новые методы лучевой терапии (брахитерапия, 3D-конформная лучевая терапия, стереотаксическое облучение).

Несмотря на первичный энтузиазм по использованию этих методов, более длительный опыт не всегда демонстрирует заявленные преимущества перед стандартной хирургией. Примером может служить робот-ассистированная хирургия, позволяющая выполнять сложные хирургические вмешательства, например радикальную простатэктомию, при помощи лапароскопических технологий. В противовес клинической практике в большинстве стран Запада, где робот-ассистированная операция практически вытеснила открытую радикальную простатэктомию, недавний консенсус специалистов не выявил значимых преимуществ этой операции как в онкологической эффективности, так и в частоте осложнений [4].

Таким образом, новые технологии не всегда существенно превосходят стандартные методы, требуют высококвалифицированных исполнителей и дорогостоящи. Это диктует необходимость всесторонней оценки новых технологий в рамках тщательно проводимых научных исследований в крупных научно-практических центрах с последующим распространением их на всю территорию страны при положительных результатах.

Новые лекарственные средства. Разработка новых противоопухолевых лекарственных средств в настоящее время наиболее финансируемое направление в фармацевтической индустрии в мире. Проведение разработок и вывод нового препарата на рынок является весьма зарегулированным и крайне дорогостоящим мероприятием и под силу только крупной транснациональной фармацевтической компании.

Процесс разработки и исследований препарата разбит на ряд фаз (рис. 2). Так, в доклинических исследованиях на культурах опухолей и животных из нескольких тысяч химических соединений отбирается около 10 наиболее перспективных «кандидатов» для последующих исследований. Клинические испытания на людях разбиты на 3 фазы, крайне зарегулированы, проводятся лучшими медицинскими силами.

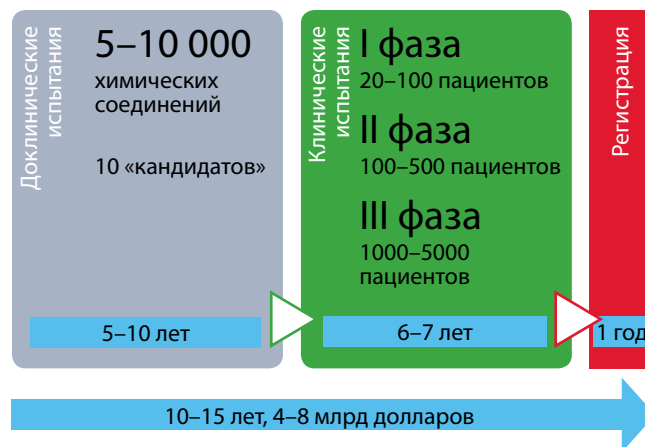


Рис. 2. Научные исследования, необходимые для регистрации нового лекарственного препарата

В ходе ранних фаз этих испытаний большинство фармсредств отсеивается, выбирается безопасная доза наиболее перспективного препарата и наиболее чувствительная к нему опухоль. Далее проводится крупное мультицентровое рандомизированное и, как правило, двойное слепое контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности нового препарата по сравнению со стандартной терапией. Затем компания-спонсор подает документацию для регистрации в соответствующую организацию (в США — FDA), которая может содержать более 100 тыс. страниц текста, после одобрения которой лекарственное средство может поступать на рынок.

Таким образом, «путь» онкологического препарата на рынок занимает от 10 до 15 лет и стоит от 4 до 8 млрд долларов США. Это влияет на стоимость новых лекарств: поскольку стоимость исследований значительно увеличилась, а количество выводимых на рынок препаратов осталось прежним (рис. 3), стоимость противоопухолевых лекарственных средств растет в геометрической прогрессии. Так, если «старые» химиопрепараты, регистрируемые в 1970–80-е годы, стоили приблизительно 100 долл на 1 мес лечения, «новые» химиопрепараты (1990-е годы) 1000 долл/1 мес, новое поколение «таргетных» препаратов (2000–2010-е годы) продаются по цене 5–10 тыс. долл/1 мес терапии.

Естественно, в таких условиях в Республике Беларусь перспективы создания новых лекарственных средств крайне затруднительны. Существенной возможностью вовлечения республики в данный процесс является участие в международных клинических испытаниях новых препаратов. Польза от этого очевидна: пациенты получают современное лечение, врачи получают опыт и знания, а государство зарабатывает средства в виде налогов и отчислений.

Примером успешного взаимодействия с отечественной фармацевтической промышленностью может быть история исследования фотолон — отечествен-



Рис. 3. Ежегодное количество регистрируемых новых препаратов (синяя линия) против расходов на научные исследования (голубая область)

ного фотосенсибилизатора, разработанного РУП «Белмедпрепараты» и зарегистрированного в Республике Беларусь в 2001 г. В период длительного сотрудничества с производителем препарата последний был испытан на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова при раке и предраке шейки матки, базалиоме, меланоме кожи, раке мочевого пузыря, полости рта, меланоме сетчатой оболочки глаза, перитонеальном канцероматозе и сепсисе, при этом была показана клиническая эффективность препарата. Тем не менее широкие клинические испытания, которые позволили бы внести метод в стандарты лечения ЗНО или зарегистрировать препарат в Евросоюзе так и не были проведены.

Индивидуализация лечения. Давно известно, что даже опухоли одной локализации гетерогенны как по своим клиническим проявлениям и течению, так и по чувствительности к различной терапии. Проводимые в настоящее время исследования демонстрируют возможность классифицировать новообразования на определенные типы с различной чувствительностью к терапии, что позволит назначать лечение более целенаправленно. Примером может служить рак молочной железы, при котором удалось выявить ряд молекулярных подтипов (люминальный А, В, HER2-позитивный, базальный) с различным прогнозом и чувствительностью к терапии. Дальнейшее развитие индивидуализации лечения ожидается при реализации модели, при которой каждому конкретному пациенту подбирается индивидуальная схема лечения на основании специальных тестов.

Наиболее перспективным подходом к предикции ответа на лечение считают так называемые биомаркеры — измеряемые биологические характеристики опухоли или организма пациента, которые могут служить индикаторами различных биологических состояний.

Исследования по поиску таких биомаркеров относятся к приоритетному направлению онкологии. Примером может служить исследование, проведенное на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, в котором оценивали эффект адъювантной платиносодержащей химиотерапии при раке легкого в зависимости от экспрессии гена *ERCC1*, ответственного за репарацию ДНК и резистентность к химиотерапии. Было установлено, что при высокой экспрессии *ERCC1* адъювантная химиотерапия неэффективна, что может учитываться при выборе терапии у этих пациентов [5].

Фундаментальная и трансляционная онкология. Наряду с клинической онкологией, изучающей прикладные аспекты и практическое лечение пациентов, существует фундаментальная онкологическая наука, в задачи которой входит изучение причин, механизмов возникновения, развития рака и чувствительности к различным методам лечения. В фундаментальной онкологии исследования проводятся в лабораторных условиях, и ученые имеют дело с культурами клеток, животными, ДНК и т. д. Как правило, фундаментальные исследования не имеют непосредственного прикладного значения, но служат базой для разработки принципиально новых подходов к диагностике и лечению. Проблема такой науки — слабая связь с практикой. Многие ученые говорят о «пропасти» между клинической и фундаментальной онкологией, и эта «пропасть» не только в знаниях, обеспечивающих контакт науки с практикой, но и в различной психологии и образе мышления клиницистов и ученых, работающих в лабораториях. С одной стороны, большинство клиницистов не понимают того, что делается в лаборатории, с другой — ученые из лаборатории не вполне представляют, что необходимо для реальной клинической практики. Вместе с тем приходит понимание то-

го, что прорыв в онкологии будет происходить на стыке клинической и фундаментальной онкологии, так называемой трансляционной онкологии, что требует формирования совершенно нового типа научных работников — «хирургов-ученых». Суть подготовки таких специалистов состоит в ротации из операционной в лабораторию и наоборот, что дает специалисту знания и опыт работы в обеих исследовательских сферах.

Несмотря на недостаточное внимание к данному разделу работы, что вызвано в первую очередь недофинансированием, в настоящее время наметился прорыв в решении этой проблемы, связанный с завершением строительства и оснащением Республиканской молекулярно-генетической лаборатории канцерогенеза при РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. В задачи новой лаборатории будет входить не только заполнение «вакуума» в фундаментальных исследованиях, взаимодействие с клиникой и участие в подготовке научных кадров, но и обеспечение клиники Центра и областных онкологических диспансеров ценной молекулярно-генетической прогностической информацией, необходимой для диагностики и влияющей на тактику лечения, а также оказание платных услуг населению.

Проблемы в медицинской науке

Несмотря на успешное развитие медицинской науки в последние десятилетия в Республике Беларусь и наличие активных научных школ, разрабатывающих актуальные темы, мы видим ряд отрицательных черт, в отдельных случаях присутствующих в медицинской науке страны. Эти черты не являются специфическими для Беларуси, однако они существенным образом тормозят прогресс в научных исследованиях. С учетом той скорости, с которой идут процессы развития медицинских технологий в мире, наличие этих черт может снизить конкурентоспособность отечественной науки, замедлить рост качества оказания медицинской помощи населению и ослабить положение нашей страны на рынке медицинских услуг.

Среди этих проблем мы можем выделить слабую интеграцию в мировую науку, недостаточную квалификацию научных работников и языковой барьер, отсутствие гибкости в выборе научной тематики, несостоятельность процесса рецензирования, слабое развитие фундаментальных и трансляционных исследований и малую востребованность результатов исследований для принятия обоснованных управленческих решений. Все это вкуче не позволяет преодолеть отставание науки, а значит, и клинической практики от стран-лидеров. Рассмотрим каждую проблему более подробно.

Слабая интеграция в мировую науку. Эту позицию наглядно демонстрирует тот факт, что, хотя белорусские ученые присутствуют на международных конгрессах с различными докладами, публикации в рецензируемых

зарубежных изданиях с высоким рейтингом — главный показатель эффективности работы исследователя — практически отсутствуют. Это приводит к тому, что в стране недостаточно ученых с международным авторитетом.

Причина этого заключается не только в том, что подготовка зарубежной публикации отнимает значительно больше времени и сил, чем публикация в русскоязычном журнале, но и в слабой мотивации исследователя, поскольку в наших условиях наличие зарубежных публикаций существенного влияния на карьеру исследователя не оказывает. Кроме того, даже при наличии такой мотивации необходим существенный задел в улучшении методологии и организации исследований (например, статистическое обоснование, соответствие требованиям CONSORT [6]), без которых конкурентоспособность научных работ достаточно низка. Современную медицинскую науку характеризует очень высокая степень международного взаимодействия как в пределах Европы, так и в трансатлантических связях США—Европа. Белорусские ученые в такое взаимодействие вовлечены слабо, и это нужно всячески преодолевать.

Недостаточная квалификация научных работников и языковой барьер. Современная медицинская литература — основной источник последних знаний по специальности — на 95 % англоязычная. Как правило, информация по актуальным научным направлениям не успевает переводиться на русский язык или пересказывается в русскоязычных обзорах со значительными искажениями. Таким образом, для того, чтобы научный работник был компетентен, он должен знать как минимум английский язык и иметь доступ к полнотекстовым версиям научных журналов. Стоимость электронного доступа к одному журналу для подписчика составляет 100—150 евро/год. Обычно в большинстве стран проблема решается за счет покупки государством или учреждением доступа к библиотеке полнотекстовых источников, однако стоимость этого может быть достаточно высока. В создавшихся условиях проблему поиска научной информации каждый работник решает по-своему, причем некоторые вынуждены платить за индивидуальный доступ к журналу. Проблему доступа к научной информации также необходимо решать на государственном уровне.

Не вызывает сомнения тот факт, что для осуществления амбициозных проектов требуется приток в науку наиболее способных, мотивированных кадров со знанием иностранных языков. Также ясно, что качество приходящих на работу кадров напрямую определяется престижностью специальности, зависящей от заработной платы. Поэтому нельзя снижать долю государственного финансирования науки, в противном случае это приводит к оттоку из отрасли наиболее способных специалистов.

Отсутствие гибкости в выборе научной тематики. Основным характерным признаком современной медицинской науки в Республике Беларусь является некоторая «заикленность» на разработке новых методов лечения в отсутствие внедрения в практику более ранних достижений медицины. При этом разрабатываются сложные и дорогие методы и не внедряются простые, доступные, но требующие организационных изменений. В темах исследований недостаточное внимание уделяется таким разделам онкологии, как, например, внедрение существующих знаний в практику, паллиативная медицина, исследования в области профилактики и раннего выявления рака. Система организации научной работы достаточно ригидна и не стимулирует научные коллективы к широкому взаимодействию, поиску новых схем работы, таких как проспективные регистры качественной клинической информации, скрининговые платформы, изучение реальной клинической практики, всесторонняя оценка новых технологий и исследования по экономике здравоохранения, мультицентровые исследования [7].

Несостоятельность процесса рецензирования. Процесс рецензирования — основной способ оценки научных работ и их авторов в мире. Рецензирование широко используется для принятия решения о выборе научной темы, ее финансировании, публикации научных работ, защите диссертации.

Чем более компетентен, открыт и беспристрастен этот процесс, тем больше гарантий того, что финансироваться будут лучшие работы, а научные звания присуждаться более талантливым ученым. Это непременное условие продвижения и жизнеспособности науки в государстве. К сожалению, процесс рецензирования не всегда беспристрастен и не всегда компетентен. В такой небольшой республике, как Беларусь, возникают проблемы с поиском специалистов, которые могут на высоком уровне прорецензировать научные проекты и диссертации. Выходом из создавшейся ситуации может быть привлечение авторитетных рецензентов из-за рубежа, а также открытость процесса «присуждения» финансирования (гранта).

Слабое развитие фундаментальных и трансляционных исследований, о котором говорилось выше, было связано с недостаточным финансированием направления, отсутствием базы и соответствующей подготовки клиницистов. Строительство и оснащение новой молекулярно-генетической лаборатории при РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, несомненно, даст импульс к решению данной проблемы.

Низкая востребованность результатов исследований для принятия обоснованных управленческих решений. Ничто так не демотивирует научных работников, как игнорирование результатов их исследований при формировании политики в медицинской отрасли. В сложившихся условиях зачастую управляющие ор-

ганы либо не доверяют, либо не осведомлены о результатах исследований, проведенных в стране, что приводит к тому, что некоторые управленческие решения не имеют под собой научных оснований. В свою очередь, это укореняет научно необоснованную клиническую практику.

Важнейшим достижением медицины в последние 50 лет является появление доказательной медицины, дополнившей ранее существовавшую медицину, основанную на опыте. Доказательная медицина говорит о том, что эффективность и безопасность любого вмешательства в организм человека, прежде чем использоваться, должна быть определенным образом доказана. При этом разновидности доказательств распределяются по «достоверности». Так, ретроспективное сравнение нескольких групп пациентов, леченных разными средствами, имеет небольшую степень достоверности, а проспективное рандомизированное слепое исследование — высокую степень достоверности. В странах Западной Европы и США эта система интегрирована в стандарты профилактики и лечения, законодательство по регистрации лекарственных препаратов, систему оплаты медицинских вмешательств страховыми компаниями, а также в принятие решения о внедрении новых технологий (health technology assessment). Это создает гарантии недопущения на медицинский рынок вмешательств с сомнительной эффективностью или со значительными побочными эффектами, а также направляет расходы системы здравоохранения на заведомо эффективные мероприятия.

Пути решения проблем науки

Быстрое развитие научного прогресса в медицине и онкологии, глобальные трансформации в медицинской науке ставят новые вызовы перед отечественной онкологией и требуют новых подходов к организации и управлению наукой. Мы видим следующие основные пути совершенствования отечественной медицинской науки в реформировании и дерегуляции системы управления наукой, диалоге с регулирующими органами, сохранении и увеличении объемов финансирования, совершенствовании системы «присуждения» финансирования (грантов), подготовке кадров и обеспечении внимания к нуждам научного работника

Реформирование и дерегуляция системы. По нашему мнению, существующая форма управления учеными непродуктивна и не позволяет полностью раскрыть потенциал научных коллективов. Большей продуктивностью и гибкостью была бы такая организация работы, при которой центральной фигурой был бы не администратор учреждения, а успешный руководитель научного подразделения (лаборатории). При такой организации как распределение финансов, так и ответственность за конечный результат ложилась бы на конечного исполнителя научного проекта. Для успеш-

ных научных организаций более характерна горизонтальная система управления, где исследовательские коллективы могли бы свободно взаимодействовать, обмениваться своими наработками. Оценка научной продуктивности и реальных достижений при такой ситуации оценивается по публикациям и их цитируемости.

Диалог с регулируемыми органами. Улучшение системы должно быть постоянным и непрерывным процессом. Никогда единовременные реформы не учитывают всю сложность взаимоотношений в системе. Возможность самоусовершенствования — важнейшее свойство систем управления, претендующих на успех. Для осуществления этого требуется постоянный двусторонний обмен мнениями в пределах системы. Жесткие иерархические взаимоотношения «начальник—подчиненный», исключающие продуктивное взаимодействие и поступление объективной информации «снизу», как правило, ведут к стагнации и потере конкурентоспособности.

Ошибкой будет практика урезания государственного финансирования науки. Это может разрушить имеющиеся наработки и привести к оттоку квалифицированных кадров из отрасли. Что действительно требуется для оздоровления системы — это совершенствование системы присуждения научных грантов. Мы не претендуем на формулировку универсальных принципов принятия решений для всей научной сферы, но не можем не отметить, что существующие требования оценки не вполне адаптированы к специфике проведения медицинских исследований.

Дело в том, что в настоящее время имеется хорошо разработанная методология проведения клинических исследований, включающая определенные фазы и статистическое обоснование необходимости включения определенного числа пациентов. Это, несомненно, должно учитываться при рассмотрении научного проекта, поскольку влияет на степень достоверности результатов работы. Таким образом, процесс принятия решения о финансировании требует интеграции философии доказательной медицины, при которой будут учитываться не просто факт разработки нового метода и его возможное влияние на клиническую практику, но методологическое качество оценки его эффективности и достоверность полученных выводов.

Также необходимо упомянуть о формировании целей научной работы. В современной реальности от медицинских ученых требуется «разработка» нового метода, по каким-либо параметрам превосходящего уже имеющиеся, и внедрение его в клиническую практику. Причем новый метод должен быть достаточно «новым» и патентоспособным. В большинстве случаев под «разработкой» понимается простое постулирование на основе знания современной литературы или представления о патогенезе заболевания. А «но-

вый» метод появляется благодаря несущественному, а в ряде случаев ненужному видоизменению уже разработанных перспективных технологий. Это абсолютно объяснимо и связано с ограниченным количеством здравых и практически реализуемых идей в современной медицине. Поскольку на методологию сравнения не обращается должного внимания, доказательная база часто оказывается слабой. Это приводит к созданию большого числа инноваций с четко прослеживаемой закономерностью: чем более метод практичен и необходим, тем он менее «новый», а чем он более «новый», тем менее пригоден для широкого внедрения.

Нормализация ситуации требует отрыва от существующих конструкций и привязки к реальности. Необходимо отказаться от термина «разработка», поскольку в абсолютном большинстве работ медицинская клиническая наука может только тщательно оценить эффективность и безопасность предложенного метода, но разработка является понятием технологическим или лабораторным. Также необходим отказ от безусловной «новизны» метода, которая входит в противоречие с потребностью практической медицины — в простых, недорогих и эффективных методах, но не обязательно принципиально новых с точки зрения публикационных приоритетов. Снижение планки в области новизны метода должно компенсироваться ее поднятием в области методологии проведения исследования. При этом грантодатели должны рассматривать непосредственно научный протокол исследования, а не заявочные документы, в которых постулируются намерения и не содержится информации о методологии работы. Процедура конкурса научных проектов должна быть открытой, прозрачной и не исключать возможность диалога. Для повышения качества конкурса в ряде случаев целесообразно привлекать зарубежных экспертов.

Подготовка кадров. Конкурентоспособность на мировом уровне требует от научных работников квалификации мирового уровня. К сожалению, встречается ситуация, при которой не вполне компетентный руководитель готовит не вполне компетентных работников, которые в последующем приходят ему на смену. Для того, чтобы разорвать такой замкнутый круг требуется полноценная подготовка наших граждан в ведущих мировых учебных и научных учреждениях. Стало ясно, что с этой целью краткосрочные визиты малоэффективны. Возможным решением таких задач может стать государственное финансирование обучения в престижных мировых вузах, финансирование последилового обучения для наиболее талантливых молодых ученых. Непременным условием такой стратегии является подписание контрактов, предполагающих возвращение в страну после обучения, и создание для выпускников таких программ соответствующих условий для работы.

Внимание к нуждам научного работника должно стать неотъемлемым элементом стратегии развития науки в нашей стране. Социально-экономическое положение большинства научных сотрудников не находится в преимущественном положении по отношению к сходным по напряженности труда сферам. Более того, постоянная зависимость от получения или неполучения финансирования делает научных работников более уязвимыми, не уверенными в завтрашнем дне, что не способствует притоку наиболее способных молодых кадров. Поэтому большое внимание должно уделяться социальной защищенности научных работников.

Заключение

Вступление Республики Беларусь на инновационный путь развития накладывает большие обязательства на всю систему научных организаций страны. Медицинская наука, демонстрирующая в последнее время стремительное развитие, играет ведущую роль в повышении качества оказания медицинских услуг, улучшении здоровья населения республики, повышении про-

изводительного потенциала страны и обеспечении экспорта медицинских услуг в сфере медицинского туризма.

Научные исследования в онкологии соответствуют магистральным направлениям мировой науки и основной их движущей силой являются сохранение достаточного государственного финансирования и рациональная политика управления. Приоритетные направления онкологической науки на ближайшее десятилетие составляют развитие исследований, направленных на реальные нужды здравоохранения (профилактика, ранняя диагностика, лечение и паллиативная терапия онкологических заболеваний), развитие фундаментальной и трансляционной онкологии, интеграция с мировой наукой, повышение качества научной методологии, участие в международных мультицентровых клинических исследованиях, продвижение современной философии доказательной медицины во все сферы отечественного здравоохранения, включая ее управление, а также повышение привлекательности Республики Беларусь для медицинского туризма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь, 2003–2012. Под ред. О.Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2013. 373 с. [Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus throughout 2003–2012. A.E. Okeanov, P.I. Moiseev, L.F. Levin. Edited by O.G. Sukonko. Minsk: N.N. Alexandrov Research and Practical Centre of Oncology and Medical Radiology, 2013. 373 p. (In Russ.)].
2. Doll R., Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1192–308.
3. Красный С.А., Таренд Д.Т., Суконко О.Г. и др. Первый опыт скрининга рака предстательной железы в Республике Беларусь. *Сиб онкол журн* 2013;3(57):66–9. [Krasny S.A., Tarend D.T., Sukonko O.G. et al. First experience of prostate cancer screening in the Republic of Belarus. *Sibirskiy onkologicheskij jurnal = Siberian Journal of Oncology* 2013; 3(57): 66–9. (In Russ.)].
4. Montorsi F., Wilson T.G., Rosen R.C. et al. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2012;62:368–81.
5. Смолякова Р.М., Матусевич В.А., Курчин В.П. и др. Молекулярно-генетическая оценка экспрессии гена *ERCC1* при немелкоклеточном раке легкого. Мат-лы респ. научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний», Минск, 20 декабря 2013. С. 54. [Smolyakova R.M., Matusevich V.A., Kurchin V.P. et al. Molecular and genetic evaluation of gene *ERCC1* expression at non-small cells lung cancer. Materials of Republican Research and Practical Conference with international participation “Relevant issues of oncologic diseases diagnostics and management”, Minsk, December 20, 2013. P. 54. (In Russ.)].
6. Moher D., Hopewell S., Schulz K.F. et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* 2012;10:28–55.
7. Burock S., Meunier F., Lacombe D. How can innovative forms of clinical research contribute to deliver affordable cancer care in an evolving health care environment? *Eur J Cancer* 2013;49:2777–83.

Неоадъювантная таргетная терапия у больных почечно-клеточным раком

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

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

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

Циторедуктивная нефрэктомия у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) в самостоятельном варианте не может рассматриваться как единственный эффективный метод лечения, за редким исключением немногих больных с солитарными метастазами. В настоящее время циторедуктивная нефрэктомия является частью мультимодального подхода, сочетающего в себе хирургическое лечение и системную лекарственную терапию. Целесообразность выполнения циторедуктивной нефрэктомии продемонстрирована во многих ретроспективных и 2 проспективных исследованиях. В связи с отсутствием влияния иммунотерапии на первичную опухоль ее не использовали в качестве предоперационной в эру цитокиновой терапии мПКР. В настоящее время, в эру таргетной терапии, внимание многих исследователей сосредоточилось на роли неоадъювантной таргетной терапии в лечении больных как локализованным и местно-распространенным раком, так и мПКР. К потенциальным преимуществам неоадъювантной терапии при локализованном и местно-распространенном ПКР относят облегчение оперативного вмешательства и увеличение возможности выполнения органосохраняющего лечения за счет снижения стадии первичной опухоли и уменьшения размера опухолей.

К потенциальным преимуществам неоадъювантной таргетной терапии у больных мПКР относят: быстрое начало необходимой системной терапии, выявление пациентов с первично-рефрактерными опухолями и снижение стадии первичной опухоли перед операцией. Согласно данным многочисленных ретроспективных и нескольких проспективных исследований II фазы, неоадъювантная таргетная терапия у больных локализованным и местно-распространенным ПКР возможна и переносима, а хирургическое лечение после неоадъювантной таргетной терапии является безопасным и выполнимым с низкой частотой осложнений. В случае применения неоадъювантной терапии желательны назначение терапии в течение 2–4 мес до оперативного вмешательства. В настоящее время наиболее исследованными и подходящими для неоадъювантной таргетной терапии препаратами являются сорафениб и сунитиниб. Сорафениб представляется более предпочтительным препаратом в связи с более коротким периодом полувыведения и, соответственно, возможностью отмены непосредственно перед проведением оперативного вмешательства. Несомненно, для выработки четких рекомендаций по неоадъювантной терапии необходимо проведение дальнейших более крупных проспективных исследований, направленных на оценку частоты прогрессирования заболевания и выживаемости больных при локализованном и местно-распространенном ПКР высокого риска и больных мПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метастатический почечно-клеточный рак, циторедуктивная нефрэктомия, радикальная нефрэктомия, таргетная терапия, сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб, акситиниб, пазопаниб, неоадъювантная таргетная терапия

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-23-33

Neoadjuvant targeted therapy in patients with renal cell carcinoma

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

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3, Second Botkinsky Pr., Moscow 125284, Russia

Cytoreductive nephrectomy as an independent option in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) cannot be considered as the only effective method, with rare exception, of a few patients with solitary metastases. Cytoreductive nephrectomy is now part of a multimodal approach encompassing surgical treatment and systemic drug therapy. Many retrospective and two prospective studies have demonstrated that it is expedient to perform cytoreductive nephrectomy. Immunotherapy should not be used as preoperatively in the era of cytokine therapy for mRCC due to that fact that it has no impact on primary tumor. In the current targeted therapy era, many investigators have concentrated attention on the role of neoadjuvant targeted therapy for the treatment of patients with both localized and locally advanced mRCC. The potential benefits of neoadjuvant therapy for localized and locally advanced RCC include to make surgery easier and to increase the possibility of organ-sparing treatment, by decreasing the stage of primary tumor and the size of tumors.

The possible potential advantages of neoadjuvant targeted therapy in patients with mRCC include prompt initiation of necessary systemic therapy; identification of patients with primary refractory tumors; and a preoperative reduction in the stage of primary tumor. Numerous retrospective and some prospective phase II studies have shown that neoadjuvant targeted therapy in patients with localized and locally advanced RCC is possible and tolerable and surgical treatment after neoadjuvant targeted therapy is safe and executable with a low incidence of complications. If neoadjuvant therapy is to be performed, it should be done within 2–4 months before surgery. Sorafenib and sunitinib are now most tested and suitable for neoadjuvant targeted therapy. Sorafenib is a more preferred drug due to its shorter half-life and accordingly to the possibility of discontinuing the drug immediately prior to surgery. Unquestionably, elaboration of precise recommendations for neoadjuvant therapy calls for further larger prospective studies estimating progression and survival rates in high-risk patients with localized and locally advanced RCC and in those with mRCC.

Key words: renal cell carcinoma, metastatic renal cell carcinoma, cytoreductive nephrectomy, radical nephrectomy, targeted therapy, sorafenib, sunitinib, bevacizumab, axitinib, pazopanib, neoadjuvant targeted therapy

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 3-е место в мире по заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы после опухолей предстательной железы и мочевого пузыря. В 2012 г. зарегистрировано более 337 000 первичных больных ПКР, и 143 369 пациентов погибли от этого заболевания [1]. В России в 2013 г. зарегистрировано 20 892 новых случаев заболевания ПКР. По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (29,14 %). Однако, несмотря на высокую частоту выявления (56,6 %) локализованного ПКР I–II стадии в России в 2013 г., у 21,5 % больных при первичном обследовании выявили отдаленные метастазы ПКР, а у 20–40 % больных после радикально выполненного хирургического вмешательства в последующем диагностировали прогрессирование заболевания с появлением метастазов. Таким образом, заболеваемость местно-распространенными и метастатическими формами ПКР, смертность от ПКР в мире и в России остаются высокими [1, 2].

По данным литературы, метастатический ПКР (мПКР) выявляют у 30 % первичных больных ПКР, причем у 95 % из них имеет место метастатическое поражение нескольких органов [3]. Метастатический ПКР относится к химиорезистентным опухолям с неблагоприятным прогнозом. До появления таргетных препаратов варианты системной терапии мПКР были ограничены только цитокиновой терапией с применением интерлейкина 2 и интерферона α (ИФН- α). Циторедуктивная нефрэктомия (ЦРНЭ) была частью мультимодального подхода в лечении больных мПКР с наличием неудаленной первичной опухоли и хорошим соматическим статусом [4]. Целесообразность применения ЦРНЭ была доказана результатами 2 рандомизированных исследований с похожим дизайном и критериями включения. В проспективных исследованиях SWOG 8949 [5] и EORTC 30947 [6] больных с соматическим статусом 0–1 рандомизировали в группу ЦРНЭ с последующей иммунотерапией ИФН- α и группу лечения только ИФН- α без хирургического вмешательства. В обоих исследованиях статистически значимое улучшение общей выживаемости (ОВ) было зарегистрировано в группе ЦРНЭ с последующей иммунотерапией ИФН- α . Однако преимущество в ОВ в этих исследованиях не превышало 6 мес по данным объединенного анализа [7].

В обоих исследованиях продемонстрировано, что выполнение ЦРНЭ всем больным не оправдано и целесообразно применение определенных факторов

прогноза выживаемости. Соматический статус больного — один из 5 наиболее важных факторов, использующихся в прогностической шкале MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) [8]. Ориентируются также на другие критерии, включающие время от выявления первичной опухоли до появления метастазов, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, отсутствие метастазов в головном мозге и невысокий риск хирургических осложнений [4, 9].

ЦРНЭ у больных мПКР в самостоятельном варианте не может рассматриваться как единственный эффективный метод лечения, за редким исключением немногих больных с солитарными метастазами. В настоящее время ЦРНЭ является частью мультимодального подхода, сочетающего в себе хирургическое лечение и системную лекарственную терапию.

Целесообразность выполнения ЦРНЭ продемонстрирована во многих ретроспективных исследованиях. В проведенном анализе базы данных Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) за период с 1988 по 2004 г. из 5372 пациентов с первичным мПКР ЦРНЭ выполнили 2447 (44,5 %) больным, причем в группе пациентов, которым не проводили хирургического лечения, выявлено увеличение общей и опухолевоспецифической смертности в 2,5 раза [10]. В ретроспективном исследовании с участием 314 пациентов с мПКР ЦРНЭ выполнили 201 больному, причем медиана ОВ в группе больных, которым провели циторедуктивное вмешательство, составила 19,8 мес по сравнению с 9,4 мес в группе больных, которым ее не выполняли ($p < 0,0001$). Это преимущество в выживаемости наблюдали только у пациентов с соматическим статусом по шкале Карновского > 80 [11]. В небольшом ретроспективном популяционном исследовании из Канады также продемонстрировано подобное улучшение ОВ пациентов, которым выполнили ЦРНЭ до таргетной терапии вне зависимости от прогностических факторов [12]. В недавнем голландском популяционном исследовании также продемонстрировано снижение смертности на 50 % в случае проведения циторедуктивного хирургического лечения до начала системной терапии, причем данное преимущество отмечено во всех прогностических группах. В данных работах показана целесообразность выполнения ЦРНЭ в определенных подгруппах пациентов [13].

По мнению А. Kutikov и соавт., первостепенное значение имеет правильный выбор больного, которому показано выполнение циторедуктивного оперативного вмешательства. По данным авторов, до 31 % пациентов никогда не получают системной терапии после

ЦРНЭ. Среди различных причин, повлиявших на отсутствие последующей системной терапии, — послеоперационная смертность, зарегистрированная в 8 случаях из 141 наблюдений (5,6 % от числа всех больных или 19 % среди не получивших терапию). Риск смерти в послеоперационном периоде коррелирует с количеством метастатических очагов, наличием симптоматики, плохим соматическим статусом, высокой степенью злокачественности и наличием саркоматоидного компонента опухоли ($p = 0,001-0,012$) [14].

Для ЦРНЭ характерна более высокая частота осложнений, чем для нефрэктомии при локализованном ПКР или других заболеваниях. Основными причинами этого являются более высокая стадия заболевания, плохой соматический статус больного и местно-распространенный характер опухолевого процесса. В популяционном исследовании с участием более чем 17 600 больных, которым выполнили нефрэктомию, ЦРНЭ продемонстрировала увеличение риска послеоперационной смертности в 2 раза, риска осложнений в 1,3 раза и риска необходимости переливания крови в 2,4 раза по сравнению с нефрэктомией у больных с локализованным ПКР или другими заболеваниями [15].

Появление группы таргетных лекарственных препаратов значительно улучшило прогноз и продемонстрировало эффективность лекарственного лечения мПКР в рандомизированных исследованиях, сравнивающих исследуемый препарат с цитокиновой терапией или плацебо. В связи с отсутствием влияния иммунотерапии на первичную опухоль, ее не использовали в качестве предоперационной, и неоадьювантный подход в эру цитокиновой терапии мПКР также практически не применялся. В настоящее время, в эру таргетной терапии, внимание многих исследователей сосредоточилось на роли неоадьювантной таргетной терапии (НАТ) в лечении больных мПКР [16–19].

К потенциальным преимуществам НАТ с использованием таргетных препаратов относят: при местнораспространенных опухолях — облегчение оперативного вмешательства за счет снижения стадии первичной опухоли; при больших билатеральных опухолях почек — уменьшение размеров опухолей для увеличения возможности выполнения органосберегающего лечения; у больных с опухолевым тромбозом нижней полой вены — уменьшение протяженности опухолевого тромба для облегчения оперативного вмешательства и снижения частоты возможных осложнений [19].

К возможным потенциальным преимуществам НАТ у больных мПКР относят: быстрое начало необходимой системной терапии, выявление пациентов с первично рефрактерными опухолями и снижение стадии первичной опухоли. Потенциальные недостатки связаны с вероятностью расширения объема циторедуктивного оперативного вмешательства, возможным влиянием отсроченности нефрэктомии в ответ

на системную терапию и возможным прогрессированием заболевания в перерыве между окончанием терапии и выполнением операции.

В основном исследования носят ретроспективный характер и ограничиваются небольшим количеством наблюдений. В последнее время опубликовано немало работ, в которых продемонстрировано уменьшение размеров первичной опухоли (табл. 1). J.L. Silberstein и соавт. недавно опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного исследования с участием 12 пациентов, получивших неоадьювантную ($n = 7$) или паллиативную предоперационную терапию ($n = 5$) сунитинибом за 2 мес до проведения органосохраняющего оперативного вмешательства. Средний диаметр первичной опухоли до и после приема сунитиниба составил 7,1 и 5,6 см соответственно, а среднее уменьшение первичной опухоли — 21,1 %. У 4 (28,5 %) больных зарегистрировали частичный ответ, у остальных 10 из 12 с первичными опухолями отмечена стабилизация на фоне таргетной терапии. Всем 12 пациентам опухоли удалили, выполнив резекцию почки [20].

Группа ученых во главе с N.J. Hellenthal включили в проспективное исследование 20 пациентов, 16 из которых получили неоадьювантную и 4 больных паллиативную предоперационную таргетную терапию сунитинибом. У 17 из 20 пациентов зарегистрировано среднее уменьшение первичной опухоли на 11,8 % (от –27 до +11 %). Восемью пациентам со стадией cT1b впоследствии выполнили лапароскопическую резекцию почки, 12 пациентам со средним размером опухоли почки 8,1 (4,7–11) см — нефрэктомию. Анализ осложнений и сравнение исследуемой группы с контрольной исторической группой ($n = 97$) не выявили увеличения частоты осложнений [21].

A. Вех и соавт. оценили влияние сунитиниба на большие первичные опухоли у больных мПКР, которые исследователи классифицировали как неоперабельные. У всех 10 пациентов выполнение хирургического лечения было ограничено из-за инвазии в прилегающие органы, в том числе и печень. Больным проводили таргетную терапию сунитинибом в стандартной дозе 50 мг/сут в режиме 4/2 нед. Среднее уменьшение первичной опухоли составило 10 % (от –20 до +11 %). Частичной ремиссии в отношении первичной опухоли не продемонстрировано. Медиана уменьшения размера нерезектабельных опухолевых очагов составила 11 % (–20 до +46 %), в то время как метастатические очаги лучше отвечали на терапию сунитинибом, среднее уменьшение размеров метастатических очагов составило 22 % (от –100 до +50 %), и у 3 из этих пациентов зарегистрировали частичную ремиссию по критериям RECIST. Авторы отметили интересный факт: ответ первичной опухоли на таргетную терапию и ответ метастатических очагов могут

Таблица 1. Неоадьювантная таргетная терапия у больных ПКР [20–24, 35–43]

Авторы	n	Препарат	M0, %	Медиана уменьшения диаметра, %	Частота объективного ответа	Осложнения, n (%)
Jonasch, 2009	50	Бевацизумаб (n = 27) и бевацизумаб + эрлотиниб (n = 23)	0	52 % – уменьшение опухоли, 23 % – уменьшение ≥ 10 %	0	нет
Cowey, 2010	30	Сорафениб, 1–2 курса	56	9,6	7	нет
Silberstein, 2010	12	Сунитиниб, 2 курса	58	21,1 (ср.)	28	3 (25) – мочевого свищ после резекции почки
Hellenthal, 2010	20	Сунитиниб, 2 курса	80	11,8 (ср.)	5	нет
Bex, 2009	10	Сунитиниб, 1–8 курсов	0	10 (ср.)	0	–
Abel, 2011	75	Сунитиниб	0	10,2	0	–
	25	Бевацизумаб	0	0,1	0	–
	16	Сорафениб	0	6,0	0	–
	16	Темсиrolimus	0	4,0	0	–
Powles, 2011	52	Сунитиниб, 2–3 курса	0	12	6	16 % – раневая инфекция
Harshman, 2011	11	Сунитиниб, 17 (3–48) нед	18	18	14	паранефральный и внутрипочечный фиброз
Powles, 2013	102	Пазопаниб	0	14	14	5 % больных – медленное заживление п/о раны
Karam, 2014	24	Акситиниб	100	28,3	45,8	2 (8,3 %) – III степени тяжести, 13 (54,2 %) – II степени тяжести
Rini, 2015	25	Сунитиниб	100	26	32	5 (20 %) – мочевого свищ после резекции почки
Lane, 2015	72	Сунитиниб	100	32	19	5 (7 %)

значительно отличаться у одного и того же пациента. В исследовании А. Вех и соавт. только у 3 (30 %) из 10 больных стало возможным выполнить циторедуктивное вмешательство после предоперационной таргетной терапии. Значительное уменьшение размеров первичной опухоли регистрировали после 2–4 мес таргетной терапии. Авторы пришли к выводу: рекомендовать таргетную терапию в целях уменьшения первичной опухоли имеет смысл только у отдельных пациентов, преимущественно с абсолютно нерезектабельной опухолью [22].

В проспективном исследовании II фазы Т. Powles и соавт. оценили эффективность терапии сунитинибом в качестве предоперационной таргетной терапии у больных мПКР. Авторы проводили 2 параллельных исследования с идентичными критериями включения, дизайном и целями. Основными отличиями были количество курсов сунитиниба (2 курса в исследовании А (n = 19) против 3 курсов в исследовании В (n = 33)) и интервал времени от окончания терапии сунитинибом

до выполнения нефрэктомии (1 сут в исследовании А против 14 сут в исследовании В). В общей сложности в исследование включили 52 больных светлоклеточным мПКР со средним диаметром опухоли почки 9,45 см. В исследовании преобладали больные с промежуточным риском (n = 35; 66 %) по шкале MSKCC, а также с неблагоприятным риском (n = 17; 33 %). Медиана уменьшения опухоли в обоих исследованиях составила 12 % (8–35 %). Эффективность, токсичность и периоперационная смертность не коррелировали с количеством предоперационных курсов сунитиниба и интервалом времени от окончания терапии до выполнения хирургического лечения. В исследовании также продемонстрирована большая эффективность в отношении метастатических очагов, чем в отношении первичной опухоли у одного и того же больного. Частичную ремиссию в отношении метастатических очагов зарегистрировали у 27 % больных, а в отношении первичной опухоли только у 6 % больных. В итоге 37 (70 %) пациентам из 52 выполнили нефрэктомию

после предоперационной таргетной терапии сунитинибом. Хирургические осложнения выявлены у 10 (27 %) больных, в том числе 1 (3 %) смертельный исход. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 8 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 6–15 мес). В заключение авторы отметили, что применение сунитиниба перед нефрэктомией у больных мПКР безопасно и эффективно, однако для доказательства преимуществ неoadъювантного подхода необходимо проведение крупных рандомизированных исследований [23].

Хотя проведение хирургического лечения после НАТ выполнимо, эффективно, безопасно и характеризуется низкой частотой осложнений, тем не менее развитие серьезных побочных эффектов возможно при наличии скомпрометированных тканей и травме сосудов. Многие исследователи проводили анализ частоты и структуры осложнений.

V. Margulis и соавт. зарегистрировали осложнения у 32,4 % больных, которым выполнили ЦРНЭ после таргетной терапии препаратами бевацизумаб ($n = 17$), сорафениб ($n = 12$) и сунитиниб ($n = 15$) [24]. Похожие результаты получили B.F. Chapin и соавт., которые оценили безопасность предоперационной таргетной терапии мПКР и пришли к выводу о том, что пациенты, которым выполнили оперативное вмешательство после предоперационной таргетной терапии ($n = 70$), имели повышенный риск плохого заживления послеоперационной раны (отношение рисков (ОР) 4,14; 95 % ДИ 1,6–10,6; $p < 0,001$) и других осложнений ($p = 0,013$) [25]. Тем не менее в целом хирургические осложнения и риск тяжелых осложнений (Clavien ≥ 3) были не больше после предоперационной таргетной терапии в сравнении с предшествующей циторедуктивной операцией ($n = 103$) [25].

T. Powles и соавт. не сообщали о столь высокой частоте осложнений, хотя они также наблюдали ухудшение заживления послеоперационных ран у 16 % больных. Кроме того, авторы отметили технические сложности, возникавшие на фоне сунитиниб-индуцированного паранефрального склероза, причем интервал времени от окончания терапии сунитинибом до выполнения нефрэктомии (1 сут против 14 сут) не оказывал влияния на частоту осложнений. У половины пациентов в удаленном после нефрэктомии препарате определяли участки «жизнеспособной» опухолевой ткани. Только у 49 % больных визуализировали более чем на 50 % некротически измененную опухолевую ткань, что указывает на ограниченную эффективность таргетных препаратов в отношении первичной опухоли [23].

Авторы во главе с C.G. Wood также оценили безопасность применения предоперационной таргетной терапии в группе из 44 больных, получивших препараты бевацизумаб, сунитиниб, сорафениб, и сравнили с группой из 58 пациентов, которым сразу выполнили

хирургическое лечение. Исследователи не выявили достоверных различий между исследуемыми группами по типу и продолжительности оперативного вмешательства, объему лимфодиссекции, кровопотери, частоте переливания крови, количеству использованных препаратов крови и продолжительности пребывания в стационаре [26].

Одно из наиболее крупных ретроспективных исследований по НАТ провели E.J. Abel и соавт. (см. табл. 1). В исследование включили 168 пациентов, которые получили НАТ при неудаленной первичной опухоли почки (сунитиниб, $n = 75$; бевацизумаб, $n = 25$; бевацизумаб + эрлотиниб, $n = 26$; сорафениб, $n = 16$; темсиrolimus, $n = 16$; другие препараты, $n = 10$). Медиана времени наблюдения составила 15 мес, медиана диаметра первичной опухоли – 9,6 (6–20) см. Медиана уменьшения первичной опухоли в общей группе составила 7,1 %. В наибольшей подгруппе пациентов, получивших сунитиниб ($n = 75$), медиана уменьшения первичной опухоли составила 10,2 % (от –21,1 до –2,8 %). Во 2-й по численности подгруппе, получавшей бевацизумаб ($n = 25$), значительного уменьшения размеров первичной опухоли не наблюдали (медиана +0,1 %; от –4,2 до +4,6 %). Частичный ответ в соответствии с критериями RECIST зарегистрировали у 6 % больных. Уменьшение первичной опухоли хотя бы на 10 % выявили у 38 % пациентов. Несмотря на проводимое системное лечение, первичная опухоль прогрессировала примерно у 1/4 пациентов [27].

L.C. Harshman и соавт. недавно представили данные ретроспективного исследования, посвященного изучению результатов хирургического лечения и оценке частоты осложнений у 14 пациентов, получивших предоперационную таргетную терапию сорафенибом ($n = 4$) и сунитинибом ($n = 10$). НАТ была проведена 2 больным с местно-распространенным ПКР, 9 больным мПКР перед проведением нефрэктомии и 3 больным мПКР перед метастазэктомией. Медиана диаметра первичной опухоли составила 11 (6,7–24,2) см, медиана продолжительности лечения таргетными препаратами – 4 мес и медиана интервала от окончания приема таргетных препаратов до операции – 2 нед. Уменьшение первичной опухоли зарегистрировали у 6 (54,5 %) из 11 пациентов, получавших таргетную терапию сорафенибом и сунитинибом, причем медиана уменьшения первичной опухоли составила 18 % (17–25 %). У 3 (27,3 %) пациентов диагностировали значительное прогрессирование заболевания: у 1 размер первичной опухоли увеличился на 39 % и еще у 1 – более 55 %. Авторы не выявили различий между терапией сунитинибом и сорафенибом, при этом отметили значительный паранефральный и внутривисцеральный фиброз у больных, получивших НАТ, по сравнению с группой контроля. Достоверных различий по частоте осложнений между группой НАТ и группой контроля не выявлено [28].

Редукция протяженности опухолевого тромба — одна из задач неоадьювантного лечения. Авторы во главе с P.I. Karakiewicz впервые описали значительное уменьшение опухолевого тромба в нижней полой вене после НАТ сунитинибом, что облегчило проведение хирургического лечения. В большинстве других работ, описывающих отдельные клинические случаи, продемонстрированы аналогичные результаты (табл. 2). Тем не менее НАТ не всегда успешна у пациентов с опухолевым тромбозом в нижней полой вене [29–35].

В настоящее время доступны данные лишь 1 крупного исследования, проведенного N.G. Cost и соавт., в которое включили 25 пациентов, из которых II уровень опухолевого тромбоза диагностировали у 18 больных, III уровень — у 5 пациентов и IV — у 2 пациентов. Препарат сунитиниб применяли у 12 больных, бевацизумаб — у 9, темсирилимус — у 3 и сорафениб — у 1 пациента. Больные в среднем получили от 2 до 3 курсов таргетной терапии. Уровень опухолевого тромбоза не изменился у 21 (84 %) и увеличился у 1 (4 %) пациента (с уровня I до III). У 3 (12 %) пациентов зарегистрировали уменьшение уровня тромбоза (с уровня IV до III, с III до II и со II до 0 уровня). Соответственно, уровень опухолевого тромбоза был неизменным у 7 (28 %) пациентов, увеличился у 7 (28 %) и уменьшился у 11 (44 %). Медиана изменений высоты опухолевого тромбоза составила 0 см. Во всех 3 случаях уменьшения уровня тромбоза больные получали терапию сунитинибом. Размер опухолевого тромба уменьшился у 58 % пациентов, получавших сунитиниб, и у 31 % больных, получавших другие таргетные препараты. Авторы также оценивали изменение размера первичной опухоли и обнаружили увеличение размера у 10 (40 %) пациентов, уменьшение — у 12 (48 %) и отсутствие изменений — у 3 (12 %) больных. В итоге нефрэктомия с тромбэктомией удалось выполнить 9 (36 %) из 25 пациентов. Авторы пришли к выводу, что применяемые в настоящее время таргетные препараты имеют ограниченную циторедуктивную эффективность в отношении опухолевого тромбоза, кроме того, существует высокая вероятность прогрессирования опухолевого процесса на фоне НАТ [35].

До настоящего времени опубликованы результаты нескольких проспективных рандомизированных исследований, посвященных изучению роли НАТ у больных местно-распространенным раком и мПКР с применением различных таргетных препаратов. Первым зарегистрированным в мире таргетным препаратом в лечении мПКР стал сорафениб. Безопасность и эффективность этого лекарственного средства в качестве предоперационной неоадьювантной терапии оценили C.L. Cowey и соавт. в одном из первых проспективных рандомизированных исследований. В исследование включили 30 пациентов, у которых диагностировали как минимум II клиническую стадию ПКР, у 13 (43 %)

Таблица 2. Эффективность таргетной терапии у больных ПКР с опухолевым тромбозом [18, 22, 29–35]

Авторы	Терапия	Эффективность
Karakiewicz, 2008	Сунитиниб, 3 мес (n = 1)	Уровень опухолевого тромбоза VI → II
Di Silverio, 2008	Сорафениб, 6 мес (n = 1)	Уровень II → I, 90 % некротической ткани
Shuch, 2008	Сунитиниб, 6 мес (n = 1)	Уровень II → I, исчезновение легочных и медиастинальных метастазов
Harshman, 2009	Сунитиниб, 4 мес (n = 1)	Уровень II → I
Robert, 2009	Сунитиниб, 6 мес (n = 1)	Уровень II/III → полный некроз опухолевого тромба нижней полой вены, 35 % — уменьшение первичной опухоли
Kondo, 2010	Сорафениб, 2,5 мес (n = 1)	Уровень III → II
Bex, 2010	Сунитиниб, 2 мес (n = 1)	Уровень II → IV
Bex, 2010	Сунитиниб, 3 мес (n = 1)	Уровень 0 → II
Cost, 2011	Сунитиниб (n = 12), Бевацизумаб (n = 9), Темсирилимус (n = 3), Сорафениб (n = 1)	Увеличение уровня тромбоза (II → III), n = 1; стабилизация тромба, n = 21; уменьшение уровня (IV → III, III → II, II → 0), n = 3; медиана уменьшения высоты тромба 0 см (от –8,5 до +5 см)

больных диагностирован мПКР и у 17 пациентов — локализованный ПКР. Медиана возраста больных составила 57 лет (22–84 года). Согласно данным гистологического исследования преобладали светлоклеточные варианты ПКР (n = 21; 70 %), также встречали и папиллярный, и хромофобный ПКР. Все больные получили предоперационную таргетную терапию сорафенибом в стандартных дозах по 400 мг внутрь 2 раза в сутки. Медиана времени приема сорафениба до операции составила 33 дня (8–59 дней). Профиль нежелательных явлений был ожидаемым для сорафениба, чаще всего встречались следующие побочные эффекты разной степени тяжести: слабость, тошнота, диарея, сыпь, стоматит, гипертензия и ладонно-подошвенный синдром. Побочных эффектов сорафениба IV степени тяжести не выявлено. Снижение дозы потребовалось 10 (33 %) из 30 больных. Медиана времени между отменой сорафениба и операцией составила 3 дня (2–14 дней). Медиана изменения диаметра первичной опухоли в ответ на сорафениб составила 9,6 % (от +16 до –40 %). У большинства пациентов (93 %) зарегистрирована стабилизация заболевания по крите-

риям RECIST. Также исследователи изучали и изменение опухоли при лучевых исследованиях. Отсутствие накопления контрастного вещества в центре опухоли свидетельствовало о ее некрозе и представляло собой альтернативный радиологический признак ответа на таргетную терапию. Накопление контрастного препарата опухолью оценивали в подгруппе больных, которым проводили компьютерную томографию с контрастированием до и после терапии сорафенибом. Снижение плотности опухоли зарегистрировали у 15 (88 %) из 17 пациентов. Медиана снижения накопления контраста была равна 13 %. Аналогично уменьшению диаметра опухоли изменения в накоплении контраста были статистически значимыми как в абсолютном, так и в процентном выражении ($p = 0,0007$ и $p = 0,003$ соответственно). Всем больным после неoadъювантной терапии сорафенибом провели хирургическое лечение: 16 (53 %) больным выполнили лапароскопическую радикальную нефрэктомия (РНЭ), 14 (47 %) — открытую резекцию почки. Десяти (33 %) пациентам помимо нефрэктомии выполнили тромбэктомию из нижней полой вены и 5 больным — адреналэктомию. Таких осложнений, как медленное заживление хирургической раны или чрезмерная кровопотеря, авторы не наблюдали. В настоящем исследовании сорафениб хорошо переносился; неожиданных нежелательных явлений не наблюдали, даже несмотря на то что сорафениб отменяли за достаточно короткое время до операции (медиана 3 дня). По мнению исследователей, применение сорафениба в качестве неoadъювантной таргетной терапии возможно и безопасно, однако необходимо проведение дальнейших более крупных проспективных исследований, направленных на оценку частоты прогрессирования и выживаемости больных при локализованном ПКР высокого риска [36].

