

ТОМ 11
№

3

ОНКОУРОЛОГИЯ

2015

Лучевые методы диагностики
в определении структуры опухолевого тромба
в нижней полой вене при раке

ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в диагностике рецидива
рака предстательной железы у пациентов
с биохимическим прогрессированием

Радикальная цистэктомия при раке
мочевого пузыря: сравнение ранних
хирургических осложнений

Роль мутационного статуса гена *FGFR3*
в предсказании прогрессирования
рака мочевого пузыря без мышечной инвазии

X ЮБИЛЕЙНЫЙ КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
СОСТОИТСЯ В МОСКВЕ 1–2 ОКТЯБРЯ 2015 г.
В ГОСТИНИЧНОМ КОМПЛЕКСЕ «КОСМОС»



20 ЛЕТ
В РОССИИ*

НА СТРАЖЕ МУЖСКОГО ЗДОРОВЬЯ

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: П №013307/01. Торговое название: Золадекс®. Международное непатентованное название: гозерелин. Лекарственная форма: капсула для подкожного введения пролонгированного действия. Показания к применению. Для препарата Золадекс® 3,6 мг: рак предстательной железы; эндометриоз; фибромы матки; для истончения эндометрия при планируемых операциях на эндометрии; при экстракорпоральном оплодотворении. Для препарата Золадекс® 10,8 мг: рак предстательной железы; эндометриоз; фибромы матки. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гозерелину или другим аналогам ГнРГ. Беременность и лактация. Детский возраст. С осторожностью. Лица мужского пола, подверженные особому риску возникновения непроходимости мочеточников или сдавления спинного мозга. При экстракорпоральном оплодотворении у пациенток с синдромом поликистозных яичников. **Способ применения и дозы.** **Препарат Золадекс® 3,6 мг. Взрослые.** Препарат Золадекс® 3,6 мг вводят подкожно в переднюю брюшную стенку каждые 28 дней: при злокачественных новообразованиях длительно; при доброкачественных гинекологических заболеваниях не более 6 месяцев; для истончения эндометрия делают две инъекции с интервалом в 4 недели, при этом абляция матки рекомендуется производить в первые две недели после введения 2-й дозы. **Экстракорпоральное оплодотворение.** Препарат Золадекс® 3,6 мг применяется для десенсибилизации гипофиза. Десенсибилизация определяется по концентрации эстрадиола в сыворотке крови. Как правило, необходимый уровень эстрадиола, который соответствует таковому в раннюю фолликулярную фазу цикла (приблизительно 150 пмоль/л), достигается между 7- и 21-м днем. При наступлении десенсибилизации начинают стимуляцию суперовуляции (контролируемая стимуляция яичников) с помощью гонадотропина. Вызываемая десенсибилизация гипофиза при применении депо агониста ГнРГ может быть более стойкой, что может привести к повышенной потребности в гонадотропине. На соответствующей стадии развития фолликула введение гонадотропина прекращается и далее для индукции овуляции вводится человеческий хорионический гонадотропин. Контроль за проводимым лечением, процедуры извлечения ооцита и оплодотворения проводятся в соответствии с установленной практикой данного лечебного учреждения. **Препарат Золадекс® 10,8 мг. Взрослые мужчины.** Препарат Золадекс® 10,8 мг вводят подкожно в переднюю брюшную стенку каждые 3 месяца. **Взрослые женщины.** Препарат Золадекс® 10,8 мг вводят подкожно в переднюю брюшную стенку каждые 12 недель. **Пациенты пожилого возраста, пациенты с почечной или печеночной недостаточностью:** коррекция дозы не требуется. **Побочное действие.** Частота возникновения нежелательных эффектов представлена следующим образом: часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения. **Новообразования.** Очень редко: опухоль гипофиза. Неуточненной частоты: дегенерация фиброматозных узлов у женщин с фибромой матки. **Со стороны иммунной системы.** Нечасто: реакции гиперчувствительности; редко: анафилактические реакции. **Со стороны эндокринной системы.** Очень редко: кровоизлияние в гипофиз. **Метаболические нарушения.** Часто: нарушение толерантности к глюкозе. У мужчин, получавших агонисты ГнРГ, наблюдалось снижение толерантности к глюкозе. Снижение толерантности к глюкозе проявлялось развитием сахарного диабета или ухудшением контроля над концентрацией глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе. Нечасто: гиперкальциемия (у женщин). **Со стороны нервной системы и психической сферы.** Очень часто: снижение либидо, связанное с фармакологическим действием препарата и, в редких случаях, приводившее к его отмене. Часто: изменение настроения (у женщин), депрессия (у женщин), перепады настроения (у мужчин), парестезия, сдавление спинного мозга (у мужчин), головная боль (у женщин). Очень редко: психотическое расстройство. **Со стороны сердечно-сосудистой системы.** Очень часто: «приливы», связанные с фармакологическим действием препарата и, в редких случаях, приводившие к его отмене. Часто: инфаркт миокарда (у мужчин); сердечная недостаточность (у мужчин), риск которой повышается при одновременном применении антиандрогенных препаратов. Изменения артериального давления, проявляющиеся снижением артериального давления или повышением артериального давления. Эти изменения обычно транзиторные, и разрешаются либо в процессе терапии препаратом Золадекс®, либо после ее прекращения. В редких случаях эти изменения требовали медицинского вмешательства, включая отмену препарата Золадекс®. **Со стороны кожи и подкожной клетчатки.** Очень часто: повышенная потливость, связанная с фармакологическим действием препарата и, в редких случаях, приводившая к его отмене; акне (у женщин), в большинстве случаев возникает в течение 1 месяца после начала терапии препаратом Золадекс®. Часто: алопеция (у женщин), как правило, незначительно выраженная, в том числе у молодых пациенток с доброкачественными новообразованиями; сыпь, в основном незначительно выраженная, которая часто разрешалась на фоне продолжения терапии. Неуточненной частоты: алопеция (у мужчин), которая проявлялась как выпадение волос по всему телу вследствие снижения концентрации андрогенов. **Со стороны опорно-двигательного аппарата.** Часто: артралгия (у женщин), боль в костях (у мужчин). В начале лечения больные раком предстательной железы часто могут испытывать временное усиление боли в костях, которая лечится симптоматически. Нечасто: артралгия (у мужчин). **Со стороны мочеполовой системы.** Очень часто: зрительная дисфункция (у мужчин), сухость слизистой оболочки влагалища и увеличение размера молочных желез (у женщин). Часто: гинекомастия (у мужчин). Нечасто: болезненность грудных желез (у мужчин), обструкция мочеточников (у мужчин). Редко: киста яичника (у женщин), синдром гиперстимуляции яичников (у женщин, при совместном применении с гонадотропинами). Неуточненной частоты: вагинальное кровотечение (у женщин). Очень часто: реакция в месте введения препарата (у женщин). Часто: реакция в месте введения препарата (у мужчин); временное усиление симптомов заболевания у пациенток с раком молочной железы в начале терапии. **Лабораторные исследования.** Часто: снижение минеральной плотности костной ткани, увеличение массы тела. **Постмаркетинговое применение.** На фоне применения препарата Золадекс® отмечены единичные случаи изменений показателей анализа крови, нарушения функции печени, тромбоэмболии легочной артерии и интерстициальной пневмонии. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Россия, 125284 Москва, ул. Беговая, д. 3., стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения – 05.08.2014.

*Регистрационное удостоверение П-8-242 №006193 от 16.06.1995.



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



 **Нексавар**

Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Показания: Метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-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, алопеция, 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



Бусерелин•депо

* Первый российский аналог
гонадотропин-рилизинг гормона



Уверенность
в мужском
завтра

Рег. уд.: №00237801-2003



Снижение уровня
тестостерона до
посткастрационных
значений

Достоверное снижение
уровня ПСА

Альтернатива
простатэктомии



ЖАВЛОР зарегистрирован для монотерапии распространенного или метастатического уротелиального переходо-клеточного рака у взрослых пациентов, резистентных к режимам на основе препаратов платины. Эффективность и безопасность винфлурина не изучались у пациентов с функциональным статусом ≥ 2



Долгосрочная
выживаемость¹

ОВ,
подтвержденная
на практике²⁻⁴

Сохранение
качества жизни⁵

Включен в
рекомендации^{6,7}

Созвучно Вашим потребностям


Pierre Fabre
Médicament

Жавлор
винфлурина

Доказательства играют решающую роль

ОВ - Общая выживаемость

1. Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2013;24(6):1466-72. 2. Serrate C et al. Clin. Invest. 2014;4(4):305-311. 3. Hussain S et al. VICTOR abstract and poster presented at 2015 Genitourinary Cancers Symposium; abstract number 352. 4. Castellano D et al. BMC Cancer. 2014;14:779. 5. Bellmunt J et al. J Clin Oncol. 2009;27(27):4454-61. 6. Witjes J et al. Eur Urol. 2014;65(4):778-92. 7. Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii40-8.

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

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
лейпролин

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: ЛСР-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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

www.oncology.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

Русakov Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, президент фонда «Вместе против рака», вице-президент Российского общества онкологов, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Городской клинической больницы № 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 .

3 ТОМ 11
'15

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

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

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

Корректор В.А. Наумкина
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.А. Белова, anna.belova@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 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 11. № 3. 1–118

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии ООО «Тверская Фабрика Печати»

Тираж 4000 экз.

www.oncology.abvpress.ru

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, заместитель директора по научной работе НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (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 «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», руководитель урологического центра медсанчасти «Нефтяник» (Тюмень, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, 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 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (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 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Шапльгин 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)

Суконко 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 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Браузи Маурицио, профессор, заведующий кафедрой урологии Гериастрического 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)

Маргов 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 «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Носов Дмитрий Александрович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Российского общества онкологов-химиотерапевтов (Москва, 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 РАН, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой терапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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)



Издательский дом «АВВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции, создании и поддержке сайтов медицинского направления

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



НАШИ КНИГИ



Книги и другие наши издания можно заказать и приобрести в редакции по адресу:

г. Москва, Каширское ш., 24, стр. 15

и по телефону:
+7 (499) 929-96-19.

Адрес электронной почты:

abv@abvpress.ru

НАШИ САЙТЫ



www.abvpress.ru



www.oncoproct.ru



www.roou.ru



www.hnonco.ru



www.netoncology.ru



www.urotoday.ru



www.neuromuscular.ru



www.breastcancersociety.ru

The journal is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

In 2006, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.

CANCERUROLOGY

QUARTERLY
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL
JOURNAL

www.oncurology.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Matveev Boris P., MD, PhD, Professor and Leading Researcher of the Oncurology 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 Oncurology 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)

FOUNDED IN 2005

3 Vol. 11
'15

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478. Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to the private box 35,
24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478
or e-mail: roou@roou.ru

Managing Editor A.G. Shegay

Coordinating Editor A.A. Kirichek

akirdoctor@gmail.com
Proofreader V.A. Naumkina
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.A. Belova, anna.belova@abvpress.ru

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance

of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(IИH No.ФC 77-36986 dated 21 July
2009).

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Onkourologiya".

The editorial board is not responsible
for advertising content.
The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.

ISSN (Print) 1727-9776
ISSN (Online) 1996-1812

Onkourologiya. 2015.
Vol. 11. No 3. 1-118

© PH "ABV-Press", 2015
Pressa Rossii catalogue index: 42169

Printed at the Tver Printing Factory
4,000 copies

www.oncurology.abvpress.ru

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 "Nephtyanik" (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 Urology Andrology, Rostov State Medical University; Director, Science & Research Institute of Urology and Nephrology (Rostov-on-Don, 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 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)

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 (SaintPetersburg, 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 Uronephrology 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 (RamatGan, Israel)

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

ЛЕКЦИЯ

- М.Д. Канаева, И.Е. Воробцова*
**Генетические маркеры предрасположенности к возникновению
 рака предстательной железы 16**

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ
 МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ****Рак почки**

- А.В. Климов, М.И. Волкова, В.И. Широкопад,
 С.А. Калинин, М.В. Петерс, В.Б. Матвеев*
**Паллиативная нефрэктомия до таргетной терапии у больных
 диссеминированным раком почки 24**

- О.И. Кит, Е.М. Франциянц, С.Н. Димитриади, И.В. Каплиева,
 Л.К. Трештаки, Н.Д. Черярина, Ю.А. Погорелова*
**Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики
 хирургического лечения больных раком почки 34**

- Н.Б. Вихрова, Б.И. Долгушин, В.О. Панов,
 В.Б. Матвеев, Н.Л. Шимановский, Е.К. Дворова*
**Лучевые методы диагностики в определении структуры опухолевого тромба
 в нижней полой вене при раке почки 40**

- И.Э. Мамаев, А.Ю. Сероухов, К.И. Глинин, Е.А. Пронкин*
**Паранеопластический синдром при уротелиальной карциноме почки:
 затруднение диагностики, ухудшение прогноза 46**

- В.Р. Латыпов, Г.Ц. Дамбаев, О.С. Попов*
**Радикальная нефрэктомия по поводу почечно-клеточного рака и замещение
 сегмента нижней полой вены ксеноперикардальным трансплантатом 50**

- П.С. Борисов, Р.В. Орлова, М.И. Школьник, П.А. Карлов*
**Оценка эффективности комплексного паллиативного лечения у больных
 метастатическим светлоклеточным почечно-клеточным раком 55**

Рак мочевого пузыря

- А.И. Ролевич, М.П. Смаль, С.А. Красный, Р.И. Гончарова*
**Роль мутационного статуса гена FGFR3 в предсказании прогрессирования рака
 мочевого пузыря без мышечной инвазии 62**

- А.К. Носов, С.А. Рева, И.Б. Джалилов, С.Б. Петров*
**Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: сравнение ранних
 хирургических осложнений при лапароскопической, открытой
 и видеоассистированной операции 71**

Рак предстательной железы

- И.П. Асланиди, Д.М. Пурсанова, О.В. Мухортова, А.В. Сильченков,
Д.А. Рошин, А.В. Корякин, С.А. Иванов, В.И. Широкопад*
ПЭТ/КТ с ¹¹С-холином в диагностике рецидива рака предстательной железы
у пациентов с биохимическим прогрессированием 79
- С.А. Сидорова, М.И. Школьник, А.А. Лебединец, Г.М. Жаринов*
Клиническое и прогностическое значение эпицистостомии при гормональном
и гормонотерапевтическом лечении больных раком предстательной железы 87
- Г.П. Колесников*
Бусерелин-депо в лечении рака предстательной железы 92

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- В.В. Чернова, Л.Н. Володина, А.В. Григорьев, А.И. Смирнов, Е.В. Шустова,
О.П. Журавлёва, М.П. Бубликова, В.В. Вишгородская, М.В. Шомова, М.Г. Матяш*
Длительный контроль распространенного почечно-клеточного рака
с метастазами в головной мозг на фоне терапии пазопанибом
(клинический случай и обзор литературы)..... 96
- Eduard Vrdoljak, Lajos Géczi, Jozef Mardiak, Tudor-Eliade Ciuleanu,
Sophie Leyman, Ke Zhang, Peter Sajben, Laszlo Torday*
Central and Eastern European experience with sunitinib in metastatic renal
cell carcinoma: a sub-analysis of the Global Expanded-Access Trial 101

ОБЗОР

- Б.Я. Алексеев*
Химиотерапия в лечении больных метастатическим раком предстательной железы:
современное состояние проблемы 108

ЮБИЛЕЙ 117

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ (ОБНОВЛЕННАЯ)..... 118

LECTURE

M.D. Kanaeva, I.E. Vorobtsova
Genetic predisposition markers for prostate cancer. 16

**DIAGNOSIS AND TREATMENT
 OF URINARY SYSTEM TUMORS**

Renal cancer

*A.V. Klimov, M.I. Volkova, V.I. Shirokograd, S.A. Kalinin,
 M.V. Peters, E.V. Ogorodnikova, V.B. Matveev*
Palliative nephrectomy until targeted therapy of disseminated kidney cancer patients 24

*O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, S.N. Dimitriadi, I.V. Kaplieva,
 L.K. Trepitaki, N.D. Cheryarina, Yu.A. Pogorelova*
**Role of markers for acute kidney injury in surgical management of patients
 with renal cancer. 34**

*N.B. Vikhrova, B.I. Dolgushin, V.O. Panov,
 V.B. Matveev, N.L. Shimanovskiy, E.K. Dvorova*
**Radiodiagnostic methods in determining the structure of tumor thrombus
 in the inferior vena cava in kidney cancer. 40**

I.E. Mamaev, A.Yu. Seroukhov, K.I. Glinin, E.A. Pronkin
**Paraneoplastic syndrome in urothelial carcinoma of the kidney: difficulty
 in diagnosis and deterioration in prognosis 46**

V.R. Latypov, G.Ts. Dambaev, O.S. Popov
**Radical nephrectomy for renal cell carcinoma and replacement of an inferior vena
 cava segment with a xenopericardial graft 50**

P.S. Borisov, R.V. Orlova, M.I. Shkolnik, P.A. Karlov
**Evaluation of the efficiency of combination palliative treatment in patients
 with metastatic clear-cell renal cell carcinoma 56**

Urinary bladder cancer

A.I. Rolevich, M.P. Smal, S.A. Krasnyi, R.I. Goncharova
**Role of the *FGFR3* gene mutation status in predicting the progression
 of non-muscle-invasive bladder 62**

A.K. Nosov, S.A. Reva, I.B. Dzhililov, S.B. Petrov
**Radical cystectomy for bladder cancer: Comparison of early surgical complications
 during laparoscopic, open-access, and video-assisted surgery 71**

Prostate cancer	
<i>I.P. Aslanidis, D.M. Pursanova, O.V. Mukhortova, A.V. Silchenkov, D.A. Roshin, A.V. Koryakin, S.A. Ivanov, V.I. Shirokorad</i>	
¹¹C–Choline PET/CT in the detection of prostate cancer relapse in patients with rising PSA	79
<i>S.A. Sidorova, M.I. Shkolnik, A.A. Lebedynets, G.M. Zharinov</i>	
Clinical and prognostic value of the cystostomy in patients with prostate cancer after combined treatment	87
<i>G.P. Kolesnikov</i>	
Buserelin-depot in the treatment of prostate cancer	92
CLINICAL NOTES	
<i>V.V. Chernova, L.N. Volodina, A.V. Grigoriev, A.I. Smirnov, E.V. Shustova, O.P. Zhuravlyova, M.P. Bublikova, V.V. Vizhgorodskaya, M.V. Shomova, M.G. Matyash</i>	
Long-term disease control in advanced renal cell cancer with brain metastases with pazopanib (case report and literature review)	96
<i>Eduard Vrdoljak, Lajos Géczi, Jozef Mardiak, Tudor-Eliade Ciuleanu, Sophie Leyman, Ke Zhang, Peter Sajben, Laszlo Torday</i>	
Central and Eastern European experience with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a sub-analysis of the Global Expanded-Access Trial	101
REVIEW	
<i>B.Ya. Alekseev</i>	
Chemotherapy in the treatment of metastatic prostate cancer: the present state of the problem	108
JUBILEE	117
INFORMATION FOR AUTHORS (UPDATED)	118

Генетические маркеры предрасположенности к возникновению рака предстательной железы

М.Д. Канаева, И.Е. Воробцова

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Мария Дмитриевна Канаева kanaeva.masha@yandex.ru

Рак предстательной железы (РПЖ), как и большинство онкологических патологий, относится к мультифакториальным заболеваниям, возникающим в результате взаимодействия средовых факторов и индивидуальных особенностей генотипа. Статья посвящена обзору литературы по наследственной предрасположенности к РПЖ, обусловленной как редко встречающимися мутациями генов с высокой пенетрантностью, так и наследуемыми полиморфными вариантами генов с низкой пенетрантностью.

Рассмотрены клинические аспекты наличия наследственной предрасположенности к РПЖ, в частности необходимость скрининга мужчин на предмет наличия у них обоих типов наследственных нарушений для оценки риска развития данной онкопатологии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, наследственная предрасположенность, семейный анализ, близнецовый метод, сегрегационный анализ, картирование, молекулярно-генетические маркеры, мутации генов, редкие зародышевые мутации, высокопенетрантные гены, полиморфные варианты, низкопенетрантные гены, риск развития рака

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-16-23

Genetic predisposition markers for prostate cancer

M.D. Kanaeva, I.E. Vorobtsova

Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia;
70, Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Prostate cancer (PC), like most cancers, belongs to multifactorial diseases arising from an interaction between environmental factors and an individual's genotype. The paper reviews the literature on the genetic predisposition to PC, which is determined by both rare gene mutations with high penetrance and inherited polymorphic genetic variants with low penetrance.

The paper considers the clinical aspects of genetic predisposition to PC, among other factors, the need for male screening for both types of genetic abnormalities to assess the risk of this cancer.

Key words: prostate cancer, genetic predisposition, familial analysis, twin study, segregation analysis, mapping, molecular genetic markers, gene mutations, rare germline mutations, highly penetrant genes, polymorphic variants, lowly penetrant genes, risk of cancer

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. Он является причиной почти 10 % смертей от рака и одной из главных причин смерти у пожилых мужчин. В России РПЖ занимает 4-е место после рака легкого, желудка и кожи, а по величине прироста – 2-е место. За последнее десятилетие произошло двукратное увеличение общего числа больных как в абсолютных (более 35 тыс. случаев), так и в стандартизированных показателях на 100 тыс. населения (с 11,4 до 23,3) [1].

РПЖ, как и большинство онкологических патологий, относится к так называемым мультифакториальным заболеваниям (МФЗ), возникающим в результате взаимодействия экзогенных (средовые и life-style) и эндогенных (индивидуальные особенности геноти-

па) факторов. Основными методами изучения генетической составляющей (наследственной предрасположенности) в развитии МФЗ являются:

- клинико-генеалогический метод (семейный анализ), позволяющий выявить семейную отягощенность в отношении конкретного заболевания;
- близнецовый метод, основанный на оценке конкордантности заболевания в монозиготных (МЗ) и дизиготных (ДЗ) парах близнецов и позволяющий оценить роль наследственных и внешних факторов в возникновении заболевания;
- сегрегационный анализ, дающий возможность устанавливать характер наследования заболевания (моногенный, полигенный, смешанный) и оценивать риск развития заболевания у носителей разных аллелей (пенетрантность генов);

– метод картирования генов предрасположенности через анализ сцепления, позволяющий определить локусы хромосом, где находятся эти гены с целью дальнейшего их клонирования и секвенирования;

– молекулярно-генетические методы, предназначенные для выявления вариаций в структуре участков молекул ДНК вплоть до расшифровки первичной последовательности оснований.

Все эти методы применяются и при исследовании наследственной предрасположенности к РПЖ.

Семейный анализ. Наличие РПЖ у родственников является установленным фактором риска возникновения этого заболевания у человека. В масштабном метаанализе [2] было установлено, что положительный семейный анамнез (т.е. наличие случаев РПЖ в семье) коррелирует с повышенным риском развития данной патологии у человека, относительный риск (ОР, relative risk, RR) составляет 2,5. Риск был выше у мужчин, имевших больных родственников I степени родства (отец, братья и сыновья), при этом ОР оказался выше у мужчин, чьи братья имели в анамнезе РПЖ (ОР 2,87), чем у мужчин, чей отец страдал этим заболеванием (ОР 2,12). ОР увеличивался в группе мужчин, у родственников которых заболевание было диагностировано в возрасте до 60 лет.

Близнецовый метод. Первые исследования близнецовых пар были проведены в 1997 г. В когорте из 31 848 пар близнецов было установлено, что конкордантность для РПЖ была существенно выше у МЗ-близнецов (27,1 %), чем у ДЗ (7,1 %), с предполагаемым показателем наследуемости (h^2) 0,57 [3]. В когорте из 10 503 пар близнецов из Швеции конкордантность составила 20 и 4 % для МЗ- и ДЗ-близнецов соответственно с h^2 0,36 [4]. В наиболее известной публикации по близнецовому методу [5], где были представлены данные по 44 788 парам близнецов из Швеции, Дании и Финляндии, значения конкордантности составили 21 и 6 % для МЗ- и ДЗ- близнецов соответственно при h^2 0,42. Такие показатели наследуемости являются самыми высокими среди всех распространенных типов рака.

Сегрегационный анализ. Начиная с 1997 г. опубликованы данные около 10 исследований по сегрегационному анализу РПЖ [6, 7]. Несмотря на различие результатов, полученных в этих исследованиях, общим выводом стала констатация факта, что наследование заболевания происходит по смешанному типу: полигенному (задействовано много генов с небольшим эффектом) и с участием нескольких высокопенетрантных генов с аутосомно-доминантными или рецессивными эффектами. Эти выводы подтверждаются открытием более 50 низкопенетрантных однонуклеотидных замен (SNP), связанных с риском развития РПЖ (полигенный тип) и нескольких редко встречающихся мутаций высокопенетрантных генов.

Картирование. Первый анализ сцепления областей генома с развитием наследственным вариантом РПЖ был проведен в 1996 г. Был выявлен участок хромосомы 1q24–25, названный HPC1 (hereditary prostate cancer 1) и ассоциированный с развитием РПЖ [8]. Было показано, что за ассоциацию этого хромосомного региона с развитием РПЖ отвечают изменения в гене *RNASEL*. Были выявлены 2 мутации, персистирующие в отдельных семьях, – 793G/T (rs74315364) и 3G/A в промоторной области гена. В обоих случаях протекание РПЖ у носителей мутаций было более тяжелым и характеризовалось худшим прогнозом [9].

Кроме хромосомного региона 1q24–25 (HPC1), было описано еще несколько локусов, связанных с риском развития РПЖ. В некоторых из них выявлены конкретные гены-кандидаты: в локусе 8p22–23 – ген *MSR1* (macrophage scavenger receptor 1), в локусе 17p11 (HPC2) – ген *ELAC2* [10, 11]. В локусах 1q42.2–43 (PCAP – predisposing for prostate cancer), Xq27–28 (HPCX), 1p36 (PCBC – prostate cancer – brain cancer susceptibility locus), 20q13 (HPC20) конкретные гены предрасположенности еще не выявлены [12–15].

Молекулярно-генетические методы. С появлением новых технологий генетического анализа поиск мутаций и полиморфных вариантов конкретных областей генома (белоккодирующих генов, РНК-кодирующих генов, межгенных областей) стал основным методом выявления предрасположенности к МФЗ, в том числе и к РПЖ. Под наследственной предрасположенностью подразумевается то, что генетические изменения индивидуума были унаследованы от родителей, т.е. являются зародышевыми мутациями, поэтому материалом для исследования может служить ДНК, выделенная из любой ткани человека, чаще всего для этой цели используются ядродержащие клетки периферической крови.

Далее будут рассмотрены выявленные с помощью описанных методов генетические маркеры риска развития РПЖ: редкие мутации высокопенетрантных генов и полиморфные варианты низкопенетрантных генов.

Редкие зародышевые мутации высокопенетрантных генов. Ген *HOXB13* (гомеобоксодержащий ген *B13*)

Кластеры *HOX* – высококонсервативная группа генов, содержащих гомеобокс. *HOX*-гены у позвоночных сгруппированы в геноме в 4 комплекса: *HOXA* группа локализована на 7-й хромосоме, *HOXB* – на 17-й хромосоме, *HOXC* – на 12-й хромосоме и *HOXD* – на 2-й хромосоме. Члены группы *HOXB*-генов экспрессируются в задней части эмбриона, в том числе в развивающейся мочеполовой системе у позвоночных. В ткани предстательной железы взрослого человека широко представлены транскрипты гена *HOXB13* (встречаются с частотой 1 на 2000 транскрип-

тов). Было показано [16], что белок HOXB13 взаимодействует с ДНК-связывающим доменом транскрипционного фактора AR (рецептор андрогена), ингибируя его и, таким образом, уменьшая транскрипцию генов-мишеней, содержащих AREs (androgen response elements). Был сделан вывод, что ген *HOXB13* играет важную роль в нормальном развитии ткани предстательной железы, а изменения в его структуре могут быть фактором, предрасполагающим к злокачественной трансформации клеток этой ткани.

В 2012 г. было проведено масштабное исследование 200 генов, локализованных в области 17q21–22 у 5083 пациентов с РПЖ и 1401 донора контрольной группы [17]. Была выявлена редкая, но повторяющаяся миссенс-мутация 251G/A (rs138213197) в гене *HOXB13*, которая приводит к замене глицина на глутаминовую кислоту в 84-м положении белка (G84E). Данная мутация встретилась у 72 (1,4 %) лиц с РПЖ и только у 1 (0,1 %) в контрольной группе (отношение шансов (ОШ, odds ratio, OR) 20,1). Мутация чаще встречалась у мужчин с ранним началом заболевания и с семейными случаями РПЖ (3,1 %), чем у лиц с поздним началом заболевания и без случаев заболевания в семье (0,6 %). В 2013 г. были опубликованы данные [18, 19] по частоте встречаемости мутации 251G/A (G84E) в различных популяциях. Мутация была обнаружена только у представителей белой расы с наибольшим распространением среди лиц северо-европейского происхождения. В одной из работ [20], где исследовались образцы ДНК ядродержащих клеток крови выходцев из Восточной Европы (в том числе 100 образцов из России), данной мутации выявлено не было.

Механизмы, с помощью которых мутация 251G/A в гене *HOXB13* стимулирует канцерогенез в ткани предстательной железы, пока остаются неизвестными. Однако данная позиция расположена в последовательности, кодирующей консервативный домен белка HOXB13, который опосредует связывание с белками семейства MEIS (myeloid ecotropic viral integration site). Было показано, что мутации генов, кодирующих MEIS-белки, увеличивают риск развития лейкемии [21].

Гены *BRCA1* и *BRCA2* (гены, ассоциированные с раком молочной железы)

Эти гены являются широко известными онкосупрессорами. Ген *BRCA1* находится в локусе 17q21.31, ген *BRCA2* – в локусе 13q13.1. Белковые продукты этих генов обеспечивают гомологичную рекомбинацию и функционирование белка RAD51. RAD51 – эволюционно-консервативный фермент, являющийся гомологом бактериального белка RecA и дрожжевого Rad51 и играющий важную роль в процессе репарации двуниевых разрывов молекулы ДНК путем гомологичной рекомбинации. Белок RAD51 находится вместе с бел-

ками *BRCA1* и *BRCA2* в ядерных фокусах (отдельных суб-ядерных структурах) в митотических клетках. Эти фокусы появляются во время S-фазы клеточного цикла, инициируют торможение удвоения ДНК в поврежденных вилках репликации, обеспечивают репарацию ДНК путем гомологичной рекомбинации, поддерживая таким образом стабильность генома. И если белок *BRCA2* непосредственно участвует в RAD51-опосредованной репарации, то белок *BRCA1* необходим для транспортировки RAD51 из цитоплазмы в ядро и к сайтам повреждения ДНК [22].

Известно более 1000 различных мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, ассоциированных с наследственными видами рака [23]. Наиболее частыми мутациями, выявляемыми в российской популяции, являются 5382insC, 185delAG, 4153delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T/G, 2080delA – в гене *BRCA1*, 6174delT, 695insC – в гене *BRCA2*.

Зародышевые мутации гена *BRCA2* повышают риск развития РПЖ у мужчин в возрасте до 65 лет в 8,6 раза, а мутации гена *BRCA1* – в 3,4 раза. Изменения генов *BRCA2* и *BRCA1* обнаружены в 1,2 и 0,44 % случаях РПЖ соответственно [24, 25]. У носителей зародышевых мутаций в генах *BRCA1/2* РПЖ характеризовался более агрессивным течением [26]. Была обнаружена положительная связь между носительством мутаций и суммой баллов по шкале Глисона (показателем Глисона) ≥ 8 , встречаемостью поздних стадий развития опухоли T3/T4, распространенностью метастазов в регионарных лимфатических узлах и наличием отдаленных метастазов. Продолжительность жизни после лечения была выше у индивидуумов без мутаций генов *BRCA1/2*, чем у носителей этих мутаций (15,7 и 8,6 года соответственно). Отмечается, что носительство мутаций гена *BRCA2* является более критичным генетическим событием для развития РПЖ, чем наличие мутаций в гене *BRCA1* [27].

Мужчинам, имеющим положительный семейный анамнез по РПЖ, а также случаи рака молочной железы (РМЖ) и/или рака яичников у кровных родственников, рекомендован скрининг на носительство основных мутаций в генах *BRCA1/2*.