В большинстве других работ, посвященных исследованию сорафениба в качестве неoadъювантного препарата в лечении больных ПКР, продемонстрированы аналогичные результаты (табл. 3) [24, 30, 36–39].

За последние 3 года также доложены результаты нескольких проспективных исследований по изучению роли предоперационной таргетной терапии с применением препаратов пазопаниб и сунитиниб. Одно из наиболее крупных исследований провели Т. Powles и соавт. В исследование II фазы включили 102 больных, которым перед планируемой паллиативной нефрэктомией проводили предоперационную таргетную терапию препаратом пазопаниб в течение 12–14 нед. В исследовании принимали участие больные промежуточного ($n = 80$) и неблагоприятного прогноза ($n = 22$) по шкале MSKCC. Клиническое преимущество перед операцией достигли у 81 % пациентов. Частичный ответ по критериям RECIST v1.1. в отношении первичной опухоли зарегистрировали у 14 %

больных. Медиана уменьшения размера первичной опухоли составила 14 % (от 33 до 41 %). Ни один из пациентов не стал неоперабельным из-за прогрессирования заболевания. Нефрэктомию выполнили 66 % больных. К основным причинам невыполнения оперативного лечения относили выбор пациента (9 %) и прогрессирование заболевания (16 %). Смертность в послеоперационном периоде зарегистрировали у 2 (3 %) больных. Медленное заживление послеоперационной раны выявили у 5 % больных. Прогрессирование в перерыве между окончанием неoadъювантной терапии и оперативным лечением диагностировали у 26 %. По мнению авторов, предоперационная таргетная терапия пазопанибом позволяет выполнить нефрэктомию без увеличения рисков осложнений и достичь контроля над заболеванием у большинства пациентов [40].

В недавно опубликованном проспективном исследовании II фазы В. I. Rini и соавт. подтвердили целесообразность применения предоперационной таргетной терапии препаратом пазопаниб у больных локализованным ПКР перед выполнением резекции почки в целях оптимального сохранения остающейся почечной паренхимы. В исследование включили 25 больных локализованным ПКР, которым планировали выполнить резекцию почки или РНЭ, с имеющейся почечной недостаточностью, со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² или больных, которым планируется выполнение резекции почки высокой сложности с суммарным баллом по шкале RENAL от 10 до 12 или с опухолями, прилегающими к сосудам ворот почки. Пазопаниб применяли в стандартной дозировке 800 мг 1 раз в день в течение 8–16 нед. Медиана размера опухоли почки составила 7,3 см и медиана суммарного балла по шкале RENAL — 11. Сложная локализация опухоли диагностирована у 80 % больных, а опухоль единственной почки — у 56 % пациентов. Медиана времени получения пазопаниба составила 8 нед. Медиана времени от начала лечения до операции была 10,6 нед. По данным предоперационного обследования суммарный балл по шкале RENAL уменьшился в 71 % случаев и в 92 % зарегистрировано уменьшение объема опухоли. Шести (46,1 %) из 13 больных, которым выполнение резекции на первичном этапе было невозможно, после предоперационной таргетной терапии резекция почки стала возможной. Средний объем паренхимы почки, который может быть сохранен при выполнении резекции почки, увеличился со 107 до 173 см³ ($p = 0,0015$). У 5 пациентов диагностирован мочевиный свищ, закрывшийся при проведении консервативных мер. В заключение авторы отметили, что НАТ пазопанибом приводила к уменьшению размера опухоли почки при локализованном ПКР, что позволило увеличить объем остающейся сохраненной паренхимы почки и позво-

Таблица 3. Неоадьювантная таргетная терапия сорафенибом у больных ПКР [24, 30, 35–37]

Автор	n	Возраст, лет	Время до нефрэктомии, дни	Задержка нефрэктомии	Интраоперационные осложнения	Послеоперационные осложнения	Задержка адьювантной терапии	Уменьшение опухоли, %, (мин. – макс.)
Amin, 2008	6	57	2–36	Нет	Нет	Нет	—	7 (1–54)
Margulis, 2009	102	58	6–98	Нет	Нет разницы	Нет разницы	—	—
Thomas, 2009	3	—	—	Нет	Нет	Нет	—	20 (20–24)
Cowey, 2010	30	57	2–14	Нет	Да	Незаживление раны (n = 1)	4–6 нед (n = 19)	9 (+16–40)
Kondo, 2010	7	65	3–73	Да	Нет	Раневая инфекция (n = 4)	5–34 дней (n = 5)	23 (+40–67)

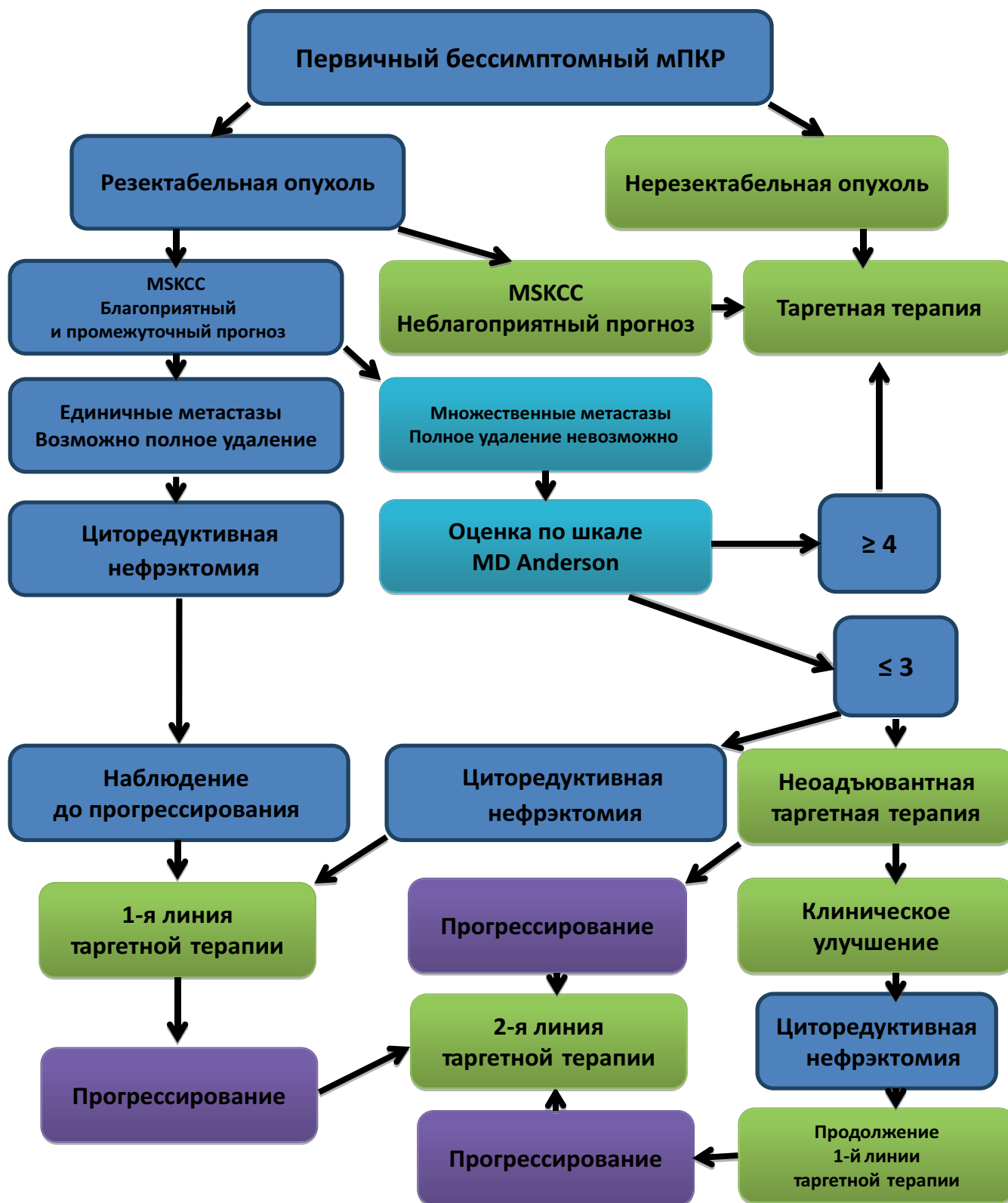
лило выполнить резекцию почки у избранной подгруппы пациентов, которым ранее планировали РНЭ [41, 42].

Схожие результаты получили J.A. Karam и соавт. в проспективном исследовании II фазы по изучению безопасности и эффективности препарата акситиниб в уменьшении размеров опухоли почки у больных с метастатическим ПКР перед резекцией почки. В исследовании участвовало 24 пациента с клинической стадией T2–T3bN0M0. Больные получали препарат акситиниб в стандартной дозе в течение 12 нед до операции. Двадцать три пациента получали предоперационную таргетную терапию акситинибом в течение запланированных 12 нед, и в последующем им выполнили хирургическое лечение без задержек. Одному пациенту досрочно, из-за нежелательных явлений, прекратили терапию акситинибом и выполнили оперативное лечение ранее запланированного срока. Медиана уменьшения размера первичной опухоли почки составила 28,3 % (5,3–42,9 %). У 11 пациентов (45,8 %) зарегистрировали частичный ответ по критериям RECIST, и у 13 пациентов выявили стабилизацию заболевания, прогрессирования заболевания на фоне приема акситиниба не отмечено. Наиболее частыми побочными эффектами были артериальная гипертензия, утомляемость, стоматит, гипотиреоз и ладонно-подошвенный синдром. Интраоперационно никаких осложнений или кровотечения не регистрировали. В послеоперационном периоде у 2 (8,3 %) больных выявили осложнения III степени тяжести и у 13 (54,2 %) больных – II степени тяжести, в то время как осложнений IV или V степени не регистрировали. По мнению авторов, акситиниб продемонстрировал клиническую эффективность и хорошую переносимость в качестве препарата неоадьювантной терапии у больных с местно-распространенным метастатическим ПКР [43].

Еще одно крупное исследование, посвященное оценке целесообразности проведения НАТ препаратом сунитиниб у больных локализованным и местно-

распространенным ПКР, провели авторы во главе с B.R. Lane. В исследование включили 72 пациентов, которые получили сунитиниб в стандартной дозировке перед оперативным вмешательством на почке. Медиана размера опухоли почки составила 7,2 (5,3–8,7) см до приема и 5,3 (4,1–7,5) см после приема сунитиниба ($p < 0,0001$), в результате чего зарегистрировано 32 % снижение размера опухоли (14–46 %). Уменьшение размеров опухоли почки диагностировали в 65 (83 %) случаях, в том числе у 15 (19 %) больных зарегистрировали частичный ответ. Сложность выполнения резекции почки по шкале RENAL снизилась у 59 %, медиана суммы баллов составила 9 (8–10). К факторам прогноза меньшей эффективности в уменьшении опухоли почки относили клинические признаки наличия метастазов в лимфатических узлах ($p < 0,0001$), несветлоклеточные варианты ПКР ($p = 0,0017$) и более высокую степень злокачественности ($p = 0,023$). Оперативное вмешательство выполнили в 68 (87 %) случаях, причем ни одно вмешательство не было отложено вследствие токсичности сунитиниба. Хирургические осложнения $\geq$ III степени тяжести выявили у 5 (7 %) пациентов. Хирургическое лечение выполнили 49 (63 %) больным, в том числе 76 % пациентов без метастазов и 41 % больных с метастазами ПКР ($p = 0,0026$). Резекцию почки выполнили в 100, 86, 65 и 60 % локализованного ПКР со стадией cT1a, cT1b, cT2 и местнораспространенного ПКР стадии cT3 соответственно. Таким образом, применение сунитиниба в качестве неоадьювантного таргетного препарата способствует уменьшению размеров первичной опухоли почки, что позволяет выполнить резекцию почки большинству больных с приемлемой частотой осложнений и сохранением функции почек. В заключение авторы отметили необходимость проведения рандомизированных исследований для окончательной оценки целесообразности НАТ перед резекцией почки [44].

В связи с отсутствием результатов завершенных крупных рандомизированных исследований по изучению роли НАТ рекомендовать предоперационную



Алгоритм отбора больных для выполнения циторедуктивной нефрэктомии и неоадъювантной терапии

таргетную терапию целесообразно только тщательно отобранным больным ПКР. Основываясь на имеющихся данных исследований, А. Вех и соавт. предло-

жили алгоритм отбора больных — кандидатов для выполнения паллиативной ЦРНЭ и НАТ (см. рисунок). Согласно предложенному алгоритму пациентам

с мПКР с бессимптомными и резектабельными первичными опухолями показано выполнение ЦРНЭ, в случае если они относятся к группам благоприятного и промежуточного прогноза по критериям MSKCC. У больных с резектабельным опухолевым процессом с наличием единичных или олигометастазов циторедуктивное вмешательство является методом выбора. В случае если у больных мПКР полное удаление метастатических очагов невозможно, должен быть дополнительный отбор с использованием шкалы рисков MD Anderson. Больные с наличием ≤ 3 факторов риска являются кандидатами на паллиативную ЦРНЭ и/или НАТ. В ряде рекомендаций перед назначением НАТ советуют выполнять предоперационную биопсию для верификации опухолевого процесса и отбора больных со светлоклеточными вариантами ПКР, поскольку таргетная терапия у пациентов с несветлоклеточными вариантами ПКР характеризуется низкой эффективностью. Таким образом, биопсия помогает выбрать больных, которым может быть показано проведение НАТ и паллиативной ЦРНЭ [4].

Таким образом, НАТ у больных локализованным и местно-распространенным ПКР возможна и переносима, а хирургическое лечение после НАТ безопасно, однако в некоторых случаях осложняется высокой частотой паранефрального и внутрипочечного фиброза. Оптимальная длительность предоперационной таргетной терапии не определена, однако, по данным исследований, расширенного доступа медиана до наилучшего ответа у больных с полным или частичным

ответом составила 80 дней. Значительная отсрочка выполнения нефрэктомии может оказаться неприемлемой. В случае применения неоадьювантной терапии желательно назначение терапии в течение 2–4 мес. В настоящее время наиболее исследованными и подходящими для НАТ препаратами являются сорафениб и сунитиниб. Сорафениб представляется более предпочтительным препаратом, так как его период полувыведения (25–48 ч) короче, чем у сунитиниба (40–60 ч; активный метаболит — 80–110 ч) и бевацизумаба (20 дней, диапазон 11–50 дней). Несомненно, вопрос о выборе оптимального лекарственного препарата будет проясняться по мере накопления опыта предоперационной таргетной терапии. В связи с низкой эффективностью НАТ у больных с наличием опухолевого тромбоза ее применение должно рассматриваться только у избранных больных или у неоперабельных пациентов. Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что у больных мПКР таргетная терапия продемонстрировала большую эффективность в отношении метастатических очагов, чем в отношении первичной опухоли у одного и того же больного. Для выработки четких рекомендаций по неоадьювантной терапии необходимо проведение дальнейших более крупных проспективных исследований, направленных на оценку частоты прогрессирования и выживаемости больных при локализованном ПКР высокого риска и больных мПКР. Возможно, проводимые исследования CARMENA или EORTC SURTIME дадут ответ в отношении этой опции.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Доступно по адресу: <http://globocan.iarc.fr/>
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году: заболеваемость и смертность. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. [Malignant neoplasms in Russia in 2013: morbidity and mortality. Ed. A. D. Caprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. (In Russ.)].
3. Flanigan R.C., Yonover P.M. The role of radical nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 2001;19(2):98–102.
4. Bex A., Powles T. Selecting patients for cytoreductive nephrectomy in advanced renal cell carcinoma: who and when. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2012; 12(6):787–97.
5. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655–9.
6. Mickisch G.H., Garin A., Van Poppel H. et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966–70.
7. Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071–6.
8. Motzer R.J., Bukowski R.M., Figlin R.A. et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;113(7): 1552–8.
9. Wood C.G. Multimodal approaches in the management of locally advanced and metastatic renal cell carcinoma: combining surgery and systemic therapies to improve patient outcome. *Clin Cancer Res* 2001; 13(2 Pt 2):697–702.
10. Zini L., Capitanio U., Perrotte P. et al. Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2009;73(2): 342–6.
11. Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C. et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011;185(1):60–6.
12. Warren M., Venner P.M., North S. et al. A population-based study examining the effect of tyrosine kinase inhibitors on survival in metastatic renal cell carcinoma in Alberta and the role of nephrectomy prior to treatment. *Can Urol Assoc J* 2001;3(4):281–9.
13. Aben K.K., Heskamp S., Janssen-Heijnen M.L. et al. Better survival in patients with metastasised kidney cancer after nephrectomy: a population-based study

- in the Netherlands. *Eur J Cancer* 2011;47(13):2023–32.
14. Kutikov A., Uzzo R.G., Caraway A. et al. Use of systemic therapy and factors affecting survival for patients undergoing cytoreductive nephrectomy. *BJU Int* 2010;106(2):218–23.
15. Abdollah F., Sun M., Thuret R. et al. Mortality and morbidity after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2011;18(10):2988–96.
16. Mizutani Y. Recent advances in molecular targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2009;16:444–2.
17. Sonpavde G., Sternberg C.N. Neoadjuvant systemic therapy for urological malignancies. *BJU Int* 2010;106:6–22.
18. Shuch B., Riggs S.B., LaRochelle J.C. et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int* 2008;102:692–6.
19. Schrader A.J., Steffens S., Schnoeller T.J. et al. Neoadjuvant therapy of renal cell carcinoma: A novel treatment option in the era of targeted therapy? *Int J Urol* 2012;19:903–7.
20. Silberstein J.L., Millard F., Mehrazin R. et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2010;106:1270–6.
21. Hellenthal N.J., Underwood W., Penetrante R. et al. Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;184:859–64.
22. Bex A., van der Veldt A.A., Blank C. et al. Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. *World J Urol* 2009;27:533–9.
23. Powles T., Kayani I., Blank C. et al. The safety and efficacy of sunitinib before planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Ann Oncol* 2011;22:1041–7.
24. Margulis V., Matin S.F., Tannir N. et al. Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180:94–8.
25. Chapin B.F., Delacroix S.E.Jr, Culp S.H. et al. Safety of presurgical targeted therapy in the setting of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:964–71.
26. Wood C.G., Margulis V. Neoadjuvant (presurgical) therapy for renal cell carcinoma: a new treatment paradigm for locally advanced and metastatic disease. *Cancer* 2009;115:2355–60.
27. Abel E.J., Culp S.H., Tannir N.M. et al. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59:10–5.
28. Harshman L.C., Yu R.J., Allen G.I. et al. Surgical outcomes and complications associated with presurgical tyrosine kinase inhibition for advanced renal cell carcinoma (RCC). *Urol Oncol* 2011.
29. Karakiewicz P.I., Suardi N., Jeldres C. et al. Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;53:845–8.
30. Di Silverio F., Sciarra A., Parente U. et al. Neoadjuvant therapy with sorafenib in advanced renal cell carcinoma with vena cava extension submitted to radical nephrectomy. *Urol. Int.* 2008;80:451–3.
31. Kondo T., Hashimoto Y., Kobayashi H. et al. Presurgical targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors for advanced renal cell carcinoma: clinical results and histopathological therapeutic effects. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:1173–9.
32. Harshman L.C., Srinivas S., Kamaya A., Chung B.I. Laparoscopic radical nephrectomy after shrinkage of a caval tumor thrombus with sunitinib. *Nat Rev Urol* 2009;6:338–43.
33. Robert G., Gabbay G., Bram R. et al. Case study of the month. Complete histologic remission after sunitinib neoadjuvant therapy in T3b renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;55:1477–80.
34. Bex A., van der Veldt A.A., Blank C. et al. Progression of a caval vein thrombus in two patients with primary renal cell carcinoma upon pretreatment with sunitinib. *Acta Oncol* 2010;49:520–3.
35. Cost N.G., Delacroix S.E.Jr, Sleeper J.P. et al. The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur Urol* 2011;59:912–8.
36. Cowey C.L., Amin C., Pruthi R.S. et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1502–7.
37. Thomas A.A., Rini B.I., Stephenson A.J. et al. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. *J Urol* 2009;182(3):881–6.
38. Amin C., Wallen E., Pruthi R.S. et al. Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy. *Urology* 2008;72(4):864–8.
39. Jonasch E., Wood C.G., Matin S.F. et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4076–81.
40. Powles T., Sarwar N., Stockdale A. et al. Pazopanib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer: A clinical and biomarker study. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr 4508).
41. Rini B.I., Plimack E.R., Takagi T. et al. A phase II study of pazopanib in patients with localized renal cell carcinoma to optimize preservation of renal parenchyma. *J Urol* 2015 Mar 23. pii: S0022–5347(15)03398–4.
42. Alvarez A.L., Plimack E.R., Dreicer R. et al. A phase II study of pazopanib in patients with localized renal cell carcinoma to enable partial nephrectomy. *J Clin Oncol* 2014;32:5(suppl; abstr 4522).
43. Karam J.A., Devine C.E., Urbauer D.L. et al. Phase II trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2014;32:441.
44. Lane B.R., Derweesh I.H., Kim H.L. et al. Presurgical sunitinib reduces tumor size and may facilitate partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2015;33(3):112. e15–21.

Применение эверолимуса у больных метастатическим раком почки, ранее получавших бевацизумаб: проспективное многоцентровое исследование CRAD001LRU02T*

Илья Тимофеев¹, Антон Снеговой², Сергей Варламов³, Суфия Сафина⁴, Илья Варламов³, Людмила Гурина⁴, Людмила Манзюк²

¹АНО «Бюро по изучению рака почки»; Россия, 109147, Москва, пер. Маяковского, 2;

²ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»; Россия, 1154787, Москва, Каширское шоссе, 23;

³Алтайский краевой онкологический диспансер; Россия, 656049, Барнаул, ул. Никитина, 77;

⁴Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан; Россия, 420029, Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

⁵Приморский краевой онкологический диспансер; Россия, 690105, Владивосток, ул. Русская, 59

Контакты: Илья Тимофеев Tsimafeyeu@gmail.com

Эверолимус — ингибитор мишени рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR), принимаемый внутрь. Препарат рекомендован для назначения больным метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), у которых произошло прогрессирование заболевания на фоне ранее проводимой терапии ингибиторами тирозинкиназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Эффективность эверолимуса у пациентов с прогрессированием заболевания, произошедшим во время терапии бевацизумабом (представляющим собой моноклональное антитело к VEGF), неизвестна. Авторами было проведено многоцентровое проспективное исследование эверолимуса у пациентов с мПКР, после прогрессирования на фоне терапии бевацизумабом с интерфероном (ИФН) α или без последнего. Пациенты со светлоклеточным мПКР, у которых произошло прогрессирование заболевания во время применения бевацизумаба с ИФН или без него, получали эверолимус по 10 мг 1 раз в сутки. Первичной конечной точкой эффективности являлась доля пациентов, у которых отсутствовало прогрессирование заболевания на протяжении 56 дней, при этом использовался 2-этапный дизайн по Simon, обеспечивающий 80 % статистическую мощность и риск α -ошибок в 5 %. Данное исследование зарегистрировано в системе ClinicalTrials.gov под номером NCT02056587. С декабря 2011 по октябрь 2013 г. в общей сложности были набраны 37 пациентов (28 мужчин и 9 женщин). Медиана возраста составила 60,5 года (с разбросом от 41 до 66 лет), у 11 % больных статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group — Восточная кооперативная онкологическая группа) был ≥ 2 , и 38/62 % больных относились к благоприятной/промежуточной прогностической категории по шкале MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). У 5 (14 %) пациентов были подтверждены частичные ответы, а у 26 (70 %) пациентов была отмечена стабилизация заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,5 мес (95 % доверительный интервал 8,8–14,2). Медиана общей выживаемости достигнута не была. Связанных с терапией проявлений токсичности III или IV степени на момент первого анализа не наблюдалось. Наиболее распространенными нежелательными явлениями II степени была утомляемость (19 %) и пневмония (8 %). Эверолимус продемонстрировал благоприятный профиль токсичности и многообещающую противоопухолевую активность в качестве терапии 2-й линии у больных мПКР, ранее получавших бевацизумаб с ИФН или без последнего.

Ключевые слова: эверолимус, бевацизумаб, интерферон, метастатический рак почки, резистентность к анти-VEGF-терапии

Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T*

I. Tsimafeyeu¹, A. Snegovoy², S. Varlamov³, S. Safina⁴, I. Varlamov³, L. Gurina⁴, L. Manzuk²

¹ Kidney Cancer Research Bureau, Bazovskaya ul. 4/1 off. 15, Moscow, Russia, 125635;

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia;

³ Altai Regional Cancer Center, Barnaul, Russia;

⁴ Tatarstan Regional Cancer Center, Kazan, Russia;

⁵ Primorsky Regional Cancer Center, Vladivostok, Russia

Everolimus is an orally administered inhibitor of the mammalian target of rapamycin (mTOR) recommended for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) who progressed on previous vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy. Efficacy of everolimus in patients who progressed on anti-VEGF monoclonal antibody bevacizumab is unknown. We did a multicenter

* Tsimafeyeu I, Snegovoy A, Varlamov S, Safina S, Varlamov I, Gurina L, Manzuk L. Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T. Targeted Oncology, Dec 2014. Published online first DOI: 10.1007/s11523-014-0347-4.

prospective trial of everolimus in patients with mRCC whose disease had progressed on bevacizumab $\pm$ interferon alpha (IFN). Patients with clear-cell mRCC which had progressed on bevacizumab $\pm$ IFN received everolimus 10 mg once daily. The primary end point was the proportion of patients remaining progression-free for 56 days, and a two-stage Simon design was used, with 80 % power and an alpha risk of 5 %. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02056587. From December 2011 to October 2013, a total of 37 patients (28 M, 9 F) were enrolled. Median age was 60.5 years (range 41–66), 11 % had Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) > 2 , and Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) favorable/intermediate risk was 38/62 %. Five (14 %) patients had a confirmed partial response and 26 (70 %) patients had a stable disease. Median progression-free survival was 11.5 months (95 % CI, 8.8–14.2). Median overall survival was not reached. No grade 3 or 4 treatment-related toxicities were observed. The most common grade 2 adverse events were fatigue (19 %) and pneumonitis (8 %). Everolimus demonstrated a favorable toxicity profile and promising anti-tumor activity as a second-line therapy in metastatic renal cell carcinoma (RCC) patients previously treated with bevacizumab $\pm$ IFN.

Key words: everolimus, bevacizumab, interferon, metastatic renal cell carcinoma, resistance to anti-VEGF therapy

Введение

В настоящее время у пациентов с метастатическим раком почки (мПКР), не получавших ранее терапию, продемонстрирована эффективность применения двух ингибиторов тирозинкиназы VEGFR — сунитиниба и pazopaniba, а также моноклонального антитела, блокирующего VEGF, бевацизумаба. Известно, что подобная терапия увеличивает выживаемость без прогрессирования [1–4]. Тем не менее лишь в редких случаях достигаются полные или стойкие ответы, и, как правило, лечение сопровождается развитием резистентности через 8,5–11,1 мес. Последовательная смена таргетных препаратов в настоящее время стала стандартом лечения данного заболевания, при этом отмечается активность ингибитора mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих — mammalian target of rapamycin) при его назначении после прогрессирования, развившегося на фоне таргетной терапии, действующей в отношении VEGFR.

Эверолимус оказался эффективным препаратом в лечении больных мПКР, уже получавших ингибиторы тирозинкиназ VEGFR в качестве 1-й или 2-й линии терапии [5]. При этом остается неизвестной эффективность эверолимуса у пациентов с прогрессированием заболевания, произошедшим на фоне терапии моноклональным антителом к VEGF — бевацизумабом.

В данном проспективном исследовании изучалась эффективность эверолимуса у пациентов, ранее получавших бевацизумаб с интерфероном (ИФН) α или без последнего. В данной работе представлены результаты данного многоцентрового исследования.

Материалы и методы

Критерии включения/исключения. Исследуемая популяция состояла из взрослых пациентов (в возрасте ≥ 18 лет) со светлоклеточным мПКР и прогрессированием заболевания во время или в течение 6 мес после прекращения терапии бевацизумабом с ИФН или без ИФН. К основным критериям включения относили наличие измеряемых очагов заболевания согласно критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in

Solid Tumors — Критерии оценки ответов со стороны солидных опухолей), благоприятный или промежуточный прогноз согласно критериям MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), адекватную функцию почек: клиренс креатинина (измеренный напрямую или рассчитанный по формуле) > 60 мл/мин, абсолютное число гранулоцитов $\geq 1500/\text{мм}^3$, тромбоциты $\geq 100\,000/\text{мм}^3$, уровень билирубина $\leq 1,5$ верхней границы нормы, а также подписанное информированное согласие. Пациенты не могли участвовать в данном исследовании, если ранее они уже получали терапию ингибитором mTOR (темсиrolimusом), при наличии метастазов в центральной нервной системе, по поводу которых не проводилось лечение, а также при наличии неконтролируемых медицинских нарушений (например, нестабильной стенокардии, застойной сердечной недостаточности с симптоматикой, недавно перенесенного инфаркта миокарда или сахарного диабета).

Процедура стадирования включала компьютерную томографию (КТ) грудной и брюшной полости, а также таза. Кроме того, протоколом исследования была также предусмотрена КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. При наличии соответствующей симптоматики выполнялось сканирование костей.

Исследование было одобрено этическими комитетами и экспертными советами организаций каждого из участвующих центров. Спонсором данного исследования выступило Бюро по изучению рака почки (Москва); участвующие центры включали Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (Москва), Алтайский краевой онкологический диспансер (Барнаул), Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан (Казань), Приморский краевой онкологический диспансер (Владивосток). Все пациенты предоставили письменное информированное согласие. Авторы подтверждают, что данное исследование было зарегистрировано.

Лечение. Пациентам проводили непрерывную терапию эверолимусом по 10 мг внутрь 1 раз в сутки.

Цикл определялся как 28 дней терапии; оценки безопасности проводились каждые 14 дней на протяжении первых 3 циклов, далее — каждые 4 нед.

При развитии клинически значимых нежелательных явлений (гематологических или прочих), которые считали ассоциированными с эверолимусом, прерывали прием препарата или снижали дозы по номограмме, описанной в протоколе. В подобных случаях дозу необходимо было снизить до 5 мг 1 раз в сутки. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, возникновения неприемлемой токсичности, смертельного исхода или отмены препарата или необходимости отменить препарат по какой-либо иной причине.

Оценка результатов и биостатистический анализ. Оценке эффективности подлежали все пациенты (составившие популяцию для анализа intention-to-treat (по принципу «назначенного лечения»)). Оценку опухоли (МРТ или КТ) выполняли методом скрининга, с последующим повтором каждые 56 дней на всем протяжении оставшейся части исследования, а также при отмене исследуемого препарата. Кроме того, проводили дополнительное сканирование, если это требовалось для подтверждения ответа (не ранее чем через 4 нед и не позже чем через 6 нед после первоначального наблюдения), или в любое время при возникновении подозрения на прогрессирование заболевания.

У всех пациентов, получавших по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата, за которыми проводили наблюдение, оценивали безопасность препарата. Оценка безопасности предусматривала мониторинг и документацию всех нежелательных явлений, регулярный мониторинг гематологических показателей и результатов биохимического анализа крови (лабораторных оценок), регулярное измерение жизненно важных функций, результаты врачебного осмотра, а также применения всех сопутствующих препаратов и прочих видов терапии. Оценку степеней нежелательных явлений и лабораторных отклонений проводились согласно Общим критериям терминологии нежелательных явлений (CTCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США в версии 3.0.

С учетом ранее проведенных исследований по оценке эффективности эверолимуса при мПКР у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне проведения таргетной терапии, воздействующей на VEGFR [5], за первичную конечную точку принимали долю пациентов, у которых отсутствовало прогрессирование заболевания на протяжении 56 дней; при этом использовали 2-этапный дизайн по Simon, со статистической мощностью 80% и риском α -ошибки 5%. На первом этапе были включены 23 пациента, предполагалось продолжить набор пациентов, если у более чем 13 из них не будет прогрессирования

заболевания. Общее число пациентов, которое предполагалось включить в данное исследование, 37, а гипотеза заключалась в подтверждении отсутствия прогрессирования заболевания у по крайней мере 24 пациентов.

Показатели выживаемости рассчитывали от даты начала терапии до даты прогрессирования заболевания или смерти (для выживаемости без прогрессирования — ВБП) или даты смертельного исхода (для общей выживаемости — ОВ). Кривые выживаемости оценивались по методу Каплана–Майера.

Результаты

С декабря 2011 по октябрь 2013 г. были включены 37 пациентов. Исходные демографические характеристики пациентов, а также характеристики заболевания представлены в табл.1. Пациенты были преимущественно мужского пола, 89% имели функциональный статус 0–1 по ECOG (классификация Восточной совместной онкологической группы — Eastern Cooperative Oncology Group), 51 % ранее получали бевацизумаб в комбинации с ИФН, и 62 % относились к промежуточной прогностической категории. Медиана длительности терапии составила 315 дней (разброс 61–569 дней). К моменту завершения сбора данных, учитываемых в этом анализе, лечение продолжали 17 (45,9 %) пациентов. Основной причиной отмены терапии являлось прогрессирование заболевания.

Таблица 1. Характеристики пациентов

Показатель	Значение
Возраст, лет	60,5 (41–66)
Пол, n (%): мужской женский	28 (76) 9 (24)
Функциональный статус по ECOG, n (%): 0, 1 2, 3	29 (89) 8 (11)
Прогноз по MSKCC, n (%): благоприятный промежуточный	14 (38) 23 (62)
Гистологический тип, n (%): светлоклеточный	37 (100)
Оперативное вмешательство в анамнезе, n (%): нефрэктомия	37 (100)
Системная терапия в анамнезе, n (%): бевацизумаб + ИФН только бевацизумаб	19 (51) 18 (49)

Частота объективных ответов на лечение. После первого этапа исследования у 19 из 23 пациентов были достигнуты либо частичные ответы ($n = 3$), либо стабилизация заболевания ($n = 16$), в связи с чем согласно первоначальному плану набор пациентов был продолжен. После выполнения общего плана по набору 37 пациентов частота контроля заболевания составила 84 % ($n = 31$). Подтвержденные объективные ответы (во всех случаях — частичные) отмечались у 5 (14 %) пациентов. У 26 (70 %) пациентов была достигнута стабилизация заболевания. Медиана времени до ответа составила 100,8 дня.

В качестве примера можно привести пациента, у которого сохранялся частичный ответ на протяжении максимальной длительности терапии — 1,5 года. После этого терапия у данного пациента была отменена, через 2 мес произошел рецидив, и в настоящее время, после возобновления лечения в рамках программы индивидуального предоставления препарата отдельным пациентам, достигнут 2-й частичный ответ.

Выживаемость. Медиана продолжительности наблюдения составила 14 (7–21) мес; за этот период отмечено 20 случаев прогрессирования заболевания. Медиана ВБП составила 11,5 мес (95 % ДИ 8,8–14,2). Кривая ВБП представлена на рис. 1. На момент проведения анализа 29 (78 %) пациентов были живы, и медиана ОВ не была достигнута. Показатель ОВ за 1 год составил 81 %.

Токсичность. Неожиданных проявлений токсичности не отмечено. Наиболее распространенными нежелательными эффектами II степени были утомляемость (19 %) и неинфекционный пневмонит (8 %). Ни у одного из пациентов, получавших лечение, не было отмечено развития инфекций. Из 37 пациентов у 1 больного терапия эверолимусом была отменена по его желанию в связи с рецидивом системной красной волчанки, у другого пациента имела место временная приостановка приема эверолимуса сроком на 14 дней в связи с развитием гипергликемии III степени. Связанных с терапией проявлений токсичности IV степени не отмечалось.

Обсуждение

За 2012 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 525 931 новый случай онкологического заболевания [6]. На долю рака почки приходится приблизительно 4,3 % от общего числа злокачественных новообразований у мужчин и 2,9 % у женщин; наиболее частым гистологическим типом рака почки является светлоклеточный [7]. Распространенность метастатического заболевания на момент постановки диагноза достигает 30 %, и еще у 30 % пациентов развиваются метастазы впоследствии [8]. Согласно практическим рекомендациям ESMO [9] в качестве терапии первой линии при мПКР у пациентов с благоприят-

ным или промежуточным прогнозом можно рекомендовать 1 из 3 возможных вариантов лечения: бевацизумаб (в комбинации с ИФН- α), сунитиниб или pazopanib. Все 3 препарата зарегистрированы на основании улучшения ВБП по сравнению с монотерапией ИФН- α или плацебо. Сорафениб и иммунотерапия представляют собой альтернативные варианты терапии при невозможности безопасного назначения прочих препаратов, либо в индивидуальных клинических ситуациях.

После первой линии таргетной терапии, воздействующей на VEGFR, можно рекомендовать как эверолимус [5], так и акситиниб [10]; доказана активность обоих препаратов по данному показанию. Оба препарата позволяют существенно увеличить ВБП по сравнению с плацебо (эверолимус) или сорафенибом (акситиниб).

Переход с бевацизумаба на акситиниб не позволяет добиться лучшей эффективности в сравнении с сорафенибом (отношение рисков (ОР) ВБП 1,147 (0,573–2,295) [10]; ОР ОВ (для сравнения бевацизумаба с сунитинибом) 0,821 (0,568–1,185) [11]).

Эффективность эверолимуса у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне терапии бевацизумабом неизвестна. Лишь в 1 исследовании, AVATOR, представлены ретроспективные данные по рутинному применению эверолимуса после терапии первой линии бевацизумабом с ИФН или без последнего [12]. В это исследование были включены 42 пациента с благоприятным (28,1 %), промежуточным (56,3 %) и неблагоприятным (15,6 %) прогнозом. В качестве терапии первой линии 69 % пациентов получали бевацизумаб в комбинации с ИФН, а 31 % — только бевацизумаб. Контроль заболевания был достигнут у 59,5 % (общая частота ответов — 9,5%). На протяжении первых 8 мес терапии эверолимусом у 52,3% пациентов не было отмечено прогрессирования заболевания. По мнению авторов иссле-

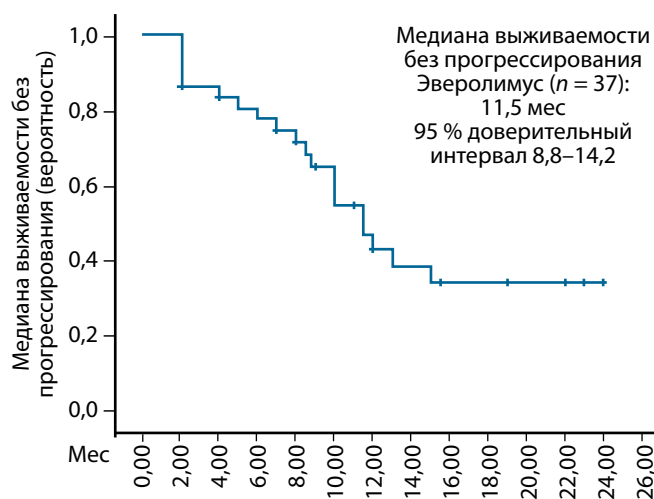


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования

дования, полученные результаты говорят о многообещающей активности и приемлемом профиле безопасности эверолимуса в качестве терапии 2-й линии при мПКР у пациентов, получавших бевацизумаб в качестве терапии первой линии.

Эффективность темсиролимуса у пациентов с прогрессированием заболевания, произошедшим на фоне терапии бевацизумабом, неизвестна. Был проведен метаанализ, в который были объединены данные исследований схожего дизайна по изучению эффективности терапии 2-й линии темсиролимусом при мПКР у пациентов, получавших в качестве первой линии ингибиторы тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб или пазопаниб) [13, 14].

В нашем многоцентровом исследовании CRAD001LRU02T проводилась проспективная оценка эффективности эверолимуса у пациентов с мПКР, ранее получавших бевацизумаб с ИФН или без последнего. Результаты подтверждают значимость mTOR в качестве потенциальной молекулярной мишени терапии при развитии резистентности рака почки к бевацизумабу. Достигнутые результаты (частота достижения контроля заболевания в 84 % при общей частоте ответов 14 % наряду со значениями медианы ВБП 11,5 мес и ОВ за 1 год 81%) говорят об активности эверолимуса после прогрессирования заболевания, произошедшего на фоне терапии бевацизумабом. Несмотря на трудность сравнений между разными исследованиями, значения ВБП, достигнутые при терапии эверолимусом в популяции пациентов с рефрактерностью к бевацизумабу, представляются довольно благо-

приятными и сравнимыми даже с первой линией терапии (эверолимус (7,9 мес) или сунитиниб (10,7 мес)) [15]. Наши данные также говорят о том, что ингибирование mTOR после терапии бевацизумабом позволяет добиться более выраженного клинического эффекта по сравнению с ингибированием mTOR после таргетной терапии, действующей в отношении VEGFR (медиана ВБП 5,4 мес [16], частота ответов 1,8% [17]).

Общая частота ответов нежелательных явлений II степени была низкой. Наиболее распространенным нежелательным явлением II степени была утомляемость. Неинфекционный пневмонит, который потенциально может представлять собой серьезное нежелательное явление, отмечался у 3 (8 %) пациентов, получавших эверолимус. Ингибиторы mTOR обладают иммуносупрессивным эффектом, в связи с чем их применение может потенциально увеличивать вероятность развития инфекций. Тем не менее в данном исследовании инфекций не отмечено ни у одного из участвующих пациентов. В заключение можно отметить, что эверолимус в качестве 2-й линии терапии при мПКР у пациентов, ранее получавших бевацизумаб с ИФН или без последнего, продемонстрировал благоприятный профиль токсичности при многообещающей противоопухолевой активности. Для лучшего описания роли эверолимуса в данной популяции требуется проведение более крупных исследований.

Грант на исследование выделен Novartis Pharma.

Конфликт интересов: авторами не заявлено никаких конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137–43.
4. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103–11.
5. 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* 2009;373(9689):118–27.
6. Goss P.E., Strasser-Weippl K., Lee-Bychkovsky B.L. et al. Challenges to effective cancer control in China, India, and Russia. *Lancet Oncol* 2014;15:489–538.
7. Tsimafeyu I., Wynn N., Gordiyev M., Khasanova A. FGFR2 expression and mutation are rare in papillary renal cell carcinoma [abstract]. In: Proceedings of the 104th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2013 Apr 6–10; Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2013;73(8 Suppl): Abstract nr 4069. doi:10.1158/1538-7445.AM2013-4069.
8. Tsimafeyu I., Zart J.S., Chung B. Cytoablative radiofrequency ablation in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) with small primary tumours treated with sunitinib or interferon- α . *BJU International* 2013;112 (1):32–8.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Thiery-Vuillemin A., Theodore C., Jacobasch L. et al. Efficacy and safety of sequential use of everolimus (EVE) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma

- (mRCC) previously treated with bevacizumab (BEV) with or without interferon (INF) therapy: overall survival (OS) result from the European AVATOR retrospective study. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl; abstr e15607).
13. Signorevitch J.E., Vogelzang N.J., Pal S.K. et al. Comparative effectiveness of second-line targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: synthesis of findings from two multi-practice chart reviews in the United States. *Curr Med Res Opin* 2014;27:1–11.
14. Iacovelli R., Santoni M., Verzoni E. et al. Everolimus and temsirolimus are not the same second-line in metastatic renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis of literature data. *Clin Genitourin Cancer* 2014 Aug 2; pii: S1558-7673(14)00153-0. doi:10.1016/j.clgc.2014.07.006.
15. 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).
16. Calvo E., Escudier B., Motzer R.J. et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 2012;48(3):333–9.
17. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116(18):4256–65.
18. Vious vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 2012;48(3):333–9.
19. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116(18):4256–65.

Анализ «затраты–эффективность» и «влияние на бюджет» лекарственного препарата винфлунина в лечении больных уротелиальным переходно-клеточным раком с резистентностью к режимам на основе платины

А.Ю. Куликов, Ю.В. Рыбченко

Кафедра организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России; Россия, 127018, Москва, ул. Складочная, 1, стр. 17

Контакты: Юлия Витальевна Рыбченко ivr91@mail.ru

В настоящее время винфлунин — единственный препарат 2-й линии химиотерапии, показавший преимущество перед наилучшей поддерживающей терапией в рандомизированном исследовании III фазы, в лечении больных уротелиальным переходо-клеточным раком. В связи с появлением данного препарата стало актуальным проведение фармакоэкономического анализа терапии больных винфлунином в комплексе с наилучшей поддерживающей терапией в сравнении с применением только наилучшей поддерживающей терапии. Анализ «влияние на бюджет» показал, что использование нового препарата требует дополнительных затрат. По итогам анализа «затраты–эффективность» был определен показатель ICER, отражающий стоимость дополнительного года жизни и определивший терапию с использованием винфлунина как «затратно–эффективную».

Ключевые слова: винфлунин, уротелиальный переходо-клеточный рак, химиотерапия, наилучшая поддерживающая терапия, фармакоэкономический анализ, анализ эффективности, сохраненные годы жизни, анализ затрат, анализ «затраты–эффективность», анализ «влияние на бюджет», резистентность к режимам платины

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-40-45

Cost-effectiveness and budget impact analysis of vinflunine used in the treatment of patients with urothelial transitional cell carcinoma resistant to platinum-based regimens

A. Yu. Kulikov, Yu. V. Rybchenko

Department for Organization of Drug Provision and Pharmacoeconomics, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; 1, Skladochnaya St, Build. 17, Moscow 127018, Russia

As of now, vinflunine is the only second-line chemotherapy drug showing an advantage over the best maintenance therapy in a Phase III randomized study treating patients with urothelial transitional cell carcinoma. Due to the advent of this drug, it was relevant to make a pharmacoeconomic analysis comparing therapy with vinflunine in combination with the best maintenance therapy and the latter only. A budget impact analysis showed that the use of the new drug required additional expenditures. The ICER reflecting the cost of one additional year of life and estimating vinflunine therapy as cost-effective was determined by the results of a cost-effectiveness analysis.

Key words: vinflunine, urothelial transitional cell carcinoma, chemotherapy, best maintenance therapy, pharmacoeconomic analysis, efficiency analysis, years of life saved, cost analysis, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, resistance to platinum regimens

Введение

Рак мочевого пузыря является актуальной проблемой современной медицины. На его долю приходится 4,5 % всех случаев онкологических заболеваний. Из них у 20,8–32,6 % пациентов развиваются отдаленные метастазы, из которых у 10–15 % пациентов на момент постановки диагноза они уже обнаруживаются. Таким больным показано в качестве первой линии химиотерапии (ХТ) лечение препаратами платины. У некоторых пациентов лечение данными препара-

тами недостаточно эффективно в связи с развитием резистентности или имеется противопоказание к их применению. Винфлунин — единственный препарат 2-й линии ХТ на сегодняшний день, показавший по результатам клинического исследования свое преимущество в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) при лечении больных с уротелиальным переходо-клеточным раком (УПКР) [1–3]. В связи с этим актуально проведение фармакоэкономической оценки применения винфлунина в сравнении с НПТ.

Цель исследования — определить с точки зрения фармакоэкономического анализа преимущественную схему лечения (винфлуниин + НПТ или только НПТ), используемую для лечения больных с УПКР, резистентных к режимам на основе платины.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

- сбор и анализ клинических данных о сравниваемых терапиях;
- выбор критериев эффективности сравниваемых схем лечения, наиболее удовлетворяющих цели исследования;
- анализ структуры затрат;
- расчет общих затрат при использовании сравниваемых схем лечения;
- проведение анализа «затраты—эффективность», «влияние на бюджет» для сравниваемых терапий на основании полученных результатов анализа эффективности и затрат.

Материалы и методы

Информационный поиск проводился в базах данных ЦНМБ, Medline, PubMed и в сети Интернет по ключевым словам: «фармакоэкономика», «уротелиальный переходно-клеточный рак», «поддерживающая терапия», «винфлуниин», «эффективность», «затраты—эффективность», «добавленные годы жизни», «LYG (life years gained — сохраненные годы жизни)». Для проведения исследования использовали следующие фармакоэкономические методы: анализ эффективности, анализ затрат, анализ «затраты—эффективность», анализ «влияние на бюджет».

Перечень медицинских услуг и лекарственных препаратов, частота их назначения и количество были взяты из стандарта оказания медицинской помощи

больным со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря III–IV стадии. Цены на медицинские услуги учтены согласно тарифам Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2015 г. Цены на лекарственные средства получены из государственного реестра предельных отпускных цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (ЖНВЛП) по состоянию на 1 марта 2015 г. Для лекарственных препаратов, не включенных в список ЖНВЛП, использовали средневзвешенные розничные отпускные цены для региона Москва в рублях (с НДС) по состоянию на 1 марта 2015 г. [4–6].

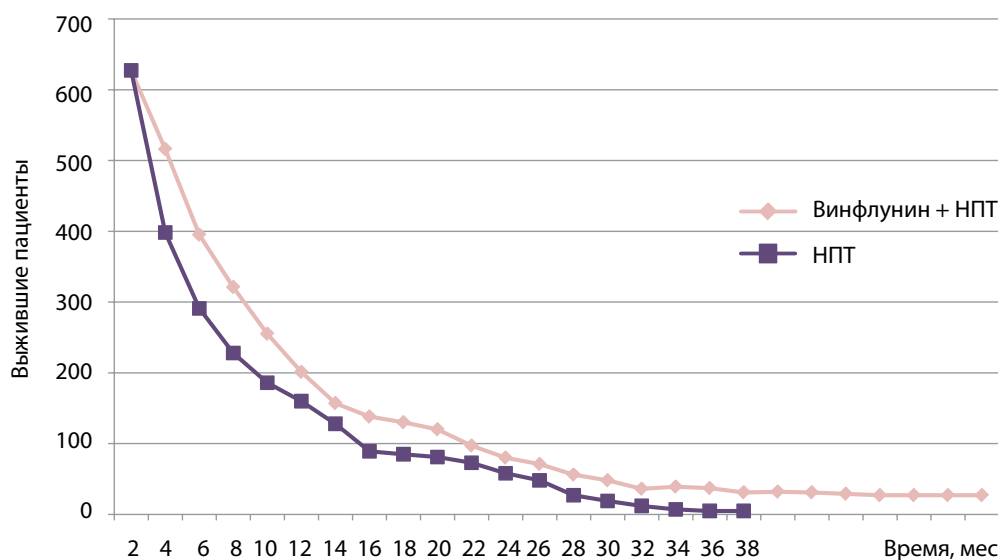
Результаты

На первом этапе фармакоэкономического исследования был проведен анализ эффективности, в ходе которого использовали данные клинического исследования III фазы с участием 370 больных УПКР. В указанном исследовании одним из основных критериев эффективности сравниваемых схем терапии был представлен показатель LYG, определявшийся в качестве конечной точки эффективности и являвшийся наиболее удовлетворяющим критерием эффективности с точки зрения фармакоэкономики [18].