Ген *CHEK2* (ген киназы контрольной точки клеточного цикла 2)

Ген *CHEK2* является супрессором опухолевого роста, находится в локусе 22q12.1 и кодирует протеинкиназу, которая активируется при повреждении ДНК и участвует в аресте клеточного цикла. Белок CHEK2 содержит в своей структуре особый домен, который модифицируется в ответ на повреждение ДНК. В активированном состоянии белок препятствует работе CDC25C фосфатазы и вступлению клетки в митоз, а также стабилизирует белок опухолевого супрессора p53, приводя к аресту клеточного цикла в фазе G1,

Таблица 1. Редкие мутации генов с высокой пенетрантностью, ассоциированные с РПЖ

Ген	Аллели риска	Частота встречаемости носительства мутаций у больных РПЖ, %	Увеличение вероятности развития РПЖ при наличии мутации (ОШ)
<i>HOXB13</i>	251 A (rs138213197)	1,4	20,1 [17]
<i>BRCA1</i>	185delAG, 4153delA, 5382insC	0,44	3,4 [25]
<i>BRCA2</i>	6174delT	1,2	8,6 [24]
<i>CHEK2</i>	1100delC	1,2	3,4 [28]

что необходимо для репарации ДНК. Кроме того, белок *CHEK2* активирует белок *BRCA1*, что тоже способствует репарации ДНК. Известно несколько характерных для российской популяции зародышевых мутаций гена *CHEK2*, которые предрасполагают к развитию различных онкопатологий, — 1100delC, 470T/C (I157T) и IVS2+1G>A.

Наиболее широко изученной и распространенной мутацией гена *CHEK2* является 1100delC, однонуклеотидная делеция цитозина в 1100-м положении, которая приводит к сдвигу рамки считывания. По данным метаанализа [28], носительство мутации 1100delC увеличивает риск развития РПЖ в 3,4 раза. Также носительство этой мутации предрасполагает к развитию РМЖ [29]. В связи с этим мужчинам с семейными формами РПЖ, а также при наличии родственниц с РМЖ рекомендован скрининг на носительство данной мутации. В табл. 1 представлены некоторые популяционные характеристики рассмотренных высокопенетрантных генов.

Полиморфные варианты низкопенетрантных генов.

Ген *RNASEL* (ген рибонуклеазы L)

Ген *RNASEL* находится в локусе 1q24–25 (HPC1), кодирует интерферониндуцируемую рибонуклеазу (РНКазу) и является компонентом интерферонрегулируемой 2'-5'-олигоденилат (2'-5'A)-системы, которая осуществляет противовирусную и противовоспалительную функцию. При попадании в клетку вирусная РНК активирует 2'-5'-олигоденилатсинтазу. Этот фермент превращает аденозинтрифосфат в 2'-5'-связанный олигоденилат. 2'-5'A, в свою очередь, активирует РНКазу L путем ее димеризации. Активированная РНКаза L расщепляет всю РНК, находящуюся в клетке, чем индуцирует апоптоз.

При изучении низкопенетрантных вариантов гена *RNASEL* была описана замена 1385G/A (rs486907), при которой аргинин в 462-м положении заменяется на глутамин (R462Q), что приводит к 3-кратному уменьшению ферментативной активности РНКазы L и увеличению риска развития РПЖ [30]. При исследовании 10 SNP в гене *RNASEL* в группе больных РПЖ ($n = 1308$) и в контрольной группе ($n = 1267$)

были выделены еще 2 замены, ассоциированные с повышенным риском развития РПЖ — rs12723593 C/G (ОШ 1,13) и rs56250729 T/G (ОШ 1,88) [31]. В 2010 г. было проведено крупное исследование [32] полиморфных вариантов гена *RNASEL* в группе больных РПЖ ($n = 1286$) и в контрольной группе ($n = 1264$). Гомозиготное носительство аллеля A rs12757998 было ассоциировано с повышенным риском РПЖ (ОШ 1,63) и высоким показателем Глисона (≥ 7 , ОШ 1,90). В то же время в более позднем исследовании [33] показано, что носительство аллеля A rs12757998 связано с лучшими результатами лучевой терапии по показателям динамики простатспецифического антигена (ПСА) (ОШ 0,60) и выживаемости (ОШ 0,65). Эти 2 эффекта свидетельствуют о сложном взаимодействии процессов воспаления и иммунитета в развитии РПЖ и последующей реакции пациента на лучевую терапию. Продукт гена *RNASEL* является компонентом противовоспалительной системы и при мутации этого гена у индивидуума может возникать повышенная склонность к воспалению, что, в свою очередь, будет способствовать развитию опухоли. Однако при массивном индуцированном облучении воспалению в сочетании с повышенной склонностью к воспалению у носителя аллеля A rs12757998 может увеличиваться гибель опухолевых клеток, т. е. усиливается эффективность лучевой терапии.

Ген *ELAC2* (ген рибонуклеазы ZL)

Ген картирован в локусе 17p12 (HPC2) и кодирует длинную форму рибонуклеазы Z, которая удаляет 3'-концевую последовательность пре-тРНК, что является важным этапом в биогенезе тРНК.

Были выявлены 2 миссенс-мутации гена *ELAC2*, ассоциированные с повышенным риском развития РПЖ: мутация 650C/T (rs4792311), вследствие которой в белковой структуре аминокислота серин заменяется на лейцин (S217L), и мутация 1618G/A (rs5030739), приводящая к замене аланина на треонин (A541T) [34]. В 2010 г. были опубликованы данные метаанализа [35], проведенного по данным 18 исследований, где изучалась связь 2 этих однонуклеотидных

замен в гене *ELAC2* с риском развития РПЖ. Было установлено, что носительство аллелей 650T и 1618A увеличивает риск (ОШ 1,13 и 1,22 соответственно).

Ген *CDH1* (ген эпителиального кадхерина)

Ген *CDH1* находится в локусе 16q22.1 и кодирует белок эпителиального кадхерина, который относится к семейству белков кадхеринов. Эти белки представляют собой трансмембранные кальцийзависимые гликопротеины, осуществляющие межклеточные контакты. Различные члены семейства кадхеринов обнаружены в разных тканях: в эпителиальной (E), нейрональной и мышечной (N), плацентарной (P). Внеклеточные домены E-кадхеринов взаимодействуют друг с другом и обеспечивают сцепление между эпителиальными клетками, внутриклеточные домены, в свою очередь, опосредованно взаимодействуют с цитоскелетом, и таким образом формируется структурная целостность эпителиального слоя клеток.

На этапах опухолевой прогрессии эпителиальные клетки претерпевают эпителиально-мезенхимальную трансформацию (ЭМТ), в ходе которой они приобретают фибробластоподобный фенотип, отделяясь друг от друга, вследствие чего у них появляется способность к направленной миграции. Эти явления лежат в основе инвазии и метастазирования. Снижение уровня или нарушения структуры белка E-кадхерина, приводящие к неплотным межклеточным контактам, играют важнейшую роль в ЭМТ [36].

Отклонения от нормы в работе белка E-кадхерина могут быть вызваны мутациями в гене *CDH1*. Наиболее широко изучена однонуклеотидная замена –160C/A (rs16260), которая локализована рядом с промоторной частью гена. Было показано, что наличие аллеля A уменьшает транскрипционную активность гена на 68 % по сравнению с аллелем C [37]. Область, где находится данная замена, представляет собой последовательность, с которой связываются транскрипционные факторы, повышающие экспрессию гена. При наличии аллеля A, обладающего сниженным сродством к этим транскрипционным факторам, уровень экспрессии гена падает [38]. Из данных метаанализа [39] следует, что у людей европейского и азиатского происхождения наличие аллеля 160A предрасполагает к развитию РПЖ (ОШ 1,25) и рака мочевого пузыря (ОШ 1,64).

Ген *AR* (ген рецептора андрогена)

Ген *AR* локализован на X-хромосоме в локусе Xq11.2–12. Кодируемый им белок рецептора андрогена относится к семейству ядерных рецепторов и является транскрипционным фактором. Свободный тестостерон пересекает мембрану клетки предстательной железы, а затем под воздействием фермента 5-альфа-редуктазы превращается в дигидротестостерон, который обладает повышенной активностью по срав-

нению с тестостероном. Он связывается с рецептором андрогена внутри клеточного ядра и активирует транскрипцию андрогензависимых генов, вызывая таким образом ответные реакции в клетке на воздействие гормонами [40].

Полиморфизм гена *AR* связан с числом тринуклеотидных повторов CAG в составе 1 экзона. Оно колеблется от 8 до 31. При увеличенном количестве CAG повторов (> 20), кодирующих глутаминовую кислоту, происходит уменьшение аффинности рецептора к андрогенам. Напротив, при меньшем количестве повторов сродство к гормону увеличивается и клетки предстательной железы постоянно подвергаются действию гормонов, стимулирующих пролиферацию, что увеличивает риск возникновения РПЖ [41].

Подтверждением этого служат результаты ряда популяционных исследований. Так, афроамериканцы, которые, как правило, имеют более короткие участки CAG-повторов по сравнению с представителями других рас, отличаются более высокой заболеваемостью РПЖ и смертностью от этого заболевания [42]. В исследовании [43], выполненном на 587 образцах крови пациентов с РПЖ и на 588 образцах крови контрольных доноров, было показано, что количество CAG-повторов снижено в группе больных РПЖ. Была также обнаружена прямая корреляция между длиной CAG-повторов и возрастом начала заболевания, т. е. короткие CAG-повторы могут быть связаны с развитием РПЖ у мужчин в более молодом возрасте [44].

Ген *VDR* (ген рецептора витамина D3)

Ген рецептора витамина D3 находится в локусе 12q13.11 и кодирует ядерный рецептор витамина D3, принадлежащий к семейству транскрипционных регуляторных факторов и по аминокислотной последовательности похожий на стероидные и тиреоидные рецепторы. При попадании в клетку 1,25-дигидрохолекальциферол (витамин D3) связывается в цитоплазме с рецептором витамина D3. Активированный таким образом рецептор витамина D3 образует гетеродимер с рецептором ретиноида (RXR), переносится в ядро, и там VDR-RXR-гетеродимер связывается с генами, содержащими структуры VDREs (vitamin D response elements). Происходит инициация экспрессии генов, в частности p21 и p27, которые подавляют пролиферацию клеток [45].

При исследовании полиморфных вариантов генов, чьи продукты участвуют в метаболизме витамина D3, в том числе 28 SNP в гене *VDR*, была показана положительная ассоциация 3 замен (rs1544410, rs10875692, rs7301552) со случаями летальных исходов от РПЖ. Для rs1544410 G/A (в литературе часто фигурирует название этой замены как BsmI) была также выявлена связь с более высоким показателем Глисона, т. е. с большей агрессивностью опухоли [46]. Эти резуль-

Таблица 2. Полиморфизм генов с низкой пенетрантностью, ассоциированный с РПЖ

Ген	Аллели риска	Частота встречаемости гомозиготного носительства аллеля риска у больных РПЖ, %	Увеличение вероятности развития РПЖ при наличии аллеля риска (ОШ)
<i>RNASEL</i>	rs12757998 A	9,4	1,63 [32]
	rs12723593 G	12,4	1,13 [31]
	rs56250729 G	1,3	1,88 [31]
<i>ELAC2</i>	650 T (rs4792311)	9,7	1,13 [35]
	1618 A (rs5030739)	3,6*	1,22 [35]
<i>CDH1</i>	-160 A (rs16260)	4,4	1,25 [39]
<i>AR</i>	<20 CAG повторов (rs193922933)	40–70	1,25–2,1 [43, 44]
<i>VDR</i>	rs1544410 A	23,3	1,47 [46, 47]
<i>GSTT1</i>	del/del	20	1,14 [50]
<i>GSTM1</i>	del/del	40	1,28 [49]
<i>GSTP1</i>	313 G (rs1695)	13,3 %	2,7 [51]
	341 T (rs1138272)	11,7*	1,4 [53]

* Частота встречаемости аллеля риска

таты согласуются с данными метаанализа, проведенного на основании 126 исследований, где было установлено, что однонуклеотидная замена rs1544410 G/A ассоциирована с повышенным риском развития РПЖ [47].

Гены семейства GST (гены глутатион-S-трансфераз)

Гены семейства GST (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*) кодируют глутатион-S-трансферазы, которые являются ферментами II фазы детоксикации и обеспечивают конъюгацию SH₂ группы глутамата с органическими электрофильными ксенобиотиками. Продукты, образующиеся вследствие реакции с глутатион-S-трансферазами, имеют повышенную растворимость в воде и быстрее выводятся из организма.

Ген *GSTM1* – один из генов суперсемейства глутатион-S-трансфераз класса μ , находится в локусе 1p13.3. Его полиморфизм обусловлен наличием/отсутствием протяженной делеции (около 10 kb), следствием которой является полное исчезновение соответствующего белкового продукта. Частота гомозигот по делеции («нулевой» аллель) в российской популяции составляет около 40 %. Ген *GSTT1* относится к генам суперсемейства глутатионтрансфераз класса θ , локализован в локусе 22q11.2. Полиморфизм этого гена также представлен наличием/отсутствием делеции, которая приводит к полному прекращению синтеза соответствующего фермента. Частота гомозигот по «нулевому» аллелю в российской популяции составляет 15–20 %. Делеционный аллель гена *GSTT1*

усиливает неблагоприятный эффект «нулевого аллеля» гена *GSTM1*. Ген *GSTP1* принадлежит к генам суперсемейства глутатионтрансфераз класса ψ , находится в локусе 11q13. Полиморфизм этого гена связан с 2 однонуклеотидными заменами – 313 A/G (P105V, rs1695) и 341C/T (A114V, rs1138272). Ген, содержащий эти замены, кодирует в 3–4 раза функционально менее активную форму фермента. Частота этих полиморфных вариантов в российской популяции составляет около 14 %. Наличие «нулевых аллелей» генов *GSTM1* и *GSTT1*, а также полиморфных вариантов гена *GSTP1* является факторами риска при разных заболеваниях, связанных с неблагоприятным действием факторов внешней среды, в том числе различных злокачественных и доброкачественных опухолей [48].

Результаты исследований связи полиморфных вариантов генов семейства глутатионтрансфераз с риском развития РПЖ дают основание считать, что они играют определенную роль в возникновении предрасположенности к данной онкопатологии. В одном из метаанализов [49] авторы обработали данные 57 работ, в которых суммарно был охарактеризован полиморфизм этих генов в 11 313 образцах ДНК больных РПЖ и 12 934 образцах ДНК контрольных доноров. Наличие делеции по гену *GSTM1* увеличивало риск развития РПЖ (ОШ 1,28). Кроме того, увеличение риска развития РПЖ было более выраженным при сочетании делеций по генам *GSTM1* и *GSTT1* (ОШ 1,44), при этом отдельно для «нулевого» аллеля гена *GSTT1* такой ассоциации не показано (ОШ 1,1). По данным

другого метаанализа [50], включающего в себя результаты 43 исследований, была обнаружена связь между наличием делеции по гену *GSTT1* и риском развития РПЖ (ОШ 1,14). В метаанализе [51] связь полиморфного варианта гена *GSTP1* 313A/G и риска развития РПЖ была выявлена после стратификации пациентов по стадиям заболевания, ассоциация аллеля G и риска РПЖ обнаруживалась только при ранних стадиях заболевания (ОШ 2,7). Аллель A, напротив, оказывал слабое протективное действие (ОШ 0,8) [52]. На основании результатов 28 исследований было показано, что полиморфный вариант гена *GSTP1* 341C/T предрасполагает к развитию РПЖ (ОШ 1,4) [53]. В табл. 2 суммированы некоторые популяционные характеристики рассмотренных выше низкопенетрантных генов.

При сравнении данных табл. 1 и табл. 2 видно, что мутации генов с высокой пенетрантностью встречаются относительно редко, но при этом они сильно увеличивают риск развития заболевания у индивидуума, в то время как полиморфные варианты генов с низкой пенетрантностью обладают относительно высокой встречаемостью в российской популяции, но вносят небольшой вклад в структуру предрасположенности к РПЖ.

Заключение

Существование наследственной предрасположенности к РПЖ в настоящее время не вызывает сомнений. С одной стороны, ее обуславливают зародышевые мутации высокопенетрантных генов, к которым относятся гены-супрессоры опухолевого роста (*HOXB13*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*). При наличии мутаций в этих генах риск развития РПЖ в течение жизни у человека увеличивается от 3 до 20 раз по сравнению с общепопуляционным риском. Однако данные мутации выявляются редко, многие из них встречаются

только в единичных семьях. С точки зрения профилактики РПЖ рекомендовано проводить скрининг мужчин с положительным семейным анамнезом по РПЖ и при наличии кровных родственников с РМЖ и/или раком яичников, на носительство наиболее часто встречающихся в российской популяции мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2*.

В то же время наследственную предрасположенность к РПЖ можно лишь частично объяснить редкими мутациями генов с высокой пенетрантностью. Дополнительный риск возникновения РПЖ связан с полиморфизмом низкопенетрантных генов, для которых характерны высокие популяционные частоты неблагоприятных вариантов, благодаря чему они могут играть большую роль в возникновении данного заболевания, чем мутации высокопенетрантных генов. Выявлено более 50 SNP, ассоциированных с риском развития РПЖ. Наличие нескольких неблагоприятных полиморфных вариантов существенно повышает риск развития заболевания [54], т.е. наблюдается кумулятивный эффект этих SNP. Существенный прогресс в изучении наследственной предрасположенности к РПЖ произошел благодаря совершенствованию молекулярно-генетических методов. Были получены совершенно новые данные о возможной ассоциации с РПЖ тех SNP, которые локализованы в генах, не кодирующих белки, а также в межгенных областях.

С точки зрения клинической практики представляется важным при оценке индивидуального риска развития РПЖ, помимо таких факторов, как возраст, семейный анамнез, уровень и динамика ПСА, учитывать спектр и количество неблагоприятных SNP. Это позволило бы персонализировать назначение необходимых обследований, в частности, в ряде случаев избежать такой травматичной диагностической процедуры, как мультифокальная биопсия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б.Я. Гормональная терапия в комбинированном лечении рака предстательной железы. Вместе против рака 2004;(3):35–8. [Alexeyev B.Ya. Hormone Therapy in Combined Treatment of Prostate Cancer. Together Against Cancer (Vместе Protiv Raka) 2004;(3):35–8. (In Russ.)].
2. Johns L.E., Houlston R.S. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU* 2003(91):789–94.
3. Page W.F., Braun M.M., Partin A.W. et al. Heredity and prostate cancer: a study of World War II veteran twins. *Prostate* 1997; 33:240–5.
4. Ahlbom A., Lichtenstein P., Malmstroem H. et al. Cancer in twins: genetic and nongenetic familial risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:287–93.
5. Lichtenstein P., Holm N.V., Verkasalo P.K. et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78–85.
6. Groenberg H., Damber L., Damber J.E. et al. Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. *Am J Epidemiol* 1997;146:552–7.
7. MacInnis R.J., Antoniou A.C., Eeles R.A. et al. Prostate cancer segregation analyses using 4390 families from UK and Australian population-based studies. *Genet Epidemiol* 2010;34:42–50.
8. Smith J.R., Freije D., Carpten J.D. et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996;274:1371–4.
9. Carpten J., Nupponen N., Isaacs S. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nature Genet* 2002;30:181–4.
10. Xu J., Zheng S.L., Hawkins G.A. et al. Linkage and association studies of prostate cancer susceptibility: evidence for linkage at 8p22–23. *Am J Hum Genet* 2001;69:341–50.
11. Tavtigian S.V., Simard J., Teng H.F. et al. A strong candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet* 2001;27:172–80.

12. Berthon P., Valeri A., Cohen-Akenine A. et al. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2–43. *Am J Hum Genet* 1998;62:1416–24.
13. Xu J., Meyers D., Freije D. et al. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 1998;20:175–9.
14. Gibbs M., Stanford J.L., McIndoe R.A. et al. Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 1999;64:776–87.
15. Berry R., Schroeder J.J., French A.J. et al. Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet* 2000;67:82–91.
16. Norris J. D., Chang C.-Y., Wittmann B. M. et al. The homeodomain protein HOXB13 regulates the cellular response to androgens. *Molec Cell* 2009;36:405–16.
17. Ewing C., Ray A., Lange E. et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012;366(2):141–9.
18. Xu J., Lange E., Lu L. et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet* 2013;132:5–14.
19. MacInnis R., Severi G., Baglietto L. et al. Population-Based Estimate of Prostate Cancer Risk for Carriers of the HOXB13 Missense Mutation G84E. *PLOS ONE* 2013;8(2):e54727.
20. Chen Z., Greenwood C., Isaacs W.B. et al. The G84E mutation of HOXB13 is associated with increased risk for prostate cancer: results from the REDUCE trial. *Carcinogenesis* 2013;34(6):1260–4.
21. Thorsteinsdottir U., Kroon E., Jerome L. et al. Defining roles for HOX and MEIS1 genes in induction of acute myeloid leukemia. *Molec Cell Biol* 2001;21:224–34.
22. Mitra A., Jameson C., Barbachano Y. et al. Over-expression of RAD51 occurs in aggressive prostate cancer. *Histopathology* 2009;55(6):696–704.
23. Casey G. The BRCA1 and BRCA2 breast cancer genes. *Curr Opin Oncol* 1997;9(1):88–93.
24. Kote-Jarai Z., Leongamornlert D., Saunders E. et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: Implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2011;105:1230–4.
25. Leongamornlert D., Mahmud N., Tymrakiewicz M. et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2012;106:1697–701.
26. Castro E., Goh C., Olmos D. et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1748–56.
27. Gallagher D., Gaudet M., Pal P. et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(7):2115–21.
28. Hale V., Weischer M., Park J. CHEK2 1100delC mutation and risk of prostate cancer. *Prostate Cancer* 2014.
29. Johnson N., Fletcher O., Naceur-Lombardelli C. et al. Interaction between CHEK2*1100delC and other low-penetrance breast-cancer susceptibility genes: a familial study. *Lancet* 2005;366:1554–7.
30. Casey G., Neville P. J., Plummer S. J. RNASEL arg462gln variant is implicated in up to 13% of prostate cancer cases. *Nature Genet* 2002;32:581–3.
31. Fesinmeyer M., Kwon E., Fu R. et al. Genetic variation in RNASEL and risk for prostate cancer in a population-based case-control study. *Prostate* 2011;71(14):1538–47.
32. Meyer S., Penney K., Stark J. et al. Genetic variation in RNASEL associated with prostate cancer risk and progression. *Carcinogenesis* 2010;31(9):1597–603.
33. Schoenfeld J., Margalit D., Kasperzyk J. et al. A single nucleotide polymorphism in inflammatory gene RNASEL predicts outcome after radiation therapy for localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(6):1612–9.
34. Rebbeck T. R., Walker A. H., Zeigler-Johnson C. et al. Association of HPC2/ELAC2 genotypes and prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2000;67:1014–9.
35. Xu B., Tong N., Li J. et al. ELAC2 polymorphisms and prostate cancer risk: a meta-analysis based on 18 case-control studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13(3):270–7.
36. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2(6):442–54.
37. Cattaneo F., Venesio T., Molatore S. Functional analysis and case-control study of -160C/A polymorphism in the E-cadherin gene promoter: association with cancer risk. *Anticancer Research* 2006;26:4627–32.
38. Li G., Pan T., Guo D., Li L.C. Regulatory variants and disease: the e-cadherin -160C/A SNP as an example. *Mol Biol Int* 2014; 2014:967565.
39. Wang L., Wang G., Lu C. et al. Contribution of the -160C/A polymorphism in the E-cadherin promoter to cancer risk: a meta-analysis of 47 case-control studies. *PLoS One* 2012;7(7): article ID e40219.
40. Ingles S., Ross R., Yu M. et al. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(2):166–70.
41. Ross R., Pike M., Coetzee G. et al. Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility. *Canc Res* 1998;58:4497–504.
42. Coetzee G.A., Ross R.K. Prostate cancer and the androgen receptor [letter]. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:872–3.
43. Giovannucci E., Stampfer M. J., Krithivas K. et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3320–3.
44. Hardy D., Scher H., Bogenreider T. et al. Androgen receptor CAG repeat lengths in prostatic cancer: correlation with age of onset. *J Clin Endocrinol* 1996;9:4400–5.
45. Godoy A.S., Chung I., Montecinos V.P. et al. Role of androgen and vitamin D receptors in endothelial cells from benign and malignant human prostate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;304(11):1131–9.
46. Shui I.M., Mucci L.A., Kraft P. et al. Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(9):690–9.
47. Xu Y., He B., Pan Y., et al. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Tumour Biol* 2014;35(5):4153–69.
- Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. В. С. Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с. [Genetical Data Sheet: Basis of Individual and Predictive Medicine. Under the editorship of Baranova V.S. St.Petersburg: N-L Publishing House, 2009. 528 p. (In Russ.)].
48. Gong M., Dong W., Shi Z. et al. Genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 with prostate cancer risk: a meta-analysis of 57 studies. *PLoS One* 2012;7(11):e50587.
49. Yang Q., Du J., Yao X. Significant association of glutathione S-transferase T1 null genotype with prostate cancer risk: a meta-analysis of 26,393 subjects. *PLoS One* 2013;8(1):e53700.
50. Wei B., Zhou Y., Xu Z. et al. GSTP1 Ile105Val polymorphism and prostate cancer risk: evidence from a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(8):e71640.
51. Yu Z., Li Z., Cai B. et al. Association between the GSTP1 Ile105Val polymorphism and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol* 2013;34(3):1855–63.
52. Huang S., Wu F., Luo M. et al. The glutathione S-transferase P1 341C>T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 28 case-control studies. *PLoS One* 2013;8(2):e56722.
53. Xu J., Sun J., Zheng S. Prostate cancer risk-associated genetic markers and their potential clinical utility. *Asian J Androl* 2013;15:314–22.

Паллиативная нефрэктомия до таргетной терапии у больных диссеминированным раком почки

А.В. Климов¹, М.И. Волкова¹, В.И. Широкоград², С.А. Калинин³, М.В. Петерс⁴, В.Б. Матвеев¹

¹ Урологическое отделение ФГБУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

² Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗ г. Москвы;

Россия, 143423, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, 27;

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

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

Контакты: Александр Вячеславович Климов klimov_a@bk.ru

Цель исследования — оценка роли паллиативной нефрэктомии у больных диссеминированным раком почки, которым планируется проведение таргетного антиангиогенного лечения.

Материалы и методы. В исследование включены данные 83 больных диссеминированным почечно-клеточным раком T1 – T4N0/+M1, которые получили не менее 2 курсов анти-VEGF/VEGFR-терапии с 2009 по 2011 г. До начала лечения паллиативная нефрэктомия выполнена 48 (57,8 %) пациентам, в 35 (42,2 %) случаях первичную опухоль не удаляли. До начала таргетной терапии во всех случаях подтвержден диагноз светлоклеточного почечно-клеточного рака (с саркоматоидным компонентом — 7; 8,4 %). Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 21 (12–36) мес.

Результаты. Медиана беспрогрессивной (БПВ) и общей выживаемости (ОВ) всех 83 больных на фоне 1-й линии антиангиогенной терапии составила 6,8 (5,3–8,5) и 23,4 (13,8–32,9) мес соответственно. Неудаленная пораженная почка у больных диссеминированным раком почки, получающих таргетную антиангиогенную терапию, — независимый фактор неблагоприятного прогноза БПВ (медиана 3,9 мес против 8,9 мес соответственно; отношения рисков (ОР) 2,4; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,2–4,7) и ОВ (медиана 12,5 мес против 29,1 мес соответственно; ОР 2,8; 95 % ДИ 1,3–6,3).

Выводы. Паллиативная нефрэктомия у отобранных больных диссеминированным раком почки, получающих таргетную антиангиогенную терапию, увеличивает БПВ и ОВ.

Ключевые слова: диссеминированный рак почки, таргетная терапия, паллиативная нефрэктомия, факторы прогноза, беспрогрессивная выживаемость, общая выживаемость, послеоперационные осложнения, нежелательные явления, токсичность, соматический статус

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-24-33

Palliative nephrectomy until targeted therapy of disseminated kidney cancer patients

A. V. Klimov¹, M. I. Volkova¹, V. I. Shirokograd², S. A. Kalinin³, M. V. Peters⁴, E. V. Ogorodnikova¹, V. B. Matveev¹

¹ Department of Urology, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² Moscow City Cancer Hospital Sixty-Two; Stepanovskoe, 27, Istra Settlement, Krasnorgorsky District, Moscow Region 143423, Russia

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

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

Objective: to assess the role of palliative nephrectomy in disseminated kidney cancer patients planned to undergo targeted antiangiogenic treatment.

Subjects and methods. The investigation included data on 83 patients with T1-4N0/+M1 disseminated renal cell carcinoma (RCC) who had received at least 2 targeted therapy cycles in 2009 to 2011. In 48 (57.8 %) patients, the treatment was preceded by palliative nephrectomy that was not carried out in 35 (42.2 %). Before starting targeted therapy, all the cases were confirmed to be diagnosed with clear cell RCC, with a sarcomatoid component being in 7 (8.4 %) patients. The median follow-up of all the patients was 21 (12–36) months.

Results. The unremoved affected kidney in disseminated kidney cancer patients receiving targeted antiangiogenic therapy is an independent factor for the poor prognosis of progression-free (odds ratio (OR), 2.4; 95 % confidence interval (CI), 1.2–4.7) and overall (OR, 2.8; 95 % CI, 1.3–6.3) survival. Palliative nephrectomy does not improve the prognosis in patients with a low somatic status, the N+ category, and metastases into the bones and nonregional lymph nodes.

Conclusion. Palliative nephrectomy in the selected patients with disseminated kidney cancer on targeted antiangiogenic therapy increases progression-free and overall survival.

Key words: disseminated kidney cancer, targeted therapy, palliative nephrectomy, prognostic factors, progression-free survival, overall survival, postoperative complications, adverse events, toxicity, somatic status

Введение

В течение долгих лет стандартом лекарственного лечения диссеминированного рака почки являлась цитокиновая терапия [1]. По данным 2 рандомизированных исследований и метаанализа их данных, паллиативная нефрэктомия достоверно увеличивала общую выживаемость (ОВ) данной категории больных [2–4]. В связи с этим удаление первичной опухоли было рекомендовано всем кандидатам для системного лечения интерфероном (ИФН) альфа или интерлейкином 2. Появление таргетных препаратов, ингибирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и мишень рапамицина млекопитающих (mTOR), позволило существенно улучшить прогноз и принципиально изменить стандарты лекарственного лечения больных распространенным раком почки [5]. При этом необходимость выполнения циторедуктивных вмешательств пациентам, являющимся кандидатами для таргетной терапии, в рандомизированных исследованиях не доказана [6].

Цель исследования — анализ роли паллиативной нефрэктомии у больных диссеминированным раком почки, которым планируется проведение таргетного лечения.

Материалы и методы

В исследование ретроспективно отобраны медицинские данные 83 больных диссеминированным светлоклеточным почечно-клеточным раком (ПКР) T1 – T4N0/+M1, которые получили не менее 2 курсов таргетной терапии с 2009 по 2011 г. Паллиативная нефрэктомия выполнена 48 (57,8 %) пациентам, в 35 (42,2 %) случаях первичная опухоль не удалялась. Медиана возраста всех пациентов составила 57 (30–87) лет. Соотношение мужчин и женщин 2,2:1. Жалобы, связанные с наличием опухоли почки, до начала лечения предъявляли 45 (54,2 %) из 83 больных: боль отметили 27 (32,5 %), гематурию — 19 (22,9 %), слабость — 13 (15,7 %) и снижение массы тела 13 (15,7 %) пациентов. Распределение больных в зависимости от оценки соматического статуса по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) была следующим: ECOG PS 0–1 — у 71,1 %, ECOG PS 2–3 — у 28,9 %. Категория T1 диагностирована в 5 (6,0 %) случаях, T2 — в 15 (18,0 %), T3 — в 55 (66,3 %), T4 — в 8 (9,6 %). Метастазы в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) выявлены в 35 (42,2 %) наблюдениях: категория N1 имела место у 11 (13,3 %), N2 — у 24 (28,9 %) больных. Все пациенты на момент начала лечения имели отдаленные метастазы. В большинстве случаев

(у 79 (95,2 %) из 83) регистрировались множественные очаги поражения. У 52 (62,7 %) пациентов метастазы локализовались более чем в 1 органе. Наиболее распространенными локализациями метастатических очагов являлись легкие — 62 (74,7 %) случая, нерегистрарные ЛУ — 31 (37,3 %) и кости — 29 (34,9 %). До начала таргетной терапии во всех случаях подтвержден диагноз светлоклеточного ПКР (с саркоматоидным компонентом — 7; 8,4 %). Степень анаплазии G удалось определить у 44 (53,0 %) пациентов, при этом в 24 (28,9 %) случаях выявлена низкодифференцированная опухоль G₃. В связи с отсутствием ряда лабораторных данных принадлежность к прогностическим группам по MSKCC не оценена у 37 (44,6 %) больных, по этой причине влияние данного фактора на результаты лечения не анализировали (табл. 1).