Для определения значения LYG было рассчитано число выживших пациентов через каждые 2 мес в течение 52 мес с учетом популяции больных по России (см. рисунок).

Основываясь на полученных данных, рассчитали среднее число выживших пациентов за год. Результаты показали, что для группы пациентов, принимавших винфлуниин в комплексе с НПТ, LYG составил 0,54, а для пациентов, получавших только НПТ, — 0,24 [7, 8].

На следующем этапе исследования был проведен анализ прямых медицинских затрат, включающих сле-



Число выживших пациентов в течение 52 мес

дующие статьи расходов: ХТ, НПТ, сопутствующая терапия [9].

Для лечения больных УПКР в качестве 2-й линии ХТ при неэффективности препаратов платины согласно рекомендациям использовали монотерапию гемцитабином или винфлунином, единственным препаратом, показавшим свое преимущество перед НПТ в клиническом исследовании III фазы, увеличивавшим медиану беспрогрессивной и общей выживаемости [1, 10, 11]. В связи с этим в первой группе пациенты применяли винфлунин в 100 % случаев в комбинации с НПТ, а во 2-й группе — в 50 % случаев использовали гемцитабин в составе НПТ и в 50 % НПТ без включения гемцитабина.

Было учтено, что 1 пациенту требуется проведение в среднем 3 циклов винфлунина, доза вводимого препарата зависит от площади поверхности тела (ППТ) (в среднем 1,82 м²), состояния здоровья пациента и его возраста (табл. 1) [8, 12].

Таблица 1. Распределение разовой дозы

Показатель	Характеристика		
Возраст, лет	до 75	75–80	от 80
Состояние здоровья	В норме	Почечная недостаточность	Печеночная недостаточность класса А
Разовая доза, мг/м ²	320	280	250
Полная разовая доза, мг	582,4	509,6	455

Для расчета затрат на винфлунин распределение доз было взято из реальной клинической практики. Результаты показали, что в 31,37 % случаев применяли дозу 320 мг/м², в 56,87 % — 280 мг/м² и в 11,76 % — 250 мг/м² [13].

Используя данное распределение, произвели расчет средних затрат на 1 цикл лечения винфлунином, которые составили 132 988 руб., а на курс лечения — 398 963 руб. на 1 пациента.

Гемцитабин, согласно рекомендациям, применяется в течение 21 дня в суточной дозе 1200 мг/м², что соответствует 2 184 мг при средней ППТ и составляет комбинацию 1 флакона по 200 мг и двух — по 1000 мг, средняя стоимость которых 901 и 4 550 руб. (1 флакон) соответственно [1, 10, 11]. Исходя из этого, была рассчитана стоимость суточной дозы гемцитабина — 10 002 руб. и курсовой дозы — 210 042 руб. С учетом принятого условия о применении гемцитабина во 2-й группе в 50 % случаев стоимость курсовой дозы при пересчете составила 105 021 руб.

Далее производился расчет затрат на НПТ, которая также включала купирование побочных эффектов (ПЭ), возникающих у больных УПКР с различной частотой в 2 группах. Сведения о частоте возникновения

ПЭ были взяты из данных клинического исследования и реальной клинической практики. Расчет показал, что стоимость НПТ при использовании винфлунина составила 73 038 руб., а в сравниваемой группе — 12 528 руб. Также было учтено, что в группе сравнения применялась лучевая терапия, затраты на которую составили 21 508 руб. [8, 13, 14].

Таким образом, общие затраты на НПТ на 1 пациента, использовавшего винфлунин, составили 73 038 руб., а в группе сравнения — 34 035 руб.

На следующем этапе анализа были рассчитаны затраты на медицинские услуги, перечень которых, частота назначения и количество были взяты из стандарта оказания медицинской помощи больным при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря III–IV стадии, а цены — из тарифов Федерального фонда обязательного медицинского страхования, по следующей формуле [4, 15]:

$$Cost(S) = Price(S) \times Q(S) \times F(S),$$

где $Cost(S)$ — затраты на медицинскую услугу, руб.;
 $Price(S)$ — стоимость медицинской услуги, руб.;
 $Q(S)$ — среднее количество предоставляемой медицинской услуги;

$F(S)$ — частота предоставления медицинской услуги.

В результате расчета было установлено, что средние затраты на медицинские услуги равны 5 402 руб. как для группы принимавших винфлунин, так и для группы сравнения, это объясняется тем, что любой пациент с УПКР получает перечень услуг, указанный в стандарте оказания медицинской помощи.

Далее был произведен расчет затрат на лекарственные препараты, применяемые у больных УПКР, по формуле:

$$Cost(P) = Price(P) \times Q(P) \times F(P),$$

где $Cost(P)$ — затраты на лекарственный препарат, руб.;

$Price(P)$ — стоимость 1 мг (мл, ЕД) лекарственного препарата, руб.;

$Q(P)$ — курсовая доза лекарственного препарата;

$F(P)$ — частота назначения лекарственного препарата.

Как отмечалось выше, перечень используемых препаратов, их курсовая доза, частота назначения были взяты из стандарта оказания медицинской помощи больным при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря III–IV стадии. Затраты на лекарственные препараты рассчитывались, исходя из цен, взятых из государственного реестра предельных отпускных цен на ЖНВЛП по состоянию на 1 марта 2015 г. [6]. Для лекарственных препаратов, не включенных в список ЖНВЛП, использовались средневзвешенные розничные отпускные цены для г. Москвы в рублях

(с НДС), по состоянию на 1 марта 2015 г. [5]. Затраты на лекарственные препараты на 1 пациента на курс лечения УПКР составили 10 790 руб. для каждой группы пациентов. Равные значения затрат объясняются применением определенного перечня лекарственных препаратов, указанных в стандарте оказания медицинской помощи больным УПКР.

Таким образом, общие затраты, полученные суммированием всех рассчитанных затрат, составили порядка 488 192 руб. для группы пациентов, получавших винфлуинин, и 155 248 руб. — для группы сравнения (табл. 2).

Для сравнительной оценки результатов анализа затрат двух сравниваемых режимов терапии с различной эффективностью вычисляли коэффициент «затраты–эффективность», результаты которого представляли собой соотношение затраты/эффективность, измеряемые в одинаковых единицах. Расчет производили по формуле:

$$CER = Cost/Ef,$$

где CER — соотношение «затраты/эффективность» (необходимые затраты на единицу эффективности);

$Cost$ — общие затраты, руб.;

Ef — эффективность лечения.

Используя полученные ранее данные, по вышеуказанной формуле были рассчитаны коэффициенты «затраты — эффективность» для сравниваемых режимов терапии. В результате установлено, что стоимость сохраненного 1 года жизни пациентов, принимавших винфлуинин в комплексе с НПТ, составила порядка 910 793 руб., а для пациентов, использовавших только НПТ, — 654 309 руб. Следовательно, показатель CER для терапии с применением винфлуинина выше, чем для сравниваемой терапии. При этом лечение с использованием винфлуинина эффективнее, поэтому был проведен инкрементальный анализ, который определяет дополнительные затраты на достижение одной дополнительной единицы эффективности при применении препарата с лучшей эффективностью [16, 17].

С этой целью производили расчет коэффициента прироста эффективности затрат по формуле:

$$ICER = (Cost_1 - Cost_2) / (Ef1 - Ef2),$$

где $ICER$ — инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность»;

$Cost_1$ — общая стоимость 1-го метода лечения, руб.;

$Cost_2$ — общая стоимость 2-го метода лечения, руб.

$Ef1$ и $Ef2$ — эффективность лечения в количественном выражении при использовании 1-го и 2-го методов соответственно.

Таким образом, по итогам расчетов было установлено, что стоимость добавленного года жизни для пациентов, принимавших винфлуинин в комбинации с НПТ, составляет 1 114 504 руб. Для интерпретации результатов был определен порог готовности платить (ПГП), который составляет 3 валовых внутренних продукта, что в денежных единицах соответствует 1 481 749 руб. Отсюда следует, что $ICER$ не превышает ПГП и с точки зрения инкрементального анализа терапия с использованием винфлуинина является затратно-эффективной.

На заключительном этапе фармакоэкономического исследования был проведен анализ «влияние на бюджет», который позволяет определить финансовые последствия для бюджета здравоохранения при замене стандартной терапии на терапию с использованием инновационного лекарственного препарата. При анализе учитываются все виды расходов в течение определенного срока для установления приемлемости/неприемлемости внедрения новой технологии с помощью формулы:

$$BIA = Cost_1 - Cost_2,$$

где BIA — результат анализа «влияние на бюджет», руб.;

$Cost_1$ — суммарный экономический эффект от применения терапии «винфлуинин + НПТ», руб.;

$Cost_2$ — суммарный экономический эффект от применения терапии с использованием только НПТ, руб.

Для расчета анализа «влияние на бюджет» с учетом клинических рекомендаций и экспертного мнения было установлено ориентировочное число больных с функциональным статусом по ECOG 0, 1, которым показана терапия винфлуинином, равное 725 [1, 19].

Таблица 2. Общие затраты на курс лечения 1 пациента

Лечение	Затраты на ХТ, руб.	Затраты на НПТ, руб.	Затраты на сопутствующую терапию, руб.	Общие затраты, руб.
Винфлуинин + НПТ	398 963	73 038	16 192	488 192
НПТ	105 021	34 035	16 192	155 248

Таблица 3. Общие затраты на курс лечения популяции больных УПКР по России

Лечение	Затраты на ХТ, руб.	Затраты на НПТ, руб.	Затраты на сопутствующую терапию, руб.	Общие затраты, руб.
Винфлуниин + НПТ	289 248 014	52 952 283	11 739 101	353 939 398
НПТ	76 140 221	24 675 686	11 739 101	112 555 007

В табл. 3 отражены общие затраты на лечение популяции больных УПКР с применением сравниваемых режимов терапии.

Таким образом, по результатам анализа «влияние на бюджет» для лечения УПКР с использованием винфлунина потребуются дополнительные затраты в размере 332 944 руб. на 1 пациента и 241 384 391 руб. на популяцию больных по России.

Заключение

По итогам проведенного фармакоэкономического анализа терапии больных УПКР, резистентных к препаратам платины, с использованием винфлунина в комбинации с НПТ в сравнении с применением только НПТ было установлено:

1. По результатам анализа эффективности терапия с использованием винфлунина в комбинации с НПТ у больных УПКР, резистентных к режимам на основе

платины, продлевает жизнь, что отражает показатель LYG, равный 0,54 и 0,24 для схемы терапии винфлунина + НПТ и только НПТ соответственно.

2. В результате анализа «затраты-эффективность» при сравнении полученного показателя ICER для схемы терапии винфлунина + НПТ, равного 1 114 504 руб., с ПГП для Российской Федерации было установлено, что уровень стоимости дополнительного года жизни ниже ПГП. Таким образом, терапия с использованием винфлунина в комбинации с НПТ является «затратно-эффективной» для лечения больных УПКР, резистентных к препаратам платины.

3. Результат анализа «влияние на бюджет» показал, что использование винфлунина в комплексе с НПТ требует дополнительных финансовых затрат в размере 332 944 руб. для одного пациента или 241 384 391 руб. для всех пациентов в Российской Федерации за курс лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря. Волкова М. И., Матвеев В. Б., Медведев С. В. и др. Общероссийский союз общественных объединений ассоциации онкологов России. М., 2014. [Clinical practice guidelines for diagnostics and management of patients with bladder cancer. Volkova M. I., Matveev V. B., Medvedev S. V. et al. Russian national union of non-governmental organizations of Russian association of Oncologists. Moscow, 2014. (In Russ.)].
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63(1):11–30.
3. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М., 2010. С. 196–200. [Minimum clinical practice guidelines of European society of medical oncology (ESMO). Moscow, 2010. Pp. 196–200. (In Russ.)].
4. Тарифы Федерального фонда обязательного медицинского страхования 2015 г. [Rates of Federal fund for compulsory health insurance for 2014. (In Russ.)].
5. Электронный ресурс: aptechka.ru. Web-site: aptechka.ru.
6. Электронный ресурс: www.grls.rosminzdrav.ru. Web-site: www.grls.rosminzdrav.ru.
7. Ягудина Р. И., Бабий В. В. Методологические основы анализа эффективности медицинских технологий при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика: теория и практика 2015;3(1):7–11. [Yagudina R. I., Babiy V. V. Methodological basis of analysis of medical technologies efficacy during-pharmacoeconomic studies. Farmako-ekonomika: teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: theory and practice 2015;3(1):7–11. (In Russ.)].
8. Bellmunt J., Fougeray R., Rosenberg J. E. et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. Ann Oncol 2013;24 (6): 1466–72.
9. Куликов А. Ю., Литвиненко М. М. Методологические основы моделирования при проведении фармакоэкономических исследований: разные уровни сложности и разная ценность полученных результатов. Фармакоэкономика: теория и практика 2014;2(2):9–15. [Kulikov A. Yu., Litvinenko M. M. Methodological basis of simulation during pharmacoeconomic studies: different levels of complexity and different value of obtained results. Farmako-ekonomika: teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: theory and practice 2014;2(2):9–15. (In Russ.)].
10. Практические рекомендации RUSSCO, 2014. С. 278–28. [Practical guidelines of RUSSCO, 2014. Pp. 278–28. (In Russ.)].
11. Stenzl A., Cowan N. C., De Santis M. et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. Eur Urol 2011;59(6):1009–18.
12. Bellmunt J., Theodore C., Demkov T. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell

carcinoma of the urothelial tract. Clin Oncol 2009;27:4454–61.

13. Castellano D., Puente J., de Velasco G. et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. BMC Cancer 2014;14:779. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/779>.

14. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 № 660н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря II–III стадии (лучевая терапия)» (Зарегистрировано в Минюсте России 23.01.2013 № 26677). Decree of the Ministry of Health of Russia dated 07.11.2012 № 660н» On approval of standard for specialized medical care at stage II–III bladder malignant neoplasms (radiation therapy)» (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 23.01.2013 № 26677).

15. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1092н «Об утверждении

стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря III–IV стадии (инвазивный и метастатический уротелиальный рак, химиотерапевтическое лечение)» (Зарегистрировано в Минюсте России 20.03.2013 № 27793). Decree of the Ministry of Health of Russia dated 20.12.2012 № 1092н» On approval of standard for specialized medical care at stage III–IV bladder malignant neoplasms (invasive and metastatic urothelial cancer, chemotherapy management)» (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 20.03.2013 № 27793).

16. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Арина Е.Е. Фармакоэкономика в онкологии. М.: Практика, 2011. 424 с. [Yagudina R.I., Kulikov A.Y., Arinina E.E. Pharmacoeconomics in oncology. Moscow: Praktika, 2011. 424 p. (In Russ.)].

17. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа «затраты–эффектив-

ность». Фармакоэкономика: теория и практика 2014;2(2):23–6. [Yagudina R.I., Serpik V.G., Sorokovikov I.V. Methodological basis of cost-effectiveness analysis. Farmakoeconomika: teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: theory and practice 2014;2(2):23–6. (In Russ.)].

18. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Арина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина, 2011. 128 с. [Khabriev R.U., Kulikov A.Y., Arinina E.E. Methodological basis of pharmacoeconomic analysis. Moscow: Meditsina, 2011. 128 p. (In Russ.)].

19. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 235 с. [Status of cancer care for people of Russia in 2013. Edited by A. D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FSBE «P.A. Hertzen Moscow Cancer Research Institute» of the Ministry of Health of Russia, 2014. 235 p. (In Russ.)].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином в режиме двухэтапного сканирования при биохимических рецидивах рака предстательной железы

М.Б. Долгушин¹, А.А. Оджарова¹, А.И. Михайлов¹, С.В. Ширяев², П.Е. Тулин¹, Д.И. Невзоров¹, В.Б. Матвеев³

¹Отделение позитронной эмиссионной томографии,

²отдел радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии,

³урологическое отделение ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»;

Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Азам Игоревич Михайлов azatmihailov@gmail.com

Позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фторхолином, основанная на оценке биораспределения фосфатидилхолина, является эффективным методом диагностики при биохимических рецидивах рака предстательной железы (РПЖ). По результатам нашего исследования, основанном на анализе 71 наблюдения пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ (уровень простатспецифического антигена в сыворотке крови 1,775 (0,0245; 56,0975) нг/мл, чувствительность двухэтапной ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином составила 66,7 %, доверительный интервал (ДИ) 55,3–78,0, при специфичности 80 % (ДИ 44,9–100,0), общая точность метода колебалась от 56,7 до 78,5 %. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином в режиме двухэтапного сканирования при биохимических рецидивах РПЖ.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография, двухэтапное сканирование, рак предстательной железы, ^{18}F -фторхолин, холин, биохимический рецидив, радикальная простатэктомия

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-46-54

Dual-stage ^{18}F -fluorocholine PET/CT scanning for biochemical recurrences of prostate cancer

M.B. Dolgushin¹, A.A. Odzharaova¹, A.I. Mikhailov¹, S.V. Shiryayev², P.E. Tulin¹, D.I. Nevzorov¹, V.B. Matveev³

¹Department of Positron Emission Tomography,

²Department of Radionuclide Diagnosis and Radionuclide Therapy,

³Urology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

PET/CT with ^{18}F -fluorocholine, based on an assessment of phosphatidylcholine biodistribution, is an effective method in the diagnosis of biochemical recurrence of prostate cancer. According to results of our study on 71 patients (PSA level 1,775 (0.0245, 56.0975) ng/mL), the sensitivity of two-stage PET/CT with ^{18}F -fluorocholine was 66.7 % (CI 55.3–78.0 %), and specificity – 80 % (CI 44.9–100.0 %), the overall accuracy of the method ranged from 56.7 to 78.5 %. The results show the feasibility of two-staged PET/CT with ^{18}F -fluorocholine in biochemical recurrence of prostate cancer.

Key words: PET/CT, two-staged, prostate cancer, ^{18}F -fluorocholine, choline, biochemical recurrence, prostatectomy

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее распространенный солидный рак, заболеваемость которым у мужчин опережает рак легких и колоректальный рак. РПЖ занимает 3-е место (6,2 %) в структуре онкологической смертности мужского населения России после рака легкого и желудка [1–4]. РПЖ на ранних стадиях может длительно, до 10–12 лет, протекать бессимптомно. По данным R. Etzioni, 90–97 % пациентов с подтвержденным при биопсии РПЖ, не имели клинических проявлений [5]. От 10 до 20 % пациентов на момент постановки диагноза уже имеют отдаленные метастазы, чаще всего в костях, легких, печени [6, 7].

Диагностика РПЖ кардинально улучшилась с введением в практику анализа уровня простатспецифического антигена (ПСА) в крови. По данным R. Etzioni и соавт., в условиях отсутствия анализа ПСА 75 % пациентам не был бы поставлен диагноз на доклиническом этапе [5]. Данный маркер используется не только для первичной диагностики заболевания, но и для мониторинга лечения и диагностики рецидивов болезни после проведенного радикального лечения (радикальная простатэктомия (РПЭ), лучевая терапия (ЛТ), брахитерапия и т. д.) [8, 9]. Рецидивы после РПЭ и ЛТ наблюдаются у 27–53 % больных [10]. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации

урологов (EAU) биохимическим рецидивом РПЖ считается увеличение уровня ПСА $> 0,20$ нг/мл при 2 последовательных измерениях [8]. Важно помнить, что у пациентов, прошедших радикальные виды лечения по поводу РПЖ, высокую прогностическую ценность имеет время удвоения уровня ПСА [8,11–13]. Быстрое повышение уровня ПСА (короткое время удвоения) может быть свидетельством отдаленных метастазов, в то время как более медленное и позднее увеличение концентрации ПСА с большей вероятностью предполагает развитие местного рецидива [8, 9, 12].

Среди методов визуализации наибольшее распространение в первичной диагностике заболеваний предстательной железы (ПЖ) получило ультразвуковое исследование (УЗИ), выполняемое трансректально (трансабдоминальное исследование уступает ему в диагностической точности). На сегодняшний день около половины опухолей в диаметре > 1 см выявляют с помощью трансректального УЗИ (ТРУЗИ). К сожалению, метод операторозависимый, имеет низкую чувствительность (60–85 %) и специфичность (49–79 %) для субклинических стадий заболевания [14].

В последнее время определенную роль как в ранней диагностике, так и в диагностике рецидивов приобрела магнитная резонансная томография (МРТ). Анализ результатов гистологического материала, полученного после РПЭ, показал как высокую чувствительность мультипараметрической МРТ (включающей T2-взвешенные изображения, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), динамическое контрастное усиление и H1-спектроскопию) при РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) > 7 , так и точность определения местной распространенности (пенетрации капсулы железы, прорастания семенных пузырьков и сосудисто-нервных пучков). При размерах опухолей $< 0,5$ см³ и $> 2,0$ см³ и индексе Глисона < 6 чувствительность, специфичность и точность МРТ-диагностики составили 21–29, 43–54 и 67–75 %, при индексе Глисона 7 – 63, 82–88 и 97 %, индексе Глисона > 8 – 80, 93 и 100 % соответственно [15–19]. МРТ имеет некоторые ограничения в диагностике местных рецидивов после простатэктомии – трудности при интерпретации изменений, связанных с геморрагическими и воспалительными процессами, артефакты от металлических крепок [19–25] (рис. 1.).

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). За последнее десятилетие ПЭТ и гибридные технологии ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ заняли важное место в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных опухолей. При РПЖ растущий интерес вызывают радиофармпрепараты (РФП) на основе холина, меченные ¹¹C или ¹⁸F. Биологической основой для повышенного накопления меченого холина клетками РПЖ является избыточная экспрессия в них холинкиназы даже по сравнению с другими опухолями [25–33].

В онкоурологической практике ¹¹C-холин в качестве РФП впервые был применен относительно недавно, в 1998 г., Т. Нага и соавт. для диагностики РПЖ, и в настоящее время с этой целью его используют чаще всего. Согласно результатам ряда исследований ПЭТ с ¹¹C-холином достаточно точный и чувствительный метод в предоперационном стадировании, рестадировании, диагностике рецидивов, метастазирования РПЖ и потенциально может исключить необходимость применения КТ и/или сканирования костей [32,33].

¹⁸F-фторхолин отличается несколько большей секрецией через мочевыводящие пути, что создает определенные трудности в визуализации ложа ПЖ по сравнению с ¹¹C-холином, однако его большой период полураспада (110 мин против 20 мин) позволяет оценить динамику распределения РФП [31, 34, 35]. Установлено, что увеличение или стабильное накопление ¹⁸F-холина в выявленных патологических очагах (ложе ПЖ, лимфатические узлы – ЛУ) на 2-м этапе соответствует злокачественным изменениям, в то время как уменьшение поглощения РФП связано с доброкачественным процессом (например, гиперплазия) [36–39].

Оптимальный алгоритм исследований при РПЖ и его рецидивах до сих пор обсуждается, так как каждый из методов имеет свои ограничения. Значительные трудности возникают при биохимическом рецидиве у больных после РПЭ, когда стандартные методы визуализации не выявляют каких-либо значимых отклонений даже при использовании всего спектра методик и технологий [7, 8, 11, 14, 22, 40].

Цель исследования – оптимизация двухэтапного протокола ПЭТ/КТ-сканирования с ¹⁸F-холином у больных с биохимическим рецидивом после РПЭ по поводу РПЖ.

Материалы и методы

В исследование было включено 71 наблюдение пациентов, перенесших в разные сроки (не ранее 6 нед до исследования) РПЭ по поводу РПЖ, с биохимическим рецидивом либо с подозрением на рецидив по результатам УЗИ, МРТ, КТ. Из них 31 (43,7 %) пациент подвергался дополнительно гормональной и спасительной лучевой терапии. Возраст пациентов составил от 50 до 80 лет, медиана 64 (51,45; 77,00) года, уровень ПСА в сыворотке крови 1,775 (0,0245; 56,0975), индекс Глисона 7 (5; 9).

Все пациенты соблюдали «бесхолиновую» диету в течение нескольких суток перед исследованием (исключались продукты с повышенным содержанием холина – яйца, икра, говядина, свинина, печень и субпродукты и т. д.) [41].

ПЭТ/КТ проводили в 2 этапа, перед каждым сканированием пациент опорожнял мочевой пузырь.

Первый этап сканирования проводился непосредственно после внутривенного (в/в) введения РФП

и включал ПЭТ/КТ-исследование только области таза — 4 мин/кровать. Второй этап сканирования начинался через 40 мин после первого этапа (т. е. через 50 мин после в/в введения РФП) и включал исследование всего тела в стандартном режиме от основания черепа до середины бедра по 3 мин/кровать.

По способу в/в введения РФП все пациенты условно были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 43 пациента, которым РФП в/в вводили в процедурном кабинете и далее проводили сканирование (время на транспортировку и укладку пациента не превышало 5 мин), во 2-ю — 28 пациентов, в/в введение РФП которым проводили непосредственно «на столе» томографа, с помощью автоматического инжектора «Intego 2010», с одномоментным запуском гентри ПЭТ-сканера.

Исследования «всего тела» на 2-м этапе в обеих группах проводили в стандартном, идентичном режиме.

ПЭТ/КТ-исследования проводили на ПЭТ/КТ-томографе Biograph mCT, КТ — в спиральном режиме 70 mAs, 120 кВт, ПЭТ — на 4-рядном кольце детекторов на основе лютеция (48 блоков на каждый), ширина 1 зоны сканирования (slab-кровать) составляла 21,6 см.

Наработку радионуклида ^{18}F для синтеза РФП проводили на циклотроне IBA Cyclone-18/9. В качестве мишенного вещества использовали обогащенную воду по изотопу ^{18}O (H_2^{18}O). Синтез РФП осуществляли на 2 автоматизированных модулях синтеза IBA SynthERA II, расположенных в защитном шкафу BBS. Процесс синтеза включал 2 основных этапа: на 1-м этапе происходит образование ^{18}F -фторбромметана ($\text{CH}_2^{18}\text{FBr}$) при реакции ^{18}F -фтора и дибромметана (CH_2Br_2). На финальном этапе синтеза образуется сам продукт — ^{18}F -фторметилхолин (N, N-диметил-N- ^{18}F -фторметил-2-гидроксиэтиламмоний) из промежуточного продукта ^{18}F -фторбромметана и диметиламиноэтанола. Очистку продукта проводили поочередной промывкой этанола и водой.

Вводимая активность РФП составляла в среднем 350–400 МБк.

Полуколичественный анализ патологического накопления РФП проводили путем вычисления максимального стандартизированного уровня накопления (максSUV). Значения максSUV определяли на обоих этапах обследования в следующих зонах интереса: очаги в ложе ПЖ, ЛУ таза, забрюшинных ЛУ.

Значения, фиксируемые на 1-м этапе, обозначали как максSUV1, на 2-м этапе как максSUV2. Для анализа динамического изменения уровня накопления РФП вычисляли процентное соотношение значений максSUV1 и максSUV2. Оценка состояния тазовых ЛУ основывалась прежде всего на визуальной оценке соответствия очагового повышения накопления ^{18}F -холина в ЛУ, определяемых при КТ. ЛУ с очаговым повышением накопления ^{18}F -холина считали патоло-

гическими, а ЛУ без накопления РФП признавали доброкачественными без учета размерных критериев. Увеличение или стабильное накопление ^{18}F -холина в выявленных очагах — максSUV2 (ложе ПЖ или регионарные ЛУ) — на 2-м этапе соответствовало злокачественным изменениям, в то время как уменьшение поглощения РФП было расценено как доброкачественный процесс.

На 2-м этапе исследования, кроме изменений в малом тазу, оценивали распространенность заболевания (в первую очередь в забрюшинные ЛУ по ходу аорты и нижней полой вены, кости, легкие).

Методы статистического анализа. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы электронных таблиц (Microsoft Office Excel 2010 с пакетом «Анализ данных»), онлайн калькуляторов (Clinical Decision Making Calculators, 2004 University of Oklahoma Health Sciences Center, [<http://www.fammed.ouhsc.edu/robhamm/cdmcalc.htm>]).

95 % доверительные интервалы (ДИ) использовали как для описания и визуализации изучаемых признаков, так и в качестве критериев значимости. Данные на рисунках и в таблицах представлены как медиана (2,5 перцентиль; 97,5 перцентиль). ДИ для долей строили с использованием биномиального распределения и z-статистики. Для сравнения данных применяли U-критерий Манна–Уитни, критерий Данна. Для выявления принадлежности изучаемых признаков нормальному распределению сравнивали выборочные средние и медианы, выборочные коэффициенты асимметрии и эксцесса с критическими значениями для нормального распределения ($p = 0,05$). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Следуя рекомендациям EAU (2014), у пациентов после РПЭ биохимическим рецидивом РПЖ было принято увеличение уровня ПСА $> 0,20$ нг/мл [8, 28]. Истинно положительным результатом считали обнаружение причины повышения ПСА $> 0,20$ нг/мл; истинно отрицательным результатом — отсутствие опухолевого субстрата при ПСА $< 0,20$ нг/мл. Ложноположительный результат отмечали, если рецидив был выявлен по данным ПЭТ при ПСА $> 0,20$ нг/мл; ложноотрицательный результат — если опухолевой патологии не выявлено при ПСА $> 0,20$ нг/мл.

Результаты

Чувствительность двухэтапной ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином составила 66,7 % (ДИ 55,3–78,0), при специфичности 80 % (ДИ 44,9–100,0). Таким образом, с 95 % достоверностью точность метода будет составлять от 56,7 до 78,5 %. Прогностическая ценность положительного результата, т. е. вероятность наличия рецидива при положительном (патологическом) результате ПЭТ/КТ, составит 93,4–100,0 %. Прогностическая ценность отрицательного результата — вероятность

отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате ПЭТ/КТ — составила 15,4–29,2 %.

В группах пациентов с «ручным» введением РФП и введением с помощью автоматического инжектора как в уровнях накопления ^{18}F -фторхолина в патологических очагах на 1-м этапе (макс SUV1), так и в приросте значений на 2-м этапе (макс SUV2) статистически достоверной разницы не выявлено ($p > 0,05$), т. е. диагностическая точность была одинакова. Тем не менее неоспоримым преимуществом введения РФП с помощью инжектора стало отсутствие «активной» мочи в мочевом пузыре и уретре на 1-м этапе исследования, что облегчало как визуальный, так и полуколичественный анализ ложа удаленной ПЖ. На 2-м этапе такое преимущество уже нивелировалось (рис. 1).

Важный момент с точки зрения радиационной безопасности заключается в том, что применение автоматического инжектора для РФП позволяет снизить лучевую нагрузку на медицинский персонал до 30 % [42].

Повышенное накопление ^{18}F -холина в ложе удаленной ПЖ было выявлено у 19 пациентов (26,7 %) (рис. 2), в ЛУ таза — у 16 (22,5 %) больных, в ЛУ таза и костях — у 7 (9,8 %) мужчин, отдаленные метастазы были выявлены в 20 (28,2 %) наблюдениях, в том числе у 14 (19,7 %) пациентов при отсутствии патологических изменений в малом тазу.

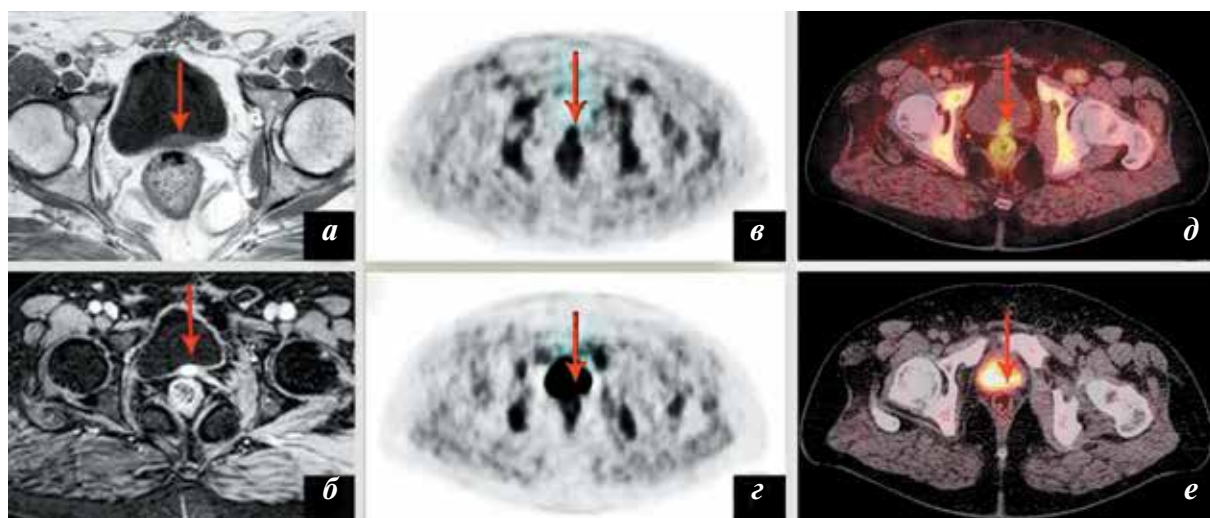


Рис. 1. Рецидив РПЖ в ложе удаленной ПЖ: а, б — на T2-ВИ и T1-ВИ с контрастным усилением в аксиальной проекции определяется местный рецидив с врастанием в стенку мочевого пузыря (стрелки); в, г — ПЭТ-изображения на 1-м и 2-м этапах сканирования в аксиальной проекции, на 1-м этапе визуализируется очаг патологического накопления ^{18}F -холина в ложе ПЖ с врастанием в заднюю стенку мочевого пузыря, на 2-м этапе патологический очаг не дифференцируется на фоне «меченой» мочи (стрелки); д, е — соответствующие ПЭТ/КТ-изображения в аксиальной проекции с определением рецидива (стрелки)

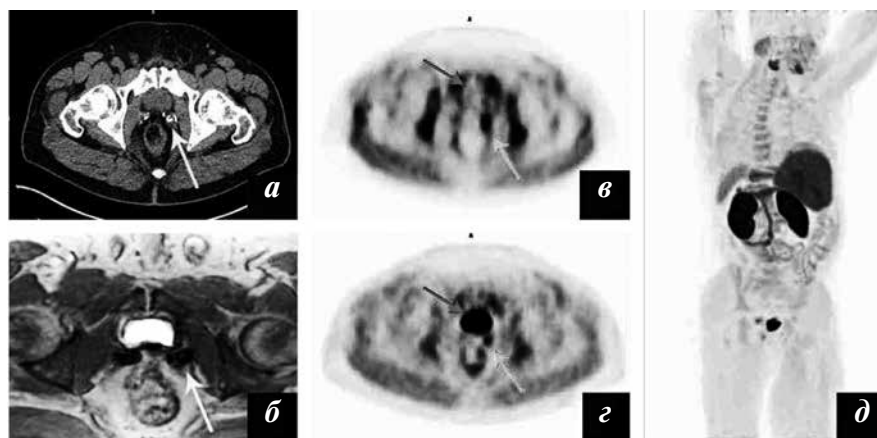


Рис. 2. КТ, МРТ и ПЭТ. Биохимический рецидив РПЖ в ложе удаленной опухоли: а — на КТ в аксиальной проекции в ложе удаленной опухоли отмечаются симметрично расположенные скрепки повышенной плотности (стрелка); б — на МР-томограммах в режиме T1 выявляются гипointенсивные участки, соответствующие артефактам от вышеуказанных скрепок (стрелка); в, г — ПЭТ-изображения 1-го и 2-го этапов сканирования в аксиальной проекции, в зоне скрепок слева отмечается участок повышенного накопления РФП (зеленые стрелки), РФП с мочой в мочевом пузыре на 1-м этапе не визуализируется (красные стрелки); д — ПЭТ в режиме реформата 2-го этапа сканирования — отдаленных метастазов нет

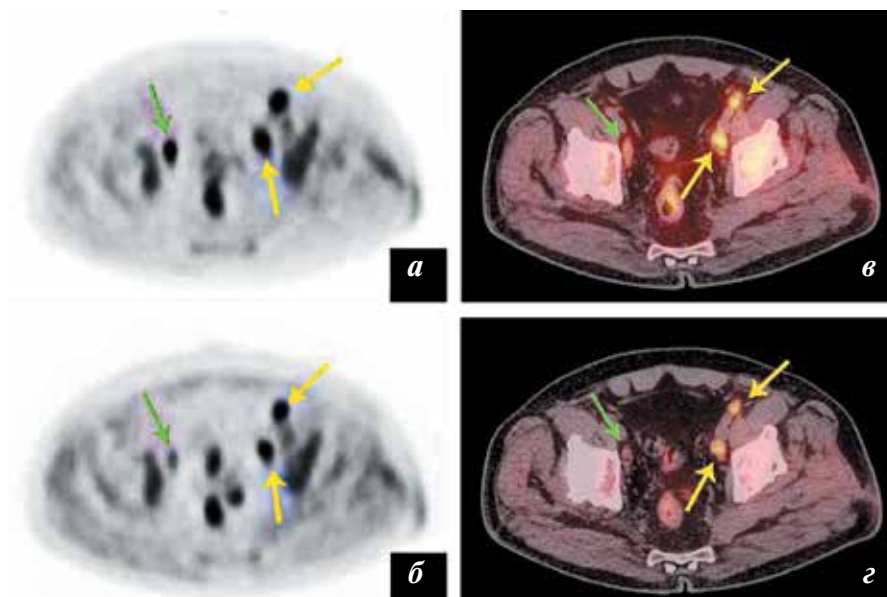


Рис. 3. Биохимический рецидив после РПЭ. ПЭТ (а, б) и ПЭТ/КТ (в, г) изображения в аксиальной проекции. Определяются очаги повышенного накопления РФП в наружных подвздошных ЛУ с обеих сторон: а, в — 1-й этап, в ЛУ справа максSUV1 — 4,27, в ЛУ слева максSUV1 — 3,46; б, г — 2-й этап, в ЛУ справа максSUV2 — 2,57, в ЛУ слева максSUV2 — 5,42. Снижение максSUV на 2-м этапе в ЛУ справа (зеленая стрелка) свидетельствует о гиперпластической природе изменений. Увеличение максSUV в ЛУ слева (желтые стрелки) соответствует метастатическому поражению

Медиана значений максSUV в очагах местного рецидива составила 2,58 (1,11; 10,38) на 1-м этапе и 4,5 (1,58; 10,97), соответственно прирост накопления РФП составил 28,4 (4,5; 60,2) %. МаксSUV1 и максSUV2 в пораженных ЛУ таза — 2,08 (1,22; 17,41) и 3,12 (1,47; 20,81) соответственно, с приростом 17,8 (4,1; 44,5) % (рис. 3). Отдаленные метастазы характеризовались более высокой медианой: максSUV 5,73 (1,96; 18,97) и 5,57 (1,88; 15,33) соответственно.

У всех пациентов отдельно был проведен анализ результатов ПЭТ/КТ-сканирования только на 2-м этапе (всего тела), который определил, что чувствительность метода в целом не изменилась (66,7 %), в то время как специфичность значительно снижается из-за увеличения числа ложноположительных результатов — до 16,7–46,5 %, прежде всего за счет отсутствия возможности дифференцировать гиперплазированные ЛУ таза (рис. 4).

Обсуждение

В онкологической практике 80–90 % ПЭТ выполняется с использованием ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ), и для многих клинических ситуаций точность диагностики достигает 95–100 %. Клетки же РПЖ имеют низкую экспрессию glut-1-транспортеров, что обуславливает слабое накопление ^{18}F -ФДГ в опухоли. Более того, при доброкачественной гиперплазии ПЖ и простатите могут наблюдаться более высокие уровни накопления ^{18}F -ФДГ, чем при РПЖ [4, 5, 9]. Поэтому применение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ может быть оправдано лишь для диагностики отдаленных

метастазов у пациентов с установленной местной распространенностью [22, 34, 36].

Клетки РПЖ обладают повышенной экспрессией холинкиназы — фермента, катализирующего фосфорилирование холина до фосфатидилхолина, важнейшего компонента липидного бислоя клеточных мембран. Соответственно, поглощение холина в опухоли коррелирует со степенью клеточной пролиферации и митотической активности. Холин преимущественно необходим для формирования новых клеточных мембран. Наибольшее распространение при РПЖ получили РФП, основанные на холине, меченные позитронизлучающими радионуклидами углеродом-11 или фтором-18.

На сегодняшний день общепринята методика двухэтапной ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином. Но разработке подобного протокола предшествовало много работ, в которых рассматривали различные модели ПЭТ-исследований, направленные на изучение динамики накопления РФП с проведением целого ряда повторных исследований, вплоть до так называемой 5-ступенчатой модели (см. таблицу) [43].

Уровень накопления ^{18}F -холина со временем снижается в неизменной ткани ПЖ, узлах гиперплазии и семенных пузырьках. S.A. Kwee и соавт. в 2006 г. предложили в качестве возможного объяснение данного процесса дефосфорилированием ^{18}F -холина простатической кислой фосфатазой — ферментом, который является одним из компонентов семенной жидкости и содержание которого в узлах гиперплазии повышено, а в раковых клетках, напротив, снижено [39].

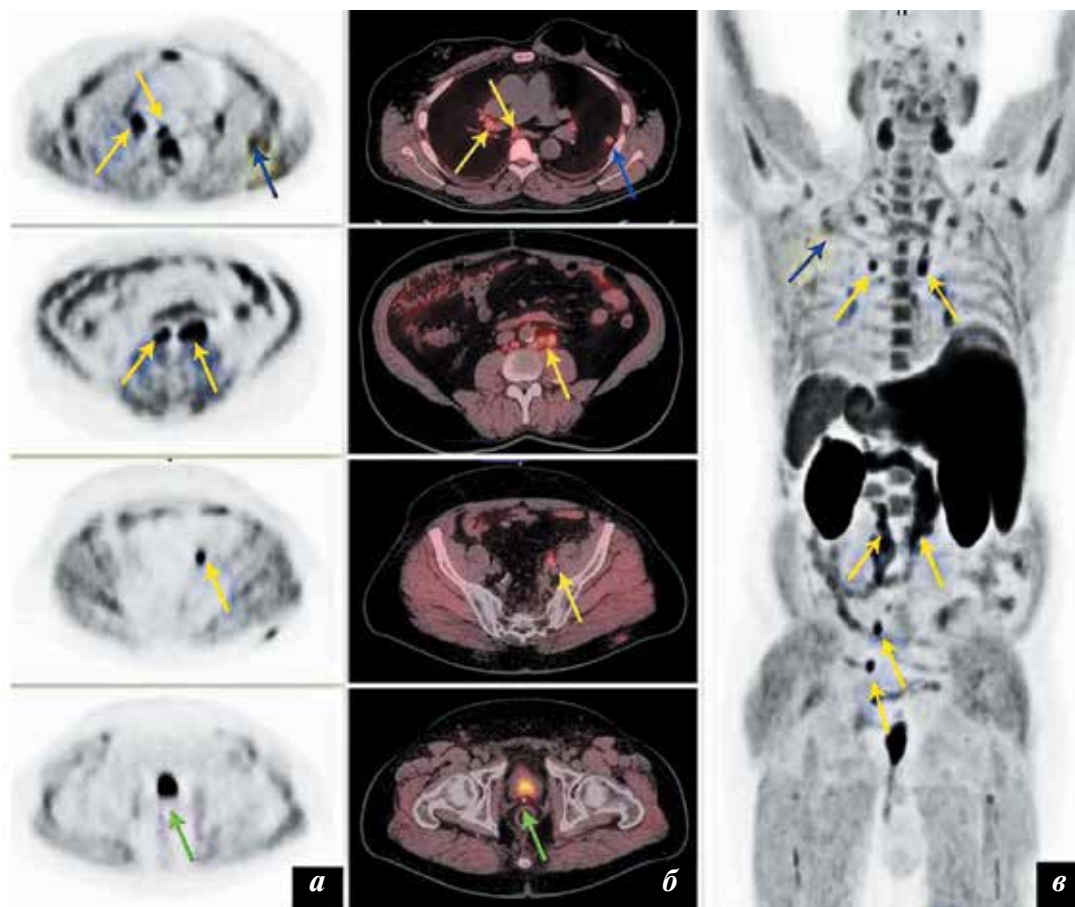


Рис. 4. Биохимический рецидив РПЖ после РПЭ, множественные отдаленные метастазы: а – ПЭТ, б – ПЭТ/КТ, в – ПЭТ-реконструкция всего тела. Определяются множественные очаги патологического накопления ^{18}F -фторхолина в тазовых, забрюшинных и внутригрудных ЛУ (желтые стрелки) и верхней доле левого легкого (синяя стрелка), без признаков поражения в ложе удаленной ПЖ (зеленая стрелка)

Клинические протоколы ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином в режиме двухэтапного исследования с проведением на первом этапе статических исследований (по данным литературы)

Авторы	Год публикации	«Ранние» статические исследования таза*	«Отсроченные» исследования*	Число больных
Kwee et al.	2006	через 7 мин, 7 мин на кровать	через 60 мин, 7 мин /1 кровать (таз)	26 («моно»-ПЭТ)
Cimitan et al.	2006	через 5–15 мин, 2 кровати/по 5 мин	через 65–220 мин, 6–7 кроватей/по 5 мин	100
Vees et al.	2007	через 2 мин, 7 кроватей/по 3 мин	не проводили	11
Igerc et al.	2008	через 3–5 мин, 1 кровать/2 мин	через 30 мин, все тело/по 2 мин	20
Husarik et al.	2008	через 2 мин, 6–7 кроватей/3 мин	не проводили	111
Massaro et al.	2012	немедленно, 1 кровать/10 мин, через 12 мин 1 кровать/4 мин	через 20 мин 3 мин/кровать – все тело, через 55 мин – таз, через 1 ч – таз	30
Soyka et al.	2012	через 3–4 мин, все тело/по 2 мин	через 15–20 мин, пациент оставался на столе аппарата и не мочился	156
Opera-langer et al.	2012	через 2 мин, таз/2 мин	через 30 мин, все тело/по 2 мин	25
Marzola et al.	2013	через 5–10 мин, таз/4 мин	через 60 мин, 6–7 кроватей/по 3 мин	233
Detti et al.	2014	через 1 мин, 2–3 кровати/по 2 мин	через 60 мин, 8–9 кроватей/по 2 мин	129

* Время после введения, время на 1 зону (кровать).

Впервые феномен снижения уровня накопления РФП в неизмененных или гиперплазированных ЛУ — «вымывание» ^{18}F -холина из регионарного ЛУ при отсроченном исследовании — был описан М. Beheshti [36], при этом гистологическое исследование не показало метастатического поражения [36, 37]. В 2013 г. D. Tilki и соавт. на основе анализа 1149 ЛУ подтвердили высокую специфичность (96 %) применения ^{18}F -холина для дифференциации нормальных и пораженных ЛУ при рецидиве РПЖ [38].

При анализе полученных результатов был сделан вывод о том, что оптимальным режимом исследования является двухфазный протокол на основе ранних (3–5 мин) и отсроченных (до 1 ч) «сканов». Данный режим кажется достаточно адекватным для получения хорошего качества изображений при визуализации рецидивов заболевания в ложе ПЖ (для более объективной оценки наличия или отсутствия рецидивов), а также для избежания ложноположительных результатов, связанных с экскрецией с мочой. В то же время при отсроченном сканировании всего тела оценивали и область таза, и возможную отдаленную распространенность (см. таблицу) [43].

Метаанализ оригинальных исследований по применению ПЭТ/КТ с холином при РПЖ в период с 1998 по 2013 г. (47 исследований с общим числом пациентов 3167, из них 2348 с биохимическим рецидивом) показал: общая чувствительность определения метастазов в ЛУ таза составила 62 % (ДИ 51–66), а специфичность — 92 % (ДИ 89–94). Прямое сравнение среди 280 пациентов подтвердило в 2,8 раза (ДИ 1,9–4,1) более эффективное выявление метастазов в кости с помощью ПЭТ/КТ в сравнении с остеосцинтиграфией [44].

Сравнительный анализ данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином и ДВИ МРТ таза и результатов гистологического исследования показал, что чувствительность и специфичность в определении поражения ЛУ таза составили соответственно 56 и 98 % для ПЭТ/КТ и 17 и 99 % для ДВИ. Общая чувствительность и специфичность составили 78 и 94 % для ПЭТ/КТ, и 33 и 91 % для МРТ соответственно [45]. При сравнении результатов расширенной лимфодиссекции у 112 пациентов с РПЖ с данными ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность составили 33, 92, 76 и 65 % соответственно [46]. В работах ряда авторов чувствительность, специфичность и общая точность использования комбинированного аппарата ПЭТ/МРТ с ^{18}F -холином в среднем составили 96,6; 76,5 и 93,3 % соответственно, в то время как МРТ, включая режим сканирования «всего тела» (ДВИ), — 78,4; 94,1 и 81,0 %. Авторы делают вывод о том, что ПЭТ с ^{18}F -холином имеет высокую корреляцию с ДВИ и показывают высокую эффективность в диагностике метастазов в ЛУ

и кости. Преимущество МРТ — детальная анатомическая визуализация, тогда как ПЭТ дает четкое выявление патологических очагов, сочетание этих методов позволяет получить максимально возможную диагностическую информацию [24, 25, 35].

Полученные нами результаты позволяют с уверенностью сказать, что метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином у пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ обладает высокой специфичностью. Проведенный в данной работе анализ показал, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином является высокоинформативным методом, дополняющим полученные данные при МРТ или ТРУЗИ, а в некоторых случаях (проведенная брахитерапия, послеоперационные скрепки) безальтернативным. Основное преимущество ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином перед ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином заключается в возможности двухэтапного исследования, при котором нивелируется искажение сигнала от скопления РФП в мочевом пузыре и повышается специфичность определения пораженных ЛУ.

В России методика двухэтапного сканирования с использованием автоматического инжектора РФП практически не применяется, хотя помимо высокой диагностической ценности, она также в значительной степени позволяет снизить лучевую нагрузку на медицинский персонал.

Достижения в понимании патофизиологии рака и разработка новых РФП для ПЭТ открывают беспрецедентные возможности оценки различных аспектов опухолевого процесса. Перспективными биомаркерами для РФП при РПЖ могут быть жирные кислоты и аминокислоты, например ^{18}F -анти-FAСBC, антигены (простатспецифический мембранный антиген — ^{68}Ga -PSMA, простатспецифический антиген стволовых клеток — PSCA), рецепторы андрогенов (^{18}F -FDHT), маркеры ангиогенеза, гипоксии, синтеза ДНК (^{18}F -FMAU). Некоторые из этих радиоактивных индикаторов находятся на ранних этапах оценки их эффективности, на уровне доклинических исследований, а некоторые уже внедряются в клиническую практику [40, 43, 47–49].

Заключение

ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином может быть использована как для первичной диагностики РПЖ, например в случаях неоднократных отрицательных результатов биопсий или невозможности использования мультипланарной МРТ, так и для выявления опухолевого процесса при биохимических рецидивах после проведения радикальных методов лечения (РПЭ или ЛТ).

Методика двухэтапного ПЭТ/КТ-сканирования с ^{18}F -холином позволяет исключить диагностические ошибки, связанные с повышенной физиологической экскрецией РФП с мочой, в структурах, прилежащих к мочевому пузырю и мочевыводящим путям.

Методика двухэтапного сканирования позволяет не только дифференцировать реактивные изменения от опухолевого поражения структур малого таза, включая ложе ПЖ и ЛУ таза (первый этап), но и определить локализацию метастазов при диссеминации заболевания.

Сегодня в России двухэтапная ПЭТ/КТ с использованием ^{18}F -холина — наиболее перспективная методика радиоизотопной диагностики в алгоритме мони-

торинга РПЖ, особенно у больных с биохимическим рецидивом.

Внедрение новых интегрированных ПЭТ/МРТ-систем с использованием мультипараметрических МРТ-методик (диффузионно-взвешенных исследований, МР-спектроскопии и т. д.), а также новых высокоспецифичных РФП позволит значительно расширить возможности диагностики РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. Т. 21.
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136: E359–86.
4. Budiharto T., Joniau S., Lerut E. et al. Prospective evaluation of ^{11}C -choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol* 2011;60:125–30.
5. Etzioni R., Cha R., Feuer E.J., Davidov O. Asymptomatic incidence and duration of prostate cancer. *Am J Epidemiol* 1998;148(8):775–85.
6. Cimitan M., Bortolus R., Morassut S. et al. ^{18}F fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med* 2006;33(12):1387–98.
7. Hara T., Kosaka N., Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med* 1998;39(6):990–5.
8. Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Update April 2014. European Association of Urology. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.
9. Arlen P.M., Bianco F., Dahut W.L. et al. Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008;179(6):2181–5.
10. Leventis K., Shariat S.F., Slawin K.M. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology* 2001;219(2):432–9.
11. Schmid D.T., John H., Zweifel R. et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology* 2005;235:623–8.
12. Schmid H.P., McNeal J. E., Stamey T.A. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993;71(6):2031–40.
13. Sanz G., Rioja J., Zudaire J. et al. PET and prostate cancer. *World J Urol* 2004;22:351–2.
14. Karam J.A., Mason R.P., Koenen K.S. et al. Molecular imaging in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2003;90:473–83.
15. Turkbey B., Pinto P.A., Mani H. et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection — histopathologic correlation. *Radiology* 2010;255(1):89–99.
16. Turkbey B., Mani H., Shah V. et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 2011;186(5):1818–24.
17. Selnaes K.M., Heerschap A., Jensen L.R. et al. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Invest Radiol* 2012;47(11):624–33.
18. Bratan F., Niaf E., Melodelima C. et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol* 2013;23(7):2019–29.
19. Hoeks C.M., Schouten M.G., Bomers J.G. et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012;62(5):902–9.
20. Puech P., Rouviere O., Renard-Penna R. et al. Prostate Cancer Diagnosis: Multiparametric MR-targeted Biopsy with Cognitive and Transrectal US-MR Fusion Guidance versus Systematic Biopsy—Prospective Multicenter Study. *Radiology* 2013;268(2):461–9.
21. Apolo A.B., Pandit-Taskar N., Morris M.J. Novel tracers and their development for the imaging of metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2008;49:2031–41.
22. Husarik D.B., Miralbell R., Dubs M. et al. Evaluation of ^{18}F -choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:253–63.
23. Effert P.J., Bares R., Handt S. et al. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with ^{18}F -labeled deoxyglucose. *J Urol* 1996;155:994–8.
24. Wetter A., Lipponer C., Nensa F. et al. Evaluation of the PET component of simultaneous ^{18}F choline PET/MRI in prostate cancer: comparison with ^{18}F choline PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):79–88.
25. Wu L.M., Xu J.R., Gu H.Y. et al. Role of magnetic resonance imaging in the detection of local prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy and radical prostatectomy. *Clin Oncol* 2013;25(4):252–64.
26. Джужа Д.А. Позитронная эмиссионная томография в онкоурологии. Лучевая диагностика, лучевая терапия 2013;2(3):67–75.
27. Mease R.C. Radionuclide based imaging of prostate cancer. *Curr Top Med Chem* 2010;10:1600–16.
28. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer — part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59(1):61–71.
29. Emonds K.M., Swinnen J.V., Mortelman S.L., Mottagh F.M. Molecular imaging of prostate cancer. *Methods* 2009;48:193–9.
30. Gutman F., Aflalo-Hazan V., Kerrou K. et al. ^{18}F -Choline PET/CT for initial staging of advanced prostate cancer. *AJR* 2006;187:618–21.
31. Schillaci O., Calabria F., Tavolozza M., Ciccio C. et al. ^{18}F -choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2010;31:39–4.

32. Sutinen E., Nurmi M., Roivainen A. et al. Kinetics of ^{11}C Choline uptake in prostate cancer: a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:317–24.
33. Chiti A. The rising PET: the increasing use of choline PET/CT in prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 2011;38:53–54.
34. Greco C., Cascini O., Tamburini G. et al. Is there a role for positron emission tomography imaging in the early evaluation of prostate cancer relapse? *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2008;11:121–8.
35. Piccardo A., Paparo F., Picazzo R. et al. Value of Fused ^{18}F -Choline-PET/MRI to Evaluate Prostate Cancer Relapse in Patients Showing Biochemical Recurrence after EBRT: Preliminary Results. *BioMed Research International* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022120/>.
36. Beheshti M., Langsteger W., Fogelman I. Prostate cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Semin Nucl Med* 2009;39(6):396–407.
37. Beheshti M., Imamovic L., Broiger G. et al. ^{18}F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 2010;254:925–33.
38. Tilki D., Reich O., Graser A. et al. ^{18}F -Fluoroethylcholine PET/CT identifies lymph node metastasis in patients with prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy but underestimates its extent. *Eur Urol* 2013;63:792–6.
39. Kwee S.A., Wei H., Sesterhenn I. et al. Localization of primary prostate cancer with dual-phase ^{18}F -fluorocholine PET. *J Nucl Med* 2006; 47(2): 262–9.
40. O'Brien M.F., Cronin A.M., Fearn P.A. et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3591–7.
41. Zeisel S.H. Dietary choline: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Ann Rev Nutr* 1981;1:95–121.
42. Carolan P., Hunt C., McConnell D. et al. Radiation exposure reduction to PET technologists with the use of an automated dosage infusion system. *J Nucl Med* 2012;53:2185.
43. Massaro A., Ferretti A., Secchiero C. et al. Optimising ^{18}F -choline PET/CT acquisition protocol in prostate cancer patients. *North Am J Med Sci* 2012;4(9):416.
44. Von Eyben F.E., Kairemo K. Meta-analysis of ^{11}C -choline and ^{18}F -choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014;35(3):221–30.
45. Pinaquy J.B., Clermont–Galleran D., Pasticier G. et al. Comparative effectiveness of ^{18}F -fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. *Prostate* 2015;75(3):323–31.
46. Kjölhede H., Ahlgren G., Almquist H. et al. ^{18}F -fluorocholine PET/CT compared with extended pelvic lymph node dissection in high-risk prostate cancer. *World J Urol* 2014;32(4):965–70.
47. Agarwal N., Sonpavde G., Sternberg C.N. Novel molecular targets for the therapy of castrationresistant prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:950–60.
48. Holland-Letz T., Giesel F.L., Kratochwil C., Haufe S. PET imaging with a ^{68}Ga gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: Biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:486–95.
49. Hong H., Zhang Y., Sun J., Cai W. Positron emission tomography imaging of prostate cancer. *Amino Acids* 2010;39:11–27.

Оценка степени местной распространенности рака предстательной железы по данным магнитно-резонансной томографии и клинических прогностических факторов

А.Т. Казымов, И.Г. Исаев, А.М. Али-заде, Ф.А. Гулиев, Т.Н. Мусаев, А.Р. Алиев

Национальный центр онкологии; Азербайджанская Республика, AZ1011, Баку, ул. Зардаби Гасанбека, 79

Контакты: Теймур Низамович Мусаев Dr.teymur@box.az

Оценка степени местной распространенности опухоли является основной задачей в диагностике рака предстательной железы (РПЖ). Ценность данного критерия заключается в том, что клиническая стадия играет ключевую роль в выборе тактики лечения. Завышение клинической стадии приводит к отказу специалистов от радикального лечения, а занижение — к рецидиву болезни. В нашем исследовании определены критерии диагностической эффективности магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 150 больных РПЖ, которым была выполнена радикальная простатэктомия. Полученные результаты: диагностическая чувствительность метода в определении выхода рака за пределы органа составила 76,8 %, диагностическая специфичность — 80,2 %, точность — 78,7 %. Положительное предсказательное значение выявления экстраорганного распространения опухоли было равно 76,8 %, отрицательное предсказательное значение — 80,2 %. Разработана прогностическая классификация риска наличия местно-распространенного РПЖ на основании выявленных независимых клинических и МРТ-признаков.

Ключевые слова: рак предстательной железы, магнитно-резонансная томография, радикальная простатэктомия, семенные пузырьки, трансректальное ультразвуковое исследование, эндоректальная катушка, прогностическая модель, положительное предсказательное значение, отрицательное предсказательное значение, клиническая стадия

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-55-60

Estimation of the extent of local prostate cancer spread according to magnetic resonance imaging findings and clinical prognostic factors

A.T. Kazymov, A.G. Isaev, A.M. Ali-zade, F.A. Guliev, T.N. Musaev, A.R. Aliev

National Cancer Center; 79, Zardabi Gasanbek St., Baku, AZ1011, Azerbaijan Republic

To estimate the extent of local tumor spread is a main goal in the diagnosis of prostate cancer (PC). The value of this criterion is that its clinical stage plays a key role in choosing a treatment policy. Overestimation of the clinical stage of cancer leads to the fact that specialists refuse radical and its underestimation gives rise to its recurrence. Our trial defined criteria for the diagnostic efficiency of magnetic resonance imaging (MRI) in 150 PC patients who had undergone radical prostatectomy. The findings were as follows: the diagnostic sensitivity of the method in determining the spread of the cancer beyond the organ was 76.8 %; its diagnostic specificity and accuracy were 80.2 and 78.7 %, respectively. The positive predictive value in detecting the extra-organ spread of the tumor was equal to 76.8 %; the negative predictive value was 80.2 %. A prognostic classification of a risk for locally advanced PS has been developed using the independent clinical and MRI signs found.

Key words: prostate cancer, magnetic resonance imaging, radical prostatectomy, seminal vesicles, transrectal ultrasonography, endorectal coil, prognostic model, positive predictive value, negative predictive value, clinical stage

Введение

Проблема рака предстательной железы (РПЖ) приобрела на сегодняшний день особую актуальность вследствие неуклонного роста заболеваемости и смертности, а также в связи с трудностями своевременной диагностики. Первоначальное определение степени распространенности злокачественного процесса при РПЖ является основой определения тактики лечения больных. Выявление распространения опухоли за пределы органа — основное условие выбора между ради-

кальной простатэктомией (РПЭ) и нехирургическими методами лечения (дистанционная или сочетанная лучевая терапия и гормональное лечение), поскольку с увеличением степени экстракапсулярного распространения опухоли возрастает риск развития рецидивов после операции [1, 2]. Важно определение опухолевой инвазии семенных пузырьков — существенного фактора, значительно ухудшающего прогноз ввиду высокого риска развития местного рецидива или отдаленных метастазов [3, 4].

Наиболее часто применяемые диагностические методы, такие как определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в крови, трансректальное ультразвуковое исследование и клиническая оценка по данным пальцевого ректального исследования (ПРИ), дают большой процент ложноотрицательных результатов при разграничении локализованного и местнораспространенного РПЖ [5]. Недостаточная точность клинического стадирования привела к использованию других клинических факторов и их комбинаций [6]. Так, риск местного распространения опухолевого процесса может быть определен на основании номограмм с использованием комплекса клинических данных: ПРИ, уровня ПСА в крови, результатов морфологического исследования [7]. Однако указанные номограммы имеют невысокую точность у пациентов с уровнем ПСА 10–20 нг/мл и суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 5–7. Это объясняется тем, что индекс Глисона 5–7 встречается у 80 % больных РПЖ, а повышение уровня ПСА до средних величин (10–20 нг/мл) наблюдается как при локализованном, так и при местнораспространенном раке [8].

В некоторых исследованиях показано, что дополнительное использование результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) вместе с клиническими прогностическими факторами улучшает **диагностическую точность** при проведении оценки местной распространенности опухолевого процесса [9]. Кроме этого, использование данных МРТ несет важную дополнительную информацию при планировании лучевой терапии по радикальной программе. Использование эндоректальной МРТ — все более часто применяемый подход при проведении стадирования злокачественного процесса у пациентов с впервые выявленным РПЖ. Однако применение эндоректальных катушек приводит к смещению анатомических структур в зоне простатической ямки, вследствие чего при проведении планирования лучевой терапии становится невозможным совмещение МРТ- и КТ-изображений [10].

В то же время интерпретация МРТ-изображений основывается на анализе ряда сканированных признаков, имеющих разную прогностическую значимость и зачастую несущих субъективный характер. Существуют различные прогностические классификации (наиболее распространенные стратификации D'Amico и NCCN), позволяющие разделять пациентов РПЖ на группы риска прогрессирования после радикального лечения, которое может быть обусловлено, в частности, наличием экстраорганного распространения опухоли.

В связи с вышеизложенным существует необходимость проведения исследований по сравнительному анализу прогностической значимости (информативности) различных определяемых при МРТ признаков, характеризующих экстраорганное распространение

РПЖ, а также валидации в проспективном исследовании различных вариантов стратификаций на группы онкологического риска пациентов с вновь выявленным РПЖ с целью дальнейшей оптимизации лечебной тактики.

Материалы и методы

В исследование вошли 150 больных с впервые установленным диагнозом локализованного РПЖ без отдаленных метастазов, которым перед РПЭ выполнялась МРТ области таза (табл. 1). Изучались диагностическая информативность МРТ в определении степени распространенности опухоли у больных с впервые выявленным РПЖ и прогностическая способность различных стратификаций на группы онкологического риска. В проведенной работе использовался метод ретроспективного сплошного исследования.

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатель	Значение
Число больных	150
Медиана возраста (разброс значений), лет	64 (49–74)
Распределение в зависимости от степени местного распространения опухоли по данным ПРИ, абс. (%): cT1–2 cT3–4	123 (82,0) 27 (18,0)
Медиана ПСА (разброс значений), нг/мл	10,6 (0,4–129,8)
Распределение в зависимости от уровня ПСА в крови, абс. (%): 0–4,0 нг/мл 4,1–10,0 нг/мл 10,1–20,0 нг/мл 20,1–40,0 нг/мл > 40 нг/мл	10 (6,7) 67 (44,7) 39 (26,0) 25 (16,7) 9 (5,9)
Распределение в зависимости от индекса Глисона, абс. (%): ≤ 6 7 ≥ 8	119 (79,3) 24 (16,0) 7 (4,7)

В табл. 2 представлены данные о распределении пациентов в зависимости от степени местного распространения опухоли по результатам послеоперационного гистологического исследования.

МРТ области таза проводили на аппарате MagnetomAvanto (Siemens) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использованием внешнетазовой катушки. В целях избежания неспецифических изменений в железе после мультифокальной биопсии исследование выполняли не ранее чем через 4 нед после биопсии предстательной железы (ПЖ). Для оценки органа применяли бесконтрастную МРТ с использованием T1- и T2-взвешенных изображений (ВИ), а также динамическую МРТ с контрастированием.

Таблица 2. Распределение больных по степени местного распространения опухоли по данным гистологического исследования после РПЭ

Степень местного распространения опухоли	Число больных (%)
Локализованный РПЖ (pT2)	81 (54,3)
pT2a	23 (28,4)
pT2b	10 (12,3)
pT2c	48 (59,3)
Местно-распространенный РПЖ (pT3–4)	69 (46,0)
pT3a	39 (56,5)
pT3b	28 (40,6)
pT4	2 (2,9)

Результаты и обсуждение

Проведен анализ диагностической информативности МРТ без применения эндоректальных катушек в выявлении местно-распространенного (Т3–4) РПЖ на основе сравнения результатов интраскопического обследования и послеоперационных морфологических данных. Оценены диагностические характеристики наиболее часто применяемых скиалогических признаков, характеризующих экстраоргannую экстензию РПЖ. Путем построения моновариантной регрессионной логистической модели отобраны наиболее информативные МРТ-признаки и клинические данные, выступающие предикторами экстракапсулярного распространения РПЖ.

В табл. 3 представлены сводные данные об оценке показателей проанализированных признаков экстракапсулярного распространения РПЖ по данным МРТ без применения эндоректальных катушек.

Как следует из представленных данных, точность всех проанализированных признаков оказалась примерно сопоставима, однако обращают на себя внимание различия в показателях диагностической чувствительности, специфичности и ценности предсказательных значений. В частности, наиболее чувствительным МРТ-признаком местно-распространенного процесса явилась степень визуализации капсулы железы (82,6 %),

однако ее специфичность составила всего 58,0 %. Остальные МРТ-критерии экстраоргannой экстензии злокачественного процесса обладали достаточно высокой специфичностью (> 80 %) при низкой чувствительности. Вышеуказанное свидетельствует о необходимости комплексного использования данных скиалогических признаков.

Отдельно нами были проанализированы 3 наиболее часто применяемых диагностических критерия инвазии РПЖ в семенные пузырьки – непосредственное распространение опухоли на семенные пузырьки, нарушение их структуры и снижение интенсивности сигнала на Т2-ВИ.

МРТ-картина наличия образования, исходящего из ПЖ, характеризующегося низкой интенсивностью сигнала и окружающего или инвазирующего семенной пузырек, наблюдалась в 61 (40,7 %) из 150 случаев, что, однако, морфологически было подтверждено только у 27 пациентов. Из 89 случаев отсутствия данного МРТ-критерия морфологическое исследование выявило инвазию семенных пузырьков лишь у 6 пациентов.

Диагностическая чувствительность (ДЧ) составила 81,8 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 66,0–92,1), диагностическая специфичность (ДС) – 70,9 % (95 % ДИ 66,5–73,8), точность – 73,3 % (95 % ДИ 66,4–77,9). Положительное предсказательное значение (ППЗ) анализируемого МРТ-признака составило 44,3 % (95 % ДИ 35,7–49,8), отрицательное предсказательное (ОПЗ) значение было равно 93,3 % (95 % ДИ 87,4–97,1).

Таким образом, в случае отсутствия данного признака при МРТ вероятность отсутствия инвазии в семенные пузырьки составит более 90 %. Нарушение целостности семенного пузырька, под которым принято понимать потерю нормальной его архитектуры, выявлялось у 25 (16,7 %) больных, из них истинное поражение данной структуры имело место у 16 пациентов. ДЧ данного МРТ-признака в качестве предиктора инвазии семенных пузырьков оказалась равной 48,5 % (95 % ДИ 34,2–60,3), ДС – 92,3 % (95 % ДИ

Таблица 3. Сравнительная характеристика диагностической информативности основных МРТ-признаков местно-распространенного РПЖ, %

Показатель	МРТ-признак			
	Нарушение зональной дифференцировки	Нечеткость визуализации капсулы	Асимметрия контуров	Ангулярность контуров
ДЧ	31,9	82,6	34,8	39,1
ДС	88,9	58,0	81,5	85,2
Точность	62,7	69,3	60,0	64,0
ППЗ	71,0	62,6	61,5	69,2
ОПЗ	60,5	79,7	59,5	62,6

Примечание. ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ППЗ – положительное предсказательное значение, ОПЗ – отрицательное предсказательное значение

88,3–95,6), точность — 82,7 % (95 % ДИ 76,4–87,9), ППЗ и ОПЗ — соответственно 64,3 % (95 % ДИ 45,2–79,6) и 86,4 % (95 % ДИ 82,6–89,5).

Если принять факт снижения интенсивности МР-сигнала на Т2-ВИ от семенных пузырьков в качестве признака их опухолевого поражения, то его ДЧ составит 69,7 % (95 % ДИ 53,3–82,9), ДС — 68,4 % (95 % ДИ 63,7–72,1), точность — 68,7 % (95 % ДИ 61,4–74,5). ППЗ анализируемого МРТ-признака составило 38,3 % (95 % ДИ 29,3–45,6), ОПЗ было равно 88,9 % (95 % ДИ 82,9–93,7).

Далее изучено прогностическое значение основных МРТ-критериев местно-распространенного РПЖ и клинических данных по результатам монофакторного и многофакторного анализа.

Различные скиалогические МРТ-признаки экстраорганного распространения РПЖ обладают значительно отличающимися друг от друга диагностическими характеристиками. Кроме этого, уровень ПСА, клиническая стадия и степень злокачественности опухоли по индексу Глисона, а также возраст пациента, в свою очередь, могут отражать риск наличия экстраорганного распространения злокачественного процесса. По указанным выше факторам был проведен многовариантный регрессионный анализ, результаты которого отражены в табл. 4.

Таблица 4. Монофакторный анализ

Переменная	ОР	95 % ДИ	p
Возраст, лет	1,02	0,967–1,075	0,5
Уровень ПСА в крови: ≤ 15 нг/мл > 15 нг/мл	1,107 1 4,5	1,057–1,160 — 2,23–9,08	< 0,001
Индекс Глисона: ≤ 6 против ≥ 7	6,392	2,559–15,964	< 0,001
Клиническая стадия по данным ПРИ: сТ1–2 против сТ3	6,250	2,368–16,496	< 0,001
Наибольший размер опухоли по данным МРТ, см	3,250	2,079–5,082	< 0,001
Нарушение зональной дифференцировки	3,745	1,587–8,833	0,003
Отсутствие визуализации капсулы железы	6,566	3,061–14,083	< 0,001
Неровность контура железы	3,787	1,732–8,278	0,001
Отношение опухоли к СП: отсутствие контакта опухоли с СП близкое прилегание опухоли к СП непосредственное распространение опухоли на СП	1 1,906 14,705	— 0,819–4,439 4,696–46,045	< 0,001
Асимметрия контура	2,514	1,176–5,378	0,017
Гипоинтенсивный СП	1,799	0,928–3,487	0,08

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: СП — семенные пузырьки.

Как следует из представленных данных, все включенные в анализ переменные продемонстрировали статистически значимую прогностическую способность за исключением возраста больных и снижения интенсивности сигнала от семенных пузырьков на Т2-ВИ.

Все указанные выше факторы рассмотрены по отдельности на предмет их корреляции с конечной точкой исследования — выявлением местно-распространенного РПЖ по данным послеоперационного морфологического исследования. Однако в случае наличия их влияния друг на друга возможно нивелирование прогностической ценности некоторых предикторов в присутствии более весомых в прогностическом плане факторов. С целью уточнения вопроса независимости рассмотренных ранее МРТ-признаков и клинических показателей проведен многофакторный анализ.

В результате в мультивариантную модель вошли 4 показателя, статистически значимо влиявших на риск наличия местно-распространенного РПЖ: наличие/отсутствие четкой визуализации капсулы ПЖ на Т2-ВИ ($p = 0,007$), выявление образования в ПЖ > 1,3 см в наибольшем измерении ($p = 0,001$), отношение визуализируемой опухоли к семенным пузырькам ($p = 0,03$) и уровень ПСА, дихотомизированный точкой разделения, равной 15 нг/мл ($p = 0,02$). Результаты многофакторного анализа представлены в табл. 5.

Таблица 5. Многофакторный анализ

Переменная	ОР	95 % ДИ	p
Уровень ПСА: ≤ 15 нг/мл > 15 нг/мл	1 2,9	— 3,1–4,4	0,02
Наибольший размер опухоли по данным МРТ, см	5,0	1,9–13,0	0,001
Отсутствие визуализации капсулы железы	3,4	1,4–8,3	0,007
Отношение опухоли к СП: отсутствие контакта опухоли с СП близкое прилегание опухоли к СП непосредственное распространение опухоли на СП	1 2,3 3,9	— 0,9–3,3 1,2–13,4	0,03

Такие факторы, как клиническая стадия по данным ПРИ, степень злокачественности опухоли по индексу Глисона, нарушение зональной дифференцировки, ангулярность, асимметрия контура, нарушение структуры семенного пузырька и его гипоинтенсивный характер на Т2-ВИ, в конечную модель не вошли, поскольку при совместном анализе с другими предикторами не показали своей независимости в качестве факторов прогноза.

Полученная модель продемонстрировала высокую прогностическую ценность, поскольку позволила пра-

вильно идентифицировать 77,9 % наблюдений, обладая индексом конкордации 0,855.

Как следует из представленных данных, наибольшее прогностическое значение в качестве независимого предиктора местно-распространенного процесса принадлежало максимальному размеру опухоли, поскольку при превышении порогового значения последнего $> 1,3$ см риск выхода опухоли за капсулу увеличивался в 5 раз (95 % ДИ 1,9–13,0).

Следующим по силе предикции фактором явилось наличие непосредственного контакта опухоли с семенными пузырьками, что увеличивало риск их вовлечения в злокачественный процесс практически в 4 раза (95 % ДИ 1,2–13,4).

Третьим независимым скиалогическим МРТ-признаком явился факт наличия/отсутствия четкой визуализации капсулы ПЖ. При невозможности проследить капсулу органа на всем протяжении риск ее прорастания опухолью увеличивался в 3,4 раза (95 % ДИ 1,4–8,3).

Единственным независимым предиктором, помимо МРТ-признаков, в настоящем исследовании явился уровень ПСА в сыворотке крови. При его значении > 15 нг/мл риск положительных в плане экстраорганных распространения РПЖ находок во время послеоперационного гистологического исследования возрастал в 2,9 раза (95 % ДИ 1,23–7,01) по сравнению с больными с уровнем маркера ниже указанного порога. Каждому предиктору было присвоено количество баллов, равное округленному до целых значений ОР в мультивариантной модели для учета их различного вклада (веса) в дискриминационную способность созданной модели (табл. 6).

Таблица 6. Распределение независимых предикторов по баллам

Показатель	Количество баллов
Уровень ПСА: ≤ 15 нг/мл > 15 нг/мл	1 3
Наибольший размер опухоли по данным МРТ: $\leq 1,3$ см $> 1,3$ см	1 5
Капсула визуализируется четко Отсутствие визуализации капсулы железы	1 3
Отношение опухоли к СП: отсутствие контакта опухоли с СП близкое прилегание опухоли к СП непосредственное распространение опухоли на СП	1 2 4

Для удобства практического применения разработанной прогностической классификации и возможности оценки для каждого пациента группового прогноза на основании суммы баллов были сформированы

3 группы риска наличия местно-распространенного РПЖ: низкий риск — сумма баллов < 6 ; промежуточный риск — сумма баллов 6–9; высокий риск — сумма баллов ≥ 10 . Частота выявления местно-распространенного РПЖ в группе низкого риска составила 7,7 %, в группе промежуточного риска — 19,1 %, в группе высокого риска — 72,0 % больных ($p < 0,001$).

Анализ результатов исследования выполнен с использованием программных пакетов Statistica 7 и MedCalc 10.2. Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними.

Дискриминационная способность стратификации NCCN относительно местной распространенности процесса при РПЖ выше, чем при использовании стратификации D'Amico ($p < 0,05$): площади под операционными ROC-кривыми для указанных прогностических классификаций составляют $0,802 \pm 0,03$ и $0,763 \pm 0,04$ соответственно.

Заключение

МРТ является информативным методом оценки степени местной распространенности опухолевого процесса при РПЖ. ДЧ метода в определении выхода рака за пределы органа составила 76,8 % (95 % ДИ 68,2–83,7), ДС — 80,2 % (95 % ДИ 72,9–86,1), точность — 78,7 % (95 % ДИ 70,7–85,0). ППЗ выявления экстраорганных распространения опухоли было равно 76,8 % (95 % ДИ 68,2–83,7), ОПЗ — 80,2 % (95 % ДИ 72,9–86,1).

Точность всех проанализированных МРТ-признаков оказалась примерно сопоставима, показатели ДЧ, ДС и ценности предсказательных значений существенно различаются. Наиболее чувствительным МРТ-признаком местно-распространенного процесса явилась степень визуализации капсулы железы (82,6 %), однако его специфичность составила всего 58,0 %. Остальные критерии экстраорганных экстензии опухоли обладали достаточно высокой ДС при низкой ДЧ, что свидетельствует о необходимости комплексного использования данных скиалогических признаков.

Согласно данным мультивариантного анализа независимыми факторами, статистически достоверно ассоциированными с риском наличия местно-распространенного РПЖ по результатам послеоперационного гистологического исследования, являются: дооперационный уровень ПСА в сыворотке крови, размер выявляемой при МРТ-исследовании опухоли ПЖ, измеренный в наибольшем измерении, невозможность четкой визуализации капсулы ПЖ на Т2-ВИ, анатомическое отношение выявляемого патологического образования к семенным пузырькам.

Разработана прогностическая классификация риска наличия местно-распространенного РПЖ (pT3–4) на основании выявленных независимых клинических

и МРТ-признаков, позволяющая распределить пациентов на 3 группы риска в зависимости от сочетания вышеуказанных предикторов с учетом их вклада в прогностическую модель. Применение разработанной

модели определения группового прогноза у пациентов с впервые выявленным РПЖ на основании клинических и МРТ-данных позволит дифференцированно подходить к выбору метода лечения больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shukla-Dave A., Hricak H., Scardino P.T. Imaging low-risk prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2008;18:78–86.
2. Han M., Partin A.W., Zahurak M. et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;1:517–23.
3. Schellhammer P.F. Radical prostatectomy. Patterns of local failure and survival in 67 patients. *Urology* 1988;(31):191–7.
4. Swanson G.P., Basler J.W. Prognostic factors for failure after prostatectomy. *J Cancer* 2011;2:1–19.
5. Суконко О.Г., Ролевич А.И., Поляков С.Л. и др. Результаты радикальной простатэктомии при локализованном и местно-распространенном раке предстательной железы. *Онкол журнал* 2007;(1):98–108. [Sukonko O.G., Rolevich A.I., Polyakov S.L. et al. Results of radical prostatectomy at localized and regional prostate cancer. *Oncologicheskij jurnal = Journal of Oncology* 2007; (1):98–108.]
6. Stephenson A.J., Kattan M.W. Nomograms for prostate cancer. *BJU Int* 2006;98(1):39–46.
7. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B. et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150(1):110–4.
8. D'Amico A.V., Whittington R., Schnall M. et al. The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer. *Cancer* 1995;75:2368–72.
9. Wang L., Mullerad M., Chen H.N. et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004;232:133–9.
10. Rischke H.C., Schäfer A.O., Nestle U. et al. Detection of local recurrent prostate cancer after radical prostatectomy in terms of salvage radiotherapy using dynamic contrast enhanced-MRI without endorectal coil. *Radiat Oncol* 2012;7:185–93.

Сравнительный анализ отдаленных результатов радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким онкологическим риском

П.Д. Демешко

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»;
Республика Беларусь, 223040, Минский район, пос. Лесной

Контакты: Павел Дмитриевич Демешко pdemeshko@me.com

В статье представлен сравнительный анализ раковоспецифической выживаемости 202 пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования, которым в период с 2005 по 2008 г. была проведена дистанционная 3D-конформная лучевая терапия или радикальная простатэктомия. Методом пропорциональных рисков Кокса определены факторы, влиявшие на отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, дистанционная лучевая терапия, радикальная простатэктомия, сравнительный анализ отдаленных результатов

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-61-68

Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for high risk prostate cancer: comparison of treatment outcomes

P.D. Demeshko

N.N. Aleksandrov National Cancer Center of Belarus;
Lesnoy Agrotown, Minsk District 223040, Republic of Belarus

The paper provides comparative analysis of cancer specific survival among 202 patients treated with 3D-conformal radiotherapy or radical prostatectomy in N.N. Aleksandrov National Cancer Centre of Belarus between 2005–2008. The proportional hazards regression model was used to estimate survival predictors.

Key words: prostate cancer, external beam radiotherapy, radical prostatectomy, propensity score analysis

Введение

В настоящее время в Республике Беларусь отмечается значительный прирост показателя заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ). В частности, число ежегодно регистрируемых случаев РПЖ увеличилось с 932 в 1996 г. до 3499 в 2013 г. (в 3,7 раза), заболеваемость возросла с 19,5 в 1996 г. до 79,5 на 100 тыс. населения в 2013 г. [1]. Следует отметить, что на фоне общего снижения смертности от злокачественных новообразований РПЖ остается одним из немногих раковых заболеваний, при которых смертность растет.

На сегодняшний день существуют несколько классификаций, позволяющих разделять пациентов на группы риска прогрессирования заболевания и смерти от РПЖ с целью определения прогноза и необходимого объема лечения. Выделение группы высокого онкологического риска (неблагоприятного прогноза) необходимо для идентификации популяции пациентов, страдающих «летальным» РПЖ, при котором су-

ществует необходимость применения наиболее активной лечебной тактики.

Относительная частота встречаемости пациентов, страдающих РПЖ с неблагоприятным прогнозом, в разных популяциях варьирует в широких пределах. В частности, по данным G.D. Grossfeld и соавт., она составляет от 20 до 35 % [2]. Согласно другим источникам пациенты с высоким риском составляют 15–40 % всех вновь выявленных случаев РПЖ [3, 4].

Наиболее часто применяемыми подходами к лечению данной категории пациентов является лучевая терапия (ЛТ) и радикальная простатэктомия (РПЭ). Однако в доступной литературе нет общепринятого консенсуса относительно предпочтительной тактики лечения, поскольку на сегодняшний день большие проспективные рандомизированные исследования по сравнению эффективности РПЭ и ЛТ не проводились.

Таким образом, единственным способом сравнительного анализа результативности вышеуказанных

методов лечения остаются ретроспективные (обсервационные) исследования, результаты которых, несмотря на их многочисленность, в разных популяциях пациентов достаточно противоречивы.

Цель исследования — сравнительная оценка отдаленных результатов лечения пациентов, страдающих РПЖ, с высоким риском прогрессирования в зависимости от различных факторов прогноза.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные о 202 пациентах с высоким риском прогрессирования заболевания, которым в период с 2005 по 2008 г. в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова выполнена открытая позадилоночная РПЭ или ЛТ по радикальной программе по поводу аденокарциномы предстательной железы.

Риск прогрессирования оценивался как высокий согласно критериям NCCN [5]: cT3–4, сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 8–10 или уровень простатспецифического антигена (ПСА) > 20 нг/мл. Также к данной группе были отнесены пациенты с 3 факторами промежуточного прогноза (cT2b–с, индекс Глисона 7, уровень ПСА 10–20 нг/мл).

В исследование не включались пациенты с клинически выявляемыми метастазами в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) по данным интраскопических методов исследования (компьютерной или магнитно-резонансной томографии). Кроме этого, всем пациентам для исключения метастатического поражения костных структур, ЛУ забрюшинного пространства и/или органов брюшной полости выполнялась остеосцинтиграфия с ^{99m}технецием и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

В группе хирургического лечения вмешательство подразумевало выполнение позадилоночной РПЭ с тазовой лимфаденэктомией. При наличии длительной

(более 6 мес) неоадьювантной гормонотерапии (ГТ) пациенты в исследование не включались.

Всем пациентам группы ЛТ облучение проводили в условиях 3D-планирования на линейном ускорителе электронов Clinac 2300/CD (Varian Medical Systems, США). Объем облучения включал предстательную железу и семенные пузырьки, а также зоны регионарных ЛУ. Разовая очаговая доза (РОД) составила 2 Гр, 5 фракций в неделю. Медиана суммарной очаговой дозы (СОД), введенной на предстательную железу, была равна 74 Гр, на регионарный лимфатический аппарат — 44 Гр. Управление процессом ЛТ по изображениям не применяли. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как следует из представленных данных, группы пациентов были сопоставимы по основным признакам, за исключением возраста и частоты применения адьювантной терапии.

Адьювантная ГТ в виде хирургической кастрации в группе ЛТ проведена 77,3 % пациентам. У подавляющего большинства из них (81,1 %) диагностировали местнораспространенный процесс (cT3–4), что предполагает проведение ГТ в виде неоадьювантного, конкурентного и адьювантного курсов, позволяющих улучшить результаты лечения по сравнению с ЛТ в монорежиме [6–11].

В группе пациентов, подвергнутых РПЭ, адьювантное лечение применено в 32 (34,8 %) случаях, в том числе хирургическая кастрация в 21 (65,6 %) и послеоперационная ЛТ + хирургическая кастрация в 11 (34,4 %) случаях. Из указанного числа пациентов у 27 (84,4 %) имело место метастатическое поражение тазовых ЛУ, выявленное по данным послеоперационного гистологического исследования, что и послужило показанием к проведению адьювантной терапии; у остальных пациентов, которым проводили послеоперационное лечение, выполненные операции носили нерадикальный характер. Следует подчеркнуть, что, как указывалось ранее, всем пациентам, получавшим

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель	Группа ЛТ	Группа РПЭ	p
Число пациентов	110	92	—
Медиана возраста (разброс значений), лет	70,7 (53–82)	64,9 (46–77)	< 0,01*
Степень местного распространения опухоли по данным ПРИ, n (%): cT1–2 cT3–4	72 (65,5) 38 (34,5)	65 (70,6) 27 (29,4)	0,45**
Медиана ПСА (разброс значений), нг/мл	26,0 (2,8–370,0)	28,1 (3,9–214,6)	0,88*
Индекс Глисона, n (%): ≤ 6 ≥ 7	72 (65,5) 38 (34,5)	65 (70,6) 27 (29,4)	0,45**
Адьювантное лечение, n (%): не проводилось проводилось	25 (22,7) 85 (77,3)	60 (65,2) 32 (34,8)	< 0,01**

Примечание. ПРИ — пальцевое ректальное исследование. *U-критерий Манна–Уитни; ** Критерий χ^2 Пирсона.

ЛТ в качестве радикального лечения, в зону лучевого воздействия включалась область регионарных ЛУ. Таким образом, разница в частоте применения адъювантной терапии связана с особенностями тактики лечения в зависимости от данных послеоперационного морфологического исследования.

Возраст пациента может быть решающим фактором (при прочих равных условиях) при выборе между хирургическим и терапевтическим методами лечения. Как показал проведенный анализ, имела место статистически значимая систематическая ошибка отбора по указанному признаку: медиана возраста пациентов в группах ЛТ и РПЭ составила соответственно 70,7 и 64,9 года (медиана возраста в общей когорте 69,0 года).

В качестве первичной конечной точки исследования выступала раковоспецифическая выживаемость (PCB), в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с РПЖ. Наблюдение считалось завершенным, если пациент умер до даты завершения срока наблюдения. Наблюдение считалось цензурируемым, если к моменту завершения наблюдения пациент был жив, выбыл из-под наблюдения или если получить достоверную информацию о дальнейшей судьбе не представлялось возможным. За начало наблюдения принимали дату установки диагноза, датой завершения исследования считали 1 августа 2014 г.

Проведен однофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. В качестве изучаемых факторов выступали: возраст пациентов, дихотомизированный его медианой (< 70 лет против ≥ 70 лет), уровень ПСА ($< 20,0$ нг/мл против ≥ 20 нг/мл), индекс Глисона (≤ 7 против $8-10$), клиническая стадия заболевания (сT2 против сT3–4) и вид проведенного лечения (РПЭ против ЛТ). Были вычислены величины отношения рисков (ОР), их 95 % доверительные интервалы (ДИ) и статистические значимости (p). Переменные со значением $p < 0,1$ были включены в многофакторный анализ.

С учетом обсервационного характера настоящего исследования, наличия существенной разницы в возрасте между группами пациентов, а также потенциального влияния других факторов на выбор способа лечения, т. е. наличия систематической ошибки отбора, был применен метод коррекции последней путем анализа «склонности» пациентов получить хирургическое лечение по сравнению с ЛТ (propensity score analysis [12]). С этой целью основные факторы, способные приводить к ошибке отбора (возраст, клиническая стадия заболевания, уровень ПСА, степень злокачественности опухоли), а также факт проведения адъювантного лечения включены в мультивариантный регрессионный логистический анализ как независимые варианты, в качестве зависимой переменной выступал метод лечения (ЛТ принята как референсный метод). В результате для каждого отдельного случая была рассчитана веро-

ятность получить хирургическое лечение по сравнению с ЛТ (propensity score — PS), которую в дальнейшем использовали как коварианту при проведении анализа пропорциональных рисков Кокса.

Для оценки выживаемости применяли метод Каплана–Майера. Рассчитывали точечные и интервальные оценки PCB в различные контрольные сроки. Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS v. 17.

Результаты

Медиана времени наблюдения при анализе PCB в общей когорте пациентов составила 94,7 мес (от 5,0 до 121,5 мес). За указанный период времени от причин, связанных с РПЖ, умерли 47 пациентов. Медиана выживаемости достигнута не была, 5-летняя и 10-летняя PCB в общей когорте пациентов составила соответственно $81,9 \pm 0,028$ и $71,7 \pm 0,039$ %.

В табл. 2 представлены результаты моновариантного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса между переменными.

Таблица 2. Однофакторный анализ переменных в предсказании PCB

Переменные	ОР	95 % ДИ	p
Уровень ПСА, нг/мл < 20 против ≥ 20	1,060 (1,082)*	0,565–1,987 (0,577–2,029)*	0,8 (0,7) *
Индекс Глисона: ≤ 7 против ≥ 8	2,052 (2,073)*	1,079–3,902 (1,093–3,930)*	0,028 (0,026)*
Степень местной распространенности опухолевого процесса: сT2 против сT3–4	1,522 (1,530)*	0,709–3,267 (0,715–3,275)*	0,2 (0,3)*
Вид проведенного лечения: ЛТ против РПЭ	0,292 (0,292)*	0,134–0,646 (0,151–0,565)*	0,02 ($< 0,001$)*
Возраст, лет: < 70 лет против ≥ 70 лет	0,435 (0,830)*	0,202–0,904 (0,454–1,518)*	0,026 (0,5)*

* Без применения PS в качестве коварианты.

Отмечено статистически значимое влияние на риск смерти от основного заболевания таких показателей, как возраст пациентов, индекс Глисона и вид проведенного лечения. Уровень ПСА и степень местного распространения опухоли в качестве прогностических факторов статистической значимости не продемонстрировали.

При мультивариантном анализе статистически значимое влияние на PCB (независимое прогностическое значение) имели те же факторы, что и при моновариантном анализе (табл. 3).

Данные о показателях PCB в зависимости от степени злокачественности опухоли и вида проведенного лечения представлены в табл. 4.

Таблица 3. Многофакторный анализ в предсказании РСВ

Переменные	ОР	95 % ДИ	p
Индекс Глисона: ≤ 7 против ≥ 8	2,199	1,151– 4,202	0,017
Вид проведенного лечения: ЛТ против РПЭ	0,201	0,1–0,4	< 0,001
Возраст, лет: < 70 лет против ≥ 70 лет	0,366	0,177– 0,755	0,007

Графики кривых РСВ, полученных по методу Каплана–Майера в зависимости от 2 факторов, представлены на рис. 1 и 2.

При анализе выживаемости в подгруппе пациентов в возрасте ≥ 70 лет установлено, что индекс Глисона не оказывал статистически значимого влияния на результаты лечения: 9-летняя РСВ у пациентов с умеренно- и высокодифференцированной аденокарциномой и низкодифференцированным РПЖ составила соответственно $68,2 \pm 0,1$ и $77,9 \pm 0,1$ % ($p = 0,9$) (рис. 3).

Результаты ЛТ в той же подгруппе пациентов имели тенденцию к демонстрации более низких показателей выживаемости по сравнению с хирургическим

лечением, однако также не достигли статистически значимой разницы: 9-летняя РСВ в случаях РПЭ и ЛТ составила соответственно $92,9 \pm 0,07$ и $61,2 \pm 0,1$ % ($p = 0,09$) (рис. 4).

В подгруппе пациентов < 70 лет были получены противоположные результаты. Выявлено, что степень злокачественности опухоли служит существенным фактором, влияющим на выживаемость: 9-летняя РСВ в случаях индекса Глисона ≤ 7 и ≥ 8 составила соответственно $78,8 \pm 0,04$ и $48,0 \pm 0,1$ % ($p = 0,004$) (рис. 5).

Результаты применения РПЭ и ЛТ в указанной подгруппе пациентов также существенным образом различались: 9-летняя РСВ в случаях РПЭ и ЛТ составила соответственно $83,4 \pm 0,05$ и $48,0 \pm 0,08$ % ($p < 0,001$) (рис. 6).

Обсуждение

РПЭ является методом выбора при лечении локализованного РПЖ с низким и промежуточным риском прогрессирования [13]. ЛТ в сочетании с ГТ, напротив, широко применяется у пациентов с высоким онкологическим риском и/или местно-распространенным процессом. В случае проведения РПЭ у пациентов с неблагоприятным прогнозом последняя редко вы-

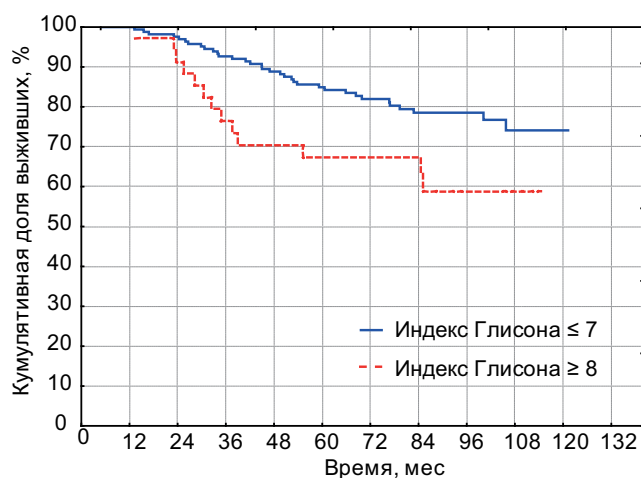


Рис. 1. РСВ в общей когорте пациентов в зависимости от индекса Глисона ($p_{\log\text{-rank}} = 0,022$)

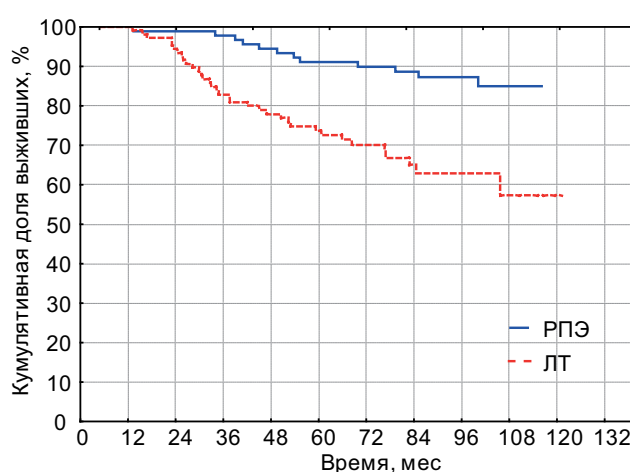


Рис. 2. РСВ в общей когорте пациентов в зависимости от вида проведенного лечения ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$)

Таблица 4. РСВ в зависимости от независимых факторов прогноза

Группирующий фактор	Показатели выживаемости				$p_{\log\text{-rank}}$
	Медиана, мес	5-летняя, % ± SE	7-летняя, % ± SE	9-летняя, % ± SE	
Индекс Глисона ≤ 7	Не достигнута	$84,9 \pm 0,28$	$78,5 \pm 0,034$	$74,1 \pm 0,45$	0,022
Индекс Глисона ≥ 8	Не достигнута	$67,3 \pm 0,081$	$63,0 \pm 0,86$	$58,8 \pm 0,09$	
РПЭ	Не достигнута	$91,1 \pm 0,03$	$88,7 \pm 0,03$	$85,0 \pm 0,04$	< 0,001
ЛТ	Не достигнута	$73,8 \pm 0,044$	$65,0 \pm 0,05$	$57,2 \pm 0,07$	

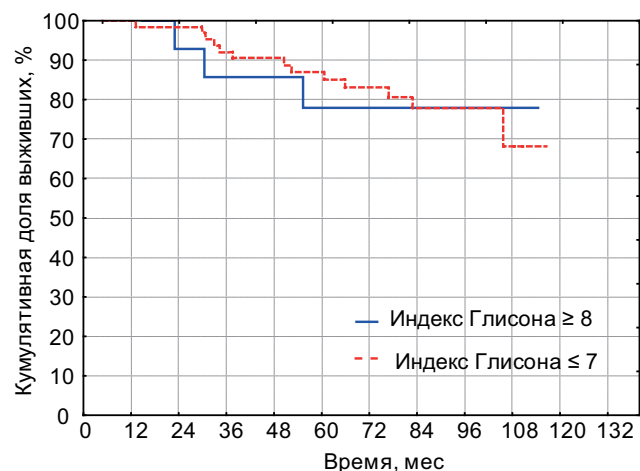


Рис. 3. РСВ у пациентов в возрасте ≥ 70 лет в зависимости от индекса Глисона ($p_{\log\text{-rank}} = 0,9$)

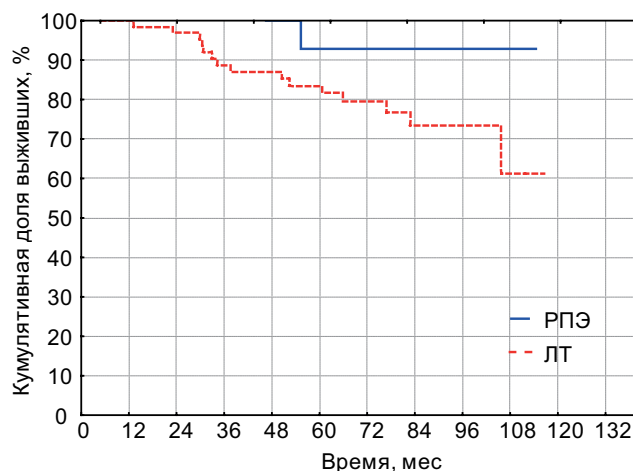


Рис. 4. РСВ у пациентов в возрасте ≥ 70 в зависимости от вида проведенного лечения ($p_{\log\text{-rank}} = 0,9$)

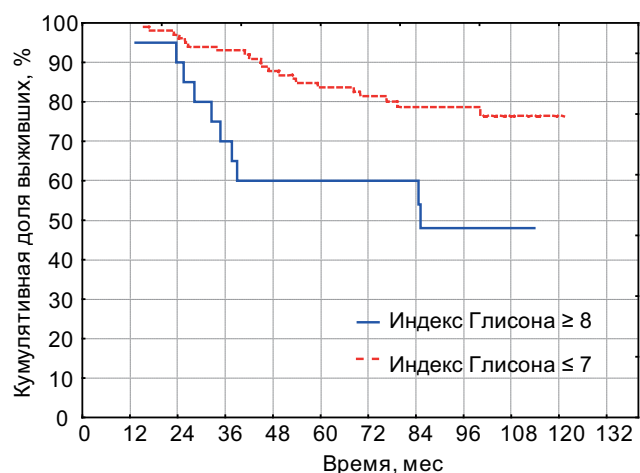


Рис. 5. РСВ у пациентов в возрасте < 70 лет в зависимости от индекса Глисона ($p_{\log\text{-rank}} = 0,04$)

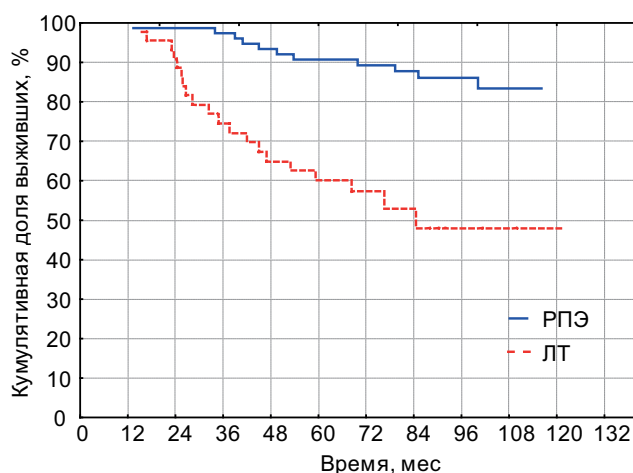


Рис. 6. РСВ у пациентов в возрасте < 70 в зависимости от вида проведенного лечения ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$)

ступает в качестве единственной лечебной опции, поскольку часто возникает необходимость дополнительной адъювантной терапии для снижения вероятности развития местного рецидива или системного прогрессирования заболевания. Кроме этого, согласно большинству современных рекомендаций РПЭ может быть не показана пациентам, чья ожидаемая продолжительность жизни не превышает 10 лет [14, 15].