Все 83 (100 %) пациента получали анти-VEGF/VEGFR-таргетную терапию либо в качестве 1-й ($n = 41$; 49,4 %), либо в качестве 2-й линии лекарственного лечения после ранее проведенной цитокиновой терапии ИФН- α ($n = 42$; 50,6 %). Медиана времени от выявления диссеминированного рака почки до начала любого лечения (нефрэктомия или лекарственная терапия) составила 4,7 (1–11) мес, до начала таргетной терапии — 7,0 (1–39) мес.

Все пациенты в качестве 1-й линии таргетной терапии получали различные анти-VEGF/VEGFR-агенты: бевацизумаб (в комбинации с ИФН- α , $n = 6$; 7,2 %) или ингибиторами mTOR ($n = 6$; 7,2 %), сунитиниб ($n = 7$; 8,4 %), сорафениб ($n = 47$; 56,6 %), пазопаниб ($n = 16$; 19,3 %) и тивозаниб ($n = 1$; 1,2 %)). Более 1 линии таргетной терапии получили 10 (12,1 %) больных. Значимых различий видов таргетной терапии между лечебными группами не выявлено ($p > 0,05$ для всех) (табл. 2). Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 21 (12–36) мес.

Все пациенты, включенные в исследование, ретроспективно были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 48 (57,8 %) больных, подвергнутых паллиативной нефрэктомии с последующим антиангиогенным лечением, в группу контроля включены 35 (42,2 %) пациентов, получавших анти-VEGF/VEGFR-терапию без удаления первичной опухоли. В связи с нерандомизированным отбором больных для комбинированного или лекарственного лечения группы оказались несопоставимы по ряду критериев, закономерно принимавшихся во внимание при отборе кандидатов для циторедуктивного хирургического вмешательства. На момент начала таргетной терапии в группе оперированных больных

Таблица 1. Характеристика 83 больных диссеминированным светлоклеточным ПКР с удаленной и неудаленной первичной опухолью

Фактор	Все больные (n = 83)	Паллиативная нефрэктомия + анти-VEGF/VEGFR-терапия (n = 48)	Только анти-VEGF/VEGFR- терапия (n = 35)	p
Возраст, медиана (min–max), лет	57,3 (30–78)	56,2 (30–77)	58,6 (33–78)	0,310
Пол, n (%): мужской женский	57 (68,7) 26 (31,3)	32 (66,7) 16 (33,3)	25 (71,4) 10 (28,6)	0,414
Симптомы опухоли почки, n (%)	45 (54,2)	27 (56,3)	18 (51,4)	0,767
Соматический статус по шкале ECOG, n (%): 0 1 2 3	24 (28,9) 35 (42,2) 20 (24,1) 4 (4,8)	15 (31,3) 21 (43,8) 9 (18,8) 3 (6,3)	9 (25,7) 14 (40,0) 11 (31,4) 1 (2,9)	0,549
Категория T*, n (%): T1 T2 T3 T4	5 (6,0) 15 (18,1) 55 (66,3) 8 (9,6)	2 (4,2) 13 (27,1) 29 (60,4) 4 (8,3)	3 (8,6) 2 (5,7) 26 (74,3) 4 (11,4)	0,088
Опухолевый венозный тромбоз, n (%): почечной вены подпеченочный внутрипеченочный наддиафрагмальный	21 (25,3) 3 (3,6) 13 (15,7) 3 (3,6) 2 (2,4)	6 (12,6) 1 (2,1) 2 (4,2) 1 (2,1) 2 (4,2)	15 (42,9) 2 (5,7) 11 (31,3) 2 (2,4) 0 (0,0)	0,002 0,126
Категория N*, n (%): N0 N1 N2	48 (57,8) 11 (13,3) 24 (28,9)	30 (62,5) 6 (12,5) 12 (25,0)	18 (51,4) 5 (14,3) 12 (34,3)	0,582
Количество метастазов, n (%): солитарные множественные	4 (4,8) 79 (95,2)	4 (8,3) 44 (91,7)	0 (0,0) 35 (100,0)	0,106
Число пораженных метастазами органов, n (%): < 2 ≥ 2	31 (37,3) 52 (62,7)	27 (56,3) 21 (43,8)	4 (11,4) 31 (88,6)	0,0001
Локализация метастазов, n (%): легкие нерегионарные ЛУ кости печень надпочечники вторая почка другие	62 (74,7) 31 (37,3) 29 (34,9) 11 (13,3) 10 (12,0) 5 (6,0) 34 (41,0)	35 (72,9) 17 (35,4) 12 (25,0) 3 (6,3) 3 (6,3) 0 (0,0) 18 (37,5)	27 (77,1) 14 (40,0) 17 (48,6) 8 (22,9) 7 (20,0) 5 (14,3) 16 (45,7)	0,431 0,421 0,023 0,031 0,060 0,011 0,299
Степень анаплазии G, n (%): G ₂ G ₃ G _x	20 (24,1) 24 (28,9) 39 (47,0)	17 (35,4) 24 (50,0) 7 (14,6)	3 (8,6) 0 (0,0) 32 (91,4)	0,0001
Наличие саркомоподобного компонента, n (%)	7 (8,4)	6 (12,5)	1 (2,9)	0,121

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

* Категории T и N оценены для группы оперированных больных на основании гистологического исследования (pT, pN), для группы неоперированных больных – на основании данных обследования (cT, cN).

достоверно реже регистрировали наличие опухолевого венозного тромбоза, метастатическое поражение 2 и более органов, метастазы в кости, печень, 2-ю почку. В этой же группе пациенты чаще получали цито-

киновую терапию в качестве 1-й линии системного лечения и, соответственно, имели большую медиану времени до назначения таргетных препаратов, чем в группе больных, которым циторедуктивную

Таблица 2. Лекарственное лечение диссеминированного светлоклеточного ПКР у 83 больных с удаленной и не удаленной первичной опухолью

Лечение	Все больные (n = 83)	Паллиативная нефрэктомия + анти-VEGF/VEGFR- терапия (n = 48)	Только анти-VEGF/ VEGFR-терапия (n = 35)	p
Время от диагноза M+ до начала любого лечения, медиана (min–max), мес	4,7 (1–11)	4,1 (2–11)	3,0 (1–7)	0,323
Время от диагноза M+ до начала любого системного лечения, медиана (min–max), мес	4,0 (1–23)	8,5 (3–23)	3,0 (1–7)	0,080
Время от диагноза M+ до начала таргетной терапии, медиана (min–max), мес	7,0 (1–39)	11,5 (4–39)	3,5 (1–19)	0,032
Предшествующая терапия цитокинами, n (%):	41 (49,4)	37 (77,1)	4 (11,4)	0,001
Число линий таргетной терапии, n (%):				
1	73 (87,9)	44 (91,7)	29 (82,9)	0,830
>1	10 (12,0)	4 (8,3)	6 (17,1)	
Таргетная терапия 1-й линии, n (%):				0,424
сунитиниб	7 (8,4)	2 (4,2)	5 (14,3)	
сорафениб	47 (56,6)	30 (62,5)	17 (48,6)	
пазопаниб	16 (19,3)	8 (16,7)	8 (22,9)	
тивозаниб	1 (1,2)	1 (2,1)	0 (0,0)	
бевацизумаб+ИФН	6 (7,2)	3 (6,3)	3 (8,6)	
бевацизумаб+темсиrolimus	4 (4,8)	2 (4,2)	2 (5,7)	
бевацизумаб+эверолимус	2 (2,4)	2 (4,2)	0 (0,0)	
Таргетная терапия 2-й линии, n (%):				0,125
сунитиниб	1 (1,2)	0 (0,0)	2 (5,7)	
сорфениб	4 (4,8)	0 (0,0)	4 (11,4)	
пазопаниб	1 (1,2)	1 (2,1)	0 (0,0)	
акситиниб	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (2,8)	
тивозаниб	1 (1,2)	1 (2,1)	0 (0,0)	
бевацизумаб+ИФН	1 (1,2)	1 (2,1)	0 (0,0)	
эверолимус	1 (1,2)	1 (2,1)	0 (0,0)	

операцию не выполняли ($p < 0,005$ для всех) (см. табл. 1, 2).

Для статистической обработки все данные о пациентах и результаты лечения были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока статистических программ SPSS 13.0 for Windows. Продолжительность жизни оценивали с первого дня таргетной терапии до последнего дня наблюдения или смерти, продолжительность жизни без прогрессирования – с первого дня таргетной терапии до появления признаков прогрессирования рака почки. Выживаемость оценивали по методу Каплана – Майера. Различия выживаемости в группах определяли с помощью *log-rank*-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Cox.

Результаты

Полное удаление всех определяемых забрюшинных опухолевых масс удалось произвести 36 (43,4 %) больным, 12 (14,5 %) пациентам удалена только пораженная почка без регионарных метастазов. Медиана длительности паллиативной нефрэктомии составила 120 (100–195) мин, медиана кровопотери – 500 (150–6500) мл. Операционные осложнения зарегистрированы у 9 (18,8 %) из 48 пациентов: I степени тяжести – 2 (4,2 %), II степени – 5 (10,4 %), III степени – 1 (2,1 %), IV степени – 1 (2,1 %) случай. Хирургические осложнения имели место у 5 больных: нагноение раны – 1 (2,1 %), кровотечение – 1 (2,1 %), панкреатит – 2 (4,2 %), лимфорейя – 1 (2,1 %), спаечная тонкокишечная непроходимость – 1 (2,1 %)). Повторная операция потребовалась у 1 пациента с кишечной непроходимостью. Нехирургические осложнения развились у 4 (8,3 %) больных: пневмония – у 3 (6,3 %), полиорганная недостаточность – у 1 (2,1 %).

Симптомы, обусловленные опухолью почки, регрессировали у всех 27 оперированных больных; в то же время симптоматического улучшения у 18 неоперированных пациентов с аналогичными жалобами не зарегистрировано.

Во всей группе из 83 больных таргетная терапия 1-й линии позволила добиться полного ответа у 1 (1,2 %), частичного ответа – у 10 (12,0 %), длитель-

Таблица 3. Структура и частота нежелательных явлений и лабораторных отклонений на фоне таргетной терапии 1-й линии у 83 больных диссеминированным ПКР, n (%)

Нежелательное явление/ отклонение	Все больные (n = 83)		Паллиативная нефрэктомия + анти-VEGF/VEGFR- терапия (n = 48)		Только анти-VEGF/VEGFR- терапия (n = 35)	
	Все	III–IV степени	Все	III–IV степени	Все	III–IV степени
Нежелательные явления						
Слабость	23 (27,7)	8 (9,6)	14 (29,2)	6 (12,5)	9 (25,7)	2 (5,7)
Снижение веса	10 (12,1)	0 (0,0)	6 (12,5)	0 (0,0)	4 (11,4)	0 (0,0)
Артериальная гипертензия	21 (25,3)	11 (13,3)	10 (20,8)	5 (10,4)	11 (31,4)	6 (17,1)
Снижение аппетита	11 (13,3)	0 (0,0)	6 (12,5)	0 (0,0)	5 (14,3)	0 (0,0)
Тошнота	4 (4,8)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	3 (8,6)	0 (0,0)
Рвота	4 (4,8)	0 (0,0)	2 (4,2)	0 (0,0)	2 (5,7)	0 (0,0)
Диарея	5 (6,0)	4 (4,8)	2 (4,2)	1 (2,1)	3 (8,6)	3 (8,6)
Кровотечение	4 (4,8)	1 (1,2)	2 (4,2)	1 (2,1)	2 (5,7)	0 (0,0)
Инфекция	2 (2,4)	1 (1,2)	1 (2,1)	1 (2,1)	1 (2,9)	0 (0,0)
Стоматит	9 (10,8)	0 (0,0)	3 (6,3)	0 (0,0)	6 (17,1)	0 (0,0)
Ладонно-подошвенный синдром	23 (27,7)	0 (0,0)	9 (18,8)	0 (0,0)	14 (40,0)	0 (0,0)
Сыпь	12 (14,5)	0 (0,0)	9 (18,8)	0 (0,0)	3 (8,6)	0 (0,0)
Зуд	6 (7,2)	0 (0,0)	3 (6,3)	0 (0,0)	3 (8,6)	0 (0,0)
Сухость кожи	2 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)	0 (0,0)
Алопеция	4 (4,8)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	3 (8,6)	0 (0,0)
Лабораторные отклонения						
Нейтропения	4 (4,8)	4 (4,8)	2 (4,2)	2 (4,2)	2 (5,7)	2 (5,7)
Тромбоцитопения	5 (6,0)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	4 (11,4)	0 (0,0)
Гипергликемия	2 (2,4)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)
Гиперхолестеринемия	6 (7,2)	0 (0,0)	3 (6,3)	0 (0,0)	3 (8,6)	0 (0,0)
Гиперлипидемия	11 (13,3)	0 (0,0)	8 (16,7)	0 (0,0)	3 (8,6)	0 (0,0)
Протеинурия	9 (10,8)	2 (2,4)	5 (10,4)	0 (0,0)	4 (11,4)	2 (5,7)

ной стабилизации – у 44 (53,0 %) больных; в 28 (33,7 %) наблюдениях констатировано прогрессирование опухолевого процесса. У оперированных пациентов по сравнению с больными, получавшими только лекарственное лечение, отмечается недостоверно более высокая частота объективных ответов (сумма полных и частичных ответов): 8 (16,7 %) против 3 (8,6 %) соответственно (отношение шансов (ОШ) 2,1 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,5–8,7); $p = 0,291$) и контроля за опухолью (сумма полных, частичных ответов и стабилизации): 34 (70,8 %) против 21 (60,0 %) соответственно (ОШ 1,6; 95 % ДИ 0,7–4,1; $p = 0,304$).

Средняя продолжительность максимального ответа на таргетную терапию 1-й линии составила 7,8 мес.

Длительность максимального ответа оказалось достоверно больше у больных, подвергнутых паллиативной нефрэктомии, чем у пациентов, которым проводилось только системное лечение (9,8 мес против 4,9 мес соответственно; ОШ 2,1; 95 % ДИ 1,4–4,0; $p = 0,005$).

Любые нежелательные явления на фоне таргетной терапии 1-й линии зарегистрированы у 66 (79,5 %) из 83 больных, включенных в исследование. Наиболее распространенными осложнениями были слабость ($n = 23$; 27,7 %), ладонно-подошвенный синдром ($n = 23$; 27,7 %) и артериальная гипертензия ($n = 21$; 25,3 %) (табл. 3). Частота и структура нежелательных явлений не зависела от удаления первичной опухоли ($p > 0,05$ для всех). Токсичность достигла III–IV степени

Таблица 4. Факторы прогноза БПВ и ОВ 83 больных диссеминированным светлоклеточным ПКР, получавших анти-VEGF/VEGFR-терапию 1-й линии

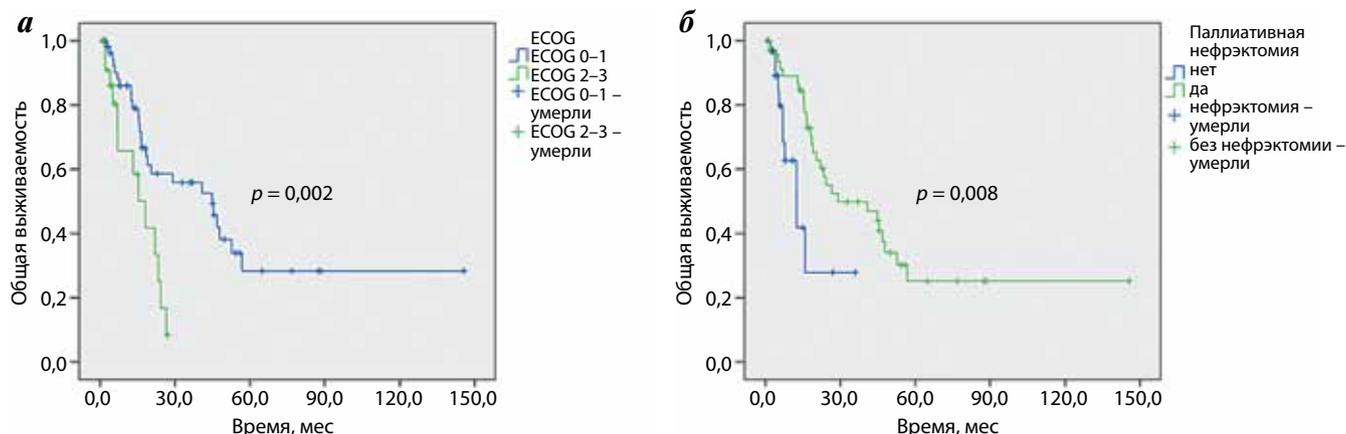
Фактор	Медиана, мес (LB–UB)	<i>p</i>	ОР	95 % ДИ (LB–UB)	Sig.
Факторы прогноза БПВ					
Опухолевый венозный тромбоз: нет есть	7,9 (6,1–9,9) 2,6 (1,5–3,8)	0,002	1,725	0,722–4,118	0,220
Паллиативная нефрэктомия: нет да	3,9 (2,4–5,4) 8,9 (6,7–11,1)	< 0,0001	2,365	1,188–4,708	0,014
Таргетная терапия: после цитокинов 1-я линия	4,1 (2,5–5,6) 8,7 (6,6–10,8)	0,009	1,063	0,477–2,531	0,889
Факторы прогноза общей выживаемости					
ECOG: 0–1 2–3	44,9 (24,5–65,3) 18,1 (10,5–25,7)	0,002	3,195	1,464–6,971	0,004
Опухолевый венозный тромбоз нет есть	26,6 (1,9–51,4) 12,5 (4,4–20,5)	0,045	2,057	0,900–4,704	0,087
Число пораженных метастазами органов < 2 ≥ 2	44,9 (21,5–68,4) 16,6 (6,8–26,3)	0,023	1,333	0,626–2,839	0,456
Метастазы в печень нет есть	26,6 (4,7–48,6) 7,8 (4,7–10,9)	0,043	2,117	0,828–5,408	0,117
Паллиативная нефрэктомия нет да	12,5 (6,3–18,7) 29,1 (0,5–57,6)	0,008	2,824	1,275–6,250	0,010
Таргетная терапия: после цитокинов 1-я линия	16,5 (10,0–23,0) 29,1 (5,1–53,0)	0,022	0,565	0,243–1,311	0,184

Примечание. UB – верхняя граница; LB – нижняя граница. Sig. – значимость.