Следует принять во внимание тот факт, что в то время как имеются проспективные рандомизированные исследования по сравнению результатов РПЭ и наблюдения пациентов с локализованным РПЖ [16, 17], работы по прямому проспективному сравнению РПЭ и ЛТ практически не проводились. В небольшом исследовании А. Akakura и соавт., включавшем всего 95 наблюдений, пациенты были рандомизированы в группу РПЭ + адъювантная ГТ либо дистанционная ЛТ + адъювантная ГТ. Согласно полученным отдаленным результатам (медиана наблюдения составила 102 мес)

оба метода продемонстрировали близкие показатели общей выживаемости и РСВ [18]. Таким образом, проведение ретроспективного анализа остается единственным способом сравнительной оценки указанных методов лечения. Согласно опубликованным в 2009 г. Институтом медицины США данным проведение сравнительного анализа результатов лечения локализованного РПЖ с применением различных методик является одной из 25 наиболее актуальных и нерешенных проблем доказательной медицины [19].

Согласно полученным нами данным вид проведенного лечения (ЛТ против РПЭ) оказался независимым фактором, влияющим на РСВ (ОР 0,2; 95 % ДИ 0,1–0,4; $p < 0,001$), 9-летние показатели которой составили соответственно 57,2 и 85,0 %. Сходные результаты демонстрируются в ряде других работ [20–24]. В частности, согласно данным анализа R. Hoffman и соавт. [20], проведение пациентам группы неблагоприятного прогноза РПЭ приводило к снижению ОР

по сравнению с ЛТ относительно РСВ (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,26–0,49; $p < 0,0001$).

Возраст пациента – важный фактор, влияющий как на прогноз заболевания, так и на выбор метода лечения. Данный факт обуславливает систематическую ошибку отбора, делающую затруднительным анализ его истинного влияния на прогноз. В нашем исследовании после коррекции систематической ошибки возраст пациентов (< 70 лет против ≥ 70 лет) явился предиктором РСВ независимо от вида лечения (ОР 0,366; 95 % ДИ 0,177–0,755; $p = 0,007$). Однако существенным является тот факт, что при анализе данных пациентов возрасте ≥ 70 лет нами не было получено статистически значимой разницы в выживаемости в группах РПЭ и ЛТ. Выявленная закономерность полностью согласуется с результатами М. Sun и соавт. [21], которые показали отсутствие преимущества РПЭ перед ЛТ у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет. В то же время в когорте мужчин с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет использование хирургического лечения повышало показатели общей выживаемости (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,56–0,79; $p < 0,001$). В изучаемой нами популяции пациентов проведение ЛТ в более молодом возрасте также было ассоциировано со статистически значимо худшими по сравнению с хирургическим лечением отдаленными результатами: 9-летние показатели РСВ составили соответственно 48,0 и 83,4 % ($p < 0,001$). Согласно данным М. J. Zelefsky и соавт. возраст также являлся независимым прогностическим фактором при оценке долгосрочных результатов ЛТ у пациентов с промежуточным и высоким риском (показатель 7-летней смертности от РПЖ составил 19 %) [25].

Степень злокачественности опухоли в общей когорте пациентов, по данным многофакторного анализа, оказывала существенное влияние на выживаемость (ОР для индекса Глисона ≤ 7 против ≥ 8 составило 2,199 (95 % ДИ 1,151–4,202; $p = 0,017$). Однако данная закономерность не наблюдалась у пациентов > 70 лет, что может быть обусловлено более медленным темпом протекания заболевания в данной возрастной категории.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о большей эффективности хирургического лечения по сравнению со стандартной дистанционной ЛТ, причем данное преимущество касается пациентов < 70 лет. Однако, основываясь только на данном факте, нельзя сделать однозначный вывод о необходимости отказа от применения ЛТ в указанной ситуации. Согласно данным ряда проведенных исследований использование более высоких доз излучения (78–86 Гр) по сравнению со стандартными (66–74 Гр) приводит к значительному улучшению показателей безрецидивной выживаемости у пациентов с высоким риском прогрессирования.

В частности, W.D. Heemsbergen и соавт. представили отдаленные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности дистанционной ЛТ в стандартной (68 Гр) и эскалированной (78 Гр) СОД у пациентов с промежуточным и высоким онкологическим риском [26]. Согласно полученным данным в основной группе было отмечено статистически значимое повышение показателя 10-летней выживаемости без биохимического прогрессирования по сравнению со стандартной ЛТ: 49 и 43 % соответственно. Сходные результаты получены в исследовании D.P. Deaneley и соавт., согласно которому 10-летняя безрецидивная (ПСА-) выживаемость составила 43 % в контрольной группе и 55 % в группе эскалированной ЛТ (ОР 0,69; $p = 0,0003$) [27]. М. Zelefsky и соавт. отмечают увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости в группе высокого и крайне высокого риска с 21 до 43 % при эскалации дозы с 74 до 86 Гр [28].

Проведенные в настоящее время исследования в области радиобиологии РПЖ [29, 30] свидетельствуют о возможности применения более крупных фракций, чем при традиционном режиме облучения, т. е. при использовании гипофракционирования дозы, что является, с одной стороны, механизмом преодоления радиорезистентности РПЖ, а с другой – расширением терапевтического окна. На сегодняшний день имеются данные, подтверждающие, что использование гипофракционирования приводит к улучшению показателей выживаемости. В частности, G. Arcangeli и соавт. в рандомизированном исследовании III фазы показали, что применение ЛТ с СОД 62 Гр за 20 фракций позволило повысить 4-летнюю безрецидивную выживаемость пациентов с высоким риском прогрессирования до 82 % по сравнению с 60 % в группе пациентов, получавших ЛТ с СОД 80 Гр по 2 Гр за фракцию в отсутствие статистически значимой разницы в частоте развития поздних лучевых реакций [30].

Еще одним направлением, позволяющим эскалировать дозу ионизирующего излучения при минимизации воздействия на окружающие предстательную железу структуры, является сочетанное применение брахитерапии с высокой мощностью дозы и дистанционной ЛТ – сочетанная ЛТ (СЛТ). Согласно данным P.J. Prada и соавт. использование СЛТ в группе пациентов с высоким риском прогрессирования позволило достичь показателей 5-летней выживаемости без клинического и биохимического прогрессирования 84 и 50 % соответственно [31].

В заключение следует отметить, что выбор метода лечения у пациентов, страдающих РПЖ с неблагоприятным прогнозом, остается сложной клинической проблемой современной онкологии. Совершенствующиеся методики проведения ЛТ, включающие брахи-

терапию, ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT) и модуляцией интенсивности по объему (VMAT), ЛТ с управлением по изображениям (IGRT), позволяют провести безопасную эскалацию дозы и ее гипофракционирование. Указанный подход потенциально способен улучшить отдаленные результаты лечения пациентов, страдающих РПЖ в высоком риске прогрессирования, что, однако, требует подтверждения в проспективных исследованиях.

Выводы

- По данным многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса, независимыми факторами, влиявшими на показатель РСВ в общей когорте пациентов, получивших радикальное лечение по поводу РПЖ, являлись вид проведенного лечения (ЛТ против РПЭ, ОР 0,2; 95 %ДИ 0,1–0,4; $p < 0,001$), степень злокачественности опухоли (индекс Глисона ≤ 7 против ≥ 8 , ОР 2,1; 95 % ДИ 1,12–4,2; $p = 0,017$) и возраст пациентов (< 70 лет против ≥ 70 лет, ОР 0,7; 95 % ДИ 0,2–0,8; $p = 0,07$).
- При проведении подгруппового анализа установлено, что у пациентов в возрасте ≥ 70 показатели РСВ в зависимости от вида лечения и степени злокачественности опухоли статистически значимо не различались: 9-летняя РСВ у пациентов с уме-

ренно- и высокодифференцированной аденокарциномой и низкодифференцированным РПЖ составила соответственно $68,2 \pm 0,1$ и $77,9 \pm 0,1$ % ($p = 0,9$); 9-летняя РСВ в случаях РПЭ и ЛТ составила соответственно $92,9 \pm 0,07$ и $61,2 \pm 0,1$ % ($p = 0,09$).

- В группе пациентов < 70 лет проведение радикального хирургического лечения было ассоциировано со статистически значимо лучшими отдаленными результатами по сравнению с 3D-конформной ЛТ: 9-летняя РСВ в случаях РПЭ и ЛТ составила соответственно $83,4 \pm 0,05$ и $48,0 \pm 0,08$ % ($p < 0,001$). Степень злокачественности опухоли также статистически достоверно влияла на выживаемость: 9-летняя РСВ в случаях индекса Глисона ≤ 7 и ≥ 8 составила соответственно $78,8 \pm 0,04$ и $48,0 \pm 0,1$ % ($p = 0,004$).
- Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на разработку, реализацию и оценку отдаленных результатов высокотехнологичных методик ЛТ (внутриканевая брахитерапия в сочетании с дистанционным облучением, ЛТ с модулированной интенсивностью и модуляцией интенсивности по объему), а также альтернативных схем фракционирования дозы у пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь. 2003–2012 гг. Под ред. О.Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. 2013; 373 с. [Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus. 2003–2012. [A.E. Okeanov, P.I. Moiseev, L.F. Levin. Edited by O.G. Sukonko. Minsk: N.N. Alexandrov Research and Practical Centre of Oncology and Medical Radiology, 2013; 373 p. (In Russ.)].
2. Mohler J.L., Kantoff P.W., Armstrong A.J. et al. Prostate cancer version 2. J Natl Compr Canc Netw 2014;12(5): 686–718.
3. Grossfeld G.D., Latini D.M., Lubeck D.P. et al. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. J Urol 2003;169: 157–63.
4. Yossepowitch O., Eggen S.E., Serio A.M. et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. Eur Urol 2008;53:950–9.
5. Bolla M., Van Tienhoven G., Warde P. et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-years results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol 2010;11(11):1066–73.
6. Hanks G.E., Pajak T.F., Porter A. et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92–02. J Clin Oncol 2003;21(21):3972–8.
7. Roach M., Bae K., Speight J. et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. J Clin Oncol 2008;26(4):585–91.
8. Warde P., Mason M., Ding K. et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet 2011;378(9809):2104–11.
9. Widmark A., Klepp O., Solberg A. et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet 2009;373(9660):301–8.
10. Shelley M.D., Kumar S., Wilt T. et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. Canc Treat Rev 2009;35(1):9–17.
11. Rubin D.B. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. Ann Intern Med 1997;127 (8 Pt 2):757–63.
12. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. 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.
13. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol 2011;59:61–71.
14. Thompson I., Thrasher J.B., Aus G. et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 2007;177:2106–31.

15. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M. et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(18):1708–17.
16. Wilt T.J., Brawer M.K., Jones K.M. et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367 (3):203–13.
17. Akakura K., Suzuki H., Ichikawa T. et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:789–93.
18. Academies Io Mot N. Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research. 2009. [Cited 28 Aug 2014.] Available from URL: <http://www.iom.edu/Reports/2009/ComparativeEffectivenessResearchPriorities.aspx>.
19. Hoffman R.M., Koyama T., Fan K.H. et al. Mortality after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*;2013;105:711–8.
20. Sun M., Sammon J.D., Becker A. et al. Radical prostatectomy vs radiotherapy vs observation among older patients with clinically localized prostate cancer: a comparative effectiveness evaluation. *BJU Int* Published online June 20. 2013; <http://dx.doi.org/10.1111/bju.12321>.
21. Aizer A.A., Yu J.B., Colberg J.W. et al. Radical prostatectomy vs. intensity-modulated radiation therapy in the management of localized prostate adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 2009;93:185–91.
22. Tewari A., Divine G., Chang P. et al. Long-term survival in men with high grade prostate cancer: a comparison between conservative treatment, radiation therapy and radical prostatectomy propensity scoring approach [published erratum appears in: *J Urol* 2007;177:1958]. *J Urol* 2007;177:911–5.
23. Nguyen P.L., Chen M.H., Catalona W.J. et al. Predicting prostate cancer mortality among men with intermediate to high-risk disease and multiple unfavorable risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:659–64.
24. Zelefsky M.J., Yamada Y., Fuks Z. et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1028–33.
25. Heemsbergen W.D., Al-Mamganib A., Slotc A. et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol* 2014;110:104–9.
26. Dearnaley D.P., Jovic G., Syndikus I. et al. Escalated dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:464–73.
27. Zelefsky M.J., Fuks Z., Hunt M. et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166(3):876–81.
28. Miralbell R., Roberts S.A., Zubizarreta E. et al. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):17–24.
29. Dasu A., Dasu I.T. Prostate alpha/beta revisited an analysis of clinical results from 14168 patients. *Acta Oncol* 2012;51(8):963–74.
30. Arcangeli G., Saracino B., Gomellini S. et al. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(1):11–8.
31. Prada P.J., Mendez L., Fernandez J. et al. Long-term biochemical results after high-dose-rate intensity modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for high risk prostate cancer. *Radiat Oncol* 2012;7:31–9.

Брахитерапия рака предстательной железы: сравнительная характеристика методик

С.В. Канаев¹, С.Н. Новиков¹, Р.В. Новиков², А.К. Носов², С.Б. Петров², С.А. Рева²

¹Отделение радиотерапии и радионуклидной диагностики,

²отделение онкоурологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Новиков Роман Владимирович novikov-spb@mail.ru

Внутриканальное введение источников излучения является самым «молодым» методом радикального лечения больных раком предстательной железы (РПЖ). Высокий уровень эффективности, сопоставимый с простатэктомией при существенно более низкой частоте осложнений обуславливает стремительный рост клинического использования брахитерапии (БТ). В зависимости от мощности источника излучения и способа его введения в предстательную железу различают два вида БТ — высокодозную (ВДБТ), характеризующуюся кратковременным внутриканальным введением источника высокой мощности дозы (временную), и низкодозную (НДБТ), при которой осуществляется перманентная установка источника низкой мощности дозы (постоянную). В основе этих 2 методов лежит единый принцип введения источника гамма-излучения непосредственно в опухоль. Вместе с тем методические и технические особенности ВДБТ и НДБТ обуславливают существенные различия в показаниях к их использованию, эффективности у больных с различной распространенностью и агрессивностью опухолевого процесса, а также в частоте, характере, степени выраженности и продолжительности нежелательных эффектов лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, высокодозная брахитерапия, низкодозная брахитерапия, интерстициальная лучевая терапия, контактная лучевая терапия, клинические рекомендации

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-69-76

Brachytherapy for prostate cancer: Comparative characteristics of procedures

S. V. Kanaev¹, S. N. Novikov¹, R. V. Novikov², A. K. Nosov², S. B. Petrov², S. A. Reva²

¹Department of Radiotherapy and Radionuclide Diagnosis and

²Department of Urologic Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;

68, Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

The introduction of interstitial radiation sources is the «youngest» of the radical method of treatment of patients with prostate cancer (PC). The high level of efficiency comparable to prostatectomy at a significantly lower rate of complications causes rapid growth of clinical use of brachytherapy (BT). Depending on the radiation source and the mode of administration into the prostate gland are two types BT — high-dose rate (temporary) (HDR-BT) and low-dose rate (permanent) (LDR-BT) brachytherapy. At the heart of these two methods are based on a single principle of direct effect of the quantum gamma radiation on the area of interest. However, the differences between the characteristics of isotopes used and technical aspects of the techniques cause the difference in performance and complication rates for expression HDR-BT and LDR-BT.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, high dose rate brachytherapy, low dose rate brachytherapy, interstitial radiation therapy, contact radiation therapy, clinical recommendations

Цель исследования — анализ современной научно-практической литературы, посвященной вопросам использования различных видов брахитерапии (БТ) в лечении больных раком предстательной железы (РПЖ).

История БТ в лечении больных раком предстательной железы

В основе термина «брахитерапия» лежит древнегреческое слово βραχυς («короткий»), подчеркивающее сущность метода — минимальное расстояние между источником излучения и пораженной опухолевым процессом тканью. Этот термин в 1931 г. ввел французский радиолог G. Forsstell, и в первоначальном ва-

рианте он звучал, как «brachiradium», так как открытый в 1898 г. П. Кюри и М. Складовской-Кюри радий (Ra^{226}) в тот исторический период был основным терапевтическим агентом [1]. Они же первыми в 1901 г. предложили использовать Ra^{226} в лечении опухолей посредством его введения в пораженную ткань при помощи специальных трубочек. Заслуги этой семейной пары в развитии радиологии и, по сути, формулирования основного принципа внутриканальной терапии оценены по достоинству — в зарубежной литературе наряду с общепризнанным термином «брахитерапия» часто встречается термин «kurie-therapy» или «endo-kurie-therapy».

История клинического применения БТ началась более 100 лет назад, в 1909 г., с попытки подведения французскими урологами Ra^{226} к пораженной предстательной железе (ПЖ) через мочеиспускательный канал [2, 3]. Вместе с тем в большинстве источников литературы первенство использования радиоактивных изотопов в лечении больных заболеваниями ПЖ связано с именами двух американских ученых D. Pasteau и P. Degrais, которые годом позже, в 1910 г., предложили аналогичную процедуру [4]. Метод позволял достичь клинического эффекта, заключающегося в регрессе опухолевого процесса, однако сопровождался выраженными осложнениями, что и ограничило его широкое клиническое использование.

Следующей вехой в развитии внутритканевой терапии РПЖ является 1915 г., когда В. Barringer в Мемориальном госпитале Нью-Йорка предложил, а годом спустя и описал разработанный им способ введения радиоактивных веществ в ПЖ при помощи специальных полых внутри игл (троакаров) [4].

Физические характеристики Ra^{226} не в полной мере удовлетворяют требованиям проведения интерстициальной лучевой терапии (ЛТ). Поэтому последующий поиск привел к появлению новых, более современных источников облучения. Так, в 1917 г. в клиническую практику были внедрены изотопы родона (Rn^{222}). Родон по сравнению с радием характеризуется более высокой удельной активностью, что дало возможность применять его в виде тонких игл и тем самым меньше травмировать ткани [5]. Активное использование Rn^{222} для БТ также связано с именем американского ученого В. Barringer, который в 1920 г. впервые предложил 2 принципиально отличных способа введения этого изотопа: временное (на несколько часов) и постоянное — в виде стеклянных запаянных капсул [6]. Использование стекла в качестве оболочки не позволяло эффективно задерживать β -излучение, что приводило к выраженным некрозам окружающих тканей, сопровождающимся болевым синдромом. По этой причине G. Failla предложил использовать в качестве оболочки золотую капсулу [7]. Золотая оболочка задерживала 99,6 % β -частиц и позволяла проходить 82 % терапевтического γ -излучения. В целом Rn^{222} «прожил долгую жизнь» в качестве эффективного препарата для внутритканевой ЛТ, и его промышленное производство было прекращено только в 1981 г. Создание современных препаратов для внутритканевой ЛТ, имеющих в своей основе I^{125} , осуществлено D. Lawrence в 1965 г. [8].

Важный вклад в развитие БТ при РПЖ внесли W. Whitmore и соавт., которые в начале 70-х годов прошлого столетия предложили введение I^{125} в ПЖ посредством открытого оперативного вмешательства с помощью позадилоного доступа [9]. Недостатком этого метода оказалось ручное распределение радио-

активных зерен, которое проводили практически вслепую, что создавало существенную неравномерность в распределении дозы и вследствие этого вызывало большое количество серьезных осложнений лечения.

В начале 80-х годов XX в. появление трансректальных ультразвуковых методов визуализации предстательной железы (ТРУЗИ) привело к бурному росту клинического применения БТ. Н. Holm и соавт. в 1983 г. первыми предложили использование ультразвука для перманентного введения радиоактивных зерен в ПЖ [10]. Несколькими годами позже, в 1985 г., в клинике Сиэтла J. Blasko и соавт. усовершенствовали предложенную Н. Holm методику и разработали технологию БТ, которая используется в настоящее время [11]. Дальнейшие успехи в развитии БТ связаны с развитием лучевых методов диагностики (компьютерная томография), созданием компьютерного обеспечения процедуры планирования, разработкой методики «afterloading», послужившей основой для появления высокодозной брахитерапии (ВДБТ).

Показания для БТ

В основе выбора БТ в качестве радикального метода лечения пациентов с локализованными и местнораспространенными формами РПЖ лежат представления о наличии существенных различий в прогнозе у больных с различной распространенностью и биологическими особенностями опухолевого процесса после проведенной терапии. В настоящее время разработано несколько схожих классификаций, позволяющих осуществить эту стратификацию на основании уровня простатспецифического антигена (ПСА), суммы баллов по шкале Глисона (индекса Глисона) и клинической стадии [12–14]. Наибольшее распространение в повседневной практике получила классификация National Comprehensive Cancer Network (NCCN), в которой помимо классических 2 групп — низкого, промежуточного и высокого риска — выделяются дополнительные группы очень низкого и очень высокого риска [15]. Проведение необходимого объема обследований, формулировка показаний и противопоказаний, а также определение лечебного плана внутритканевой ЛТ осуществляется в соответствии с рекомендациями ведущих урологических и онкологических профессиональных ассоциаций: Американской ассоциации брахитерапевтов (ABS 2012) [16, 17] и Европейской группы брахитерапии (Кюри-терапии) — Европейского общества терапевтической радиоонкологии (GEC/ESTRO 2000, 2013) [18, 19].

Стандартное урологическое обследование не отличается при подготовке к низкодозной брахитерапии (НДБТ) и ВДБТ и включает: пальцевое ректальное исследование, определение уровня ПСА, ТРУЗИ. Гистологическая верификация диагноза осуществляется при помощи трансректальной (промежностной)

биопсии с обязательным указанием всех необходимых параметров [20]. Предварительная оценка качества мочеиспускания (объем остаточной мочи, заполнение опросника IPSS, урофлоуметрия) и уровня сексуальной функции (международный индекс сексуальной функции, IIEFS) также имеет важное значение не только для определения противопоказаний, но и для дальнейшего наблюдения с целью своевременной диагностики и коррекции ранних и поздних осложнений.

Рассматривая показания для применения ВДБТ при лечении РПЖ необходимо помнить, что первоначально этот метод разрабатывался в качестве метода подведения дополнительной дозы излучения — boost (от англ. «boost» — добавка) после завершения дистанционной ЛТ. Однако в последние десятилетия отмечается значительный рост интереса к использованию ВДБТ в качестве самостоятельного метода лечения РПЖ. Сводные показания для различных видов БТ представлены в табл. 1 [21].

Таблица 1. Критерии отбора пациентов для лечения при помощи БТ

ABS (ВДБТ)	ABS (НДБТ)	GEC-ESTRO (ВДБТ, НДБТ)
В режиме монотерапии		
Клиническая стадия T1b–T2b и индекс Глисона ≤ 7 и $\text{PCSA} \leq 10$	Клиническая стадия T1b–T2b и индекс Глисона ≤ 6 и $\text{PCSA} \leq 10$	Клиническая стадия T1b–T2a и индекс Глисона ≤ 6 и $\text{PCSA} \leq 10$
В режиме boost		
Клиническая стадия T3–T4 индекс Глисона 7–10 и/или $\text{PCSA} > 10$	Клиническая стадия $\geq \text{T2c}$ индекс Глисона ≥ 7 и/или $\text{PCSA} > 10$	Клиническая стадия T1b–T3b индекс Глисона 6–10, любой уровень PCSA , отсутствие отдаленных метастазов

Наиболее частыми противопоказаниями для проведения БТ являются серьезные нарушения мочеиспускания (индекс IPSS > 20 , объем остаточной мочи > 50 мл), предшествующая трансуретральная резекция тканей ПЖ в течение 3–6 мес до планируемого лечения), объем ПЖ $> 50\text{--}60\text{ см}^3$, воспалительные заболевания прямой кишки, низко расположенная нижняя дуга лобкового симфиза, анестезиологические противопоказания [16–19]. В целом анализ противопоказаний, приводимый в различных рекомендациях, показывает, что в случае ВДБТ по сравнению с НДБТ они чаще носят относительный, не столь категоричный характер.

Особенности проведения различных видов БТ

Характеристика используемых изотопов. Разделение БТ на низкодозную и высокодозную основано на определении Международной комиссии по радиа-

ционным частицам и измерениям (International Commission on Radiation Units & Measurements, ICRU) в соответствии с величиной мощности поглощенной дозы: от 40 до 200 сГр/ч — НДБТ, > 1200 сГр/ч — ВДБТ.

Для проведения НДБТ и ВДБТ используются различные изотопы. Основные виды используемых изотопов и их характеристики представлены в табл. 2.

Таблица 2. Основные виды изотопов, используемых для БТ РПЖ

Изотоп	Период полураспада	Средняя энергия	Поглощенная доза, Гр
НДБТ			
I^{125}	59,6 дня	28,5 кэВ	145–160
Pd^{103}	17 дней	21 кэВ	110–115
Cs^{131}	9,7 дня	30,4 кэВ	90–100
ВДБТ			
Ir^{192}	74 дня	400 кэВ	110–250
Co^{60}	5,3 года	1,25 меВ	100–250

Для выполнения НДБТ наиболее часто используют I^{125} и Pd^{103} , а для ВДБТ — Ir^{192} . Применение Cs^{131} в лечении больных РПЖ начато в 2004 г., и в настоящий момент ведутся клинические испытания для подтверждения его эффективности. Изотоп Co^{60} имеет ряд преимуществ, в первую очередь длительный период полураспада. Однако из-за достаточно больших размеров источника его применение продолжительное время ограничивалось другими областями, в первую очередь онкогинекологией. Технические достижения последних лет, позволившие создать источник, который по своим геометрическим параметрам соизмерим с Ir^{192} , способствовали возобновлению интереса к ВДБТ на основе Co^{60} у больных РПЖ [22].

Методика выполнения БТ. Среди методов БТ больных РПЖ наибольшее распространение получила НДБТ, которая заключается в однократном введении в ПЖ изотопов с относительно невысокой энергией излучения и периодом полураспада от 9 до 60 дней. Важное достоинство НДБТ заключается в том, что при ее проведении нет необходимости в дополнительной защите и специальном оборудовании, что позволяет использовать данный метод лечения в большинстве крупных урологических и онкологических отделений. Кроме того, на сегодняшний день накоплен достаточно большой опыт проведения НДБТ, в деталях разработана техника выполнения процедуры, многочисленные исследования подтверждают ее высокую эффективность. Вместе с тем выполнение данного вида БТ не лишено и некоторых ощутимых недостатков. Многие авторы указывают на существование ряда факторов, негативно влияющих на точность под-

ведения запланированной дозы облучения [23, 24]. Причин этого несколько. Прежде всего это возможность миграции введенных радиоактивных зерен, что ведет к различиям в запланированном и реальном расположении источников излучения, которые в ряде случаев могут достигать 8–13 мм. Анализ данных литературы показывает, что миграция введенных радиоактивных зерен может достигать 5–18 % [25, 26]. Важной причиной существенной вариабельности в окончательном распределении суммарной дозы облучения при НДБТ является изменение объема ПЖ в различные сроки после введения радиоактивных зерен, что объясняется выраженным отеком, развивающимся в ранние сроки после имплантации источников излучения. Наконец, существенный фактор, затрудняющий расчет суммарной дозы, поглощенной окружающими органами, в первую очередь прямой кишкой и мочевым пузырем, — постоянное изменение взаимной топографии ПЖ, прямой кишки и мочевого пузыря в течение длительного времени облучения после введения радиоактивных зерен.

Вероятность миграции радиоактивных зерен при НДБТ объясняет тот факт, что данный вид БТ не показан больным с клинической стадией Т3а и Т3б, т. е. с инвазией капсулы ПЖ, и при распространении опухоли на семенные пузырьки [16–19]. Напротив, в случае выполнения ВДБТ имеются благоприятные условия для установки игл-интродостатов за пределами капсулы ПЖ, что позволяет проводить облучение семенных пузырьков и парапростатической области.

В связи с тем, что ВДБТ осуществляется в течение нескольких десятков минут во время нахождения пациента на операционном столе, взаимное расположение ПЖ и окружающих нормальных тканей, в первую очередь уретры, прямой кишки и мочевого пузыря, в процессе облучения остается стабильным и полностью предсказуемым, что позволяет значительно точнее оценивать и планировать распределение лучевой нагрузки на мишень (ПЖ и саму опухоль) и окружающие нормальные ткани. В частности, при выполнении предимплантационного ультразвукового исследования (УЗИ) 3D с помощью изменения положения трансректального датчика можно эффективно управлять расстоянием между ПЖ и передней стенкой прямой кишки. Это позволяет достигнуть максимального удаления прямой кишки от облучаемого объема, снизить радиационную нагрузку на переднюю стенку прямой кишки и вследствие этого значительно сократить риск нежелательных побочных явлений, сведя его до минимума. Осуществить подобную защиту прямой кишки за счет расстояния при проведении НДБТ не представляется возможным.

Принципиальные отличия ВДБТ от НДБТ начинают определяться уже на этапе планирования. В первую очередь это связано с тем, что при НДБТ облуче-

ние осуществляется в течение фиксированного длительного промежутка времени, определяющегося периодом полураспада источников излучения (Pd^{103} или I^{125}), вводимых в ткань ПЖ. В этом случае оптимизация дозного распределения возможна только с помощью изменения геометрии вводимых радиоактивных источников. При проведении ВДБТ облучение происходит с помощью передвижения источника излучения, например Ir^{192} в системе «Nucletron», по полым иглам, введенным в ткань ПЖ. При этом время остановки источника в различных участках иглы-интродостата, а следовательно, и время облучения прилежащих отделов ПЖ может варьировать в широких пределах. Таким образом, создаются идеальные условия для формирования дозного распределения практически любой конфигурации, что дает возможность рассматривать ВДБТ как «внутриканальную модифицированную по интенсивности лучевую терапию» [27]. Именно эта особенность ВДБТ создает идеальные условия для управляемого неравномерного облучения ПЖ с точным подведением дополнительных доз облучения (boost) на участки с высоким риском рецидивирования РПЖ — визуализируемую опухоль, периферическую зону, и при этом снижает лучевую нагрузку на окружающие нормальные ткани, в первую очередь простатическую часть уретры. Решение подобных задач с помощью НДБТ представляется крайне затруднительным. Для создания лечебного плана, в максимальной степени отвечающего поставленным терапевтическим задачам, используются различные алгоритмы оптимизации дозы, в нашей практике предпочтение отдается обратному (инверсному) планированию и в ряде случаев последующей графической оптимизации.

Один из наиболее важных этапов БТ при РПЖ заключается в реализации лечебного плана, начинающегося с введения в ткань ПЖ источников облучения: радиоактивных капсул, зерен или их аналогов — при НДБТ, игл-интродостатов — при ВДБТ. Для точного воспроизведения рассчитанной в процессе планирования геометрии расположения источников облучения используется УЗ-навигация и фиксированная на специальной подставке связанная с аппаратом УЗИ и откалиброванная рамка-проводник. Технологии введения источников облучения при выполнении ВДБТ и НДБТ практически не различаются. Принципиальные различия появляются после завершения этапа введения.

В случае выполнения НДБТ введение источников облучения может рассматриваться как завершение лечебной процедуры. Необходимо отметить, что манипуляции, связанные с постоянным или временным введением источника в ПЖ, приводят к значимому изменению ее топографии. Даже несмотря на использование фиксирующих игл-якорей, в 40–60 % случаев регистрируется ошутимое изменение размеров и по-

ложения ПЖ, требующее коррекции со стороны врача-радиолога [28]. Указанные недостатки практически полностью нивелируются при выполнении ВДБТ. Для этого после введения в ПЖ игл-интростатов выполняется повторное трехмерное УЗИ ПЖ с введенными в нее иглами. После редактирования контуров ПЖ, зон интереса, топографии введенных игл выполняется корректировка, а правильнее сказать, повторный интраоперационный расчет лечебного плана.

На завершающем этапе введенные иглы с помощью специальных шлангов-проводников соединяются с аппаратом, обеспечивающим подачу и запрограммированное движение источника по иглам-интростатам и в течение 15–40 мин осуществляется реализация лечебного плана.

Привлекательная особенность ВДБТ состоит еще в том, что непосредственный сеанс облучения длится в течение нескольких десятков минут, после чего источник облучения возвращается в терапевтический аппарат, иглы-интростаты извлекаются из ПЖ и больной уже не является носителем источников излучения.

Радиобиологические особенности РПЖ. Наиболее принципиальное и выгодное отличие ВДБТ от облучения источниками с низкой мощностью излучения заключается в радиобиологических особенностях РПЖ. Как показали исследования последних 10–15 лет [23, 29, 30], клетки РПЖ относятся к новообразованиям с низким коэффициентом α/β , варьирующим, по данным разных авторов, от 1,2 до 5, которые характеризуются невысокой скоростью репопуляции и низким потенциалом репарации лучевых повреждений. При облучении опухолей с подобными радиобиологическими характеристиками наиболее выгодное соотношение между тумороцидным эффектом ЛТ и повреждающим воздействием на нормальные ткани (соединительную ткань, эпителий) достигается при использовании облучения крупными фракциями, аналогом которого является именно ВДБТ [31].

Объективное сравнение ВДБТ и НДБТ указывает и на некоторые привлекательные особенности последней. Ее наиболее очевидное преимущество заключается в том, что при НДБТ достаточно однократного введения радиоактивных зерен, в то время как выполнение ВДБТ в большинстве случаев требует проведения 2–3 лечебных процедур. Кроме того, для осуществления ВДБТ необходимо наличие достаточно сложного оборудования, обеспечивающего подачу источников облучения в иглы-интростаты, что требует наличия специальных помещений и ограничивает возможности выполнения ВДБТ за стенами крупных радиологических и онкологических учреждений. При этом важной положительной стороной ВДБТ является ее высокая экономичность: по данным европейских радиологов [32, 33], расходы на источники излучения и оборудование при проведении ВДБТ в расчете

на 1 пациента почти в 8 раз ниже, чем при выполнении НДБТ (440 евро против 3500 евро).

Результаты БТ

БТ как метод радикального лечения больных РПЖ имеет высокий уровень эффективности, сопоставимый с простатэктомией, которая до настоящего времени считается «золотым стандартом» лечения локализованных форм заболевания [20]. Говоря о клинических результатах ВДБТ, необходимо помнить, что данная методика в качестве самостоятельной имеет относительно небольшой срок применения по сравнению с НДБТ, так как на протяжении практически 30 лет с момента внедрения в клиническую практику использовалась в качестве дополнения к дистанционной ЛТ. В настоящее время имеется порядка 10 достаточно крупных исследований, посвященных оценке результатов лечения больных с помощью ВДБТ в режиме монотерапии. Средний срок наблюдения за пациентами составляет от 2,7 до 8 лет [35–41]. Наиболее длительные сроки наблюдения (около 8 лет) провели калифорнийские исследователи D.J. Demanes и соавт. [36]. При этом показатель выживаемости без признаков биохимического рецидива РПЖ у пациентов группы низкого и промежуточного риска составил 97 %. Сводные данные результатов ВДБТ и НДБТ представлены в табл. 3 и 4.

Выводы

У многих больных РПЖ, особенно у пациентов группы низкого риска, отмечается благоприятное течение заболевания даже в отсутствие активного противоопухолевого лечения, что послужило мощным стимулом для поиска более щадящих минимально инвазивных методов терапии. Хирургические методы лечения, которые на протяжении длительного времени рассматривались в качестве «золотого стандарта», обеспечивают эффективный контроль над заболеванием, но сопровождаются высоким риском нежелательных явлений (эректильная дисфункция, недержание мочи) более чем в 50 % случаев. В связи с этим в последние десятилетия достаточно широкое распространение получили методы лучевого воздействия, в первую очередь БТ, которые обеспечивают стойкий контроль над заболеванием при значительном снижении частоты осложнений.

Вероятно, не будет большим преувеличением сказать, что ВДБТ является в определенной степени результатом эволюции низкодозной и характеризует новый этап внутритканевой ЛТ злокачественных новообразований. С одной стороны, оба метода объединяет общая терапевтическая идеология, основанная на облучении злокачественных новообразований с помощью источников излучения, введенных непосредственно в опухоль, что позволяет достигать эффективного воздействия на патологический очаг при минималь-

Таблица 3. Показатели эффективности ВДБТ

Автор	Доза за 1 фракцию, Гр	Количество фракций/имплантаций	Доза, Гр	Длительность наблюдения, лет	Число пациентов	Биохимический контроль, %
Y. Yoshioka et al. [35]	6	9/1	54	5,4	112	85 (низкий риск) 93 (промежуточный риск) 79 (высокий риск)
D.J. Demanes et al. [36]	7	6/2	42	8	298	97 (низкий и промежуточный риск)
A. Martinez et al. [37]	9,5	6/2	38	4,8	248	88 (низкий и промежуточный риск)
P. Ghadjar et al. [38]	9,5	4/1	38	3	36	100 (низкий и промежуточный риск)
P. Hoskin et al. [39]	8,5	4/1	34	4,5	30	99 (промежуточный риск) 91 (высокий риск)
N. Zamboglou et al. [40]	9,5	4/1	38	4,4	141	95 (низкий риск) 93 (промежуточный риск) 93 (высокий риск)
C.L. Rogers et al. [41]	6,5	6/2	39	2,7	284	94 (промежуточный риск)

Таблица 4. Показатели эффективности НДБТ

Авторы	Длительность наблюдения, мес	Число пациентов	Биохимический контроль, %
R.J. Ellis et al. [42]	47	239	96 (низкий риск) 87 (промежуточный риск)
M.J. Zelefsky et al. [43]	63	1444 960	82 (низкий риск) 70 (промежуточный риск)
S.J. Khaksar et al. [44]	45	146 111	96 (низкий риск) 89 (промежуточный риск)
F. Guedea et al. [45]	30	241 119	93 (низкий риск) 88 (промежуточный риск)
L. Potters et al. [46]	96	481 554	89 (промежуточный риск) 78 (высокий риск)
N.N. Stone et al. [47]	144	964 499	88,1 (промежуточный риск) 79,2 (высокий риск)

ном повреждении окружающих нормальных тканей. С другой стороны, существенные особенности в технологии подведения лечебной дозы приводят к значительным различиям при клиническом использовании ВДБТ и НДБТ в лечении РПЖ.

Принципиальные достоинства ВДБТ заключаются в чрезвычайно точном воспроизведении лечебного плана, при котором учитывается истинная топография между различными зонами интереса, расположенными в ПЖ и за ее пределами. Кроме того, за короткое

время выполнения процедуры не изменяются анатомия самой ПЖ и ее взаиморасположение с прямой кишкой, мочевым пузырем и уретрой. Благодаря этому ВДБТ обеспечивает воспроизведение лечебного плана с миллиметровой точностью, что, в свою очередь, дает возможность значительно снизить дозу облучения на уретру и, не увеличивая лучевую нагрузку на окружающие ткани, повысить дозу в областях с наиболее высоким риском возникновения рецидивов РПЖ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Forsstell G. La lutte social contre le cancer. *J de Radiologie* 1931;15.
2. Minet H. Applications du radium aux tumeurs, a l'hypertrophie et au cancer de la prostate, etc. *Proc Verb Mem Assoc Franc Urol* 1909;13:629–46.
3. Desnos E. Action du radium sur la prostate hypertrophiee. *Proc Verb Mem Assoc Franc Urol* 1909;13:646–56.
4. Barringer B.S. Radium in the treatment of carcinoma of the bladder and prostate. *JAMA* 1916;68:1227–30.
5. Duane W. Methods of preparing and using radioactive substances in the treatment of malignant diseases, and of estimating suitable dosages. *Boston Med Surg J* 1917;177:787–99.
6. Arnowitz J.N. Buried emanation: the development of seeds for permanent implantation. *Brachytherapy* 2002; 1:167–78.
7. Failla G. Radium technique at the Memorial Hospital, New York. *Arch Radiol Electrother* 1920;25:3–19.
8. Arnowitz J.N. Don Lawrence and the “K-capture” revolution. *Brachytherapy* 2010;9:373–81.
9. Whitmore W.F., Hilaris B., Grabstald H. Retropubic implantation to iodine 125 in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 1972;108:918–20.
10. Holm H.H., Juul N., Pedersen J.F. et al. Transperineal iodine-125 seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983; 130(1):283–86.
11. Blasko J.C., Ragde H., Schumacher D. Transperineal percutaneous iodine-125 implantation for prostatic carcinoma using transrectal ultrasound and template guidance. *Endocuriether Hypertherm Oncol* 1987;3:131–9.
12. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969–74.
13. Lee L.N., Stock R.G., Stone N. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):444–52.
14. Sylvester J.E., Blasko J.C., Grimm P.D. et al. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(4):944–52.
15. Mohler J., Bahnson R.R., Boston B. et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(2):162–200.
16. Davis B.J., Horwitz E.M., Lee W.R. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11:6–19.
17. Yamada Y., Rogers L., Demanes D.J. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012; 11(1):20–32.
18. Ash D., Flynn A., Battermann J. et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:315–21.
19. Hoskin P.J., Colombo A., Henry A. et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update. *Radiother Oncol* 2013;107:325–32.
20. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59(1):61–71.
21. Skowronek J. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer – between options. *J Contemp Brachyther* 2013; 5(1):33–41.
22. Strohmaier S., Zwierzchowski G. Comparison of Co60 and Ir198 sources in HDR brachytherapy. *J Contemp Brachyther* 2011;3(4):199–208.
23. Martinez A.A., Gonzalez J., Ye H. et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose rate boost and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:363–70.
24. Vicini F.A., Vargas C., Edmundson G. et al. The role of high-dose rate brachytherapy in locally advanced prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:98–108.
25. Kunos C.A., Resnick M.I., Kinsella T.J., Ellis R.J. Migration of implanted free radioactive seeds for adenocarcinoma of the prostate using a Mick applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(3): 667–70.
26. Nag S., Vivekanandam S., Martinez-Monge R. Pulmonary embolization of permanently implanted radioactive palladium 103 seeds for carcinoma of the prostate. *Brachytherapy* 2004;3(2):71–7.
27. Jereczek-Fossa B.A., Orecchia R. Evidence-based radiation oncology: Definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 2007;84:197–215.
28. Канаев С.В., Новиков С.Н. Особенности высокодозной брахитерапии больных локализованным раком предстательной железы. *Вопросы онкологии* 2013;59(5):645–50. [Kanaev S.V., Novikov S.N. Peculiar properties of high dose rate brachytherapy in patients with localized prostate cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2013;59(5):645–50 (In Russ)].
29. Fowler J., Chappell R., Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50: 1021–31.
30. Retter M., Forman J., Kupelian P. et al. Hypofractionation for Prostate Cancer. *Cancer J* 2009;15(1):1–6.
31. Macias V., Biete A. Hypofractionated radiotherapy for localised prostate cancer. *Reviewofclinicaltrials. ClinTransl Oncol* 2009;11:437–45.
32. Hoskin P.J., Bownes P.J., Ostler P. et al. High dose rate afterloading brachytherapy for prostate cancer: catheter and gland movement between fractions. *Radiother Oncol* 2003;6:285–8.
33. Hoskin P.J., Rojas A.M., Bownes P.J. et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;103:217–22.
34. Yoshioka Y., Suzuki O., Otani Y. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: technique, rationale and perspective. *J Contemp Brachyther* 2014;6(1):91–8.
35. Yoshioka Y., Konishi K., Sumida I. et al. Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Five-year results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:469–75.
36. Demanes D.J., Martinez A.A., Ghilezan M. et al. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1286–92.
37. Martinez A.A., Demanes J., Vargas C. et al. High dose rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;33:481–8.
38. Ghadjar P., Keller T., Pentsch C.A. et al. Toxicity and early treatment outcomes in low and intermediate-risk prostate cancer managed by high-dose rate brachytherapy as monotherapy. *Brachytherapy* 2009;8:45–51.
39. Hoskin P., Rojas A., Lowe G. et al. High-dose-rate brachytherapy alone for localized

prostate cancer in patients at moderate or high risk of biochemical recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1376–84.

40. Zamboglou N., Tselis N., Baltas D. et al.

High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:672–8.

41. Rogers C.L., Alder S.C., Rogers R.L.

et al. High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate risk prostate cancer. *J Urol* 2012;187:109–16.

42. Ellis R.J., Zhou H., Kim E.Y. et al.

Biochemical disease-free survival rates following definitive low-dose-rate prostate

brachytherapy with dose escalation to biologic target volumes identified with SPECT/CT capromab pendetide. *Brachytherapy* 2007;6(1):16–25.

43. Zelefsky M.J., Kuban D.A., Levy L.B. et al. Multiinstitutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:327–33.

44. Khaksar S.J., Laing R.W., Henderson A. et al. Biochemical (prostate-specific antigen) relapse-free survival and toxicity after 125I low-dose rate prostate brachytherapy. *BJU Int* 2006;98:1210–5.

45. Guedea F., Aguilo F., Polo A. et al. Early biochemical outcomes following permanent

interstitial brachytherapy as monotherapy in 1050 patients with clinical T1–T2 prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006;1:57–61.

46. Potters L., Morgenstern C., Calugaru E. et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173:1562–6.

47. Stone N.N., Stone M.M., Rosenstein B.S. et al. Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy. *J Urol* 2011;185(2):495–500.

Факторы прогноза общей выживаемости больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

А.С. Маркова², С.Б. Поликарпова², Б.Ш. Камолов¹, Я.В. Гриднева¹, С.А. Калинин³, М.В. Петерс⁴, В.Б. Матвеев¹

¹Урологическое отделение ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 1154787, Москва, Каширское шоссе, 23;

²кафедра онкологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России;
Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴кафедра онкологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России;
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Анна Сергеевна Маркова mark-an1@ya.ru

Введение. Развитие кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) традиционно ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Однако расширение возможностей лекарственного лечения КРРПЖ позволило увеличить продолжительность жизни этой категории пациентов до 2–3 лет.

Цель работы — оценка общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ), получавших лечение современными лекарственными препаратами, а также выявление факторов прогноза ОВ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 112 больных мКРРПЖ, проходивших лечение в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в период с 2005 по 2014 г. Все пациенты получали стандартные схемы лечения на основе доцетаксела, кабацитаксела, абиратерона ацетата в комбинации с преднизолоном.

Результаты. Вне зависимости от вида лечения показатель 3-летней ОВ составил $32,0 \pm 5,44\%$, медиана выживаемости — 24,3 мес. Определены следующие факторы неблагоприятного прогноза ОВ: наличие болевого синдрома, статус по шкале ECOG 2, уровень простатоспецифического антигена ≥ 288 нг/мл, лактатдегидрогеназы ≥ 450 Ед/л, щелочной фосфатазы ≥ 250 Ед/л, кальция $< 2,28$ ммоль/л и гемоглобина $< 11,5$ г/дл, а также длительность ответа на гормональную терапию < 24 мес.

Заключение. Использование современных схем лекарственного лечения мКРРПЖ позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов этой категории, достигая 3-летней ОВ, а выявленные факторы прогноза ОВ могут помочь при выборе тактики лечения.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, доцетаксел, абиратерона ацетат, кабацитаксел, общая выживаемость, факторы прогноза, щелочная фосфатаза, простатоспецифический антиген, гемоглобин, лактатдегидрогеназа, кальций, шкала ECOG, длительность ответа на гормональную терапию

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-77-84

Predictors of overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

A.S. Markova², S.B. Polikarpova², B.Sh. Kamolov¹, Ya.V. Gridneva¹, S.A. Kalinin³, M.V. Peters⁴, V.B. Matveev¹

¹Urology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Department of Oncology, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;
2 Bldg. 8, Trubetskaya St., Moscow 119992, Russia;

³Department of Oncology and Radiotherapy, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

⁴Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia;
2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Objective: to estimate overall survival (OS) rates in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), who have received currently available drugs and to identify the predictors of OS.

Subjects and methods. The case histories of 112 patients with mCRPC treated at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in 2005 to 2014 were retrospectively analyzed. All the patients had received standard regimens based on docetaxel, cabazitaxel, abiraterone acetate in combination with prednisolone.

Results. Whatever the treatment option was, three-year OS rate was $32.0 \pm 5.44\%$; median survival was 24.3 months. The following poor prognostic factors for OS were pain syndrome; an ECOG performance status score of 2; the levels of prostate-specific antigen ≥ 288 ng/ml, lactate dehydrogenase ≥ 450 U/l, alkaline phosphatase ≥ 250 U/l, calcium < 2.28 mmol/l, and hemoglobin < 11.5 g/dl; as well as < 24 months' duration of a response to hormonal therapy.

Conclusion. The use of standard drug treatment regimen for mCRPC may increase survival in this category of patients to achieve 3-years OS; and the identified factors of OS may aid in choosing treatment policy.

Keywords: castration-resistant prostate cancer, docetaxel, abiraterone acetate, cabazitaxel, overall survival, predictors, alkaline phosphatase, prostate-specific antigen, hemoglobin, lactate dehydrogenase, calcium, ECOG scale, duration of a response to hormonal therapy

Введение

По статистике у 10–20 % больных раком предстательной железы (РПЖ) в течение 5 лет после установления диагноза развивается кастрационно-резистентная форма заболевания [1]. С 2014 г. критерии диагноза кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) пересмотрены: теперь кастрационная резистентность регистрируется сразу при появлении признаков прогрессирования по данным уровня простатспецифического антигена (ПСА) и/или радиологического исследования на фоне проводимой кастрационной терапии без учета гормональной терапии (ГТ) 2-й линии. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2015 г. критериями диагноза КРРПЖ считаются: кастрационный уровень тестостерона (< 50 нг/дл или $1,7$ нмоль/л), повышение уровня ПСА в 3 измерениях с интервалом более 1 нед, с двумя повышениями выше надира более 50 % при уровне ПСА > 2 нг/мл, или радиологическое прогрессирование (появление 2 и более костных очагов или увеличение размера измеряемых очагов по критериям RECIST) [2]. Клиническое прогрессирование, не подтвержденное повышением уровня ПСА или радиологическими данными, не может быть основанием для установления диагноза КРРПЖ [3].

Развитие КРРПЖ традиционно ассоциировано с плохим прогнозом. Медиана выживаемости больных КРРПЖ варьирует от 9 до 30 мес и во многом зависит от распространенности опухолевого процесса, исходного общего состояния пациента и ряда других факторов [1]. Расширение возможностей лекарственного лечения КРРПЖ с появлением таких препаратов, как доцетаксел, кабазитаксел, абиратерона ацетат и энзалутамид, позволило увеличить продолжительность жизни этой категории пациентов. По данным S. Sridhar, медиана выживаемости больных метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ) увеличилась до 2–3 лет благодаря использованию современных лекарственных средств [4].

Цель исследования — оценка общей выживаемости (ОВ) больных мКРРПЖ, получавших лечение современными лекарственными препаратами, а также выявление факторов прогноза ОВ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 112 больных мКРРПЖ, проходивших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 2005 по 2014 г.

В исследование были включены только пациенты с отдаленными метастазами. Основные исходные характеристики больных мКРРПЖ представлены в табл. 1. Диагноз РПЖ был морфологически верифицирован у 100 % больных. РПЖ высокой степени злокачественности (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8) выявлен у 37 (33,1 %) больных. Всем пациентам проводилась кастрационная терапия посредством либо хирургической, либо фармакологической кастрации. Средняя длительность ответа на кастрационную терапию составила $20,4 \pm 1,7$ (3,7–55,5) мес. Развитие кастрационной резистентности после установления диагноза РПЖ наступало в среднем через $3,25 \pm 0,28$ года и варьировало от 4,5 мес до 20 лет. Возраст больных на момент выявления кастрационной резистентности варьировал от 44 до 86 лет. Средний возраст больных мКРРПЖ составил $66,1 \pm 0,7$ (44,5–85,8) года. Кости скелета были основной локализацией отдаленных метастазов — 96 (85,7 %) больных мКРРПЖ; 11 (9,8 %) пациентов имели висцеральные метастазы с поражением печени и легких. На момент установления диагноза мКРРПЖ у 63 (56,3 %) больных имелись клинические проявления заболевания. Основными симптомами были общая слабость и боли в костях. В зависимости от наличия и выраженности симптомов заболевания пациенты разделены на следующие группы: 1) нет симптомов или слабо выраженные симптомы (слабость) — 48 (42,9 %); 2) умеренные симптомы — 49 (43,8 %); 3) выраженные симптомы — 13 (11,6 %). Умеренные симптомы характеризовались наличием болевого синдрома. Выраженными считались симптомы при условии необходимости в приеме опиоидных анальгетиков.

В лечении больных мКРРПЖ использовали стандартные схемы на основе доцетаксела (75 мг/м² каждые 3 нед), кабазитаксела (25 мг/м² каждые 3 нед), абиратерона ацетата (1000 мг/сут) в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. Из 112 больных 35 получали только 1 линию терапии, 54 — 2 линии терапии, 23 — 3 линии терапии. Распределение больных в зависимости от вида и линии терапии представлено в табл. 2. Доцетаксел использовался преимущественно в 1-й линии терапии, только 10 (9,2 %) из 109 больных получали доцетаксел во 2-й линии. Абиратерона ацетат в качестве стартовой терапии в 1-й линии получали 13 больных. Основными препаратами во 2-й и 3-й линиях являлись абиратерона ацетат и кабазитаксел.

Таблица 1. Исходные характеристики больных мКРРПЖ (всего 112 больных)

Показатель	Значение
Средний возраст (диапазон), лет	66,1 ± 0,7 (44,5–85,8)
Время от установления диагноза РПЖ до развития кастрационной резистентности, лет	3,2 (0,4–20)
Статус по шкале ECOG, n (%):	
0	27 (24,1)
1	75 (67,0)
2	10 (8,9)
Показатель Глисона, n (%):	
< 8	75 (66,9)
≥ 8	37 (33,1)
Средний уровень ПСА, нг/мл	288,9 ± 51,9 (5,2–3197)
Средний уровень гемоглобина, г/дл	12,6 ± 0,16 (9,1–15,8)
Средний уровень ЛДГ, Ед/л	478,6 ± 51,3 (168–1493)
Средний уровень ЩФ, Ед/л	521,9 ± 91,6 (242–4385)
Средний уровень кальция общего, ммоль/л	2,3 ± 0,02 (1,8–2,6)
Локализация отдаленных метастазов, n (%):	
кости скелета	96 (85,7)
забрюшинные ЛУ	23 (20,5)
печень	5 (4,5)
легкие	7 (6,3)
ЛУ средостения	8 (7,1)
Предшествующая ГТ, n (%):	
хирургическая кастрация	36 (32,1)
фармакологическая кастрация:	76 (67,9)
а) интермиттирующая ГТ аналогами ЛГРГ	12 (15,8)
б) постоянная ГТ аналогами ЛГРГ	64 (84,2)
Наличие симптомов заболевания, n (%):	
да	63 (56,3)
нет	49 (43,8)

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЛУ – лимфатический узел, ЛТ – лучевая терапия, ЛГРГ – лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон.

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от вида и линии терапии

Препарат	1-я линия, n (%)	2-я линия, n (%)	3-я линия, n (%)	Всего, n (%)
Доцетаксел	99 (90,8)	10 (9,2)	–	109 (100)
Абиратерона ацетат	13 (25,0)	29 (55,8)	10 (19,2)	52 (100)
Кабазитаксел	–	38 (74,5)	13 (25,5)	51 (100)
Всего	112	77	23	–

ОВ рассчитывалась от даты начала лечения мКРРПЖ до смерти от любой причины или до даты последнего наблюдения больного. Анализ выживаемости проводился методом Каплана–Майера, сравнение кривых выживаемости проводилось методом *log-rank*-теста. Расчет медианы времени до соответствующего события проводился с двусторонними 95 % доверительными интервалами (ДИ). На момент оценки отдаленных результатов из 112 пациентов с мКРРПЖ умер 71 (63,4 %): от прогрессирования основного заболевания – 65 (91,6 %), от других причин, не связанных с РПЖ, – 6 (8,5 %) больных. Для выявления значимых для выживаемости факторов прогноза использовали модель Сох.

Результаты

Вне зависимости от вида лечения показатель 3-летней ОВ составил 32,0 ± 5,44 %, медиана выживаемости – 24,3 мес. Проведена оценка влияния на ОВ больных мКРРПЖ таких клинико-лабораторных параметров (независимо от вида лечения), как возраст, распространенность заболевания, показатель Глисона, общее состояние по шкале ECOG, наличие болевого синдрома, выраженность симптомов заболевания, уровень гемоглобина, ЩФ, ЛДГ и кальция сыворотки крови. Статистически достоверных различий в показателях ОВ между больными различных возрастных групп, а также в зависимости от степени злокачественности опухоли не выявлено ($p > 0,05$). Медиана выживаемости у пациентов с суммой баллов по шкале Глисона < 8 и ≥ 8 составила 25,3 и 20,6 мес соответственно ($p > 0,05$).

Клинические проявления заболевания на момент установления диагноза мКРРПЖ. Наблюдается прямая зависимость ОВ больных от наличия и выраженности симптомов заболевания. Отсутствие симптомов заболевания является фактором благоприятного прогноза ОВ при мКРРПЖ. Наличие выраженных симптомов было ассоциировано с ухудшением ОВ по сравнению с таковой при отсутствии симптомов или с умеренными симптомами ($p = 0,005$) (рис. 1). Наличие болевого синдрома было ассоциировано с ухудшением ОВ больных мКРРПЖ ($p = 0,01$).

Распространенность опухолевого процесса. Наличие висцеральных метастазов ($p = 0,006$) или метастазов в ЛУ средостения ($p = 0,06$) было ассоциировано с ухудшением ОВ по сравнению с таковой при наличии только метастазов в кости. Медианы ОВ больных в зависимости от локализации отдаленных метастазов представлены на рис. 2.

Статус по шкале ECOG. Наблюдается выраженная зависимость ОВ от исходного общего состояния пациента (рис. 3). Получены достоверные различия показателей ОВ в зависимости от статуса по шкале ECOG ($p = 0,005$). Медианы выживаемости больных

мКРРПЖ при ECOG 0, 1 и 2 составили 51,9; 21,1 и 9,2 мес соответственно.

Лабораторные показатели. При оценке влияния лабораторных показателей на ОВ больных мКРРПЖ выявлена прогностическая значимость уровня ПСА, ЛДГ, ЩФ, гемоглобина и кальция сыворотки крови. Уровень ПСА выше среднего значения, равного 288 нг/мл, был ассоциирован с ухудшением ОВ, медиана ОВ при уровне ПСА > 288 нг/мл составила 15,3 мес, при уровне ПСА < 288 нг/мл – 25,9 мес ($p = 0,05$). Пациенты с уровнем ЛДГ и ЩФ, превышающим верхнюю границу нормы (ВГН) (> 450 Ед/л и > 250 Ед/л соответственно), характеризовались статистически достоверным уменьшением медианы ОВ по сравнению с пациентами, имеющими показатели ЛДГ и ЩФ в пределах референсных значений – 11,9 и 30,9 мес ($p = 0,01$) и 21,1 и 41,8 мес ($p = 0,014$) соответственно. Снижение уровня гемоглобина < 11,5 г/дл ассоциировано со снижением ОВ после 2 лет наблюдения. Медиана ОВ у больных мКРРПЖ с исходным уровнем гемоглобина > 11,5 г/дл составила 21,0 мес, с уровнем гемоглобина < 11,5 г/дл – 15,1 мес ($p = 0,05$). Также отмечены различия медианы ОВ в зависимости от среднего уровня кальция: медиана ОВ при уровне кальция > 2,28 ммоль/л составила 23,4 мес, при уровне кальция < 2,28 ммоль/л – 15,8 мес ($p = 0,05$).

Длительность ответа на кастрационную терапию. Длительность ответа на кастрационную терапию более 24 мес являлась фактором благоприятного прогноза ОВ (рис. 4). Медиана ОВ при длительности ответа на кастрационную терапию более 24 мес в 2 раза превышает медиану ОВ при длительности ответа от 12 до 24 мес и < 12 мес – 31,7 мес против 15,6 мес ($p = 0,004$) и 13,2 мес ($p = 0,002$) соответственно.

Таким образом, при однофакторном анализе выявлены следующие факторы неблагоприятного

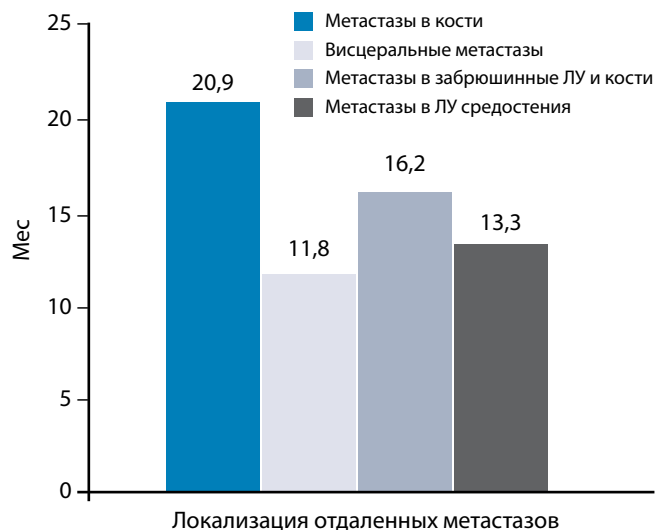


Рис. 2. Медиана ОВ больных мКРРПЖ в зависимости от локализации отдаленных метастазов, мес

прогноза ОВ больных мКРРПЖ: наличие болевого синдрома, статус по шкале ECOG 2, уровень ПСА ≥ 288 нг/мл, ЛДГ ≥ 450 Ед/л, ЩФ ≥ 250 Ед/л, кальция < 2,28 ммоль/л и гемоглобина < 11,5 г/дл, а также длительность ответа на ГТ < 24 мес. При многофакторном анализе наибольшую прогностическую значимость показал статус по шкале ECOG 2. Среди лабораторных показателей наибольшее значение отношения рисков (ОР) имел показатель уровня ЩФ, превышающий ВГН (табл. 3).

Обсуждение

Согласно полученным результатам достигнут показатель 3-летней ОВ, равный $32,0 \pm 5,44$ % при медиане выживаемости 24,3 мес вне зависимости от количества линий и последовательности терапии. Средний

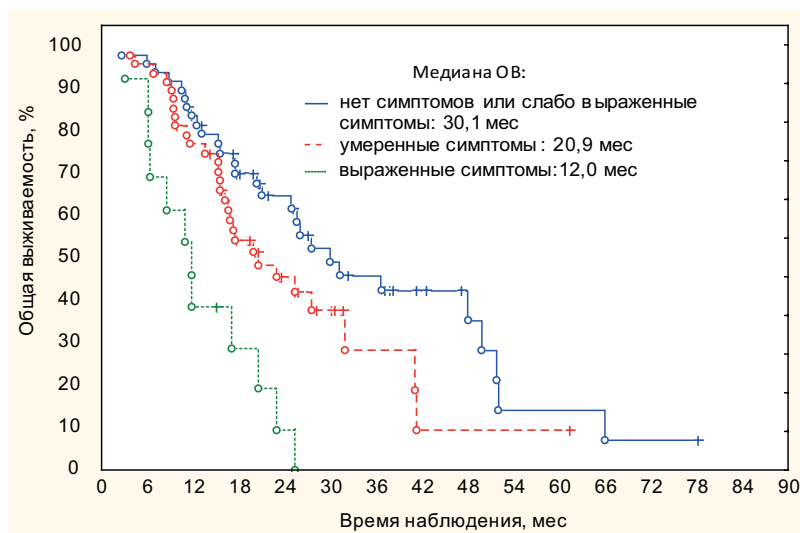


Рис. 1. ОВ больных мКРРПЖ в зависимости от наличия и выраженности симптомов заболевания

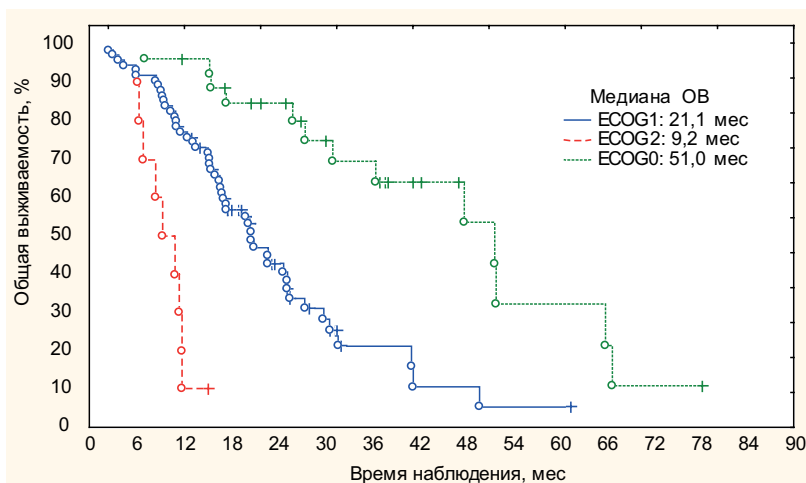


Рис. 3. ОВ больных мКРРПЖ в зависимости от статуса по шкале ECOG

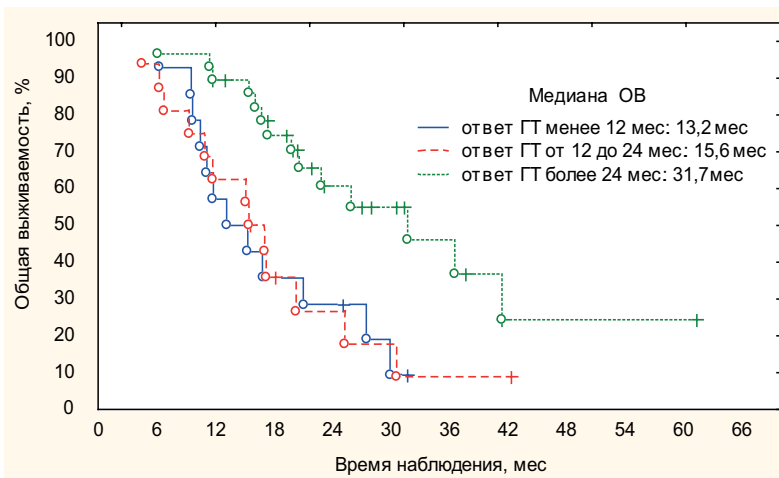


Рис. 4. ОВ больных мКРРПЖ в зависимости от длительности ответа на предшествующую ГТ

возраст больных мКРРПЖ составил $66,1 \pm 0,7$ (44,5–85,8) года. Развитие кастрационной резистентности после установления диагноза РПЖ наступало, в среднем через $3,25 \pm 0,28$ года и варьировало от 4,5 мес до 20 лет. Однако следует заметить, что более 90 % больных имели местно-распространенный или метастатический РПЖ на момент установления диагноза. Средняя длительность ответа на кастрационную терапию была сопоставима с результатами других исследований и составила $20,4 \pm 1,7$ (3,7–55,5) мес [5–7]. С целью кастрации аналоги ЛГРГ (67,9 %) применяли преимущественно в постоянном режиме (84,2 %) и примерно в 2 раза чаще, чем двустороннюю орхигектомию (32,1 %). У больных мКРРПЖ поражение внутренних органов наблюдалось редко (9,8 %), а кости скелета были основной локализацией отдаленных метастазов – 96 (85,7 %) случаев, что обуславливает характер типичных жалоб на общую слабость и/или боли в костях, имевшие место примерно у по-

ловины (56,3 %) пациентов на момент установления диагноза.

Поиск факторов прогноза показал значимое влияние на ОВ таких факторов, как наличие болевого синдрома, статус по шкале ECOG 2, уровень ПСА ≥ 288 нг/мл, ЛДГ ≥ 450 Ед/л, ЩФ ≥ 250 Ед/л, кальция $< 2,28$ ммоль/л и гемоглобина $< 11,5$ г/дл, а также длительность ответа на ГТ < 24 мес. Полученные результаты коррелируют с данными других исследований [8–12]. Следует заметить, что такой параметр, как наличие висцеральных метастазов, не включенный в многофакторный анализ ввиду малого числа таких пациентов на момент начала лечения мКРРПЖ, безусловно также является значимым с клинической точки зрения. Отметим, что выявленные факторы являются факторами неблагоприятного прогноза ОВ, но не факторами ответа на лечение.

При анализе зависимости ОВ больных мКРРПЖ от возраста и показателя Глисона достоверных разли-

Таблица 3. Влияние различных клинико-лабораторных параметров на ОВ больных мКРРПЖ (однофакторный и многофакторный анализ Cox)

Факторы риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ		Многофакторный критерий p
	ОР	95 % ДИ	ОР	95 % ДИ	
Статус ECOG:					
0	0,45	0,40–0,49	0,40	0,29–0,62	$p < 0,05$
1	1,19	1,11–1,25	1,11	1,01–1,24	
2	5,01	5,12–5,32	4,53	4,01–5,12	
Уровень ЩФ:					
< 250 Ед/л	0,69	0,59–0,74	0,88	0,61–0,95	$p < 0,05$
≥ 250 Ед/л	1,40	1,29–1,49	1,81	1,51–2,01	
Уровень Са:					
< 2,28 ммоль/л	1,38	1,29–1,43	1,77	1,43–1,95	$p < 0,05$
≥ 2,28 ммоль/л	0,76	0,69–0,79	0,82	0,57–1,29	
Уровень ПСА:					
< 288 нг/мл	0,89	0,81–0,95	0,78	0,63–0,91	$p < 0,05$
≥ 288 нг/мл	1,52	1,46–1,61	1,59	1,39–1,69	
Уровень гемоглобина:					
< 11,5 г/дл	1,28	1,18–1,32	1,52	1,29–1,75	$p < 0,05$
≥ 11,5 г/дл	0,95	0,87–0,99	0,93	0,70–0,17	
Длительность ответа:					
< 24 мес	1,21	1,09–1,32	1,25	1,01–1,37	$p < 0,05$
≥ 24 мес	0,56	0,48–0,67	0,61	0,42–0,79	
Уровень ЛДГ:					
< 450 Ед/л	0,78	0,70–0,84	0,67	0,53–0,80	$p < 0,05$
≥ 450 Ед/л	1,34	1,29–1,44	1,18	1,01–1,39	
Боль:					
есть	1,42	1,38–1,48	1,05	0,98–1,18	$p < 0,05$
нет	0,78	0,61–0,82	0,60	0,50–0,73	

чий не выявлено ($p > 0,05$). Отсутствие зависимости ОВ больных мКРРПЖ от возраста согласуется с результатами ряда других исследований [10,13,14]. В работе R. Leibowitz-Amit (2015) рассматривалась особая возрастная группа пациентов, а именно старше 80 лет. Так, при сравнении эффективности абиратерона и доцетаксела у мужчин старше и моложе 80 лет достоверных различий не выявлено. Однако при терапии доцетакселом у пациентов старше 80 лет чаще развивалась фебрильная нейтропения по сравнению с пациентами более молодого возраста ($p = 0,048$) [15]. При терапии кабазитакселом риск развития нейтропении и ее осложнений наблюдается уже у больных старше 65 лет, что было показано при анализе результатов исследования TROPIC [16]. Таким образом, все пациенты могут получить преимущество от лечения доцетакселом, кабазитакселом и абиратерона ацетатом в виде увеличения продолжительности жизни независимо от возраста, но при терапии таксанами больные более пожилого возраста и тем более старческого находятся в группе риска развития нейтропении и ее осложнений, что следует иметь в виду при выборе терапии.

Предположение о более низкой продолжительности жизни пациентов с опухолями предстательной

железы высокой степени злокачественности, определяемой по гистологической шкале Глисона, не подтвердилось в нашей работе ($p > 0,05$), хотя медиана ОВ у больных с показателем Глисона ≥ 8 была ниже, чем у больных с показателем Глисона < 8 и составила 20,6 против 25,3 мес соответственно. Следует заметить, что ориентация на показатель Глисона имеет свои ограничения в ретроспективных исследованиях, в частности, в связи с возможным сдвигом суммы баллов в сторону более злокачественных показателей с течением времени и различиями между оценками разных патологов [17]. Нами использовались сведения о градации по Глисону преимущественно из гистологических заключений, сделанных по биопсийному материалу, так как РПЭ была выполнена только у 19 (17,0 %) из 112 больных. По данным литературы, показатель Глисона при биопсии коррелирует с патоморфологическим заключением после РПЭ только в 30–60 % случаев [18, 19]. Возможно, при больших размерах выборки и большей прослеженности больных можно было бы получить достоверные различия в зависимости от градации по Глисону. По данным других исследований, показатель Глисона не оказывал влияния на эффективность терапии абиратероном,

доцетакселом и кабазитакселом, но являлась фактором неблагоприятного прогноза ОВ [16, 20, 21].

При анализе влияния локализации отдаленных метастазов на ОВ больных мКРРПЖ выявлено, что наличие висцеральных метастазов ($p = 0,006$) или метастазов в ЛУ средостения ($p = 0,06$) было ассоциировано с ухудшением ОВ по сравнению с таковой при наличии только метастазов в кости. Сравнение локализации висцеральных метастазов в печени или легких в нашей работе не представлялось возможным ввиду малой численности групп. Наличие висцеральных метастазов остается известным и значимым неблагоприятным прогностическим фактором. По данным исследования TAX 327, пациенты с метастазами в печень в сочетании с другими отдаленными метастазами или без них характеризовались наихудшими показателями ОВ (медиана ОВ 10 мес, 95 % ДИ 5,4–11,5) по сравнению с пациентами, имевшими метастазы в легкие с метастазами в кости или ЛУ или без таковых (медиана ОВ 14,4 мес, 95 % ДИ 11,5–22,4). Больные с метастазами только в ЛУ характеризовались наилучшими показателями ОВ (медиана ОВ 26,7 мес, 95 % ДИ 22,3–34,2). У пациентов, имевших только метастазы в кости, медиана ОВ составила 19,0 мес (95 % ДИ 18,2–20,7), а у пациентов, имевших метастазы в кости в сочетании с метастазами в ЛУ, медиана ОВ составила 15,7 мес (95 % ДИ 14,4–17,2) [22]. По нашим данным, наличие только костных метастазов было ассоциировано с более высокими показателями ОВ по сравнению с таковой при сочетании метастазов в кости и в забрюшинные ЛУ, медиана ОВ составила 20,9 мес против 16,2 мес соответственно.

Полученная нами прогностическая значимость уровня ПСА относительно среднего значения, равного 288 нг/мл, является справедливым для данной выборки. Однако влияние уровня ПСА на ОВ больных мКРРПЖ и тем более использование уровня

ПСА в качестве индивидуального фактора прогноза имеет спорный характер, по данным литературы. Более высокий уровень ПСА перед началом лечения КРРПЖ ассоциирован с неблагоприятным прогнозом согласно результатам исследования MSKCC, но уровень достоверности был низкий. При сравнении 25 и 75 % квартилей достоверных различий не получено [12]. При анализе данных 143 пациентов из онкологического института Dana-Farber в Бостоне выявлено, что более высокий уровень ПСА являлся предиктором более высоких показателей ОВ при наличии метастазов в кости и уровне ЩФ, не превышающем ВГН [23]. Таким образом, более высокий уровень ПСА может быть результатом 2 конкурирующих процессов. С одной стороны, высокий уровень ПСА ассоциирован с прогрессирующим характером заболевания, большим объемом опухоли и, следовательно, неблагоприятным прогнозом, нередко находясь в сочетании с другими значимыми факторами риска, такими как низкий статус ECOG, уровень ЛДГ, превышающий ВГН, пониженный уровень гемоглобина. С другой стороны, повышенный уровень ПСА может быть проявлением более высокодифференцированной опухоли с большим количеством андрогензависимых клеток. Сопряженность уровня ПСА с рядом других значимых клинических факторов наряду с неограниченно широким диапазоном значений данного маркера предполагает целесообразность его использования в качестве фактора прогноза только в сочетании с другими факторами прогноза.

Таким образом, использование современных схем лекарственного лечения мКРРПЖ позволяет увеличить продолжительность жизни этой категории пациентов, достигая показателей 3-летней ОВ, а выявленные факторы прогноза ОВ могут помочь при выборе тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180–92.
2. Therasse P., Arbuuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3):205–16.
3. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. European Association of Urology (EAU) Guidelines. 2015, p. 90.
4. Sridhar S.S., Freedland S.J., Gleave M.E. et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment. *Eur Urol* 2014;65:289–99.
5. Crawford E.D., Eisenberger M.A., McLeod D.G. et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321:419–24.
6. Dijkman G.A., Janknegt R.A., De Reijke T.H.M. et al. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced stage prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. *J Urol* 1997;158:160–3.
7. Eisenberger M.A., Blumenstein B.A., Crawford E.D. et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339: 1036–42.
8. Armstrong A.J., Garrett-Mayer E.S., Ou Yang Y.C. et al. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC). *Clin Cancer Res* 2007;13: 6396–403.
9. Halabi S., Lin C.Y., Kelly W.K. et al. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-

- resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(7):671–7.
10. Halabi S., Small E.J., Kantoff P.W. et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1232–7.
11. Nakabayashi M., Hayes J., Taplin M. Clinical predictors of survival in men with castration-resistant prostate cancer. *Cancer* 2013;119:2990–8.
12. Smaletz O., Scher H.I., Small E.J. et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002;20:3972–82.
13. 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.
14. Mulders P.F., Molina A., Marberger M. et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol* 2014;65:875–83.
15. Leibowitz-Amit R., Templeton A.J., Alibhai Sh.M. et al. Efficacy and toxicity of abiraterone and docetaxel in octogenarians with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Geriatr Oncol* 2015;6:23–8.
16. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. TROPIC Investigators. 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. Albertsen P.C., Hanley J.A., Barrows G.H. et al. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1248–53.
18. D'elia C., Cerruto M.A., Cioffi A. et al. Upgrading and upstaging in prostate cancer: From prostate biopsy to radical prostatectomy. *Mol Clin Oncol* 2014;(6):1145–9.
19. Kvale R., Moller B., Wahlqvist R. et al. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. *BJU Int* 2009;103(12):1647–54.
20. Armstrong A.J., Garrett-Mayer E.S., Yang Y.C. et al. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res* 2007;13:6396–403.
21. Fizazi K. Does Gleason score (GS) predict efficacy of abiraterone acetate (AA) therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)? An analysis of AA phase 3 trials. *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 4), abstr 20.
22. Ponda Gr.R., Sonpavdeb G., de Wit R. et al. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:3–6.
23. Xie W., Nakabayashi M., Regan M.M., Oh W.K. Higher prostate-specific antigen levels predict improved survival in patients with hormone-refractory prostate cancer who have skeletal metastases and normal serum alkaline phosphatase. *Cancer* 2007;110(12):2709–15.

Опыт применения октреотида-депо в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Г.П. Колесников

Московская городская онкологическая больница № 62; Россия, 143423, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, 27

Контакты: Геннадий Петрович Колесников kolesnikovgp@mail.ru

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРПЖ) — одна из наиболее сложных и нерешенных проблем в онкоурологии. Возможным направлением в его лечении является назначение аналога соматостатина октреотида-депо отечественного производства. Представлены результаты исследования эффективности и безопасности лечения депо-формой октреотида 30 мг и дексаметазоном у 20 пациентов с КРПЖ в возрасте от 58 до 89 лет на фоне продолжающейся андрогенной депривации. Продолжительность исследования — 3 мес. Ответ оценивали по уровню простатспецифического антигена (ПСА) сыворотки крови, динамике показателей общего и биохимического анализа крови, уровню болевого синдрома и улучшению качества жизни пациента. Суммарный ответ по снижению ПСА получен у 70 % пациентов, в целом лучшие результаты достигнуты в группе получавших октреотид до химиотерапии доцетакселом. Переносимость октреотида-депо с дексаметазоном во всех случаях была хорошей, значимых побочных эффектов, как гематологических, так и клинических, не отмечено.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кастрационная резистентность, химиотерапия, аналоги соматостатина, октреотид-депо, простатспецифический антиген, анализ крови, эффективность лечения, безопасность терапии

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-85-88

Experience with octreotide depot in the treatment of castration-resistant prostate cancer

G.P. Kolesnikov

Moscow City Cancer Hospital Sixty-Two; Stepanovskoe Settlement, Istra Township 27, Krasnorgorsky District, Moscow Region 143423, Russia

Castration-resistant prostate cancer (CRPC) is one of the most complex and unsolved problems in urologic oncology. The somatostatin analogue octreotide depot made in Russia may be used for its treatment. The paper gives the results of a trial of the efficiency and safety of treatment with octreotide depot 30 mg and dexamethasone in 20 patients aged 58 to 89 years with CRPC during continued androgen deprivation therapy. The duration of the trial was 3 months. A response was assessed from the serum levels of prostate-specific antigen (PSA), the time course of changes in general and biochemical blood test values, the degree of pain syndrome, and improvement in quality of life in a patient. A total response in reducing PSA was obtained in 70 % of the patents; overall, the best results were achieved in the group receiving octreotide before chemotherapy with docetaxel. The tolerability of octreotide depot with dexamethasone was good in all cases; no obvious adverse hematological and clinical reactions were noted.

Key words: prostate cancer, castration resistance, chemotherapy, somatostatin analogue, octreotide depot, prostate-specific antigen, blood analysis, treatment efficiency, therapy safety

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных проблем онкологии в связи с высокой заболеваемостью и не всегда удовлетворительными результатами лечения. Так, заболеваемость в России при продолжающемся неуклонном росте в 2012 г. составила 40,2 на 100 тыс. мужчин, зарегистрировано 27 046 новых случаев РПЖ, а среднегодовой прирост — 9,83 %, что соответствует первому месту по темпам прироста данного показателя [1–3]. Гормональная терапия РПЖ, направленная на блокаду синтеза тестостерона, широко используется для лечения первичных распространенных форм РПЖ, а также рецидивов после локальных методов

лечения (радикальная простатэктомия и лучевая терапия), но эффективность ее ограничена во времени, и у большинства пациентов рано или поздно (в среднем через 2 года) развивается кастрационная резистентность [4–7].

Особая проблема онкоурологии — кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРПЖ). Несмотря на появление в последнее время нескольких новых опций в его лечении (абиратерон, химиотерапия (ХТ) доцетакселом и кабазитакселом, энзалутамид), результаты пока весьма неутешительны, продолжительность ответа на применение данных медикаментозных методов воздействия невелика, выбор наиболее рациональной тактики представляет

большие сложности, и поиск дополнительных возможностей лечения весьма актуален [8, 9]. Одним из потенциальных направлений в лечении КРРПЖ может быть назначение аналогов соматостатина пролонгированного действия (октреотид) в комбинации с дексаметазоном на фоне продолжающейся андрогенной депривации [4, 10].

Идея применения аналогов соматостатина основана на том, что РПЖ по клеточному составу неоднороден, наряду с андрогензависимыми клетками содержит, хотя и в меньшем количестве, клетки с нейроэндокринной дифференцировкой, экспрессирующие рецепторы к соматостатину и потенциально являющиеся мишенями при лечении заболевания [4, 10, 11]. Подтверждает наличие таких клеток при РПЖ выявление с помощью иммуногистохимического анализа маркера нейроэндокринной дифференцировки хромогранина А [11, 12].

В настоящее время имеется ряд клинических исследований, которые показали эффективность и безопасность применения аналогов соматостатина (октреотида в дозе 20 и 30 мг) с дексаметазоном на фоне медикаментозной или хирургической кастрации у больных КРРПЖ [13–19]. Ответ на лечение по снижению уровня простатспецифического антигена (ПСА) достигает 60 %, отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес — 88 %, уменьшение болевого синдрома — 80 % и общий объективный клинический положительный ответ — 85 % [4, 10].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности лечения больных КРРПЖ октреотидом-депо 30 мг в комбинации с дексаметазоном на фоне кастрационной терапии как у не получавших цитотоксической терапии, так и после лечения доцетаксолом.

Материалы и методы

С февраля по май 2014 г. в поликлинике Московской городской онкологической больницы № 62 получали лечение депо-формой октреотида 30 мг и дексаметазоном 20 пациентов с КРРПЖ в возрасте от 58 до 89 лет. Средний возраст больных составил 72,3 года. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе ($n = 10$) получали терапию до ХТ (после завершения лечения антиандрогенами), во 2-й ($n = 10$) — во время прогрессирования КРРПЖ после ХТ первой линии доцетаксолом.

У всех пациентов при гистологической верификации диагноза преобладали низко- и недифференцированные формы РПЖ. В исследование были включены только больные метастатическим КРРПЖ. У подавляющего большинства пациентов уровень ПСА достигал 50 нг/мл и более при генерализованном опухолевом процессе. Отдаленные метастазы представлены в основном костными депозитами.

Все пациенты до развития кастрационной резистентности получали гормональную терапию под контролем уровня ПСА и тестостерона и продолжали получать андрогенную депривацию в течение всего периода лечения октреотидом. Определение уровня тестостерона сыворотки крови показало, что у всех пациентов он был кастрационным и составил в среднем 10,5 нг/дл, только у 2 пациентов был > 20 нг/дл (25 нг/дл и 29 нг/дл).

Все пациенты в обеих группах получили по 3 цикла октреотида-депо 30 мг каждые 28 дней.

У 8 пациентов статус активности по шкале Карновского до лечения октреотидом составил 80–100 %, у 10 — 60–70 % и у 2 больных — 50–60 %. Следует отметить, что больные после химиотерапевтического лечения имели более отягощенный соматический статус.

У большинства пациентов имелся болевой синдром разной степени выраженности, при этом 3 (15 %) не нуждались в обезболивании, 9 (45 %) нерегулярно принимали ненаркотические анальгетики, 4 (20 %) периодически принимали наркотические анальгетики для снижения болевого синдрома, 4 (20 %) нуждались в постоянном приеме наркотических анальгетиков.

Эффективность лекарственного лечения оценивали после каждого курса комбинированной терапии, осуществляя гематологический контроль, определение уровня ПСА сыворотки крови, оценку качества жизни и уровня болевого синдрома. При обследовании пациента проводили оценку общего состояния по шкале Карновского и болевого синдрома по шкале ВОЗ.

К положительному эффекту относили снижение или стабилизацию уровня ПСА сыворотки крови, положительную динамику показателей общего и биохимического анализа крови, снижение уровня болевого синдрома и улучшение качества жизни пациента. Депо-форму октреотида вводили внутримышечно по 30 мг каждые 28 дней в сочетании с пероральным применением дексаметазона: 4 мг в течение 1-го месяца, 2 мг в течение следующих 2 нед и 1 мг в качестве поддерживающей дозы до конца курса лечения.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что в обеих группах при лечении октреотидом-депо с дексаметазоном большинство пациентов имели положительную динамику ПСА: 60 % — в группе до ХТ и 40 % — в группе после ХТ. В 1-й группе снижение уровня ПСА более 50 % отмечено у 40 % пациентов, во 2-й группе — у 30 %. Снижение уровня ПСА более 80 % в 1-й группе зарегистрировано в 20 %, во 2-й — в 10 % случаев. Стабилизация ПСА наблюдалась у 10 % пациентов 1-й группы и у 30 % — 2-й. В целом суммарный ответ по уровню ПСА составил 70 % у получавших октреотид как до ХТ, так и после ХТ (табл. 1). В остальных наблюдениях (по 30 % в каждой группе) ответа на лече-

Таблица 1. Динамика уровня ПСА при лечении октреотидом-депо

Показатель	До ХТ (n = 10), абс. (%)	После ХТ (n = 10), абс. (%)
Суммарный ответ	7 (70)	7 (70)
Снижение уровня ПСА > 50 %	4 (40)	3 (30)
Снижение уровня ПСА > 80 %	2 (20)	1 (10)
Стабилизация ПСА	1 (10)	3 (30)

ние по ПСА не отмечено, наблюдалось прогрессирование заболевания.

Ответ на лечение октреотидом по улучшению физического статуса пациента представлен в табл. 2.

Изменение статуса активности в положительную сторону объективно и по самооценке пациента произошло у 2 (20 %) пациентов 1-й группы и у 2 (20 %) во 2-й группе.

Динамика болевого синдрома на фоне лечения октреотидом представлена в табл. 3.

Как следует из представленных данных, снижение болевого синдрома при лечении октреотидом, во многом определяющее качество жизни, отмечено у 30 % больных 1-й группы и у 40 % 2-й группы (более тяжелой исходно).

При этом следует отметить, что у некоторых пациентов ответ по ПСА был после 2-го и даже 3-го цикла лечения, поэтому, возможно, краткость наблюдения

не позволила получить более ощутимые результаты как по уровню ПСА, так и по улучшению общего состояния.

Переносимость октреотида-депо с дексаметазоном во всех случаях была хорошая, значимых побочных эффектов, как гематологических, так и клинических не отмечено, отказа от лечения по причине нежелательных явлений не наблюдали.

Выводы

Октреотид-депо – эффективный отечественный длительно действующий аналог соматостатина, способный оказывать лечебный эффект в комбинации с дексаметазоном у 70 % больных КРРПЖ.

Октреотид-депо является препаратом с благоприятным профилем переносимости. У всех больных, которым проводилась комбинированная терапия, значимых побочных эффектов и нежелательных явлений не отмечено.

Применение октреотида-депо в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном целесообразно в симптоматической и сопроводительной терапии КРРПЖ, это открывает дополнительные возможности лекарственного лечения данной прогностически неблагоприятной категории онкологических больных.

Сегодня можно говорить о целесообразности проведения терапии аналогами соматостатина длительно-го действия у пациентов с КРРПЖ, такое применение более эффективно до ХТ 1-й линии доцетакселом.

Таблица 2. Динамика статуса активности больных при лечении октреотидом

Градация по Карновскому, %	До ХТ (n = 10)		После ХТ (n = 10)	
	до лечения, абс. (%)	через 3 мес, абс. (%)	до лечения, абс. (%)	через 3 мес, абс. (%)
80–100 (n = 8)	5 (50)	7 (70)	3 (30)	4 (40)
60–70 (n = 10)	5 (50)	3 (30)	5 (50)	5 (50)
50–60 (n = 2)	0	0	2 (20)	1 (10)

Таблица 3. Характеристика болевого синдрома у пациентов в группах по шкале ВОЗ

Градация боли (ВОЗ), балл	До ХТ (n = 10)		После ХТ (n = 10)	
	до лечения абс. (%)	через 3 мес, абс. (%)	до лечения, абс. (%)	через 3 мес, абс. (%)
0	3 (30)	6 (60)	0	2 (20)
1	6 (60)	4 (40)	3 (30)	3 (30)
2	1 (10)	0	3 (30)	2 (20)
3	—	—	4 (40)	3 (30)
4	—	—	—	—

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.А. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. [Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.A. Petrova. M.: FSBE «P.A. Hertzen Moscow Cancer Research Institute» of the Ministry of health of Russia, 2014. (In Russ.)].
2. Князев Е.Н., Фомичева К.А., Ньюшко К.М. и др. Актуальные вопросы молекулярной диагностики рака предстательной железы. Онкоурология 2014;(4): 14–22. [Knyazev E.N., Fomicheva K.A., Nyushko K.M. et al. Topical issues of prostate cancer molecular diagnostics. Onkourologiya = Oncourology 2014;(4): 14–22. (In Russ.)].
3. Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Каприн А.Д. Антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона у больных раком предстательной железы. Стандартный подход и результаты инновационных исследований. Онкоурология 2014;(4):70–4. [Nyushko K.M., Alexeev B.Ya., Kalpinsky A.S., Kaprin A.D. Luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in patients with prostate cancer. Standard approach and results of innovational studies. Onkourologiya = Oncourology 2014;(4):70–4. (In Russ.)].
4. Мишугин С.В., Мордовин А.А., Грицкевич А.А., Русаков И.Г. Аналог соматостатина пролонгированного действия октреотид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;(5):53–56. [Mishugin S.V., Mordovin A.A., Gritskevich A.A., Rusakov I.G. Octreotide- analog of extended release somatostatin in patients with castration resistant prostate cancer. Oncologiya. Journal im. P.A. Hertzena = Oncology. P.A. Hertzen Journal 2014;(5):53–56. (In Russ.)].
5. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Калинин С.А. Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы. В кн.: Материалы конференции «Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки)». М., 2004. С. 28–31. [Matveev B.P., Bukharkin B.V., Kalinin S.A. Management of hormone-refractory prostate cancer. Lib.: Materials of Conference «Oncologic urology: from research to clinical practice (contemporary opportunities of prostate, bladder and kidney carcinomas management)». Moscow, 2004. Pp. 28–31. (In Russ.)].
6. Abrahamson Per-Anders. Revolutions in the management of hormone – refractory prostate cancer. Eur Urol 2003; Suppl. 2:1–2.
7. Crawford D.E., Rosenblum M., Ziada A.M. et al. Overview: hormone – refractory prostate cancer. Urology 1999;54 (6A, Suppl.):1–7.
8. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: АБВ-пресс, 2011. С. 723–79. [Clinical oncurology. Edited by B.P. Matveev. Moscow: ABV-press, 2011. Pp. 723–79. (In Russ.)].
9. Kish J., Bukkapatnam R., Palazzo F. The treatment challenge of hormonerefractory prostate cancer. Cancer Care 2001;8(6): 487–95.
10. Русаков И.Г., Грицкевич А.А. Возможности аналогов соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2012;(1):73–6. [Rusakov I.G., Gritskevich A.A. Opportunities of somatostatin analogs for the management of castration-refractory prostate cancer. Oncologiya. Journal im. P.A. Hertzena = Oncology. P.A. Hertzen Journal 2012;(1): 73–6. (In Russ.)].
11. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Сергейко И.П. и др. Значение выявления нейроэндокринной дифференцировки при раке предстательной железы. Онкоурология 2013;(4):43–6. [Kovylyina M.V., Prilepskaya E.A., Sergeyko I.P. et al. Significance of neuroendocrinal differentiation revealing at prostate cancer. Onkourologiya = Oncourology 2013;(4):43–6. (In Russ.)].
12. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д. и др. Показатели хромогранина А сыворотки крови при различных заболеваниях предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2014;(1):2–7. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Efremov G.D. et al. Chromogranin A levels in blood serum at various prostate diseases. Experimental and Clinical Urology 2014;(1):2–7. (In Russ.)].
13. Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология 2011;(4):71–3. [Ganov D.I., Varlamov S.A. Experience of Octreotideadministration in patients with castration-refractory prostate cancer. Onkourologiya = Oncourology 2011;(4):71–3. (In Russ.)].
14. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология 2011;(2):84–7. [Alexseev B.Ya., Kaprin A.D., Nyushko K.M. Role of somatostatinanalogs in management of patients with hormone-refractory prostate cancer. Onkourologiya = Oncourology 2011;(2):84–7. (In Russ.)].
15. Ганов Д.И., Варламов С.А. Первый опыт применения октреотида у пациентов с гормонорефрактерным раком предстательной железы. Материалы IV конгресса РООУ. Онкоурология 2009; с. 32. [Ganov D.I., Varlamov S.A. First experience of octreotideadministration in patients with hormone-refractory prostate cancer. Materials of IV Congress of Russian Association of Oncological Urology. Onkourologiya = Oncourology 2009; p. 32. (In Russ.)].
16. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Каприн А.Д. и др. Аналоги соматостатина в лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы до и после химиотерапии. Материалы V конгресса РООУ. Онкоурология 2010; с. 34–35. [Alexseev B.Ya., Rusakov I.G., Kaprin A.D. et al. Somatostatin analogs in management of hormone-refractory prostate cancer before and after chemotherapy. Materials of V Congress of Russian Association of Oncological Urology. Onkourologiya = Oncourology 2010; Pp. 34–35. (In Russ.)].
17. Ганов Д.И., Варламов С.А., Лазарев А.Ф. Октреотид в лечении рака предстательной железы. Материалы V конгресса РООУ. Онкоурология 2010; с. 48. [Ganov D.I., Varlamov S.A., Lazarev A.F. Octreotide in management of prostate cancer. Materials of V Congress of Russian Association of Oncological Urology. Onkourologiya = Oncourology 2010; p. 48. (In Russ.)].
18. Ганов Д.И., Варламов С.А. Октреотид и гормонорефрактерный метастатический рак предстательной железы. Материалы VI конгресса РООУ. Онкоурология 2011; с. 69. [Ganov D.I., Varlamov S.A. Octreotide and hormone-refractory metastatic prostate cancer. Materials of IV Congress of Russian Association of Oncological Urology. Onkourologiya = Oncourology 2011; p. 69. (In Russ.)].
19. Березин П.Г. Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы: место октреотида-лонг в лечении больных. Материалы VII конгресса РООУ. Онкоурология 2012; с. 28–29. [Berezin P.G. Castration-refractory prostate cancer: Role of Octreotide-longin management of patients. Materials of VII Congress of Russian Association of Oncological Urology. Onkourologiya = Oncourology 2012; Pp. 28–29. (In Russ.)].

Изучение корреляций различных форм простатспецифического антигена и клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса у больных раком предстательной железы

Н.С. Сергеева^{1,2}, Т.Е. Скачкова², Б.Я. Алексеев¹, Н.В. Маршутина¹, А.Д. Каприн¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;
²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Татьяна Евгеньевна Скачкова adora.wh@gmail.com

В сыворотке крови 226 первичных больных раком предстательной железы (РПЖ) с исходным уровнем общего простатспецифического антигена (общПСА) < 30,0 нг/мл исследованы уровни свободного ПСА (свПСА), [-2]проПСА, высчитаны % свПСА, %[-2]проПСА и индекс здоровья простаты (ИЗП). Полученные данные сопоставлены со стадией опухолевого процесса (pTNM) и степенью злокачественности опухоли по шкале Глисона (индекс Глисона) в соответствии с послеоперационным гистологическим заключением. Показано, что наилучшими дифференцирующими свойствами (pT2c/pT3a/pT3b; локализованный индолентный РПЖ / локализованный агрессивный РПЖ / местно-распространенный РПЖ / РПЖ с регионарными метастазами; индекс Глисона 5–6 / индекс Глисона 7 (3+4) / индекс Глисона 7 (4+3)) обладает ИЗП.

Ключевые слова: индолентный и агрессивный рак предстательной железы, простатспецифический антиген (ПСА), изоформы ПСА, общий ПСА, свободный ПСА, [-2]проПСА, дифференцирующие свойства, индекс Глисона, индекс здоровья простаты

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-89-95

Investigation of correlations between different prostate-specific antigen forms and clinical and morphological characteristics of a tumor process in patients with prostate cancer

N.S. Sergeeva^{1,2}, T.E. Skachkova², B.Ya. Alekseev¹, N.B. Marshutina¹, A.D. Kaprin¹

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3, Second Botkinsky Pr., Moscow 125284, Russia

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Serum samples from 226 primary patients with prostate cancer (PC) and a baseline total prostate-specific antigen (t-PSA) of < 30.0 ng/ml were used to investigate f-PSA and [-2]proPSA levels and to calculate f-PSA%, [-2]proPSA%, and prostate health index (PHI). The findings were compared with cancer stage (pTNM) and Gleason grade (Gleason index) in accordance with a postoperative histological report. PHI was shown to have the best differentiating properties (pT2c/pT3a/pT3b; localized indolent PC / localized aggressive PC / locally advanced PC / PC with regional metastases; Gleason score 5-6 / Gleason score 7 (3+4) / Gleason score 7 (4+3)).

Key words: indolent and aggressive prostate cancer, prostate-specific antigen (PSA), PSA isoforms, total PSA, free PSA, [-2]proPSA, differentiating properties, Gleason index, prostate health index

Актуальность проблемы. Рак предстательной железы (РПЖ) остается одной из наиболее актуальных проблем в онкоурологической практике. Показатели заболеваемости и смертности от этой патологии продолжают увеличиваться во всем мире. Так, в России по стандартизированным показателям на 100 тыс. мужского населения заболеваемость РПЖ возросла за 10 лет с 16,5 % в 2003 г. до 35,9 % в 2013 г. [1].

В последние 20 лет в лабораторной диагностике и мониторинге больных РПЖ важное место занимает

определение сывороточного уровня общего простатического специфического антигена (общПСА). Однако у лиц с уровнями общПСА в диапазоне 2,5–10,0 нг/мл («серая зона») и нормальными данными пальцевого ректального исследования существуют трудности при дифференциальной диагностике РПЖ и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Для их преодоления в клиническую практику были введены такие показатели, как плотность ПСА, скорость его нарастания за год и доля свободного ПСА

(%свПСА), т. е. отношения свПСА к общПСА, которое снижается при РПЖ. Однако использование указанных подходов также далеко не всегда позволяет достигнуть требуемой специфичности и чувствительности в лабораторной диагностике [2].

Несколько лет назад был разработан тест для определения 1 из 4 известных в настоящее время предшественников ПСА, который содержит пролидерный пептид из 2 аминокислотных остатков — [-2]проПСА [3]. Показано, что изоформа [-2]проПСА наиболее устойчива к активации калликреиноподобной пептидазой [4], а ее концентрация выше в клетках РПЖ, чем при доброкачественных состояниях [5]. Профермент [-2]проПСА рассматривается в качестве нового дополнительного маркера для раннего выявления РПЖ, так как установлено, что его уровни коррелируют со стадией и объемом опухоли [5]. На базе измерений общПСА, свПСА и [-2]проПСА были разработаны 2 расчетных параметра: %[-2]проПСА и индекс здоровья простаты (ИЗП) [6, 7]. В ряде исследований показана значимость этих параметров для уточняющей диагностики РПЖ у больных с уровнями общПСА в диапазоне значений 2,5–10,0 нг/мл [6–8].

Разделение ранних форм РПЖ по степени агрессивности на этапе диагностики также является клинически и социально значимой задачей в связи с существующей проблемой получения избыточного лечения в большом проценте случаев пациентами с индолентными формами РПЖ, а также неадекватным объемом оперативного вмешательства в случаях недооценки степени агрессивности опухолевого процесса. С этих позиций представляется перспективным изучение возможностей %[-2]проПСА и ИЗП для решения проблемы разграничения агрессивных и индолентных форм РПЖ. Исследования этих показателей в дооперационной диагностике степени распространенности и агрессивности опухолевого процесса являются единичными [9]. В связи с этим изучение [-2]проПСА и ИЗП в указанном направлении является актуальным.

Цель работы — оценка возможности использования разных изоформ ПСА для совершенствования диагностики и дооперационного стадирования РПЖ.

Материалы и методы

В исследование включены 226 первичных больных с верифицированным диагнозом РПЖ и с уровнями ПСА < 30 нг/мл по калибровке WHO (Abbott, ARCHITECT Immunoassay Analyzer), которым в МНИОИ им. П.А. Герцена была выполнена радикальная простатэктомия. Средний возраст пациентов — $62,4 \pm 0,45$ года (44–84 года). Большую часть больных составили лица в возрасте 51–60 лет — 31,0 % и 61–70 лет — 51,7 % (мужчин ≤ 50 лет оказалось 5,3 %, > 70 лет — 12,0 %). Все пациенты были охарактеризованы по pTNM [10], а также по шкале Глисона (в со-

ответствии с патоморфологическим заключением после простатэктомии).

Доминантную группу составляли пациенты с РПЖ pT2 (65,0 %), из них pT2c — 61,1 %. У 1/3 пациентов опухоли соответствовали pT3 (pT3a — 17,7 % и pT3b — 15,5 %) (табл. 1).

В обследованной выборке преобладали пациенты с низкой степенью злокачественности по шкале Глисона (49,1 % с показателем ≤ 6). Индексу Глисона 7 соответствовало 39,8 % случаев. Самой малозначительной была группа с индексом Глисона 8–9 (6,6 %) (табл. 2).