тяжести у 31 (37,3 %) больного, при этом отмечена тенденция к преобладанию доли тяжелых осложнения таргетной терапии у неоперированных пациентов (42,9 %) по сравнению с больными, которым выполняли циторедуктивное вмешательство (33,3 %) ($p = 0,082$). Развитие нежелательных явлений III–IV степени тяжести послужило показанием к редукции доз таргетных препаратов в 25 (30,1 %) случаях, перерыву в лечении – в 2 (2,4 %), отмене назначенной терапии – в 4 (4,8 %) случаях; в связи с отсутствием ожидаемой регрессии токсичности III степени на фоне редукции дозы в дальнейшем терапия 1-й линии была отменена еще 3 (3,6 %) больным. Частота редукции доз в лечебных группах достоверно не различалась ($p = 0,756$). Перерыв и отмена лечения из-за тяжелой токсичности чаще требовались неоперированным пациентам по сравнению с больными, которым была выполнена паллиативная нефрэктомия (20,0 и 4,2 % соответственно, $p = 0,043$).

Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) для всех 83 больных на фоне 1-й линии антиангиогенной терапии составила 6,8 (5,3–8,5) мес. В однофакторном анализе отмечено неблагоприятное влияние на БПВ наличия опухолевого венозного тромбоза ($p = 0,002$), неудаленной первичной опухоли ($p < 0,0001$) и применения цитокинов в 1-й линии терапии ($p = 0,009$). Регрессионный анализ подтвердил независимую прогностическую значимость только для опухоли почки *in situ* на момент начала системного лечения (отношение рисков (ОР) 2,4; 95 % ДИ 1,2–4,7; $p = 0,014$) (табл. 4).

Медиана ОВ всех 83 пациентов составила 23,4 (95 % ДИ 13,8–32,9) мес. Согласно результатам однофакторного анализа неблагоприятное влияние на ОВ оказывали: низкий соматический статус – ECOG PS > 1 ($p = 0,002$), опухолевый венозный тромбоз ($p = 0,045$), поражение метастазами более 1 органа



Общая выживаемость больных диссеминированным раком почки в зависимости от соматического статуса (а) и выполнения паллиативной нефрэктомии (б)

($p = 0,023$), метастазы в печень ($p = 0,043$), неудаленная первичная опухоль ($p = 0,008$) и использование в 1-й линии терапии цитокинов ($p = 0,022$). Регрессионный анализ подтвердил независимую прогностическую значимость низкого соматического статуса (ОР 3,2; 95 % ДИ 1,5–7,0; $p = 0,004$) (см. рис. а) и отсутствия паллиативной нефрэктомии (ОР 2,8; 95 % ДИ 1,3–6,3; $p = 0,010$) (см. табл. 4, рис. б).

С учетом несопоставимости лечебных групп по ряду прогностических признаков для выделения подгруппы пациентов, у которых выполнение паллиативной нефрэктомии может снизить риск смерти, проведена стратификация больных по основным характеристикам. В регрессионном анализе подтверждено преимущество комбинированного лечения, включающего паллиативную нефрэктомию и анти-VEGF/VEGFR-таргетную терапию, по сравнению с только антиангиогенным лечением в отношении увеличения ОВ у больных с хорошим соматическим статусом (ОР 6,0; 95 % ДИ 1,2–16,7; $p = 0,001$), не имеющих регионарных метастазов (ОР 5,0; 95 % ДИ 1,7–14,6; $p = 0,003$), метастатического поражения костей (ОР 3,0; 95 % ДИ 1,1–8,5; $p = 0,034$) и метастазов в нерегионарных ЛУ (ОР 3,5; 95 % ДИ 1,1–11,7; $p = 0,04$). Отмечена тенденция к улучшению результатов лечения после удаления первичной опухоли у пациентов с местно-распространенной опухолью почки ($p = 0,057$), поражением метастазами 1 органа ($p = 0,069$), метастазами в легкие ($p = 0,028$) и отсутствием обсеменения печени ($p = 0,059$).

Обсуждение

В эру цитокинов паллиативная нефрэктомия являлась обязательной составляющей лечения больных распространенным раком почки, позволяя достоверно увеличить выживаемость этой тяжелой категории пациентов, что было подтверждено в 2 рандомизированных исследованиях [2–4]. Принципиальная смена

стандарта лекарственной терапии поставила под сомнение необходимость удаления первичной опухоли у пациентов, являющихся кандидатами для таргетного лечения. В абсолютном большинстве исследований, направленных на оценку эффективности таргетной терапии при распространенном ПКР, неудаленная опухоль почки являлась критерием исключения [7–13]. В связи с этим анализ влияния паллиативной нефрэктомии на результаты лекарственного лечения не проводился.

Ожидаемыми преимуществами паллиативной нефрэктомии с последующей таргетной терапией по сравнению с только лекарственным лечением являются исчезновение интенсивности симптомов, обусловленных опухолью почки, улучшение переносимости и повышение эффективности таргетной терапии, а также увеличение выживаемости. Для проверки перечисленных гипотез мы выполнили сравнительное исследование результатов таргетной терапии с паллиативной нефрэктомией и без таковой у больных диссеминированным светлоклеточным ПКР. Ретроспективный нерандомизированный сбор данных и несопоставимость анализируемых групп пациентов по ряду ключевых позиций требуют очень осторожной трактовки наших результатов, однако ряд выявленных тенденций может иметь некоторое значение для клинической практики.

Несмотря на то, что нефрэктомия является относительно безопасной операцией, циторедуктивные вмешательства ассоциированы с более высоким риском смерти и осложнений по сравнению с операциями у больных без метастазов [14]. В.Ф. Chapin (2011) сообщает о частоте операционных осложнений и летальности, ассоциированной с паллиативной нефрэктомией, достигающей 29,6 и 3,0 % соответственно, что значимо выше 22,8 и 1,2 % у оперированных пациентов с категорией M0 [15]. Тем не менее паллиативная нефрэктомия служила критерием включения

в большинство клинических исследований, что косвенно свидетельствует о приемлемой переносимости данного компонента лечения и его широком использовании в клинической практике [7–13]. В нашей серии наблюдений осложнения паллиативной нефрэктомии развились у 18,8 % пациентов. Несмотря на относительно высокую частоту осложненного течения периоперационного периода, осложнения III–IV степени тяжести регистрировались редко (4,2 %), повторная операция потребовалась только в 1 случае, а летальных исходов не было.

При этом у всех 27 оперированных нами больных, предъявлявших жалобы на боль и/или гематурию, симптомы опухоли почки исчезли после паллиативной нефрэктомии. Также необходимо отметить, что ряд осложнений течения рака почки, таких как профузная гематурия и тромбоэмболия легочной артерии опухолевым венозным тромбом, остается потенциально жизнеугрожающим. Удаление первичной опухоли в подобных случаях, на наш взгляд, является методом профилактики риска внезапной смерти от осложненного течения опухолевого процесса. Аналогичное мнение высказывают и другие авторы [17].

Паллиативная нефрэктомия, уменьшая объем опухолевых масс в организме и ликвидируя интоксикацию, обусловленную новообразованием почки, потенциально может способствовать улучшению соматического статуса и органных функций пациентов. Теоретически это может благоприятно влиять на переносимость лекарственного лечения. Частота и структура нежелательных явлений в нашей серии не зависела от удаления первичной опухоли, однако мы отметили тенденцию к преобладанию доли осложнения таргетной терапии III–IV степени у неоперированных пациентов (42,9 %) по сравнению с больными, которым выполняли циторедуктивное вмешательство (33,3 %) ($p = 0,082$). Перерыв и отмена лечения из-за тяжелых нежелательных явлений чаще также требовались неоперированным пациентам (20,0 %) по сравнению с больными, которым была выполнена паллиативная нефрэктомия (4,2 %), однако разница результатов между группами не достигла статистической значимости. В немногочисленных ретроспективных исследованиях, изучавших результаты таргетной терапии с паллиативной нефрэктомией и без нее, токсичность и безопасность лекарственного лечения в группах не сравнивались [6,17–20].

Исследований, непосредственно изучавших влияние паллиативной нефрэктомии на эффект таргетной терапии, не проводилось. Однако субанализ исследования EU-ARCCS (сорафениб при распространенном раке почки в широкой клинической практике) продемонстрировал увеличение частоты контроля за опухолью (полный, частичный ответ на лечение или стабилизация опухолевого процесса) у больных, подвергнутых паллиативной нефрэктомии ($n = 1020$),

по сравнению с неоперированными пациентами ($n = 130$) с 79,1 до 84,5 % [16]. В нашей работе не выявлено значимых различий частоты контроля за опухолью, однако удаление пораженной почки приводило к достоверному увеличению продолжительности максимального ответа на антиангиогенное лечение с 4,9 до 9,8 мес.

Несомненно, наибольший интерес представляет влияние паллиативной нефрэктомии на выживаемость кандидатов для таргетной терапии. В нашей серии наблюдений сохранение пораженной почки являлось независимым фактором благоприятного прогноза БПВ (3,9 против 8,9 мес; ОР 2,4; 95 % ДИ 1,2–4,7; $p = 0,014$) и ОВ (12,5 против 29,1 мес; ОР 2,8; 95 % ДИ 1,3–6,3; $p = 0,010$) у больных диссеминированным ПКР, получавших таргетную анти-VEGF/VEGFR-терапию. Полученные нами данные согласуются с результатами, полученными другими авторами.

Самое крупное многоцентровое исследование, посвященное изучению роли циторедуктивных операций в эру таргетной терапии, было проведено International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) и включило данные 1658 больных, из которых 982 пациента были подвергнуты нефрэктомии. Все больные получали таргетную терапию (сунитиниб в 1-й линии лечения был назначен в 72 % случаев). Группы оперированных и неоперированных пациентов, так же как и в нашей работе, были разбалансированы. Среди больных, подвергнутых нефрэктомии, была достоверно ниже частота принадлежности к группе плохого прогноза, несветлоклеточных опухолей, костных и печеночных метастазов. Паллиативная нефрэктомия достоверно увеличивала БПВ (7,6 против 4,5 мес; $p < 0,001$) и ОВ (20,6 против 9,6 мес, $p < 0,001$) [17].

Эти результаты соответствуют ранее опубликованному анализу данных 314 пациентов из базы IMDC, продемонстрировавшему увеличение медианы выживаемости с 9,4 до 19,8 мес ($p < 0,01$) и ОР 0,68 (95 % ДИ 0,46–0,99; $p = 0,04$) у больных, подвергнутых паллиативной нефрэктомии, по сравнению с неоперированными пациентами [18].

Надо отметить, что отношения рисков ОВ в этих работах сходно с результатами исследования EORTC, сравнивавшего результаты иммунотерапии с паллиативной нефрэктомией и без нее (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,31–0,94) [3].

В крупном регистровом исследовании Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), изучавшем влияние циторедуктивной нефрэктомии на прогноз больных, получавших любое системное лечение, ОВ пациентов, которым проводилась таргетная терапия, также возрастала при выполнении хирургического вмешательства с 4 до 19 мес [6].

В еще 1 ретроспективном исследовании ($n = 134$) паллиативная нефрэктомия являлась фактором благоприятного прогноза ОВ больных диссеминированным раком почки, получающих таргетную терапию (ОР 0,38; 95 % ДИ 0,19–0,74; $p = 0,005$) [19].

Очень серьезными недостатками нашей работы являются ее ретроспективный характер и, как следствие, дисбаланс характеристик пациентов в группах. Для выявления подгруппы больных, у которых выполнение циторедуктивного вмешательства действительно улучшает прогноз выживаемости, мы провели стратификацию результатов. При этом было выявлено достоверное преимущество в ОВ оперированных пациентов с хорошим соматическим статусом ($p = 0,001$), категорией N0 ($p = 0,003$), отсутствием метастазов в кости ($p = 0,034$) и нерегионарные ЛУ ($p = 0,040$) по сравнению с пациентами, получавшими только таргетную терапию. Мы полагаем, что выделенные факторы могут служить критериями отбора кандидатов для паллиативной нефрэктомии.

В ранней работе IMDC [18], исследовании SEER [6] и канадской работе [19] особенности сбора данных, к сожалению, не позволили провести поиск критериев отбора кандидатов для хирургического лечения. В исследовании IMDC 2014 г. преимущество в ОВ оперированных больных сохранялось во всех подгруппах пациентов независимо от группы прогноза, соматического статуса, возраста, числа и локализации метастазов (включая метастазы в головной мозг!), а также гистологического строения опухоли [17]. Ранее IMDC была предложена прогностическая модель течения диссеминированного рака почки у больных, получающих таргетную терапию. В качестве факторов риска в данной модели выделены гемоглобин, скорректированный уровень кальция, количество нейтрофилов, тромбоцитов, соматический статус и время от постановки диагноза до лечения [20]. Проведя инкрементальный анализ, авторы выявили, что выгоду от паллиативной нефрэктомии в отношении ОВ могут извлечь только больные с ожидаемой продолжительностью жизни, рассчитанной на основании ранее опубликованной модели IMDC, превышающей 12 мес. Удаление пораженной почки пациентам с 4–6 факторами риска IMDC прогноз не улучшает [17].

Как наша работа, так и цитируемые выше исследования имеют ряд существенных недостатков, включая ретроспективный, нерандомизированный характер набора больных, разбалансированность лечебных групп, явный недостаток данных (прогностические

группы в нашем исследовании, непосредственные результаты операции и таргетной терапии в работах SEER, IMDC, канадском исследовании) и суррогатные методы субанализов. Тем не менее, на наш взгляд, сходные результаты, полученные в нескольких работах, свидетельствуют о преимуществах таргетной терапии в сочетании с паллиативной нефрэктомией по сравнению с только лекарственным лечением у отобранных больных.

Для окончательного решения вопроса о роли паллиативной нефрэктомии требуется получение результатов рандомизированных исследований: The Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA, NCT00930033), направленного на сравнение результатов лечения диссеминированного рака почки сунитинибом с паллиативной нефрэктомией и без нее у больных с хорошим соматическим статусом, и Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients with Metastatic Kidney Cancer (SURTIME, NCT01099423), целью которого является сравнение результатов терапии сунитинибом до, после паллиативной нефрэктомии и без нее. Однако до завершения указанных протоколов в клинической практике необходимо руководствоваться ретроспективными данными разных центров, которые в совокупности дают положительный ответ на вопрос о необходимости паллиативной нефрэктомии кандидатам для таргетной терапии.