Таблица 1. Распределение пациентов по объему поражения опухолевым процессом предстательной железы (pT)

Стадия pT	n (%)
pT2	147 (65,0)
в том числе: pT2a-b pT2c	9 (4,0) 138 (61,1)
pT3	75 (33,2)
в том числе: pT3a pT3b	40 (17,7) 35 (15,5)
pT4	1 (0,4)
Нет информации	3 (1,3)

Таблица 2. Распределение пациентов по степени злокачественности опухоли по шкале Глисона

Сумма 2 показателей по шкале Глисона	n (%)
3	1 (0,4)
4	3 (1,3)
5	24 (10,6)
6	83 (36,7)
7, в том числе: — 7 (3+4) — 7 (4+3)	90 (39,8) 62 (27,4) 28 (12,4)
8	10 (4,4)
9	5 (2,2)
Нет информации	10 (4,4)

Сывороточные уровни общПСА (нг/мл), свПСА (нг/мл), [-2]проПСА (пг/мл) оценили хемилюминесцентным методом с использованием системы иммунохимического анализа Beckman Coulter Access 2 по калибровке Hybritech. На их основе были рассчитаны показатели %свПСА, %[-2]проПСА и ИЗП по следующим формулам:

$$\% \text{свПСА} = (\text{свПСА (нг/мл)} / \text{общПСА (нг/мл)}) \times 100 \%,$$

$$\%[-2] \text{проПСА} = ([-2] \text{проПСА (нг/мл)} / \text{свПСА (нг/мл)}) \times 100 \%,$$

$$\text{ИЗП} = \frac{[-2] \text{проПСА}}{\text{свПСА}} \times \sqrt{\text{общПСА}}.$$

В работе использовали следующие значения дискриминационных уровней (ДУ): общПСА – 2,5 нг/мл; %свПСА – 25 %; [-2]проПСА – 7,7 пг/мл; %[-2]проПСА – 1,23 %; ИЗП – 24,0 ед. [11]. Следует отметить, что ДУ показателей, учитывающих [-2]проПСА, находятся пока в стадии изучения и уточнения.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 6. При предоставлении средних (по группам) величин маркеров высчитывали ошибку среднего. Достоверность различий (p) между клиническими группами больных РПЖ по величине показателей оценивали с использованием критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

На первом этапе исследования уровни ПСА и его изоформ проанализировали у больных РПЖ в соп-

ставлении с объемом поражения предстательной железы (рТ) (табл. 3).

Как видно из табл. 3, в каждой группе пациентов все показатели варьировали в широком интервале значений – от величины, существенно меньшей ДУ, до величин, существенно превышающих ДУ. В то же время при увеличении объема опухолевых масс от рТ2а-б к рТ3б средние уровни возрастали для показателей: общПСА (от $9,8 \pm 1,2$ до $16,3 \pm 1,4$ нг/мл), [-2]проПСА (от $16,6 \pm 2,1$ до $35,5 \pm 3,6$ пг/мл), %[-2]проПСА (от $1,9 \pm 0,3$ до $3,2 \pm 0,2$ %) и ИЗП (от $59,1 \pm 9,6$ до $119,1 \pm 10,0$ ед.), а для доли свПСА снижались от $10,3 \pm 1,1$ до $8,2 \pm 0,6$ % для групп в том же порядке. Медианы были близки к средним, и их изменения имели сходную со средними уровнями картину. Различия в средних уровнях всех 5 показателей оказались достоверными между группами больных РПЖ с рТ2с и рТ3а стадиями, а между группами пациентов с рТ3а и рТ3б – для [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП. Выявить достоверные различия между группами рТ2а-б и рТ2с не удалось ни по одному из параметров, что может быть как истинным, так и обусловленным недостаточным объемом выборки пациентов группы рТ2а-б.

В табл. 4 представлены результаты анализа пяти ПСА-ассоциированных параметров у больных РПЖ при разной степени распространенности опухолевого

Таблица 3. Уровни изоформ ПСА у больных РПЖ разных рТ групп

рТ	Параметры	общПСА, нг/мл	%свПСА, %	[-2] проПСА, пг/мл	% [-2] проПСА, %	ИЗП, ед.
рТ2а-б (n = 9)	$X \pm m$	$9,8 \pm 1,2$	$10,3 \pm 1,1$	$16,6 \pm 2,1$	$1,9 \pm 0,3$	$59,1 \pm 9,6$
	Диапазон	(5,9–7,6)	(6,5–15,5)	(7,6–30,8)	(0,8–3,4)	(20,6–108,6)
	Медиана	10,5	9,1	15,9	1,8	60,0
рТ2с (n = 138)	$X \pm m$	$9,8 \pm 0,5$	$10,7 \pm 0,4$	$18,7 \pm 1,0$	$2,2 \pm 0,1$	$63,0 \pm 2,4$
	Диапазон	(1,2–35,5)	(3,8–28,3)	(1,3–70,2)	(0,3–5,1)	(4,7–183,0)
	Медиана	8,1	9,5	16,2	2,1	61,5
	p^*	1	0,7968	0,3811	0,3016	0,6925
рТ3а (n = 38)	$X \pm m$	$14,6 \pm 1,4$	$8,3 \pm 0,6$	$25,8 \pm 2,6$	$2,6 \pm 0,1$	$91,8 \pm 7,1$
	Диапазон	(0,7–34,8)	(3,0–20,8)	(3,1–74,9)	(0,9–5,1)	(18,1–252,1)
	Медиана	12,9	7,4	24,0	2,6	86,3
	p^{**}	0,0019	0,0012	0,0112	0,0122	0,0002
рТ3б (n = 35)	$X \pm m$	$16,3 \pm 1,4$	$8,2 \pm 0,6$	$35,5 \pm 3,6$	$3,2 \pm 0,2$	$119,1 \pm 10,0$
	Диапазон	(0,5–36,6)	(3,1–22,3)	(2,3–90,7)	(1,7–6,6)	(19,6–339,5)
	Медиана	16,0	7,2	27,8	2,7	106,4
	p^{***}	0,3833	0,9054	0,0323	0,0193	0,0295

Примечание. Критерий значимости p между группами: * рТ2с по отношению к рТ2а-б; ** рТ3а по отношению к рТ2с;

*** рТ3б по отношению к рТ3а.

процесса. Установлено, что значения средних уровней для всех показателей превышают соответствующие ДУ во всех клинических группах. В ряду локализованных РПЖ — местно-распространенный РПЖ — РПЖ с метастазами в регионарных лимфатических узлах наблюдался рост средних уровней показателей общПСА, [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП и уменьшение доли свПСА. Характер изменения медиан 5 изученных показателей был сходным с таковым для средних уровней. По средним уровням все 5 показателей достоверно различались у больных с локализованным и местно-распространенным РПЖ (табл. 4). В то же время достоверные различия между группами больных с местно-распространенным и РПЖ с регионарными метастазами обнаружены только для [-2]проПСА и учитывающих его показателей: %[-2]проПСА и ИЗП (см. табл. 4).

Кроме того, нами был проведен анализ кратности превышения ДУ для всех 5 показателей ПСА в клинических группах с разной распространенностью опухолевого процесса (см. рисунок).

Для местно-распространенной и локализованной формы РПЖ наибольшим соотношением кратности превышения ДУ обладали общПСА (5,94 против 3,94, соотношение составляет 1,51) и ИЗП (3,85 против 2,61, соотношение 1,48). Для группы РПЖ с регионарными метастазами и местно-распространенного РПЖ наибольшее соотношение кратности превышения ДУ было обнаружено для [-2]проПСА (5,70 против 3,34, соотношение 1,71), %[-2]проПСА (2,97 против 2,07, соотношение 1,43) и ИЗП (5,63 против 3,85, соотношение 1,46). Таким образом, статистически наилуч-

шими дискриминирующими свойствами между группами местно-распространенной и локализованной формы РПЖ обладал общПСА, а между группами РПЖ с регионарными метастазами и местно-распространенного РПЖ — [-2]проПСА.

Затем у этих же больных 5 показателей ПСА сопоставили со степенью злокачественности опухоли по шкале Глисона в соответствии с окончательным патоморфологическим заключением (табл. 5).

Пациенты были разделены на группы с индексом Глисона 5–6, 7 (3 + 4), 7 (4 + 3) и 8–10. Как видно из табл. 5, в целом существенные различия в средних уровнях и значениях медиан между группами пациентов с более и менее злокачественными формами рака (по шкале Глисона) наблюдались для всех изученных показателей.

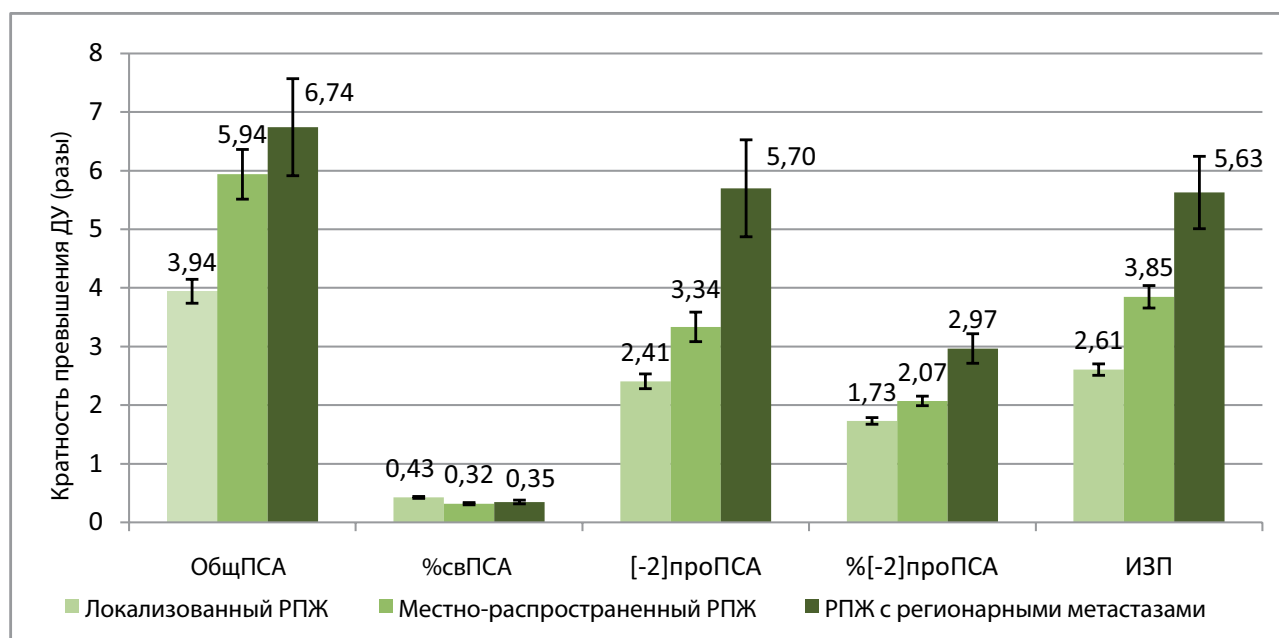
Так, средний уровень общПСА возрастал с $10,3 \pm 0,6$ нг/мл при индексе Глисона 5–6 до $17,5 \pm 2,4$ в группе больных РПЖ с индексом 8–10. Такая же зависимость выявлена для [-2]проПСА (от $19,9 \pm 1,26$ до $41,6 \pm 8,4$ пг/мл соответственно). Для доли свПСА была выявлена обратная зависимость: этот показатель снижался с возрастанием индекса Глисона. Для показателей %[-2]проПСА и ИЗП минимальный средний уровень также был характерен для больных РПЖ с индексом Глисона 5–6 (%[-2]проПСА $2,1 \pm 0,1$ % и ИЗП $64,8 \pm 2,9$ ед.), максимальный — для группы 7 (4 + 3) ($3,2 \pm 0,3$ % и $114,6 \pm 12,1$ ед. соответственно). В то же время при индексах Глисона 8–10 уровни этих 2 показателей практически не отличались от таковых при индексе Глисона 7 (4 + 3) ($3,0 \pm 0,3$ % и $112,7 \pm 12,8$ ед. соответственно). Различия в общПСА и ИЗП между

Таблица 4. Уровни изоформ ПСА у больных РПЖ разных клинических групп

Клин. статус	Параметр	общПСА, нг/мл	%свПСА, %	[-2]проПСА, пг/мл	% [-2]проПСА, %	ИЗП, ед.
Локализ. РПЖ (n = 146)	X ± m	9,9 ± 0,5	10,7 ± 0,4	18,5 ± 1,0	2,1 ± 0,1	62,6 ± 2,3
	Диапазон	(1,2–35,5)	(3,8–28,3)	(1,3–70,2)	(0,3–5,1)	(4,7–183,0)
	Медиана	8,1	9,5	16,2	2,0	61,4
Местно-распростр. РПЖ (n = 53)	X ± m	14,9 ± 1,1	8,0 ± 0,5	25,7 ± 1,9	2,6 ± 0,1	92,4 ± 4,6
	Диапазон	(0,5–29,6)	(3,0–20,8)	(2,3–68,3)	(1,2–5,3)	(18,1–154,7)
	Медиана	14,8	7,3	24,3	2,5	95,0
	p*	0,0000	0,0000	0,0012	0,0010	0,0000
РПЖ с регионар. метастазами (n = 24)	X ± m	16,9 ± 2,1	8,7 ± 0,8	43,9 ± 6,4	3,7 ± 0,3	135,1 ± 14,8
	Диапазон	(1,2–36,6)	(4,6–22,3)	(2,3–140,0)	(0,9–6,6)	(19,6–339,5)
	Медиана	15,1	7,9	29,7	3,8	123,3
	p**	0,3898	0,4344	0,0078	0,0014	0,0074

Примечание. Критерий значимости p между группами: *местно-распространенный РПЖ по отношению к локализованному РПЖ;

** РПЖ с регионарными метастазами по отношению к местно-распространенному РПЖ.



Кратность превышения ДУ для различных форм ПСА у больных РПЖ разных клинических групп

Таблица 5. Уровни изоформ ПСА у больных РПЖ при разной степени злокачественности опухоли по шкале Глисона

Индекс Глисона	Параметр	общПС, нг/мл	%свПСА, %	[-2] проПСА, пг/мл	% [-2] проПСА, %	ИЗП, ед.
5–6 (n = 111)	X ± m	10,3 ± 0,6	10,5 ± 0,4	19,9 ± 1,3	2,1 ± 0,1	64,8 ± 2,9
	Диапазон	(1,2–29,6)	(3,1–25,2)	(1,3–70,2)	(0,4–5,1)	(5,2–183,0)
	Медиана	8,3	10,1	16,8	2,0	62,8
7 (3+4) (n = 62)	X ± m	12,5 ± 0,9	9,0 ± 0,6	21,3 ± 1,5	2,4 ± 0,1	79,2 ± 4,6
	Диапазон	(0,5–32,2)	(3,1–28,0)	(2,3–68,3)	(0,9–5,9)	(22,3–196,9)
	Медиана	10,5	7,4	19,9	2,2	74,7
	p*	0,0399	0,0292	0,4546	0,0688	0,0088
7 (4+3) (n = 28)	X ± m	14,9 ± 1,6	8,5 ± 0,7	33,0 ± 4,0	3,2 ± 0,3	114,5 ± 12,1
	Диапазон	(2,3–36,6)	(3,4–18,5)	(3,0–90,7)	(0,7–6,6)	(10,7–339, 4)
	Медиана	12,0	7,8	26,9	2,89	106,0
	p**	0,2074	0,5817	0,0076	0,0133	0,0076
8–10 (n = 15)	X ± m	17,5 ± 2,4	9,6 ± 1,4	41,6 ± 8,4	3,0 ± 0,3	112,7 ± 12,8
	Диапазон	(1,3–35,5)	(3,1–22,3)	(12,5–140,0)	(1,4–5,2)	(57,9–252,1)
	Медиана	16,7	8,0	28,1	2,75	97,4
	p***	0,3663	0,4519	0,3599	0,6964	0,917

Примечание. Критерий значимости p между группами: * 7 (3+4) по отношению к 5–6; ** 7 (4+3) по отношению к 7 (3+4); *** 8–10 по отношению к 7 (4+3).

группами с индексом Глисона 5–6 и 7 (3 + 4) оказались статистически значимыми. Между группами больных с индексами Глисона 7 (3 + 4) и 7 (4 + 3) достоверные различия были выявлены для изоформы %[-2]проПСА и производных на ее основе: %[-2]проПСА и ИЗП (см. табл. 5). Различия между группами с индексами Глисона 7 (4 + 3) и 8–10 для всех 5 изученных показателей оказались недостоверными.

Далее мы сопоставили уровни 5 изоформ ПСА у больных РПЖ со степенью агрессивности опухолевого процесса (табл. 6). Локализованный РПЖ подразделили на индолентный (стадия рТ2 и индекс Глисона ≤ 6) и агрессивный (стадия рТ2 и индекс Глисона > 6). Все больные с местно-распространенным РПЖ (стадия рТ3) были отнесены к группе агрессивных форм опухолевого процесса.

Прежде всего следует отметить, что в каждой из клинических подгрупп диапазон значений каждого из 5 показателей остался широким — от очень низких до значительно превышающих ДУ.

С нарастанием степени агрессивности опухолевого процесса средние (по группам) величины общПСА, [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП увеличивались, а %свПСА — уменьшался. Медианы всех изученных показателей были близки к средним (табл. 6). Достоверные различия между локализованными индолентной и агрессивной формами рака были выявлены только для комплексного показателя ИЗП ($p = 0,0497$). Достоверные различия между локализованной и местно-распространенной агрессивными формами выявлены по всем 5 показателям (см. табл. 6).

Заключение

Исследованы общПСА, %свПСА, [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП у 226 первичных больных РПЖ. Осуществлен групповой анализ полученных данных. Средние уровни общПСА, [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП увеличивались, а %свПСА — уменьшались с увеличением распространенности и агрессивности опухолевого процесса и индекса Глисона.

Достоверные различия по средним показателям наблюдались: 1) среди разных рТ групп: между группами рТ2с и рТ3а по всем 5 параметрам, между рТ3а и рТ3б по [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП; 2) среди разных клинических групп: между группами локализованного и местно-распространенного РПЖ по 5 параметрам, между группами местно-распространенного РПЖ и РПЖ с регионарными метастазами — по [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП; 3) среди групп разной степени злокачественности опухоли по шкале Глисона: между группами с индексом 5–6 и 7 (3 + 4) по общПСА, %свПСА и ИЗП, между группами с индексом 7 (3 + 4) и 7 (4 + 3) — по [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ИЗП; 4) для индолентных и агрессивных форм РПЖ: между группами локализованного индолентного и агрессивного РПЖ по ИЗП, а между группами локализованного и местно-распространенного агрессивного РПЖ — по всем 5 параметрам.

Представленная совокупность данных и результаты их статистического анализа дают основания надеяться на возможность на следующем этапе работы, по крайней мере для части больных, с помощью изучения показателей [-2]проПСА и ИЗП перейти от групповых оценок статуса опухолевого процесса к индивидуальным.

Таблица 6. Уровни изоформ ПСА у больных РПЖ при разной степени агрессивности опухолевого процесса

Форма	Параметр	общПСА, нг/мл	%свПСА, %	[-2] проПСА, нг/мл	% [-2] проПСА, %	ИЗП, ед.
Локализ. индол. РПЖ (n = 90)	$X \pm m$	9,2 ± 0,6	11,0 ± 0,5	18,4 ± 1,3	2,1 ± 0,1	59,6 ± 3,0
	Диапазон	(1,2–27,9)	(4,7–25,3)	(1,3–70,2)	(0,4–5,1)	(5,8–183,0)
	Медиана	7,92	10,5	14,47	2,0	57,4
Локализ. агрессив. РПЖ (n = 52)	$X \pm m$	11,1 ± 0,9	9,9 ± 0,7	19,5 ± 1,3	2,2 ± 0,1	69,0 ± 3,7
	Диапазон	(1,2–35,5)	(3,8–28,0)	(3,0–50,3)	(0,7–4,7)	(10,7–134,7)
	Медиана	9,5	8,6	17,0	2,1	69,8
	p^*	0,0846	0,1767	0,5665	0,2828	0,0497
Местн. агрессив. РПЖ (n = 53)	$X \pm m$	14,9 ± 1,1	8,0 ± 0,5	25,7 ± 1,9	2,6 ± 0,1	92,4 ± 4,6
	Диапазон	(0,5–29,6)	(3,0–20,8)	(2,3–68,3)	(1,2–5,3)	(18,1–154,7)
	Медиана	14,8	7,3	24,3	2,5	95,0
	p^{**}	0,0091	0,0200	0,0096	0,0463	0,0001

Примечание. Критерий значимости p между группами: * локализованный агрессивный по отношению к локализованному индолентному РПЖ; ** местно-распространенный агрессивный по отношению к локализованному агрессивному РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Старинский В.В. и др. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;5:5–10. [Petrova G.V., Kaprin A.D., Starinskiy V.V. et al. Incidence of malignant neoplasms in the population of Russia. *Onkologiya. Jurnal im. P.A. Herzena.* = P.A. Herzen. *Journal of Oncology* 2014;5:5–10. (In Russ.)].
2. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Солохина М.П. и др. Современные представления о серологических опухолеассоциированных маркерах и их месте в онкологии. Успехи молекулярной онкологии 2014;(1):69–81. [Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Solokhina M.P. et al. Modern conceptions of serological tumor markers and their role in oncology. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2014;(1):69–81. (In Russ.)].
3. Mikolajczyk S.D., Marker K.M., Millar L.S. et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001;15; N 61(18):6958–63.
4. Mikolajczyk S.D., Catalona W.J., Evans C.L. et al. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem* 2004;50(6):1017–25.
5. Sokoll L.J., Wang Y., Feng Z. et al. [-2]ProPSA for prostate cancer detection: an NCI early detection research network validation study. *J Urol* 2008;180(2):539–43.
6. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G. et al. A Multi-Center Study of [-2]Pro-prostate-specific antigen (PSA) in combination with PSA and Free PSA for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA Range. *J Urol* 2011;185(5):1650–5.
7. Lazzeri M., Haese A., Taille A. et al. Serum Isoform [S2] proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2–10 ng/ml: A Multicentric European Study. *Eur Urol* 2013;63 (6):986–94.
8. Hori S., Blanchet J.S., McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer. *BJU Int* 2013;112(6):717–28.
9. Heidegger I., Klocker H., Steiner E. et al. [-2]proPSA is an early marker for prostate cancer aggressiveness. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;1–5.
10. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM. Классификация злокачественных опухолей. М., 2011. [Sobin L.Kh., Gospodarovich M.K., Wittekind K. TNM. Malignant tumour classification. Moscow, 2011. (In Russ.)].
11. Stephan C., Vincendeau S., Houlgatte A. et al. Multicenter evaluation of [-2] proprostate-specific antigen and the prostate health. *Clin Chem* 2013;59(1):306–14.

Комбинированное органосохраняющее лечение рака полового члена (случай из практики)

С.В. Медведев, А.В. Хачатурян, П.В. Булычкин

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Александр Владимирович Хачатурян centrforward@mail.ru

Рак полового члена (РПЧ) является редкой опухолью, уровень заболеваемости в России для данной патологии составляет 0,18 % на 100 тыс. мужского населения в год. В настоящее время ведется активная разработка органосохраняющих методик лечения РПЧ при выявлении заболевания на ранней стадии. В статье описывается клиническое наблюдение пациента Г., 79 лет, больного РПЧ, которому с целью проведения органосохраняющего лечения в радиологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина была выполнена конформная лучевая терапия с применением технологии «водного бокса». Данная технология обеспечивает гомогенное распределение терапевтической дозы радиации, а также позволяет подвести терапевтическую дозу ионизирующего излучения, необходимую для облучения поверхностных тканей органа.

Ключевые слова: половой член, плоскоклеточный рак полового члена, органосохраняющее лечение рака полового члена, технология «водного бокса»

Combined organ-sparing treatment for penile cancer: A case report

S.V. Medvedev, A.V. Khachaturyan, P.V. Bulychkin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Penile cancer (PC) is a rare tumor; its annual incidence rate in Russia is 0.18 % per 100,000. Active work is now underway to develop organ-sparing treatment options for PC when the disease is detected in its early stage.

The paper describes a clinical observation of a 79-year-old patient G. with PC who has undergone comfort radiotherapy using waterbox technology for organ-sparing treatment at the Radiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. This technology ensures homogeneous therapeutic dose radiation distribution and allows adjustment of the therapeutic dose required for ionizing radiation of the surface tissues of the organ.

Key words: penis, squamous cell carcinoma of the penis, organ-saving treatment for penile cancer, water box technology

Введение

Рак полового члена (РПЧ) — редкое заболевание. В 2007 г. в России было зарегистрировано 409 новых случаев РПЧ, что составляет 0,18 % на 100 тыс. мужского населения за указанный год [1]. В Европе и Северной Америке этот показатель достигает 0,4–0,6 % на 100 тыс. мужского населения [2].

С учетом низкой заболеваемости окончательная тактика локального лечения ранних форм РПЧ не выработана. Выделяют 2 основных подхода: радикальное хирургическое лечение и химиолучевая терапия.

Сложность проведения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) обусловлена необходимостью использования индивидуального фиксирования полового члена пациента, технологического и дозиметрического подхода в планировании и лечении данной группы пациентов. На приведенном клиническом примере мы хотим продемонстрировать возможный вариант органосохраняющего лечения пациента с диагнозом РПЧ.

Клинический случай

Больной Г. (история болезни № 214/5378), 79 лет, с верифицированным диагнозом: рак головки полового члена, pT1N0M0, I стадия. Заключение по данным гистологического исследования: плоскоклеточный рак.

История заболевания начинается с января 2014 г., когда пациент отметил появление поверхностного безболезненного образования на головке полового члена. По месту жительства в поликлинике врач заподозрил опухоль, и больной был направлен на консультацию в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. На диагностическом этапе с целью уточнения характера опухоли и оценки распространенности процесса проводили клинические, инструментальные и морфологические исследования.

Результаты исследований

Осмотр и пальпация: определяется наличие экзофитной опухоли размерами около 8 × 8 мм на головке полового члена.

Данные ультразвукового исследования (УЗИ) малого таза от 14.01.2014: в правой и левой паховой области определяется наличие нескольких увеличенных гипэхогенных лимфатических узлов (ЛУ) размерами 19×6 и 14×7 мм.

Пункция паховых ЛУ от 14.01.14 показала: опухолевые клетки отсутствуют, элементы гиперплазии ЛУ.

Заключение по результатам гистологического исследования первичной опухоли (30.01.14 выполнена операция в объеме циркумцизии, иссечения экзофитного компонента опухоли полового члена): инвазивный умеренно-дифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак.

Этап дистанционной лучевой терапии

С 4 марта 2014 г. в радиологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина проводилась конформная лучевая терапия (3D-CRT). Также пациенту была рекомендована одновременная химиотерапия, от которой пациент отказался.

Топометрическая подготовка включала изготовление индивидуальных фиксирующих приспособлений, тканезквивалентного болюса и проведение компьютерной томографии (КТ).

ДЛТ проводили под контролем визуализации (IGRT) на линейном ускорителе электронов «Clinac 2300iX» с применением многолепесткового коллиматора «Milenum 120», динамических клиновидных фильтров и с энергией фотонов 6 МэВ. Лечение проходило в положении пациента на животе с использованием вакуумного матраца, подставки под ноги и «водного бокса» (рис. 1, 2). Верификация плана облучения проводилась с использованием КТ в коническом пучке (Cone-Beam CT). Во время сеансов ДЛТ использовали технологию защиты пациента LaserGuard.

На первом этапе ДЛТ в планируемый объем мишени (planning target volume, PTV) было включено тело и головка полового члена с предписанной разовой очаговой дозой (РОД) 2,5 Гр, суммарной очаговой дозой (СОД) 42,5 Гр (рис. 3). На 2-м этапе лучевой терапии PTV был редуцирован до объема, включающего головку полового члена, с РОД 2,5 Гр, СОД достигла 15 Гр. Таким образом, общая очаговая доза ионизирующего излучения за 2 этапа на планируемый объем облучения, включающий головку полового члена, составила 57,5 Гр. Курс ДЛТ был завершен без перерывов на запланированной дозе радиации. По окончании курса ДЛТ отмечались признаки эпителиита II степени согласно классификации RTOG/EORTC.

В августе 2014 г. проведено контрольное обследование.

Общее состояние пациента удовлетворительное. Жалоб на эректильную дисфункцию нет, явлений эпителиита не отмечает.

По данным осмотра и пальпации признаков опухоли не выявлено. При УЗИ малого таза метастазов не обнаружили.

Обсуждение

В связи с низким показателем заболеваемости РПЧ проведение значимых клинических исследова-

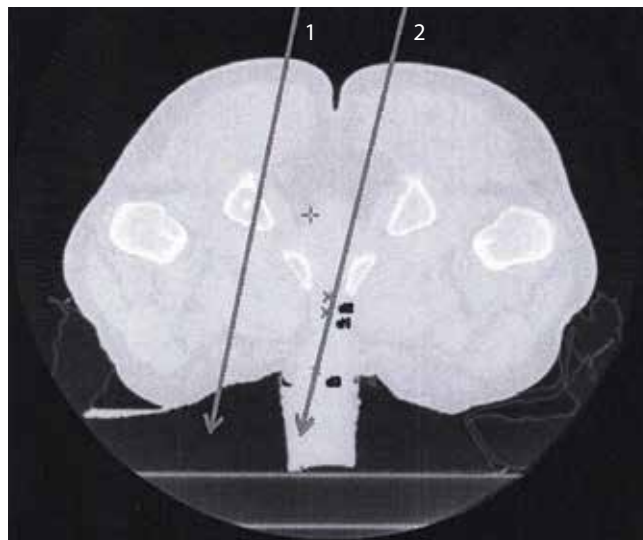


Рис. 1. Компьютерно-топографическое исследование (аксиальная плоскость) пациента с использованием вакуумного матраца и «водного бокса»: 1 – вакуумный матрац, 2 – «водный бокс»



Рис. 2. Индивидуальный вакуумный матрац со сформированной полостью для «водного бокса»



Рис. 3. Компьютерно-топографическое исследование (аксиальная плоскость) с дозиметрическим планом лучевой терапии, включающего головку, тело и корень полового члена. Планируемый объем облучения (PTV) входит в 95 % изодозы

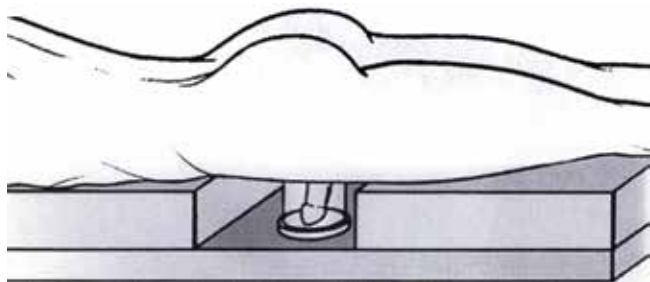


Рис. 4. Схематическое изображение пациента в положении на животе при использовании фиксирующего приспособления и «водного бокса»

ний затруднительно, и поэтому можно оперировать отдельными научными работами. ДЛТ является одной из модальностей органосохраняющего лечения. Использование ДЛТ при локализованных стадиях РПЧ в изолированном варианте позволяет достичь 5-летнего локального контроля в 45–67 % случаев [3–8]. А комбинация с химиотерапией дает возможность повысить процент до 75–100 и добиться высоких показателей отдаленной выживаемости 78–91,3 % [1]. При этом пациенты не испытывают психологических трудностей, связанных с утратой органа.

Для проведения ДЛТ, как метода органосохраняющего лечения, необходимо соблюдать ряд сложных технологических условий, которые компенсируют подвижность органа, изменение его размеров и формы, а также обеспечивают однородное распределение терапевтической дозы радиации. Решением данного вопроса может быть теоретически предложенная технология «водного бокса» (см. рис. 2 и 4). Кроме этого, данная методика позволяет подвести терапевтическую дозу ионизирующего излучения на поверхность облучаемого объекта.

Использование ДЛТ в лечении РПЧ является своего рода техническим и дозиметрическим вызовом для радиационных онкологов. Существует 2 принципиально важные проблемы.

Первая заключается в постоянном изменении формы, размеров и положения органа не только меж-

ду фракциями ДЛТ, но и непосредственно во время подведения ионизирующего излучения.

Вторая проблема связана с дозиметрическим характером и сводится к тому, что современная мегавольтная ДЛТ увеличивает вероятность недостаточного облучения поверхностных тканей (в пределах 5 мм) полового члена, что неприемлемо при лучевом лечении данного органа.

Технология «водного бокса» позволяет успешно решить эти проблемы. Основная идея данной технологии заключается в использовании тканеэквивалентного материала, индивидуального фиксирующего приспособления — вакуумного матраца, который позволяет подвести терапевтическую дозу радиации на поверхностные ткани полового члена. Кроме этого, данная технология дает возможность одинаково ежедневно фиксировать орган в трехмерном пространстве относительно терапевтического пучка радиации и критических структур пациента.

Таким образом, появление фиксирующих приспособлений, состоящих из современных материалов, позволяет использовать данную технологию в клинической практике радиационных онкологов, что обеспечивает соблюдение основных требований современной 3D-CRT в лечении пациентов с диагнозом РПЧ (точность, воспроизводимость, градиентность, конформность и гомогенность), а значит, и соблюдение принципов гарантии качества лечения.

В радиологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина была усовершенствована и клинически апробирована технология «водного бокса» путем дополнительного использования вакуумного матраца, который позволяет максимально фиксировать пациента (см. рис. 1, 2) и при необходимости дополнительно подвергать радиационному воздействию регионарные ЛУ.

Проведение конформной лучевой терапии в качестве органосохраняющего лечения у больных РПЧ является успешной методикой. Вместе с тем для сравнения ее эффективности с хирургическим лечением требуется проведение исследований с участием больших групп больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: АБВ-пресс, 2011. 915 с. [Clinical oncology. Edited by B.P. Matveeva. Moscow: ABV-press, 2011. 915 p. (In Russ.)]
2. Rippentrop J.M., Joslyn S.A., Konety B.R. Squamous cell carcinoma of the penis. Evaluation of data from the surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer 2004;101:1357–63.
3. McLean M., Akl A.M., Warde P. et al. The results of primary radiation therapy in the management of squamous cell carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:623–8.
4. Neave F., Neal A.J., Hoskin P.J., Hope-Stone H.F. Carcinoma of the penis: a retrospective review of treatment with iridium mould and external beam irradiation. Clin Oncol 1993;5:207–10.
5. Sarin R., Norman A.R., Steel G.G. et al. Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38:713–22;
6. Zouhair A., Coucke P. A., Jeanneret W. et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? Eur J Cancer 2001;37:198–203.
7. Gotsadze D., Matveev B., Zak B. et al. Is conservative organ – sparing treatment of penile carcinoma justified? Eur Urol 2000;38:306–12.
8. Ozsahin M., Jichlinski P., Weber D.C. et al. Treatment of penile carcinoma. To cut or not to cut? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66:674–9.

Клиническая значимость генетической характеристики рака предстательной железы: обзор литературы

Ю.В. Толкач¹, С.А. Рева², А.К. Носов², F. Imkamp¹, H. Van Poppel³

¹Клиника урологии, Высшая медицинская школа Ганновера, Ганновер, Германия; Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Germany;

²отделение онкоурологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³Клиника урологии, Университетская клиника Левена, Левен, Бельгия. UZ Leuven, Campus Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium

Контакты: Юрий Владимирович Толкач yuri.tolkach@gmail.com
Сергей Александрович Рева sgrev79@mail.ru

В последнее время предпринимаются многочисленные попытки выявления молекулярных генетических особенностей рака предстательной железы (РПЖ). Тем не менее, несмотря на большое количество исследовательских программ по молекулярной биологии и генетике, значение результатов этих работ остается неясным, а выводы имеют ограниченное применение в клинической практике. Во многом это связано с тем, что РПЖ характеризуется выраженной генетической гетерогенностью. Мы провели анализ литературы для выявления путей возможного клинического применения результатов фундаментальных генетических и молекулярно-биологических исследований в отношении РПЖ (трансляции в клинику), основных проблем, возникающих при этом, и перспектив развития данного направления.

Ключевые слова: рак предстательной железы, генетика, молекулярная биология, трансляция, прогноз, диагностика, лечение, персонализированная медицина, биомаркер

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-99-106

Clinical relevance of prostate cancer genetic characterization: literature review

Yu. Tolkach¹, S. Reva², A. Nosov², F. Imkamp¹, H. Van Poppel³

¹Hannover Medical School, Urology and Urologic Oncology Clinic, Hannover, Germany; Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Germany;

²Department of Oncourology FSBI "N.N. Petrov Cancer Research Institute" of the Ministry of Health of Russia; 68, Leningradskaya St., village Pesochny, Saint-Petersburg 197758, Russia;

³Department of Urology, University Hospitals of Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium; UZ Leuven, Campus Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium

Molecular and genetic characterization of the prostate cancer seems to be a very relevant issue for clinical practice with regard to diagnostics, prognosis, treatment selection and assessment of therapy efficacy. A lot of fundamental studies assault the genetic basis of the disease and the differences in the phenotypic traits of prostate tumors. However, the significant gap is seen between the huge amount of studies to genetic characterization of prostate cancer, which often have a limited way to translation into the clinical practice or simply were not conceived to be so, and clinical practice. Substantial difficulties on the way are multifocality of the prostate carcinoma, inter- and intrafocal heterogeneity and abundance of recurrent genetic alterations, the role of which is understudied to date. In this review we have aimed at the providing an overview of the current studies, being the most close to translation in clinical practice. The common applications and problems are discussed.

Key words: prostate cancer, genetics, molecular biology, translation, prognosis, diagnostics, treatment, personalized medicine, biomarker

Введение

Результаты большинства современных исследований по генетической характеристике рака предстательной железы (РПЖ) говорят о необходимости создания классификации на основании молекулярных/генетических данных (генетический аналог классификации опухоли по шкале Глисона). Вероятно, прогресс в изучении этого заболевания маловероятен без выявления основных принципов, лежащих в основе подобной классификации. Решением этой проблемы зани-

маются многочисленные исследовательские группы, проводится огромное количество фундаментальных научных программ. Очевидно, что настало время для активной интеграции этих данных в клиническую практику. Тем не менее существует немало препятствий для этого, основным и наиболее труднопреодолимым среди которых является генетическая гетерогенность РПЖ [1]. В этом обзоре проведен анализ результатов наиболее значимых молекулярно-генетических исследований в этой области, близких к трансляции в клиническую практику.

**Исследования экспрессии генов
и генетические подписи опухолей**

Анализ экспрессии генов (анализ матричной РНК, mRNA) — перспективный метод исследования ткани опухоли (например, биопсийного или патоморфологического материала). Современные технологии (секвенирование РНК или RNAseq, количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР), ДНК-микрочипирование) предоставляют возможность поточного анализа тысяч генов в относительно малом объеме удаленной ткани. Ключевыми моментами для анализа экспрессии генов являются качество анализируемого материала (предпочтительно использовать свежемороженые ткани), количество опухолевой ткани (определенное количество стромальной или нормальной эпителиальной ткани, содержащейся в исследуемом материале, может привести к искажению результатов) и необходимость использования контрольных генов (как правило это гены, экспрессия которых одинакова во всех тканях, — house-keeping genes) и нормализации для учета различий в количестве РНК в образцах. Недавние исследования показали, что фиксированные в формалине и парафинизированные ткани также могут использоваться для анализа, несмотря на деградацию РНК, связанную с фиксацией, при использовании специальной техники экстракции материала [2]. В свете огромного количества получаемых данных для анализа и предотвращения возможных ошибок в интерпретации требуются определенные ресурсоемкие биоинформационные подходы и хорошо обученные специалисты.

Исследования экспрессии генов при РПЖ проводятся уже более 10 лет. Основная их идея состоит в выявлении генетических подписей (сигнатур), которые могут использоваться в дальнейшем для характеристики опухоли (латентное или агрессивное течение заболевания, каков метастатический и летальный потенциал опухоли?), а также прогнозирования исхода и чувствительности опухоли к определенным видам лечения [3]. Различными научными группами предпринимались попытки выделения клинически значимых данных из анализа экспрессии генов [4–14]. Развитие ряда генетических подписей проводилось совместно с генетическими компаниями, и многие из этих данных теоретически подходят для клинического использования [15–21]. Некоторые из них используют также некодирующие области генома, а не только протеинкодирующие мРНК с клеточной функцией [17, 18]. Тем не менее эти данные имеют ряд общих проблем, сдерживающих их интеграцию в клиническую практику. Во-первых, они не учитывают мультифокальность, внутриочаговую и межочаговую гетерогенность опухолей у каждого конкретного пациента, как правило, исследуется лишь один фрагмент опухоли с наибольшей оценкой по шкале Глисона. Во-вторых, вследствие использования фиксации тканей

в формалине возможны некоторые ошибки интерпретации (качество ниже, чем при использовании более сложных и дорогостоящих свежих и свежемороженных тканей). В-третьих, применение этих генетических подписей к биопсийному материалу затруднительно из-за того, что в 30 % случаев в биоптатах не присутствует наиболее агрессивная опухоль (upgrading после операции), а соответственно, анализу подвергается менее злокачественная опухоль. В-четвертых, значимость этих сигнатур для прогноза лишь немногим выше, чем оценки, к примеру, всех клинических параметров в совокупности, поэтому неясно, сохранится ли эта остаточная ценность генетического анализа после аппробации в клинических условиях. В-пятых, генетические подписи не сопоставляли в сравнительных исследованиях с другими важными современными диагностическими методиками, например с мультипараметрической магнитно-резонансной томографией или другими биомаркерами [22], для того чтобы определить, усилят ли они или ослабят значимость друг друга.

Более того, методика (анализ экспрессии генов) сама по себе является спорной для решения такого вопроса, как высокоточная молекулярная характеристика РПЖ с прогностической целью. В настоящее время опубликованы данные более 60 исследований экспрессии генов при РПЖ (например, в базе данных с открытым доступом OncoPrint можно получить данные по большинству из этих исследований в необработанном виде). Почти во всех этих исследованиях проведен анализ тысяч и десятков тысяч генов в потоковом режиме на предмет экспрессии mRNA. Из всех этих данных следуют 2 важных вывода. Первый: как это часто бывает, гены с выявленными нарушениями экспрессии часто не соответствуют таковым выявленным в других исследованиях [6, 10–12, 16, 17, 21], т. е. каждое исследование демонстрирует преимущественную роль другого набора генов. Второй: прогностическое значение в отношении клинических рисков у генетических подписей не было очень высоким (с уровнем отношения рисков, hazard ratio, к примеру, в отношении биохимического рецидива, едва превышающим 2–2,5 в большинстве исследований), как это ожидалось от этого метода. Кроме того, большинство исследований использовали прогнозирование биохимического рецидива как конечную точку, что не всегда определяет исход при РПЖ [16–21]. Возникает вопрос, является ли экспрессия генов на тканевом уровне адекватной моделью для решения упомянутых выше задач. Создается закономерное впечатление, что анализ экспрессии генов выявляет только «рандомные» транскрипционные изменения в тканях, которые являются компенсаторными вследствие некоторых изменений в клетках, но не прямым следствием опухолевого роста. За этими транскрипционными реакциями лежат, возможно, некоторые онкогенные

изменения в геноме, которые не видны за этим генетическим хаосом в клетках.

Тем не менее некоторые генетические подписи, апробированные на большом клиническом материале, показали многообещающие результаты при оценке в послеоперационном периоде у больных РПЖ высокого риска, но эти результаты нуждаются в дальнейшей оценке в масштабных проспективных исследованиях [23]. Однако на этапе биопсии ткани (первый минимально-инвазивный контакт с опухолью) проблема ее генетической характеристики на сегодняшний день не решена.

Генетическая характеристика и классификация опухолей простаты (технологии секвенирования генетического материала следующего поколения, next-generation sequencing)

Одним из ключевых открытий в биологии РПЖ стало выявление слияния (фьюжн) 2 генов — *TMPRSS2* и *ERG* (*TMPRSS2*: *ERG*, или T2: *ERG*) [24], что обнаруживается приблизительно в 50 % всех аденокарцином простаты [25], в предраковых образованиях (простатическая интраэпителиальная неоплазма высокой степени, HG-PIN) [26,27], а также в небольшом проценте доброкачественных гиперплазированных тканей [28]. Известно несколько типов структурных перестроек, приводящих к образованию T2: *ERG* [29]. Основным результатом перестроек является присоединение кодирующей области транскрипционного фактора от семейства ETS (к примеру, *ERG*) к сильному промоутеру гена *TMPRSS2*, приводящее к гиперэкспрессии *ERG* и / или других генов ETS. С учетом того, что ген *TMPRSS2* является андрогензависимым с высокой экспрессией в здоровой простатической ткани [30], подобная гиперэкспрессия становится возможной. Также были выявлены фьюжны некоторых других генов семейства ETS, из которых наиболее часто встречаются ETV1, ETV4, ELK4 и ETV5 [29]. В образование подобных слияний также могут вовлекаться и другие гены с сильными промоутерами [29, 31, 32]. T2: *ERG* — наиболее часто встречаемый фьюжн из ETS-группы, составляющий до 85 % всех случаев подобных изменений (слияний) при РПЖ [25, 31, 33].

Роль образования подобных фьюжнов в онкогенезе в настоящее время изучена плохо. Некоторые функциональные исследования показали, что гиперэкспрессия *ERG* как единственное изменение в клетке, несмотря на очевидную роль в онкогенезе, не является достаточной для развития опухоли, что рождает предположения о необходимости дополнительных, дальнейших изменений [34–36]. Попытки связать слияние T2: *ERG* с агрессивностью рака и клиническим исходом на сегодняшний день также не увенчались успехом [37–40], особенно при использовании после радикального лечения [см. 29]. С одной стороны, это может быть связано с ретроспективным характером

проведенных исследований. С другой — в этих работах не учитывались такие важные характеристики РПЖ, как мультифокальность, межопухолевая и внутриопухолевая гетерогенность. Логично предположить, что фьюжн T2: *ERG*, являясь относительно ранним изменением, стимулирует рост 2 крупных молекулярных ветвей РПЖ и, соответственно, представляя 2 линии развития этого заболевания, отвечает за различия фенотипа опухоли на поздних стадиях как результата поздних генетических aberrаций, схожих для ETS+ и ETS–опухолей. Возможно, для обеих групп этих опухолей имеется множество специфичных путей распространения, приводящих как к агрессивному, так и к неагрессивному раку независимо от статуса ETS. Роль *ERG*-зависимых aberrаций очевидна, но на сегодняшний день недостаточно данных для формулирования каких-либо выводов. Тем не менее с учетом большой частоты встречаемости этих изменений они в настоящее время уже могут использоваться как диагностический биомаркер сами по себе или совместно с другими показателями [41].

С внедрением новых технологий в исследование РПЖ появилась потребность взглянуть по-другому на генетику опухоли. С одной стороны, стало возможным получить важную информацию о мутации генов и в зависимости от этого классифицировать опухоли; с другой стороны, выявлены механизмы, лежащие в основе генетической перестройки при РПЖ.

Некоторые исследования показали, что частота соматических мутаций в опухоли простаты очень низка, при этом отмечается множество генетических дисфункций вследствие перестройки генома, так называемых вариаций числа копий гена (copy-number alterations) [42–44]. В фундаментальной работе S.C. Васа и соавт. [42] показано, что эти сложные генетические изменения вызваны феноменом, названным «хромоплексия», — множественные разрывы ДНК-цепей с образованием новых связей в разных местах и количественных геномных aberrаций. Важно при этом то, что участок разрыва цепи и ее восстановления не является случайным и вовлекает прилегающие фрагменты уже поврежденной ДНК-цепи. Таким образом, хромоплексия — последовательный многоэтапный процесс. Это дает определенный шанс в будущем на то, что эволюцию опухоли можно оценить как качественно, так и во временном отношении. Однако темпы хромоплексии на сегодняшний день малопонятны, стало быть данные о «скорости» прогрессирования и сроках развития клинически значимых генетических изменений в опухоли по-прежнему остаются загадкой, разгадка которой была бы несомненно востребована в клинической практике при принятии решений.

Значительным научным достижением стало выявление рецидивных генетических aberrаций при РПЖ, типичных для этого типа опухоли. С РПЖ связано

повреждение многих генов [42–44]. Основные из них: ERG и гены группы ETS, TMPRSS2, Ki67, MYC, NKX3–1, PTEN, CHD1, сигнальные пути Ras/Raf/MAPK и PI3K, NCOA2, SPINK1, EZH2, P53, RB1, HOXC6, CDKN2A, BMI1, SPOP, MED12, FOXA1, MLL2, CDKN1B, KDM6A, MAGI2 [1, 42–44]. Стоит отметить, что повреждение одного гена в сигнальном пути может быть достаточным для дисфункции этого пути [43]. Это подчеркивает важность комплексной оценки генетических перестроек с учетом функции сигнальных путей и их взаимосвязей, а не выявления нарушений отдельных генов [9].

Важный момент заключается в том, что локализованный и не подвергавшийся лечению РПЖ несет в себе относительно малое количество генетических изменений и мутаций. При этом кастрационно-рефрактерный РПЖ демонстрирует большое количество мутаций и перестроек [42–44], что указывает на то, что гормональная терапия сама по себе является стимулятором развития мутаций.

Информация, представленная в упомянутых выше исследованиях, может послужить основой для разработки столь необходимой молекулярной классификации РПЖ. Основным (первичным) классификационным критерием на данный момент представляются слияния T2: ERG и других генов семейства ETS (как наиболее ранние изменения при РПЖ) с разделением всех опухолей на ETS-позитивные и ETS-негативные, которые, в свою очередь, могут иметь уникальную комбинацию мутаций [42]. Генетические изменения, общие для этих 2 эволюционных ветвей (ETS^{+/–}-опухоли), сейчас активно обсуждаются в литературе [1, 45].

Основным вопросом остается клиническое использование информации о генетических aberrациях. Единственным путем представляется оценка этих aberrаций у всех пациентов в проспективном режиме с учетом мультифокальности опухоли, внутри- и межочаговой гетерогенности. Этот проспективный анализ предоставит нам ценную информацию о фенотипических особенностях опухоли. Полученная от первичной опухоли генетическая/молекулярная информация должна быть сопоставлена с исходами у каждого конкретного пациента для выявления того, какие генетические изменения могут иметь прогностическое и предиктивное значение. Это может дать представление о том, какие генетические повреждения ответственны за инвазию, прогрессирование, метастазирование и т. д., предоставить важную информацию для выделения групп риска.

Первые шаги в этом направлении уже были сделаны. Например, потери (делеция) PTEN и цепи C–MYC считаются хорошими тканевыми маркерами (при анализе FISH или иммуногистохимическом исследовании) для выявления опухолей с более агрессивным

фенотипом [46, 47]. Это особенно важно для опухолей с паттерном 3 по шкале Глисона, который может считаться более инвазивным и неблагоприятным для активного наблюдения при выявлении потери гена PTEN. При этом, являясь более поздним и решающим генетическим нарушением при злокачественных опухолях простаты [1, 42–44, 48, 49], потеря PTEN имеет меньшее прогностическое значение при опухолях с большей суммой баллов по шкале Глисона, которые и так будут считаться более агрессивными.

Поскольку вариации количества копий гена (copy number variations, CNV) являются наиболее частым видом генетических перестроек при РПЖ, сравнительная геномная гибридизация (aCGH) как метод может использоваться для определения зон с aberrациями в геноме и для группировки клинических случаев по агрессивности/прогнозу [43, 47, 50]. В целом, хотя определение CNV кажется многообещающим показателем агрессивности опухоли [50, 51], его использование пока далеко от клинической практики. В недавних работах были опубликованы другие успешные примеры молекулярной субклассификации опухолей [8, 52, 53–58], которые должны в течение нескольких ближайших лет послужить основой для развития новой модели молекулярной классификации (по аналогии со шкалой Глисона) по результатам биопсии и послеоперационным показателям.

Тем не менее следует учитывать, что некоторые опухоли, вероятно, всегда будут выделяться из общей системы стадирования. Например, согласно данным нескольких исследований [43, 44] ряд образований не имеют типичных для РПЖ мутаций, что говорит о возможном их развитии по альтернативному пути генетического регулирования и некоторых генетических/эпигенетических перестройках, объясняющих онкогенез в этих случаях, которые на сегодняшний день еще не описаны.

Использование технологий секвенирования генетического материала следующего поколения дало мощный толчок генетической характеристики РПЖ. Тем не менее полученные данные являются скорее дезориентирующими, поскольку генетическая гетерогенность РПЖ превысила все возможные ожидания. В последующие 3–5 лет международные консорциумы будут стремиться к тому, чтобы набрать в разы большее число пациентов с РПЖ, у которых уже было выполнено секвенирование генетического материала. Только так можно будет описать и охарактеризовать роль генетических изменений, частота которых не превышает 1–5 % среди всех пациентов с опухолью. Кроме того, огромные объемы информации с большим количеством взаимозависимых параметров требуют специальных энергоемких средств анализа информации и использования принципиально новых статистических моделей, которые будут адаптированы под данный новый тип информации.