Заключение

Таким образом, паллиативная нефрэктомия у больных диссеминированным раком почки – безопасное хирургическое вмешательство, ассоциированное с приемлемой частотой осложнений (18,8 %) и отсутствием летальности. Удаление пораженной почки не влияет на структуру и частоту нежелательных явлений, ассоциированных с таргетной антиангиогенной терапией, однако имеется тенденция к уменьшению частоты тяжелых осложнений, а также отмены лечения из-за непереносимой токсичности у оперированных больных. Частота контроля за опухолью от выполнения паллиативной нефрэктомии не зависит. Неудаленная пораженная почка у больных диссеминированным раком почки, получающих таргетную антиангиогенную терапию, является независимым фактором неблагоприятного прогноза БПВ (ОР 2,4; 95 % ДИ 1,2–4,7) и ОВ (ОР 2,8; 95 % ДИ 1,3–6,3). Паллиативная нефрэктомия не улучшает прогноз у пациентов с низким соматическим статусом, категорией N+, метастазами в кости и нерегионарные ЛУ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Coppin C., Porzolt F., Autenrieth M. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, p. CD001425.
2. 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;345:1655–9.
3. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H. et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966–70.
4. 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.
5. Coppin C., Le L., Porzolt F. et al. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006017.
6. Conti S.L., Thomas I.C., Hagedorn J.C. et al. Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. *Int J Cancer* 2014;134:2245–52.
7. Escudier B., Bellmunt J., Negrie S. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa_2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28:2144–50.
8. Rini B., Halabi S., Rosenberg J. 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;28:2137–43.
9. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
10. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
11. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3312–8.
12. Sternberg C., Davis I., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061.
13. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a doubleblind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–56.
14. 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;18:2988–96.
15. Chapin B.F., Delacroix S.E., Culp S.H. et al. Post operative complications from cytoreductive nephrectomy after pre-surgical targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *AUA Annual Meeting*, 2011.
16. Beck J., Procopio G., Bajetta E. et al. Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings. *Ann Oncol* 2011;22(8):1812–23.
17. Heng Daniel Y.C., Wells J. Connor, Rini Brian I. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014;66:704–10.
18. 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;185:60–6.
19. 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* 2009;3(4):281–9.
20. Heng M., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794–9.

Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, С.Н. Димитриади, И.В. Каплиева,
Л.К. Трепитаки, Н.Д. Черярина, Ю.А. Погорелова

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

Контакты: Сергей Николаевич Димитриади dimitriadi@yandex.ru

В статье представлены результаты изучения уровней маркеров острого повреждения почек (ОПП) в моче 46 больных раком почки (РП), забранной при помощи отдельной катетеризации мочеточников до этапа лапароскопической резекции почки, выполненной по элективным показаниям в условиях тепловой ишемии, и через сутки после оперативного лечения. Исследование уровней цистатина С, NGAL, L-FABP и интерлейкина 18 проводили методом иммуноферментного анализа.

Установлено, что по исходному уровню цистатина С и L-FABP в моче возможно прогнозировать у больных РП риск развития ОПП в раннем послеоперационном периоде, возникающего вследствие тепловой ишемии (продолжительностью 15–20 мин) при резекции почки.

Предложен подход к выбору тактики хирургического лечения больных РП, основанный на включении в схему предоперационного обследования оценки исходного уровня цистатина С и L-FABP в моче.

Также предложена схема обследования больных РП на предмет риска развития осложнений и степени ОПП в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: цистатин С, интерлейкин 18, NGAL, L-FABP, иммуноферментный анализ, рак почки, тепловая ишемия почки, лапароскопическая резекция почки, реносцинтиграфия, экскреторная урография, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, шкала R.E.N.A.L.

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-34-39

Role of markers for acute kidney injury in surgical management of patients with renal cancer

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, S.N. Dimitriadi, I.V. Kaplieva, L.K. Trepitaki, N.D. Cheryarina, Yu.A. Pogorelova

Rostov Cancer Research Institute, Ministry of Health of Russia; 63, Fourteenth Line, Rostov-on-Don 344037, Russia

The paper gives the results of studying the urinary levels of markers of acute kidney injury (AKI) in 46 patients with renal cancer during separate ureteral catheterization before the surgery and 24 hours after laparoscopic partial nephrectomy performed due to elective indications under warm ischemia. The levels of cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP), and interleukin-18 were examined by enzyme immunoassay.

It has been established that the risk of early postoperative AKI may be predicted from the baseline urinary levels of cystatin C and LFABP in patients with renal cancer resulting from 15–20-min warm ischemia time during the partial nephrectomy.

An approach based on estimation of the baseline urinary levels of cystatin C and L-FABP to be incorporated into a preoperative examination scheme is proposed for surgical treatment policy choosing in patients with renal cancer.

A scheme for examining patients with renal cancer is also suggested for the risk of complications and the degree of AKI assessing in the early post-operative period.

Key words: acute kidney injury, renal cancer, cystatin C, interleukin-18, the marker lipocalin-2 marker (NGAL), the marker of L-FABP, the marker kidney injury molecule-1 (KIM-1), warm ischemia time, enzyme immunoassay, laparoscopic partial nephrectomy

Введение

Трифекта является основным комплексом принципов успешного проведения лапароскопических резекций почки при почечно-клеточном раке (ПКР) [1]. При этом для полноценной реализации одного из компонентов трифекты — «отсутствие осложнений», касающегося прежде всего развития острого повреждения почек (ОПП) в раннем послеопераци-

онном периоде, необходимо не только провести операцию в условиях минимальной продолжительности тепловой ишемии почки (ТИП), но и оптимальным образом отобрать пациентов для проведения упомянутого оперативного вмешательства [2]. А. В. Смирнов и соавт. предложили под ОПП понимать «острое (часы, недели) потенциально обратимое повреждение почечной паренхимы различной этиологии и патогене-

неза со снижением или без снижения экскреторной функции почек» [3]. Считается, что к факторам, предотвращающим развитие ОПП в раннем послеоперационном периоде, можно отнести сохранение максимального объема почечной паренхимы резецируемой почки, минимальную продолжительность тепловой ишемии на фоне противоишемической защиты и наличие здоровой контралатеральной почки. Состояние «здоровья» контралатеральной почки оценивается, как правило, по данным реносцинтиграфии, экскреторной урографии, ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ), использование которых позволяет зарегистрировать грубые нарушения структурно-функционального состояния органа.

В настоящее время признанным специалистами подходом к отбору пациентов остается шкала R.E.N.A.L. [4, 5], основанная на анализе комплекса морфометрических характеристик опухоли и позволяющая оценить уровень сложности планируемой резекции почки, который в значительной степени определяет фактическую продолжительность ТИП. В то же время применение этой шкалы не предполагает проведения оценки функционального состояния почечной паренхимы, которое в конечном счете может оказаться критически важным с точки зрения возможности развития почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде. Ранние признаки метаболической дисфункции почки регистрируются с помощью определения в моче современных маркеров: цистатина С, липокалина-2 (NGAL), белка КИМ-1, L-FABP, интерлейкина 18 (ИЛ-18) [6].

Цель исследования — изучение целесообразности использования содержания маркеров ОПП в моче, оттекающей из пораженной раком почки (РП), а также из контралатерального органа, в качестве одного из факторов, определяющих выбор тактики хирургического лечения больных РП.

Материалы и методы

Лапароскопическая резекция почки выполнена 46 больным, из которых 27 (58,7 %) мужчин и 19 (41,3 %) женщин. Степень сложности планируемой резекции почки определялась по шкале R.E.N.A.L. по итогам анализа данных КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов забрюшинного пространства. Для данного исследования отбирались больные со степенью сложности планируемой резекции в диапазоне значений показателя R.E.N.A.L. 6–9 баллов (среднее значение показателя R.E.N.A.L. $7,1 \pm 0,9$ балла). Возраст больных колебался от 36 до 72 лет (средний возраст $56,5 \pm 8,7$ года). Все больные дали информированное согласие на операцию и участие в исследовании. У 21 (45,7 %) пациента имелась опухоль левой почки, у 25 (54,3 %) — опухоль правой почки. Критерием ис-

пользования «безопасной» продолжительности ТИП считали отсутствие в раннем послеоперационном периоде повышения содержания в сыворотке крови креатинина более чем на 50 % от исходного уровня, так как согласно современной классификации ОПП по шкале RIFLE повышение содержания в сыворотке крови креатинина более чем на 50 % от исходного уровня расценивается как I стадия ОПП. В зависимости от этого все больные были ретроспективно распределены в 2 группы: 1-я ($n = 32$) — больные без развития ОПП в раннем послеоперационном периоде, 2-я ($n = 14$) — пациенты с развитием ОПП в раннем послеоперационном периоде.

Продолжительность ТИП в обеих группах не превышала 20 мин и в среднем составила $17,1 \pm 1,6$ (15–20) мин.

Перед операцией всем больным было проведено стандартное обследование, предусмотренное для больных с опухолью почки: УЗИ, КТ, экскреторная урография или реносцинтиграфия.

Операцию выполняли следующим образом: пациента укладывали в литотомическое положение и выполняли общую эндотрахеальную анестезию. Затем цистоскопом с рабочим каналом выполняли уретроцистоскопию, катетеризацию обоих мочеточников по стандартной методике.

Мочеточниковые катетеры, маркированные отдельно как «правый» и «левый», проводили в полостную систему обеих почек. Затем устанавливали уретральный катетер, к последнему нитью фиксировали оба мочеточниковых катетера. К каждому мочеточниковому катетеру фиксировали пробирку, используемую для отдельного забора проб мочи из полостных систем обеих почек. Пробы мочи из обеих почек забирали до выполнения разреза кожи в проекции оперируемой почки (после введения мочеточниковых катетеров). Методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем были изучены уровни следующих маркеров ОПП: цистатин С (BioVendor, Чехия), NGAL (BCM Diagnostics, США), L-FABP (Nycultbiotech, Нидерланды), КИМ-1 (BCM Diagnostics, США), ИЛ-18 (Bender Medsystems, США).

После завершения этапа катетеризации обоих мочеточников больного укладывали на бок для выполнения резекции почки. Резекцию почки осуществляли лапароскопическим доступом в условиях ТИП [7, 8]. Согласно результатам гистологического исследования удаленных опухолей, во всех случаях выявлен ПКР.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001). Оценку достоверности осуществляли с использованием критерия Манна–Уитни. Уровень $p < 0,05$ принимали как значимый.

Уровень маркеров ОПП в моче больных при отдельной катетеризации почек до и через сутки после операции, нг/мл

Маркеры ОПП	Норма	1-я группа (без осложнений)				2-я группа (с осложнениями)			
		почка, пораженная раком		контралатеральная почка		почка, пораженная раком		контралатеральная почка	
		до операции	после операции	до операции	после операции	до операции	после операции	до операции	после операции
Цистатин С	15,1 ± 1,7	58,2 ¹ ± 4,2	39,6 ^{1,3} ± 3,1	39,3 ¹ ± 5,1	11,3 ³ ± 2,2	121,4 ^{1,2} ± 11,9	143,5 ^{1,2,3} ± 7,3	110,1 ^{1,2} ± 14,8	104,9 ^{1,2} ± 19,5
КИМ-1	0,9 ± 0,0	1,61 ± 0,2	1,51 ± 0,2	1,61 ± 0,14	1,31 ± 0,1	1,61 ± 0,2	1,91 ± 0,2	1,81 ± 0,2	1,71 ± 0,3
NGAL	1,2 ± 0,3	2,41 ± 0,2	1,9 ± 0,5	2,21 ± 0,2	1,43 ± 0,1	3,9 ^{1,2} ± 0,3	8,7 ^{1,2,3} ± 0,7	3,3 ^{1,2} ± 0,3	5,4 ^{1,2,3} ± 0,6
ИЛ-18	39,7 ± 2,7	38,7 ± 3,4	39,3 ± 3,2	21,91 ± 1,7	22,91 ± 1,7	39,1 ± 3,1	287,6 ^{1,2,3} ± 19,3	31,9 ± 2,5	72,2 ^{1,2,3} ± 5,4
L-FABP	до 16,0	12,9 ± 1,1	18,8 ³ ± 3,2	8,9 ± 0,9	1,8 ³ ± 0,2	48,8 ^{1,2} ± 4,3	183,5 ^{1,2,3} ± 13,9	41,3 ^{1,2} ± 3,2	88,5 ^{1,2,3} ± 6,7

¹ Достоверно по отношению к нормальным значениям; ² достоверно по отношению к показателям в 1-й группе; ³ достоверно по отношению к показателям до операции.

Результаты и обсуждение

Цистатин С. Было установлено, что до начала тепловой ишемии уровень цистатина С в моче был повышен у всех больных РП, что свидетельствовало о нарушении клубочковой фильтрации, причем в обеих почках. Однако степень этих нарушений была выше у больных 2-й группы, у которых затем в раннем послеоперационном периоде регистрировался и высокий уровень креатинина в крови. Так, до операции содержание цистатина С в моче из пораженной опухолевым процессом и контралатеральной почек у больных 2-й группы было соответственно в 2,1 и в 2,8 раза больше, чем в аналогичных образцах больных 1-й группы (см. таблицу).

При этом только у больных 1-й группы динамика содержания цистатина С в моче, полученной из контралатеральной почки, которая не подвергалась тепловой ишемии, в целом отражала динамику маркера в пораженной почке. Через 24 ч после операции в моче из резецированной и контралатеральной почек больных 1-й группы уровень цистатина С был ниже исходных показателей в 1,5 ($p < 0,05$) и 3,5 раза соответственно. При этом содержание маркера в моче из контралатеральной почки не имело достоверных отличий от нормативных значений. В то время как у больных 2-й группы в этот срок исследования в моче из резецированной почки уровень цистатина С увеличился в 1,2 раза, а в контралатеральной почке достоверно не отличался от фоновых значений (см. таблицу).

Цистатин С свободно экскретируется путем клубочковой фильтрации, а затем реабсорбируется и катаболизируется в канальцах (без секреции). Один из основных аспектов диагностической ценности цистатина С состоит в том, что анализ содержания этого фактора позволяет количественно оценивать градиент ренальной функции у лиц, которые не попадают

в рамки общепринятых критериев клинических ренальных патологий [9], его определение можно легко применять в комплексе со стандартными панелями, которые используются для выявления этих патологий даже в неотложных ситуациях [10].

Ранее считалось, что цистатин С в значимых количествах обнаруживаться в моче не должен. Оказалось, что при нарушении канальцевой функции концентрации цистатина С в моче могут возрастать в десятки раз [11]. Проведенные исследования продемонстрировали, что соотношение уровней цистатина С и креатинина в моче может быть маркером тубулярной дисфункции. Даже если это соотношение находится в диапазоне контрольных величин, содержание цистатина С точно отражает состояние фильтрационной функции клубочков. Такого же мнения придерживаются ряд исследователей, полагающих, что уровень цистатина С служит точным индикатором, а высокая стабильность результатов и отсутствие интерференций делают измерение цистатина С рутинным биохимическим тестом для диагностики и мониторинга тубулярной дисфункции [12].

Таким образом, при лапароскопической резекции почки по поводу ПКР цистатин С является информативным маркером оценки уровня дооперационного риска развития осложнений (в условиях продолжительности ТИП в диапазоне 15–20 мин), и изучение уровня содержания этого вещества в моче может быть использовано для прогнозирования степени тяжести ОПП вследствие тепловой ишемии у больных с низким риском развития таких осложнений. При исходном уровне цистатина С у больных РП в моче < 65 нг/мл имеют место перспективы восстановления клубочковой фильтрации в резецированной и контралатеральной почках (в условиях продолжительности ТИП в диапазоне 15–20 мин).

При исходном уровне цистатина С в моче до операции > 100 нг/мл высока вероятность развития ранних послеоперационных осложнений. Резекция с применением тепловой ишемии (в условиях продолжительности ТИП в диапазоне 15–20 мин) у таких больных может усугубить имеющиеся нарушения клубочковой фильтрации в почке со злокачественной опухолью. Возможно, при наличии у больных исходного уровня цистатина С в моче до операции > 100 нг/мл и баллов по шкале R.E.N.A.L. в диапазоне 7–9, определяющих степень сложности предполагаемой резекции как среднюю (что по существующим канонам служит показанием к проведению лапароскопической резекции почки), целесообразно подумать о проведении открытой резекции почки с меньшей продолжительностью ТИП.

КИМ-1. Считается, что увеличение выделения белка КИМ-1 с мочой наиболее специфично для ишемического поражения почек и не зависит от других повреждающих факторов [13]. Также известно, что белок КИМ-1 не обнаруживается в нормальной ткани почек или в моче, но экспрессируется в проксимальных канальцах после ишемического повреждения или токсического действия внешних агентов. При этом высокие концентрации КИМ-1 в моче предполагают наступление неблагоприятного исхода при ОПП [14].