Мультифокальность, межочаговая и внутриочаговая гетерогенность

Мультифокальное развитие опухоли при РПЖ подробно описано и встречается, по разным данным, с частотой от 60 до 90 % [59]. Поэтому трактовка данных биопсии всегда может быть неоднозначной в отношении ведущего (доминантного, наиболее агрессивного) очага. Более того, мультифокальные опухоли в одной железе развиваются независимо друг от друга (межочаговая гетерогенность), имея различный набор генетических перестроек и представляя собой карциномы с совершенно различным потенциалом дальнейшего роста [60, 61]. Проще говоря, 2 опухоли у 1 пациента могут различаться так же, как и у 2 разных пациентов. Это всегда должно учитываться в исследованиях и клинической практике.

Другой проблемный вопрос — внутриочаговая гетерогенность. Это понятие включает в себя 2 разных состояния: внутриочаговую гетерогенность вследствие слияния 2 независимых друг от друга очагов в процессе их роста и гетерогенность вследствие клональности популяций клеток внутри 1 очага. Последний момент кажется недостаточно освещенным и теоретически может существенно отсрочить трансляцию полученных данных в клинику.

Современные данные [61–64] показывают, что в отдельных опухолевых очагах почти всегда имеется значимая внутриочаговая гетерогенность в отношении образования слияний TMPRSS2: ERG и его структуры, в отношении потери PTEN, геномных aberrаций и эпигенетических изменений всего генома. В большинстве случаев эти генетически различные опухоли кажутся идентичными внешне и по степени дифференцировки будут классифицированы одинаково. Тем не менее их «поведение» может существенным образом различаться.

Определенная внутриопухолевая гетерогенность в отношении степени дифференцировки (наличие оценки 3 и 4 по шкале Глисона в 1 опухолевом очаге) часто отражает клональность опухоли (т. е. часть опухоли с оценкой по шкале Глисона 4 развилась из опухоли с оценкой 3) с общими генетическими перестройками для этих опухолей [49, 65]. Это чрезвычайно интересная тема для современных исследований, занимающихся изучением прогрессирования карциномы. При сравнении мутаций, имеющихся в опухолях с оценкой 3 и 4, которые могут быть частично схожи и частично различаться, мы могли бы получить представление о том, какие именно мутации могут привести к прогрессированию заболевания. Данные подобных исследований в ближайшее время появятся в литературе.

Основные вопросы, возникающие с появлением данных о внутриопухолевой гетерогенности и возможным ее влиянием на клиническое применение генетических анализов, следующие: сколько клонов может быть в пределах одного очага? Какие пространствен-

ные взаимоотношения характерны для этих клонов (имеет ли место послойное расположение различных клеточных клонов или они смешаны как в «коктейле»)? Имеет ли преимущество доминирующий клон в отношении роста, являясь наибольшим по объему в опухолевом очаге? Как определить наиболее агрессивный или склонный к прогрессированию клон? Ответы на эти вопросы ожидается получить в ближайшие несколько лет.

Эпигенетические маркеры и эффект опухолевого поля

Эпигенетические повреждения характерны для многих опухолевых заболеваний [66]. Тремя наиболее важными эпигенетическими регуляторами являются метилирование ДНК, модификации гистонов и микро-РНК [67]. Наиболее изучаемые объекты эпигенетических исследований — метилирование ДНК в области промотора и блокирование экспрессии блокированных таким образом генов. Эпигенетика РПЖ представляется новой областью исследований с ограниченным количеством информации о роли этих изменений в онкогенезе, прогрессировании заболевания, прогнозе, лечении и связи подобных нарушений с клинической манифестацией. Тем не менее важность некоторых из этих повреждений при РПЖ подтверждена недавними исследованиями [67]. Детальный анализ эпигенетических изменений не был целью этого обзора, однако вопрос с высокой значимостью для ежедневной клинической практики необходимо обсудить. Один из наиболее противоречивых моментов в генетических и эпигенетических изменениях РПЖ заключается в так называемом эффекте поля — возможности очагов рака ассоциироваться с некоторыми изменениями окружающей ткани, кажущейся невовлеченной в опухолевый процесс. Эффект поля — это концепция, включающая в себя несколько позиций, нуждающихся в прояснении. А именно:

- Наследственные генетические/молекулярные изменения в тканях, предрасполагающие к развитию РПЖ вследствие повреждения функционирования некоторых интрацеллюлярных сигнальных путей (например, вследствие присутствия единичных нуклеотидных полиморфизмов, SNP (single nucleotide polymorphism, в ключевых клеточных генах).
- Эффект опухолевого поля как следствие действия системных факторов на простату (вирусная, микотическая или бактериальная инфекция, рефлюкс мочи, старение и т. д.), которые могут приводить к изменениям в тканях и быть основой для развития РПЖ.
- Истинный эффект поля, связанный с наличием опухоли (предположительно, кажущиеся интактными клетки могут быть клональными предшественниками опухолевых клеток, неотличимыми от нормальных клеток, но уже имеющими определен-

ные генетические или эпигенетические изменения, или результатом внеклеточного транспорта генетического/эпигенетического материала в неизмененные клетки с развитием последующих изменений).

- Ответ микроокружения на опухоль, который, возможно, не менее важен в клинической практике чем истинный эффект поля, с единственным различием в том, что в этом случае изменения в клетках не предрасполагают к развитию новых опухолей, как это может быть при истинном поле.

Наличие эффекта опухолевого поля при РПЖ показано в морфологических, генетических и эпигенетических исследованиях тканей, прилегающих к опухолевой [68]. Многообещающие данные приводятся в исследованиях, оценивающих эпигенетические маркеры метилирования ДНК: *GSTP1*, *APC*, *RASSF1A*, *PITX2* и *RARB* [69–72]. Кроме того, некоторые исследования показали нарушение экспрессии генов в доброкачественной ткани рядом с опухолью [73]. Эти находки трудно интерпретировать, так как изменение генетической экспрессии может быть результатом ответа микросреды (функция поврежденных генов малоизучена).

Основное клиническое применение концепции эффекта поля заключается в прогнозировании выявления РПЖ у пациентов с отрицательной первичной биопсией с помощью анализа нормальной ткани в биоптатах. Выдающиеся результаты были получены A.W. Partin и соавт. [74] при оценке метилирования ДНК генов *GSTP1*, *APC* и *RASSF1*. Это исследование показало, что эпигенетический анализ имеет отрицательную предсказательную ценность 88 % и может использоваться в клинической практике. Иначе говоря, когда анализ не выявляет метилирования 3 генов в нормальном биопсийном материале, вероятность наличия РПЖ у пациента составляет 12 %. Это действительно выдающийся результат и вариант решения важной клинической дилеммы: выполнять или не выполнять повторную биопсию пациентам с отрицательным результатом после первичной. Недостатком является то, что хотя это исследование предлагает клиническое применение концепции опухолевого поля, неизвестно, насколько распространяется это поле в тканях и находились ли опухоли, выявленные при повторной биопсии в исследовании, в зоне первично выявленных эпигенетических изменений.

В похожем исследовании M. Truong и соавт. проведен анализ метилирования другого набора генов: *EVX1*, *CAVI* и *FGF1* [75]. Авторы считают, что при комбинации *EVX1* и *FGF1* отрицательная предсказательная ценность составила около 91 %, что немногим меньше, чем в исследовании A.W. Partin и соавт. [74]. Очевидно, эти данные будут иметь значимое место в клинической практике через несколько лет.

Выводы и перспективы

Генетическая характеристика РПЖ является основным направлением современных трансляционных исследований РПЖ. Тем не менее чрезвычайно выраженная генетическая гетерогенность этого заболевания представляется значительным препятствием на пути к клинической интеграции многочисленных открытий. Анализ экспрессии генов — интересный и простой в реализации метод, но современные данные показывают, что из-за неизбежных ограничений желаемые цели не достигнуты и, вероятно, не будут достигнуты в ближайшее время. Генетическая характеристика РПЖ с использованием современных молекулярных генетических методов и секвенирования следующего поколения значительно прогрессирует. Тем не менее остается существенный пробел между фундаментальными исследованиями и клинической практикой. Однако современные данные показывают, что постепенно, ген за геном, мы движемся к практическому использованию получаемой информации. Очевидным ограничением для трансляции данных является необходимость проспективного изучения всех находок, а также новых данных в отношении внутриочаговой гетерогенности РПЖ. Учитывая, что генетическая характеристика опухолей с использованием современных технологий — трудоемкий процесс, совмещающий анализ большого количества данных, важную роль в будущем прогрессе должно играть международное взаимодействие (International Cancer Genome Consortium, The Cancer Genome Atlas, проекты, подобные группе по исследованию метастатического рака молочной железы AURORA [76]).

Серьезный прорыв произошел в эпигенетических исследованиях, направленных на решение проблемы с необходимостью повторной биопсии, что, по-видимому, в ближайшее время будет широко использоваться в клинической практике.

При подведении итогов следует сказать, что на данный момент очевиден существенный разрыв между большим количеством исследований по генетической характеристике РПЖ, которые ограничены в своем возможном клиническом применении или вовсе не предназначены для этого, и повседневной практикой. С клинической точки зрения акцент должен быть смещен в сторону трансляции данных в клиническую практику. Немаловажным является контроль значимости новых результатов в сравнении с клиническими и патоморфологическими данными (например, степени дифференцировки по шкале Глисона), уже используемыми в клинике. Это обеспечит защиту от чрезмерного объема клинически незначимых данных, постоянно появляющихся в фундаментальных исследованиях.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Barbieri C.E., Tomlins S.A. The prostate cancer genome: perspectives and potential. *Urol Oncol* 2014;32: e15–22.
2. Klopffleisch R., Weiss A.T., Gruber A.D. Excavation of a buried treasure-DNA, mRNA, miRNA and protein analysis in formalin fixed, paraffin embedded tissues. *Histol Histopathol* 2011;26:797–810.
3. Sørensen K.D., Ørntoft T.F. Discovery of prostate cancer biomarkers by microarray gene expression profiling. *Expert Rev Mol Diagn* 2010;10:49–64.
4. Febbo P.G. Genomic approaches to outcome prediction in prostate cancer. *Cancer* 2009;115:3046–57.
5. Bismar T.A., Demichelis F., Riva A. et al. Defining aggressive prostate cancer using a 12-gene model. *Neoplasia* 2006;8:59–68.
6. Glinksy G.V., Glinkii A.B., Stephenson A.J. et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of prostate cancer. *J Clin Invest* 2004;113:913–23.
7. Kosari F., Munz J.M., Savci-Heijink C.D. et al. Identification of prognostic biomarkers for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:1734–43.
8. Gasi Tandefelt D., Boormans J.L., van der Korput H.A. et al. A 36-gene signature predicts clinical progression in a subgroup of ERG-positive prostate cancers. *Eur Urol* 2013;64:941–50.
9. Tomlins S.A., Mehra R., Rhodes D.R. et al. Integrative molecular concept modeling of prostate cancer progression. *Nat Genet* 2007;39:41–51.
10. Varambally S., Yu J., Laxman B. et al. Integrative genomic and proteomic analysis of prostate cancer reveals signatures of metastatic progression. *Cancer Cell* 2005;8:393–406.
11. Sethi S., Kong D., Land S. et al. Comprehensive molecular oncogenomic profiling and miRNA analysis of prostate cancer. *Am J Transl Res* 2013;5:200–11.
12. Bismar T.A., Alshalalfa M., Petersen L.F. et al. Interrogation of ERG gene rearrangements in prostate cancer identifies a prognostic 10-gene signature with relevant implication to patients clinical outcome. *BJU Int* 2014, 113:309–19.
13. Bishoff J.T., Freedland S.J., Gerber L. et al. Prognostic utility of the CCP score generated from biopsy in men treated with prostatectomy. *J Urol* 2014;192:409–14.
14. Chandran U.R., Ma C., Dhir R. et al. Gene expression profiles of prostate cancer reveal involvement of multiple molecular pathways in the metastatic process. *BMC Cancer* 2007;7:64.
15. Wu C.L., Schroeder B.E., Ma X.J. et al. Development and validation of a 32-gene prognostic index for prostate cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:6121–6.
16. Klein E.A., Cooperberg M.R., Magi-Galluzzi C. et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol* 2014;66:550–60.
17. Erho N., Crisan A., Vergara I. A., et al. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. *PLoS One* 2013, 8: e66855.
18. Karnes R.J., Bergstralh E.J., Davicioni E. et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. *Urol* 2013;190:2047–53.
19. Cuzick J., Swanson G.P., Fisher G. et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2011;12:245–55.
20. Cuzick J., Berney D.M., Fisher G. et al. Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* 2012;106:1095–9.
21. Cooperberg M.R., Simko J.P., Cowan J.E. et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J Clin Oncol* 2013;31:1428–34.
22. Van den Bergh R.C., Ahmed H.U., Bangma C.H. et al. Novel tools to improve patient selection and monitoring on active surveillance for low-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;65:1023–31.
23. Badani K.K., Thompson D.J., Brown G. et al. Effect of a genomic classifier test on clinical practice decisions for patients with high-risk prostate cancer after surgery. *BJU Int*, in press.
24. Tomlins S.A., Rhodes D.R., Perner S. et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310:644–8.
25. Kumar-Sinha C., Tomlins S.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8:497–511.
26. Zhang S., Pavlovitz B., Tull J. et al. Detection of TMPRSS2 gene deletions and translocations in carcinoma, intraepithelial neoplasia, and normal epithelium of the prostate by direct fluorescence *in situ* hybridization. *Diagn Mol Pathol* 2010;19:151–6.
27. Mosquera J.M., Perner S., Genega E.M. et al. Characterization of TMPRSS2-ERG fusion high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and potential clinical implications. *Clin Cancer Res* 2008;14:3380–5.
28. Velaeti S., Dimitriadis E., Kontogianni-Katsarou K. et al. Detection of TMPRSS2-ERG fusion gene in benign prostatic hyperplasia. *Tumour Biol* 2014; 35:9597–602.
29. Tomlins S.A., Bjartell A., Chinnaiyan A.M. et al. ETS gene fusions in prostate cancer. from discovery to daily clinical practice. *Eur Urol* 2009;56:275–86.
30. Lucas J.M., Heinlein C., Kim T. et al. The Androgen-Regulated Protease TMPRSS2 Activates a Proteolytic Cascade Involving Components of the Tumor Microenvironment and Promotes Prostate Cancer Metastasis. *Cancer Discov*, in press.
31. Han B., Mehra R., Dhanasekaran S.M. et al. A fluorescence in situ hybridization screen for E26 transformation-specific aberrations: identification of DDX5-ETV4 fusion protein in prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68:7629–37.
32. Barros-Silva J.D., Paulo P., Bakken A.C. et al. Novel 5» fusion partners of ETV1 and ETV4 in prostate cancer. *Neoplasia* 2013;15:720–6.
33. Mehra R., Tomlins S.A., Shen R. et al. Comprehensive assessment of TMPRSS2 and ETS family gene aberrations in clinically localized prostate cancer. *Mod Pathol* 2007;20:538–44.
34. Klezovitch O., Risk M., Coleman I. et al. A causal role for ERG in neoplastic transformation of prostate epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:2105–10.
35. King J.C., Xu J., Wongvipat J. et al. Cooperativity of TMPRSS2-ERG with PI3-kinase pathway activation in prostate oncogenesis. *Nat Genet* 2009;41:524–6.
36. Carver B.S., Tran J., Gopalan A. et al. Aberrant ERG expression cooperates with loss of PTEN to promote cancer progression in the prostate. *Nat Genet* 2009;41:619–24.
37. Eguchi F.C., Faria E.F., Scapulatempo Neto C. et al. The role of TMPRSS2: ERG in molecular stratification of PCA and its association with tumor aggressiveness: a study in Brazilian patients. *Sci Rep* 2014;4:5640.
38. Steurer S., Mayer P.S., Adam M. et al. TMPRSS2-ERG fusions are strongly linked to young patient age in low-grade prostate cancer. *Eur Urol*, in press.
39. Pettersson A., Graff R.E., Bauer S.R. et al. The TMPRSS2: ERG rearrangement, ERG expression, and prostate cancer outcomes: a cohort study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1497–509.
40. Hoogland A.M., Jenster G., van Weerden W.M. et al. ERG immunohistochemistry is not predictive for PSA recurrence, local recurrence or overall survival

- after radical prostatectomy for prostate cancer. *Mod Pathol* 2012;25:471–9.
41. Dijkstra S., Mulders P.F., Schalken J.A. Clinical use of novel urine and blood based prostate cancer biomarkers: A review. *Clin Biochem* 2014;27:889–96.
42. Baca S.C., Prandi D., Lawrence M.S. et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell* 2013;153:666–77.
43. Taylor B.S., Schultz N., Hieronymus H. et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell* 2010;18:11–22.
44. Grasso C.S., Wu Y.M., Robinson D.R. et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2012;487:239–43.
45. Lorente D., De Bono J.S. Molecular alterations and emerging targets in castration resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:753–64.
46. Van der Kwast T.H. Prognostic prostate tissue biomarkers of potential clinical use. *Virchows Arch* 2014;464:293–300.
47. Zafarana G., Ishkanian A.S., Malloff C.A. et al. Copy number alterations of c-MYC and PTEN are prognostic factors for relapse after prostate cancer radiotherapy. *Cancer* 2012;118:4053–62.
48. Lapointe J., Li C., Giacomini C.P. et al. Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of prostate tumorigenesis. *Cancer Res* 2007;67:8504–10.
49. Sowalsky A.G., Ye H., Bubley G.J., Balk S.P. Clonal progression of prostate cancers from Gleason grade 3 to grade 4. *Cancer Res* 2013;73:1050–5.
50. Lalonde E., Ishkanian A.S., Sykes J. et al. Tumour genomic and microenvironmental heterogeneity for integrated prediction of 5-year biochemical recurrence of prostate cancer: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2014;15:1521–32.
51. Hieronymus H., Schultz N., Gopalan A. et al. Copy number alteration burden predicts prostate cancer relapse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:11139–44.
52. Markert E.K., Mizuno H., Vazquez A., Levine A.J. Molecular classification of prostate cancer using curated expression signatures. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:21276–81.
53. Nagle R.B., Algotar A.M., Cortez C.C. et al. ERG overexpression and PTEN status predict capsular penetration in prostate carcinoma. *Prostate* 2013;73:1233–40.
54. Grupp K., Wilking J., Prien K. et al. High RNA-binding motif protein 3 expression is an independent prognostic marker in operated prostate cancer and tightly linked to ERG activation and PTEN deletions. *Eur J Cancer* 2014;50:852–61.
55. Grupp K., Kohl S., Sirma H. et al. Cysteine-rich secretory protein 3 overexpression is linked to a subset of PTEN-deleted ERG fusion-positive prostate cancers with early biochemical recurrence. *Mod Pathol* 2013;26:733–42.
56. Gumuskaya B., Gurel B., Fedor H. et al. Assessing the order of critical alterations in prostate cancer development and progression by IHC: further evidence that PTEN loss occurs subsequent to ERG gene fusion. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16:209–15.
57. Stumm L., Burkhardt L., Steurer S. et al. Strong expression of the neuronal transcription factor FOXP2 is linked to an increased risk of early PSA recurrence in ERG fusion-negative cancers. *J Clin Pathol* 2013;66:563–8.
58. Krohn A., Seidel A., Burkhardt L. et al. Recurrent deletion of 3p13 targets multiple tumour suppressor genes and defines a distinct subgroup of aggressive ERG fusion-positive prostate cancers. *J Pathol* 2013;231:130–41.
59. Andreou M., Cheng L. Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications. *Hum Pathol* 2010;41:781–93.
60. Wolters T., Montironi R., Mazzucchelli R. et al. Comparison of incidentally detected prostate cancer with screen-detected prostate cancer treated by prostatectomy. *Prostate* 2012;72:108–15.
61. Ibeawuchi C., Schmidt H., Voss R. et al. Genome-wide investigation of multifocal and unifocal prostate cancer—are they genetically different? *Int J Mol Sci* 2013;14:11816–29.
62. Yoshimoto M., Ding K., Sweet J.M. et al. PTEN losses exhibit heterogeneity in multifocal prostatic adenocarcinoma and are associated with higher Gleason grade. *Mod Pathol* 2013;26:435–47.
63. Minner S., Gärtner M., Freudenthaler F. et al. Marked heterogeneity of ERG expression in large primary prostate cancers. *Mod Pathol* 2013;26:106–16.
64. Brocks D., Assenov Y., Minner S. et al. Intratumor DNA methylation heterogeneity reflects clonal evolution in aggressive prostate cancer. *Cell Rep* 2014;8:798–806.
65. Kovtun I.V., Chevillat J.C., Murphy S.J. et al. Lineage relationship of Gleason patterns in Gleason score 7 prostate cancer. *Cancer Res* 2013;73:3275–84.
66. Baylin S.B., Jones P.A. A decade of exploring the cancer epigenome – biological and translational implications. *Nat Rev Cancer* 2011;11:726–34.
67. Chiam K., Ricciardelli C., Bianco-Miotto T. Epigenetic biomarkers in prostate cancer: Current and future uses. *Cancer Lett* 2014;342:248–56.
68. Nonn L., Ananthanarayanan V., Gann P.H. Evidence for field cancerization of the prostate. *Prostate* 2009;69:1470–9.
69. Van Neste L., Herman J.G., Otto G. et al. The epigenetic promise for prostate cancer diagnosis. *Prostate* 2012;72:1248–61.
70. Mehrotra J., Varde S., Wang H. et al. Quantitative, spatial resolution of the epigenetic field effect in prostate cancer. *Prostate* 2008;68:152–60.
71. Stewart G.D., Van Neste L., Delvenne P. et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J Urol* 2013;189:1110–6.
72. Trock B.J., Brotzman M.J., Mangold L.A. et al. Evaluation of GSTP1 and APC methylation as indicators for repeat biopsy in a high-risk cohort of men with negative initial prostate biopsies. *BJU Int* 2012;110:56–62.
73. Risk M.C., Knudsen B.S., Coleman I. et al. Differential gene expression in benign prostate epithelium of men with and without prostate cancer: evidence for a prostate cancer field effect. *Clin Cancer Res* 2010;16:5414–23.
74. Partin A.W., Van Neste L., Klein E.A. et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*, in press.
75. Truong M., Yang B., Livermore A. et al. Using the epigenetic field defect to detect prostate cancer in biopsy negative patients. *J Urol* 2013;189:2335–41.
76. Zardavas D., Maetens M., Irrthum A. et al. The AURORA initiative for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2014;111:1881–7.

Юбилейный конгресс Европейской ассоциации урологов

20–24 марта 2015 г., Мадрид

В Мадриде, столице Испании, с 20 по 24 марта 2015 г. проходил 30-й, юбилейный конгресс Европейской ассоциации урологов (EAU). Как и в прошлые годы, форум является наиболее значимым научным событием в Европе в области урологии, поскольку собирает делегатов из многих стран мира, в его лекционных залах обсуждают самую актуальную информацию, новейшие разработки и достижения в урологии, андрологии и онкоурологии. Ниже будут освещены некоторые вопросы онкоурологии, обсуждавшиеся на прошедшем урологическом форуме.

M. Sun и его коллеги продемонстрировали результаты ретроспективного исследования по сравнению результатов радикальной цистэктомии (РЦЭ) и органосохраняющего метода лечения (трансуретральная резекция + химиолучевая терапия). В анализ были включены данные 4168 больных. Оказалось, что РЦЭ ассоциирована с улучшением показателей выживаемости (как общей, так и опухолевоспецифической), но только в группе локализованного рака (pT2N0), в то время как при местно-распространенных формах преимуществ радикального хирургического вмешательства не продемонстрировано.

Преимущества неoadъювантной химиотерапии (ХТ) перед цистэктомией при инвазивном раке мочевого пузыря (РМП) подтверждаются рядом исследований. Однако противники данного подхода говорят о пагубном влиянии отсрочки радикального хирургического вмешательства. Многоцентровое ретроспективное исследование 971 пациента, представленное E. N. Xylinas и соавт., продемонстрировало безопасность проведения неoadъювантной ХТ. Интервал между постановкой диагноза и радикальным хирургическим вмешательством не оказывает влияния на общую выживаемость (ОВ) пациентов с мышечно-инвазивным РМП, при проведении неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ).

Целесообразность проведения адъювантной терапии после выполнения РЦЭ при инвазивном РМП остается спорным вопросом, поскольку согласно данным метаанализа рандомизированных исследований 2013 г. (Leow и соавт.), преимуществ в выживаемости не продемонстрировано ($p = 0,06$). На прошедшем конгрессе проф. Cora Sternberg представила результаты рандомизированного исследования III фазы EORTC 30994 по сравнению результатов немедленной и отсроченной ХТ после выполнения РЦЭ. В исследование включались пациенты со стадией pT3–pT4 и/или N+M0. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й в течение 90 дней после выполнения хирургиче-

ского вмешательства проводили 4 курса ХТ GC или M+VAC; 2) во 2-й группе ХТ начинали при развитии рецидива/прогрессирования заболевания. Медиана наблюдения — 7,2 года. В 1-й группе время от операции до начала ХТ составило 76,5 дня, в группе отсроченного лечения — 246 дней. Согласно данным исследования при применении немедленной (адъювантной) ХТ выживаемость без прогрессирования в течение 5 лет составила 47,6 % против 31,8 % в группе отсроченного лечения ($p < 0,0001$). Что касается ОВ, то применение немедленной ХТ было ассоциировано с уменьшением риска смерти на 22,2 %, однако различия оказались статистически недостоверными ($p = 0,13$). При проведении подгруппового анализа отмечено, что достоверное преимущество в ОВ имели пациенты с «отрицательными» лимфатическими узлами (ЛУ) после хирургического лечения (pN0) — 5-летняя ОВ составила 79,5 % (при проведении адъювантной ПХТ) против 59,0 % (без проведения адъювантной ПХТ) ($p = 0,012$). В группе больных с наличием метастатического поражения ЛУ показатели ОВ в группе немедленной и отсроченной ХТ не различались (42,7 % против 42,9 %, $p = 0,72$).

Что касается новых лекарственных препаратов, 2 агента MPDL3280A (anti-PD-L1) и Pembrolizumab (anti-PD-1) продемонстрировали клиническую активность при метастатическом РМП.

Были представлены обновленные результаты исследования ERSPC при медиане наблюдения 14,5 года. По сравнению с данными наблюдения при медиане 12,8 года, представленными в 2013 г., отмечается снижение относительного риска смерти от рака предстательной железы (РПЖ) с 20 до 17,2 %. Высокую смертность от РПЖ авторы объясняют поздним началом скрининга (50 % мужчин, включенных в исследование, были старше 60 лет) и неоптимальным алгоритмом скрининга (так, 33 % пациентов с показателем простатспецифического антигена (ПСА) 3–4 нг/мл не были подвергнуты биопсии). Исследователи высказали предположение, что более раннее начало ПСА-скрининга может увеличить влияние на опухолевоспецифическую смертность.

J. P. Radtke и соавт. оценили целесообразность выполнения МРТ перед биопсией предстательной железы, изучив результаты 859 пациентов, включенных в проспективное исследование. Согласно данным авторов подобный подход достоверно увеличивает шанс выявления клинически значимого рака в передней и переходной зонах железы. Кроме того, использование PIRADS score является достоверным предиктором

выявления клинически значимой опухоли как в передней, так и в переходной зонах простаты.

R. Godtmen и соавт. продемонстрировали отдаленные результаты популяционного исследования пациентов, оставленных под активным наблюдением после подтверждения диагноза РПЖ. В исследование, начатое в 1995 г., были включены 10 000 мужчин. РПЖ был выявлен у 1051 пациента, 44,5 % из которых были оставлены под активным наблюдением. Больные стратифицированы по группам риска следующим образом: группа очень низкого риска — 51 %, низкого риска — 27 %, промежуточного риска — 21 %, высокого риска — 1,3 %. В общей когорте больных показатели безрецидивной выживаемости в течение 10 и 15 лет составили 89 и 73 % соответственно. При медиане наблюдения 8 лет 43 % мужчин были сняты с режима активного наблюдения и подверглись лечению. Время активного наблюдения 1,1–13,4 года. Таким образом, исследователи делают вывод о том, что пациенты должны быть информированы о безопасности такого метода лечения, как активное наблюдение.

Доклад М.И. Волковой был посвящен сравнению результатов кардиоспецифической выживаемости у больных с локализованным почечно-клеточным раком (ПКР), подвергнутых резекции почки или нефрэктомии. Показатели опухолевоспецифической выживаемости у больных с локализованным раком почки высоки, достигают 95–98 % в течение 10 лет. Основной причиной смерти больных данной группы являются сердечно-сосудистные заболевания. Хроническая почечная недостаточность — фактор риска развития фатальных осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Теоретически выполнение органосохраняющего лечения должно препятствовать развитию почечной недостаточности, тем самым улучшать показатели кардиоспецифической выживаемости. Были проанализированы результаты лечения 453 пациентов, половине из которых была выполнена резекция почки, другой части — нефрэктомия. Медиана наблюдения составила 50 мес. Вопреки предположениям выполнение резекции почки не было ассоциировано с улучшением показателей кардиоспецифической выживаемости.

Результаты российского исследования были подтверждены данными итальянских коллег. U. Capitanio и соавт. представили данные европейского многоцентрового ретроспективного исследования, включившего данные 1189 пациентов. Медиана наблюдения составила 10 лет. Авторами показано, что выполнение резекции

почки ассоциировано с улучшением функциональных результатов. Хроническая почечная недостаточность после нефрэктомии развивалась достоверно чаще. Однако отдаленные показатели выживаемости, в том числе кардиоспецифической, достоверно не различались в группах резекции почки и нефрэктомии.

Чрезвычайный интерес вызвал доклад президента Российского общества онкоурологов профессора В.Б. Матвеева, посвященный возможностям и результатам лечения местно-распространенного рака почки, в том числе при развитии опухолевой инвазии нижней полой вены (НПВ). Как известно, пациенты с опухолевым тромбозом НПВ составляют одну из самых сложных категорий больных. У части из них опухолевые тромботические массы достигают камер сердца (правого предсердия и правого желудочка), в таком случае хирургическое вмешательство сопряжено с большим количеством интра- и периоперационных осложнений. В докладе В.Б. Матвеева был представлен опыт возглавляемого им отделения онкоурологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (РОНЦ). Следует отметить, что данная клиника имеет одну из крупнейших в мире серий наблюдений пациентов с подобной патологией. Особенно европейских коллег заинтересовал трансдиафрагмальный хирургический доступ к интраперикардальному отделу НПВ и правому предсердию, разработанный акад. М.И. Давыдовым. Проявленный интерес объясняется тем фактом, что в Европе такие больные оперируются с применением аппаратов искусственного кровообращения (АИК), что сопряжено со значительным количеством осложнений, обусловленных как сложностью самого оперативного пособия, так и последствиями применения АИК. Применение доступа по М.И. Давыдову позволяет избежать значительного количества осложнений. Европейские коллеги согласились и поддержали докладчика в его заключении о том, что лечение данной когорты больных должно осуществляться в высокоспециализированных клинических центрах, поскольку только в клиниках, обладающих большим опытом подобных операций, удастся добиться оптимальных результатов в лечении этой тяжелой патологии.

В целом следует отметить, что год от года онкологические аспекты занимают все больше и больше места в программах урологических конференций как в России, так и в Европе.

Материал подготовил В. Черняев

Сергею Дмитриевичу Кобзеву – 60 лет

15 мая 2015 г. исполнилось 60 лет заведующему отделением онкоурологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 ДЗМ», к.м.н., профессору ЮНЕСКО Кобзеву Сергею Дмитриевичу.

Сергей Дмитриевич родился в семье военнослужащего. После окончания школы в 1972 г. он поступил в Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова на 2-й лечебный факультет. Еще в студенческие годы Сергей Дмитриевич увлекся урологией. Свою трудовую деятельность он начал в клинике урологии ММИ им. И.М. Сеченова, работая медбратом. После окончания института в 1978 г. был зачислен клиническим ординатором на кафедру урологии ММИ им. И.М. Сеченова, где продолжил свое обучение под руководством одного из основоположников современной урологии члена-корр. РАМН проф. Ю.А. Пытеля.

После ординатуры в 1980 г. Сергея Дмитриевича пригласили работать врачом-хирургом в урологическое отделение Всесоюзного онкологического центра АМН СССР, возглавляемое д.м.н., проф. Б.П. Матвеевым. Это предложение и определило его дальнейшую судьбу на многие годы вперед.

В 1985 г. Сергей Дмитриевич, будучи соискателем на кафедре онкологии, успешно защитил под руководством Б.П. Матвеева кандидатскую диссертацию, посвященную особенностям клиники, диагностики и лечения опухолей неопустившегося яичка.

За 10 лет успешной работы в клинике он стал высококвалифицированным специалистом, накопил большой опыт работы с онкологическими больными, успешно освоил все виды онкологических операций на органах мочеполовой системы, активно занимался научной деятельностью.

С.Д. Кобзев – автор научных работ, посвященных злокачественным новообразованиям органов мочеполовой



системы, имеет рационализаторское предложение, касающееся нефростомы, участвовал в разработке методики химиотерапевтического лечения рака мочевого пузыря.

В 1990 г. в ГКБ № 40 было сформировано онкологическое отделение для лечения опухолевых заболеваний мочеполовой системы, куда Сергей Дмитриевич был приглашен на должность заведующего. С этого времени вся его деятельность связана с этим отделением. Талантливый клиницист, блестящий хирург, Сергей Дмитриевич проявил себя как прекрасный организатор и руководитель. Начиная практически с нуля, он смог создать современное клиническое подразделение с высококвалифицированным медицинским персоналом. Руководимое им отделение городской больницы полностью соответствует требованиям, предъявляемым к современной медицине. Оно укомплектовано новейшим медицинским оборудованием, в нем выполняются все виды онкологических оперативных вмешательств на органах мочеполовой системы. В последние годы существенно расширился объем лапароскопических оперативных вмешательств при злокачественных новообразованиях почки

и предстательной железы. Одним из направлений работы отделения, возглавляемого Сергеем Дмитриевичем, стало оказание медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста со злокачественными заболеваниями мочеполовой системы.

Сергей Дмитриевич неоднократно отмечен благодарностью руководителей Департамента здравоохранения г. Москвы за многолетнюю и добросовестную работу в системе городского здравоохранения, награжден медалью «В память 850-летия Москвы».

Несмотря на ежедневный тяжелый труд в отделении, Сергей Дмитриевич продолжает научную деятельность: стремясь к постоянному самосовершенствованию, он принимает участие во всех научно-практических конференциях, посвященных проблемам онкоурологических заболеваний, является членом Российского общества онкоурологов с момента его основания, постоянно повышает свою квалификацию по специальностям «онкология» и «урология».

Будучи высокотребовательным к себе, Сергей Дмитриевич требует полной самоотдачи и от своих сотрудников. За время своей работы он подготовил плеяду учеников, которые успешно продолжают его дело как у него в отделении, так и в других учреждениях России в качестве руководителей урологических и онкоурологических клиник. Сергей Дмитриевич стремится помочь каждому человеку, который обращается к нему за помощью. Никто не остается без его внимания и помощи. За время его работы им было выполнено более 10000 операций, а за ними стоят тысячи спасенных жизней и благодарных семей.

Порядочность, колоссальная работоспособность, высокая организованность и преданность профессиональному долгу С.Д. Кобзева получили заслуженное признание и уважение среди ведущих урологов и онкологов.

Правление Российского общества онкоурологов, редколлегия журнала «Онкоурология» сердечно поздравляют Сергея Дмитриевича с юбилеем и желают ему долгих лет жизни, плодотворной работы и дальнейших успехов в нелегком благородном труде!

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Онкоурология», следует руководствоваться **обновленными правилами:**

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

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, **его (их) полный адрес с указанием индекса.**

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; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.). Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество ключевых слов должно составлять от 10 до 50.**

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK 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 подрисуночными 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 подрисуночной 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 необщепринятых 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.

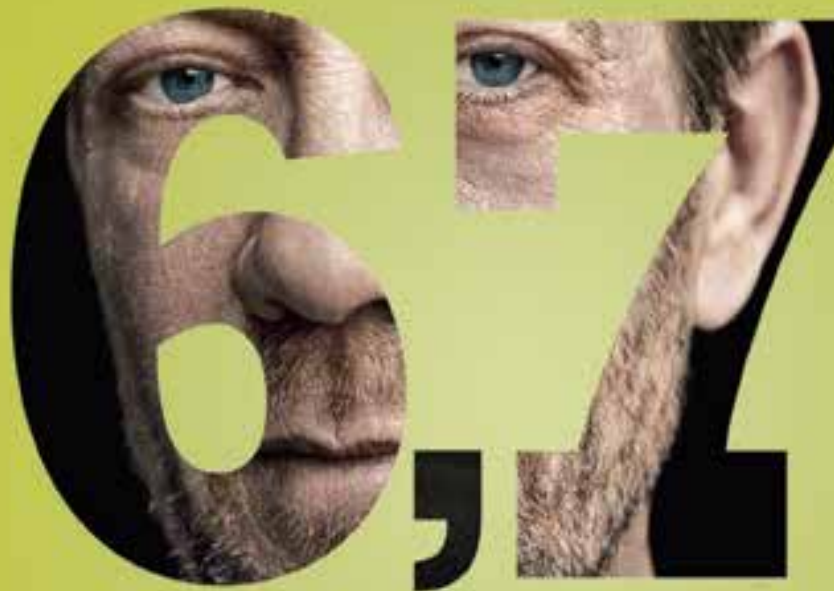
Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу:

115 478, Москва, Каширское шоссе, 24, проф. Б.П. Матвееву, либо по электронной почте на адрес: roou@roou.ru с обязательным указанием названия журнала.

Препарат ИНЛИТА® (INLYTA) применяется для лечения распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) при неэффективности одной предшествующей линии системной терапии¹.



6,7

МЕСЯЦА

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 AXIS³:
 - 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 степень) были АГ, диарея и утомляемость

* ВБП — выживаемость без прогрессирования

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНЛИТА®

Регистрационный номер: ЛП 002115

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 (32,00/ 56,00 мг), кроскармеллоза натрия, магния стеарат; пленочная оболочка — цопадрай красный.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы.

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 и в течение предше-

ствующих 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 развитии рвоты или пропуске дозы не следует 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: коррекция дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции печени: коррекция 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 коррекция 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

Специфическое лечение 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®

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): vii165-vii171, 2012. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer. Version 1. 2013. NCCN.org

ООО «Пфайзер»:

Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287 50 00

Факс: +7 (495) 287 53 00



АФИНИТОР® – признанный стандарт во 2 линии таргетной терапии распространенного рака почки¹⁻⁴

Благодаря смене механизма действия (ИТК-VEGFR* → ингибитор mTOR**), Афинитор® – лучший выбор после ИТК-VEGFR^{1, 5-7}

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ АФИНИТОР®/AFINITOR®

Лекарственная форма. Эверолимус. Таблетки 2,5; 5; 10 мг. Таблет-

ки диспергируемые 2, 3, 5 мг. **Показания.** ▶ **Таблетки.** Распространенный или метастатический рак диспергируемые 2, 3, 5 мг. **Показания.** ▶ **Таблетки.** Распространенный или метастатический нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы. Гормональнозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе, в комбинации с ингибитором ароматазы, после предшествующей эндокринной терапии. Ангиомйелоидная почка, ассоциированная с туберозным склерозом, не требующая немедленного хирургического вмешательства. Субэндокардиальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте старше 3 лет, при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли. ▶ **Диспергируемые таблетки.** Субэндокардиальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли. **Противопоказания.** ▶ **Таблетки.** Повышенная чувствительность к эверолимусу, другим производным ралицицина или любому из вспомогательных компонентов препарата. Нарушение функции печени класса А, В, С по классификации Чайлд-Пью у пациентов с СЗГА в возрасте от 3 до 18 лет и класса С при той же патологии у пациентов старше 18 лет. Беременность и период кормления грудью. Возраст младше 5 лет (субэндокардиальные гигантоклеточные астроцитомы), младше 18 лет (по остальным показаниям). Следует избегать одновременного применения эверолимуса с мощными индукторами изофермента CYP3A4 или индукторами Р-гликопротеина (Р-ПГ-насоса). Не рекомендуется одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или Р-ПГ. ▶ **Диспергируемые таблетки.** Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 1 года не установлена в связи с чем применение препарата у данной категории пациентов не рекомендовано. **Способ применения и дозы.** Распространенный или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии, распространенные или метастатические нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, гормональнозависимый распространенный рак молочной железы (РМЖ), ангиомйелоидная (АМЛ) почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом (ТС). Препарат Афинитор®, таблетки, принимают по 10 мг один раз в сутки ежедневно. Субэндокардиальные гигантоклеточные астроцитомы (СЗГА), ассоциированные с туберозным склерозом, при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли. Рекомендуемая начальная доза препарата Афинитор® для лечения пациентов с СЗГА составляет 4,5 мг/кг, с округлением до ближайшей дозировки диспергируемых таблеток или таблеток препарата Афинитор®. Концентрацию эверолимуса в крови следует оценить приблизительно через 2 недели после начала лечения, изменения дозы или в случае одновременного применения после добавления к терапии умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 или ингибиторов Р-ПГ, а также в случае изменения степени тяжести нарушения функции печени. Минимальная терапевтическая концентрация препарата в крови должна находиться в диапазоне 5–15 нг/мл. Препарат Афинитор® следует принимать внутрь один раз в день ежедневно в одно и то же время (предпочтительно утром) натощак или после приема небольшого количества пищи, не содержащей жира. Препарат Афинитор® в форме диспергируемых таблеток предназначен для приготовления суспензии, не следует проглатывать таблетки целиком, разжевывать или измельчать. Необходим перерыв в приеме препарата с/без коррекции дозы эверолимуса при одновременном приеме с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (Р-ПГ-насоса), а также мощными индукторами CYP3A4, вследствие возможности развития побочных эффектов (нейнфекционного пневмонита, стоматита, негематологической токсичности). **Нарушение функции печени у пациентов с почечно-клеточным раком, НЭО, РМЖ, АМЛ почки, ассоциированной с ТС.** У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендован. В случаях, когда возможная польза превышает риск, возможен прием эверолимуса в максимальной дозе 2,5 мг в день. **Нарушение функции печени у пациентов с СЗГА при ТС.** Пациенты в возрасте младше 18 лет: препарат противопоказан. **Нарушение функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью):** 75 % от дозы, рассчитанной по площади поверхности тела, с округлением до ближайшей дозировки. **Нарушения функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью):** 25 % от дозы, рассчитанной по площади поверхности тела, с округлением до ближайшей дозировки. **Нарушения функции тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью):** препарат противопоказан. В случае изменения степени тяжести нарушения функции печени необходимо провести коррекцию дозы препарата Афинитор®. **Предосторожности.** ▶ **Неинфекционный пневмонит.** При применении препарата Афинитор® отмечались случаи развития неинфекционного пневмонита (включая интерстициальную болезнь легких), иногда тяжелого течения, редко со смертельным исходом. Неинфекционный пневмонит следует заподозрить при развитии неспецифических проявлений (одышка, плеврогенный выпот, кашель или одышка) и при исключении с помощью соответствующих диагностических исследований инфекционной, опухолевой и других причин таких проявлений. При проведении дифференциальной диагностики неинфекционного пневмонита следует исключить пневмоцистную пневмонию. В зависимости от выраженности симптомов пневмонита может потребоваться временная приостановка или прекращение терапии препаратом Афинитор®. Для купирования симптомов возможно применение глюкокортикостероидов. У пациентов, получающих с целью лечения неинфекционного пневмонита глюкокортикостероидные препараты, следует рассмотреть возможность проведения профилактики пневмоцистной пневмонии. Лечение препаратом может быть возобновлено в дозе на 50 % ниже исходной. ▶ **Инфекции.** Так как Афинитор® обладает иммуносупрессивной активностью, на фоне приема возможно возникновение местных или системных бактериальных, грибковых, вирусных инфекций (в т. ч. пневмонии, аспергиллеза или кандидоза, реактивации гепатита В, неинфекционной пневмонии), в некоторых случаях тяжелого течения, иногда со смертельным исходом. Пациентам с инфекцией перед назначением препарата Афинитор® следует провести надлежащее лечение. Следует проявлять настороженность к возникновению симптомов инфекции на фоне приема препарата Афинитор®. При установлении диагноза «глубокий микоз» необходимо прервать лечение препаратом Афинитор® и назначить соответствующее лечение. При одновременном применении глюкокортикостероидных препаратов и других иммунодепрессантов следует рассматривать возможность проведения профилактики пневмоцистной пневмонии. ▶ **Реакции гиперчувствительности.** Возможно развитие реакций гиперчувствительности к эверолимусу. Ангионевротический отек: у пациентов, получающих одновременно терапию ингибиторами АТФ, может возрасти риск развития ангионевротического отека (отека слизистой верхних дыхательных путей или языка с/без нарушения проводимости дыхательных путей). ▶ **Использование слизистой оболочки ротовой полости.** При появлении воспаления и изъязвлений слизистой оболочки ротовой полости, стоматита рекомендуют местную терапию, однако следует избегать применения средств для полоскания полости рта, содержащие спирт, перекись водорода, йод и производные цитрабета, также может потребоваться изменение дозы препарата Афинитор®, временная приостановка или прекращение терапии. Возобновление терапии препаратом Афинитор® возможно в прежней или сниженной дозе. ▶ **Нарушения функции почек.** Отмечались случаи развития (включая острую почечную недостаточность) почечной недостаточности (некоторые с фатальным исходом) на фоне лечения препаратом Афинитор®. До начала и в процессе терапии необходимо периодически контролировать функцию почек, концентрацию глюкозы, концентрацию холестерина и триглицеридов, содержание форменных элементов крови. ▶ **Вакцинация.** Следует избегать применения живых вакцин и тесного контакта с лицами, вакцинированными живыми вакцинами. В случае применения препарата Афинитор® у пациентов младше 18 лет следует провести все рекомендованные местным календарем прививок противоярусные вакцинации. ▶ **Беременность.** Женщинам детородного возраста необходимо применять высокоэффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Афинитор® и как минимум в течение 8 недель после завершения терапии. Мужчинам не следует прекращать попыток зачатия ребенка в связи с приемом препарата Афинитор®. Терапия препаратом Афинитор® может отрицательно сказаться на фертильности мужчин и женщин. У женщин на фоне применения препарата Афинитор® отмечались случаи нарушений менструального цикла, вторичной аменореи и дисбаланса гипоталамического гормона (ЛГ) / фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме крови. **Взаимодействие.** Противопоказано одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 или ингибиторами Р-ПГ (в т. ч. кетоназолом, итраконазолом, ритонавиром, телитромидом). Следует с осторожностью применять препарат одновременно с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 или Р-ПГ (в т. ч. зитриконазолом, верапамилом, диализаем, флуконазолом, циклоспорином, ампрексавиром, фосампренавиром, апипратеном), при одновременном применении с данными препаратами требуется снижение дозы препарата Афинитор®. Противопоказано одновременное применение с сильными индукторами изофермента CYP3A4 или Р-ПГ (в т. ч. рифампином, лизинапом), карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, эфавиремсом, невирином, дексаметазоном, преднизолоном, преднизолоном, со звероном продвинутого действия. При необходимости применения препарата Афинитор® одновременно с мощными индукторами изофермента CYP3A4 или индукторами Р-ПГ дозу препарата следует увеличить. Следует избегать одновременного применения эверолимуса с грейфрутом, грейфрутовым соком, плодами карамболы (тропической звезды), горьким апельсином и другими продуктами, влияющими на активность цитохрома P450 и Р-ПГ. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Афинитор® и субстратов CYP3A4 для перорального применения с узким терапевтическим индексом. **Побочные эффекты.** При раке почки, АМЛ, РМЖ. Очень часто (≥10 %): инфекции, анемия, снижение аппетита, повышение концентрации глюкозы, гиперхолестеринемия, изменение вкусовых ощущений, головная боль, пневмонит, носовое кровотечение, стоматит, диарея, тошнота, кожная сыпь, сухость кожи, зуд, повышенная утомляемость, периферические отеки, астения, снижение массы тела. Часто (от ≥1 до <10 %): тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, лимфопения, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, гипонатриемия, сахарный диабет, гипокальциемия, депрессия, бессонница, повышение АД, геморрагия, кашель, одышка, рвота, сухость во рту, боль в животе, боль во рту, диспепсия, дисфаргия, сухость кожи, поражение ногтей, зрительная, угревая сыпь, ладонно-подушечный синдром, артралгия, почечная недостаточность, протенинурия, нерурикулярный менструальный цикл, повышение температуры тела, воспаление слизистой оболочки, повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации креатинина. Нечасто (<1 %): панцитопения, реакция гиперчувствительности, утрата вкусовой чувствительности, застойная сердечная недостаточность, тромбоз глубоких вен, кровоизлияние, легочная эмболия, учащенное мочеиспускание в дневное время суток, острая почечная недостаточность, аменорея, боль в груди. Редко: истинная эритроцитная аплазия, острый респираторный дистресс-синдром, ангионевротический отек, медленное заживление ран. При СЗГА, АМЛ почки, ассоциированных с ТС. Очень часто (≥10 %): инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, пневмония, гиперхолестеринемия, стоматит, анемия, аменорея, нерурикулярный менструальный цикл. Часто (от ≥1 до <10 %): опит среднего уха, инфекции мочевого пузыря, фарингит, воспаление подкожной клетчатки, вирусный гастроэнтерит, стрептококковый фарингит, гингивит, анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения, снижение аппетита, гиперлипидемия, гипонатриемия, гипертриглицеридемия, бессонница, головная боль, изменение восприятия вкуса, повышение АД, лимфедема, кашель, носовое кровотечение, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, боль в ротовой полости, метеоризм, запор, гастрит, кожная сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, протенинурия, маточное кровотечение, влагалищные кровотечения, опоморенция, киста яичника, утомляемость, повышение температуры тела, раздражительность, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение концентрации ЛГ в плазме крови. Нечасто (<1 %): опсыскация лицевой, вирусный бронхит, реакции гиперчувствительности, агрессивность, пневмонит, ангионевротический отек, повышение концентрации ФСГ в плазме крови. Отмечались изменения гематологических показателей и показателей биохимического анализа крови. В клинических исследованиях и постмаркетинговом периоде при применении препарата отмечались случаи обострения вирусного гепатита В, включая случаи с летальным исходом. Обострение инфекций является ожидаемым явлением в периоды иммуносупрессии. Форма выпуска. Таблетки диспергируемые 2, 3, 5 и 10 мг. По 10 таблеток в блистере из П/Ал/ПВХ. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. Таблетки по 2,5 мг. По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. Таблетки по 5 и 10 мг. По 10 таблеток в блистере. По 3, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врачей.** Перед назначением препарата, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению. **«Новартис Фарма АГ», «Новартис Фарма Штейн АГ», «Новартис Фарма Штейн АГ», Швеция.**

* ИТК-VEGFR – ингибитор тирозинкиназных рецепторов фактора роста эндотелия сосудов. ** mTOR – мишень ралицицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Афинитор ЛСР 002260/10 от 23.05.2013. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Kidney Cancer (V3. 2014). ©2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Available at: NCCN.org. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go to: www.nccn.org. 3. Escudier B, et al. behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012; 23 (suppl 7):vi68–vi71. 4. Ljungberg B, Bensalah K, Bie A, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma Update March 2013. European Association of Urology, Milan, Italy, 5. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase II RECORD-1 study. Eur J Cancer. 2012;48(3):333–339. 6. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. for the RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognosis factors. Cancer. 2010;116:4256–4265. 7. Wong MK, Yang H, Signorovitch JE, et al. Comparative outcomes of everolimus, temsrolimus and sorafenib as second targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: a US medical record review. Curr Med Res Opin 2013;1-9. doi:10.1185/030079513.871243.



125315, Россия, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корп. 3.
Тел.: (495) 967 12 70. www.novartis.ru

АФИНИТОР®
(эверолимус) таблетки