В нашем исследовании установлено, что до резекции почки с использованием тепловой ишемии уровень КИМ-1 в моче, оттекающей от пораженной раком и контралатеральной почек, был повышен относительно нормативных значений в среднем в 1,8 раза ($p < 0,05$), при этом не было выявлено достоверных различий между показателями у больных 1-й и 2-й групп. Через сутки после операции уровень КИМ-1 в моче всех больных значимо не отличался от фоновых значений (см. таблицу).

Таким образом, КИМ-1 вследствие монотонности значений в моче у больных всех исследуемых групп не может считаться информативным маркером ОПП, вызванного тепловой ишемией у больных РП.

NGAL. Нами было зарегистрировано повышение содержания NGAL в моче, оттекающей от пораженной раком и контралатеральной почек всех больных, уже до начала ишемии: в 1-й группе – в 2,0 и 1,8 раза соответственно, во 2-й группе – в 3,3 и 2,8 раза соответственно.

Через 1 сут после полного восстановления кровотока содержание NGAL в моче из резецированной почки больных 1-й группы не имело достоверных отличий от нормативных показателей, из контралатеральной почки – было в 1,6 раза меньше исходных величин. В моче больных 2-й группы уровень маркера через 1 сут после операции превосходил фоновые значения: из резецированной почки – в 2,2 раза, из кон-

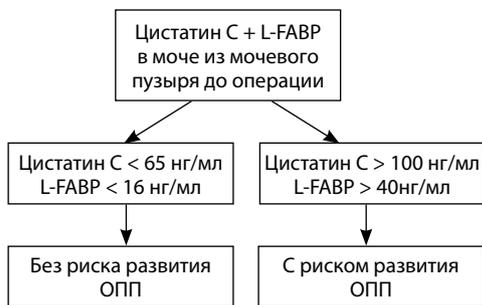
тралатеральной – в 1,6 раза ($p < 0,05$), превышая при этом нормативные показатели в 7,3 и 4,5 раза соответственно (см. таблицу).

NGAL является ранним маркером ОПП, поскольку его уровень при развитии этой патологии повышается значительно раньше (на 1–3 дня), чем происходит повышение уровня сывороточного креатинина [15]. Предыдущие исследования показали, что NGAL – один из самых чувствительных биомаркеров развития ОПП [16]. Особенно высокая его концентрация в моче наблюдается при увеличении прямой секреции в поврежденных канальцах. Также было продемонстрировано, что, хотя NGAL плазмы свободно фильтруется клубочками, он в большой степени реабсорбируется в проксимальных канальцах за счет эндоцитоза [17]. Любая экскреция NGAL в мочу связана с повреждением проксимальных ренальных канальцев (что предотвращает реабсорбцию NGAL) и/или с повышением синтеза NGAL в почках *de novo* [18]. Необходимо отметить, что NGAL также выделяется клетками нормальных дистальных канальцев и внепочечных тканей при индуцированных воспалительных состояниях [19]. К. Mori и К. Nakaо [20] предложена теория «горящего леса», объясняющая связь между концентрацией NGAL и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), согласно которой увеличение уровня NGAL является не только пассивным следствием снижения почечного клиренса, но и результатом «горящих» (поврежденных) тубулярных клеток, тогда как рост сывороточного креатинина и снижение СКФ – всего лишь пассивный результат потери функционирующих нефронов. Иначе говоря, NGAL является индикатором развивающегося повреждения почек.

Таким образом, NGAL, как и цистатин С, – информативный маркер для оценки дооперационного риска развития осложнений. Содержание этого вещества в моче у больных РП $< 2,4$ нг/мл указывает на достаточную сохранность нефронов. Проведение резекции почки таким пациентам не усиливает повреждения тубулярных клеток в пораженной РП и восстанавливает нормальную работу этих клеток в контралатеральной почке. Концентрация NGAL в моче до операции $> 3,0$ нг/мл – неблагоприятный признак, свидетельствующий об отсутствии резервных возможностей нефрона. У таких больных тепловая ишемия приводит к еще большему повреждению тубулярных клеток в обеих почках, что может явиться дополнительным фактором, который должен учитываться при выборе тактики хирургического лечения.

ИЛ-18. Повышения содержания ИЛ-18 в моче, оттекающей от пораженной раком и контралатеральной почки, до начала оперативного вмешательства не обнаружено ни у одного больного.

Через 1 сут после полного восстановления кровотока содержание ИЛ-18 в моче больных 1-й группы



Определение дооперационного риска развития ОПП

не имело достоверных отличий от фоновых показателей (см. таблицу). В моче больных 2-й группы через сутки после операции показатели были в 7,4 и 2,3 раза соответственно выше фоновых величин и в 7,2 и 1,8 раза соответственно ($p < 0,05$) выше нормативных показателей.

ИЛ-18 относится к провоспалительным цитокинам и выделяется в мочу эпителием проксимальных канальцев под действием повреждающих факторов. Определение ИЛ-18 в моче позволяет на самой ранней стадии идентифицировать ОПП, вызванное ишемией. Считается, что ИЛ-18 специфичен для острого почечного повреждения, на его уровень не влияет большинство нефротоксинов, хроническая болезнь почек, инфекция мочевого тракта, нефротический синдром или преренальная азотемия [21]. Определение повышенного уровня ИЛ-18 в моче позволяет предсказать наличие ОПП за 24 ч до роста уровня сывороточного креатинина [22]. Другие исследования показали, что концентрация ИЛ-18 увеличивается за 24–48 ч до ОПП на основе критериев RIFLE. Концентрация ИЛ-18 в моче имеет чувствительность и специфичность $> 90\%$ в диагностике ОПП [23].

Таким образом, ИЛ-18 является чувствительным маркером для оценки степени тяжести ОПП у больных РП с риском развития послеоперационных осложнений. Однако степень повреждения нефронов можно будет оценить только через 24 ч после проведения резекции.

L-FABP. Было установлено, что уровень маркера в моче из обеих почек больных 1-й группы не имел достоверных отличий от нормативных значений во все исследуемые сроки. Обнаружено повышение содержания L-FABP в моче, оттекающей от пораженной раком и контралатеральной почек больных 2-й группы уже до начала ишемии в 3,1 и 2,6 раза соответственно. Через 1 сут после полного восстановления кровотока содержание L-FABP в моче больных 2-й группы было выше нормативных показателей в пораженной почке в 11,5 раза, а в контралатеральной почке – в 5,5 раза, и выше фоновых показателей в 3,8 раза и 2,1 раза соответственно (см. таблицу).

L-FABP в моче (uL-FABP) – чувствительный маркер повреждения почек – экспрессируется в извитой и прямой частях почечных канальцев. Например, при ОПП, вызванном цисплатином, содержание uL-FABP увеличивается в течение первых 24 ч, а креатинина сыворотки – только через 72 ч. Уровень этого маркера в моче растет у пациентов с ОПП после введения контрастного вещества. Концентрация uL-FABP коррелирует с продолжительностью ишемии трансплантированной почки. Показано, что уровень uL-FABP повышается при установленном диагнозе ОПП различной этиологии [24]. В клинических исследованиях установлена роль мочевого L-FABP как перспективного биомаркера хронических заболеваний почек и острой пречечной недостаточности. Также обнаружено, что уровень L-FABP в моче значительно возрастал у пациентов с потребностью в заместительной почечной терапии или перед смертью [25].

Таким образом, uL-FABP также является информативным маркером ОПП у больных РП. Возможно, при наличии у больных с исходным уровнем L-FABP в моче до операции > 40 нг/мл и баллами по шкале R.E.N.A.L. в диапазоне 7–9 целесообразно остановить свой выбор на открытой резекции почки с меньшей продолжительностью ТИП.

Заключение

У больных РП по исходному уровню цистатина С и L-FABP в моче возможно прогнозировать риск развития ОПП в раннем послеоперационном периоде, возникающего вследствие тепловой ишемии (продолжительностью 15–20 мин) при резекции почки. Изучение уровня цистатина С также позволяет оценить степень восстановления нефронов в результате проведенной операции у больных РП с отсутствием риска развития ОПП. КИМ-1 при РП не может считаться информативным маркером оценки ОПП, вызванного тепловой ишемией при резекцией почки.

Возможно, ИЛ-18 и L-FABP представляют собой наиболее чувствительные маркеры степени повреждения почечных канальцев после резекции и тепловой ишемии у больных РП с риском развития послеоперационных осложнений. На это может указывать выраженность зарегистрированных нами изменений концентраций этих факторов через 24 ч после операции. Вероятно, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении, включающем оценку продолжительности и интенсивности развивающегося ОПП. Дополнительное изучение также требуется для получения обоснованной трактовки прогностического значения NGAL – в связи с относительно небольшими различиями в концентрациях этого фактора у больных 1-й и 2-й групп.

В целях прогнозирования ранних послеоперационных осложнений при лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии (в условиях про-

должительности ТИП в диапазоне 15–20 мин) и рационального использования реактивов для определения маркеров ОПП предлагаем схему обследования больных РП, представленную на рисунке.

Таким образом, дооперационное обследование больных-кандидатов для органосохраняющего хирургического лечения по поводу РП целесообразно дополнять изучением содержания цистатина С и L-FABP в моче. При этом, учитывая односторонний характер сдвигов в концентрации этих 2 факторов в моче, получаемой из обеих почек, в условиях

клиники целесообразно производить забор мочи для анализа из мочевого пузыря. При этом уровень цистатина С > 100 нг/мл и L-FABP > 40 нг/мл может рассматриваться в качестве существенного фактора, указывающего на целесообразность использования органосохраняющего подхода с продолжительностью ТИП до 15 мин (открытая операция) или органосохраняющей операции у больных с комплексом анатомических характеристик опухоли, подходящих для лапароскопической резекции почки (сумма баллов по показателю R.E.N.A.L. < 10).

ЛИТЕРАТУРА

- Khalifeh A., Autorino R., Hillyer S.P. et al. Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases: a single surgeon experience. *J Urol* 2013;(189):1236–42.
- Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Поляков В.А., Андрианов А.Н. Лапароскопическая резекция почки с применением радиочастотной термоабляции. *Онкоурология* 2012;(2):21–7. [Alexeyev B.Ya., Kalpinskiy A.S., Polyakov V.A., Andrianov A.N. Laparoscopic resection of the kidney with application of radiofrequency thermoablation. *Onkourologiya = Oncourology* 2012;(2):21–7. (In Russ.)].
- Смирнов А.В., Каюков И.Г., Дегтярева О.А. и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология* 2009;13(3):9–18. [Smirnov A.V., Kayukov I.G., Degtyarova O.A. et al. Problems of diagnostics and stratification of severity of acute kidney injuries. *Nephrologiya = Nephrology* 2009;13(3):9–18. (In Russ.)].
- Матвеев В.Б. Лапароскопическая резекция почки. В кн.: *Клиническая онкоурология*. Под ред. Б.П. Матвеева. М., 2011. С.113–23. [Matveev V.B. Laparoscopic Resection of the kidney. In book: *Clinical Oncourology* (under the editorship of B.P. Matveev), 2011, P.113–23. (In Russ.)].
- Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182(3):844–53.
- Soni S.S., Pophale R., Ronco C. New biomarkers for acute renal injury. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(8):1257–63.
- Кит О.И., Димитриади С.Н., Медведев В.Л. Способ ушивания раны почки при лапароскопическом органосохраняющем лечении рака почки в условиях тепловой ишемии. Патент РФ № 2532897, опублик. 10.11.2014. Бюл. № 31. [Kit O.I., Dimitriadi S.N., Medvedev V.L. Method of suturing the kidney wound in laparoscopic organ-saving treatment of kidney cancer in conditions of thermal ischemia. Patent of the Russian Federation № 2532897 published on 10.11.2014, Bulletin № 31. (In Russ.)].
- Димитриади С.Н., Кит О.И., Медведев В.Л. Технические особенности выполнения лапароскопической резекции почки при почечно-клеточном раке. *Онкоурология* 2014;(2):16–21. [Dimitriadi S.N., Kit O.I., Medvedev V.L. Technical peculiarities of performance of laparoscopic resection of the kidney with renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Oncourology* 2014;(2):16–21. (In Russ.)].
- Shlipak M.G., Katz R., Sarnak M.J. et al. Urinary cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;(145):237–46.
- Conti M., Moutereau S., Zater M. et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(3):288–91.
- Uchida K., Cotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002;(323):121–8.
- Nakai K., Kikuchi M., Omori S. et al. Evaluation of urinary cystatin C as a marker of renal dysfunction. *Jpn J Nephrol* 2006;48(5):407–15.
- Coca S.G., Yalavarthy R., Concato J. et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008;(73):1008–16.
- Washburn K.K., Zappitelli M., Arikian A.A. et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant* 2008;(23):566–72.
- Ricci Z., Ronco C. In Focus Neonatal RIFLE. *Nephrol Dial Transplant*, 2013. Published by Oxford University Press on behalf of ERAEDTA.
- Singer E., Elger A., Elitok S. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int* 2011;(80):405–14.
- Mishra J., Ma Q., Prada A. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;(14):2534–43.
- Ling W., Zhaohui N., Ben H. et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract* 2008;(108):176–81.
- Vanmassenhove J., Vanholder R., Nagler E. et al. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an indepth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013;(28):254–73.
- Mori K., Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007;71(10):967–70.
- Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010;4(29):357–65.
- Morgan C.J., Zappitelli M., Robertson C.M. et al. Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr* 2013;162(1):120–7.
- McCullough P.A., Mullaney S., Ostermann M. et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 2013;(17):25.
- Schiff H., Lang S.M. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? *Mol Diagn Ther* 2012;16(4):199–207.
- Алексеев А.В., Гильманов А.Ж., Гатиятуллина Р.С. и др. Современные биомаркеры острого повреждения почек. *Практическая медицина* 2014;79(3):22–7. [Alexeyev A.V., Gilmanov A.Zh., Gatiyatullina R.S. et al. Modern biomarkers of acute renal lesion. *Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine* 2014;79(3):22–7. (In Russ.)].

Лучевые методы диагностики в определении структуры опухолевого тромба в нижней полой вене при раке почки

Н.Б. Вихрова¹, Б.И. Долгушин¹, В.О. Панов², В.Б. Матвеев¹, Н.Л. Шимановский³, Е.К. Дворова¹

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское ш. 24;

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

³ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Нина Борисовна Вихрова nina.vikhrova@gmail.com

Почечно-клеточный рак (ПКР) представляет собой наиболее часто встречающуюся первичную опухоль почечной паренхимы. Одной из его важных анатомических характеристик, влияющих на выживаемость пациентов с ПКР, является вовлечение в процесс венозной системы. Опухолевый тромбоз нижней полой вены (НПВ) встречается в 4–10 % случаев. На данный момент единственным видом лечения, увеличивающим продолжительность жизни таких пациентов, остается операция нефрэктомии с тромбэктомией. Важный критерий, определяющий риск отрыва тромба во время операции, – это его структура. Известно, что неплотные «рыхлые» по структуре опухолевые тромбы больше склонны к фрагментации при их извлечении во время операции, что может привести к осложнениям в виде тромбэмболии легочной артерии. Поэтому дооперационное выявление структуры опухолевого тромба в НПВ при раке почки является важной задачей лучевой диагностики, направленной на снижение осложнений во время хирургического вмешательства.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, опухолевый венозный тромбоз, структура опухолевого тромба, консистенция тромба, нижняя полая вена, нефрэктомия, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-40-45

Radiodiagnostic methods in determining the structure of tumor thrombus in the inferior vena cava in kidney cancer

N.B. Vikhrova¹, B.I. Dolgushin¹, V.O. Panov², V.B. Matveev¹, N.L. Shimanovskiy³, E.K. Dvorova¹

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center
at the Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

² Department of Radiodiagnosis, Radiotherapy, and Medical Physics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education,
at the Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, at the Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common primary tumor of the renal parenchyma. Venous involvement is one of the most important anatomic characteristics of tumor. It is known that venous spread influences the survival of patients with RCC. Tumor thrombosis of IVC in patients with renal cell carcinoma has been reported in 4–10 %. The reference standard for RCC with tumor thrombus remains surgical resection. The structure of thrombus determines some technical difficulties in the management of tumor. Spongeous thrombus correlate with higher risk of thrombus detachment during surgery resulting in PE. Therefore determination of IVC thrombus consistency is very important part of preoperative radiologic assessment of tumor in patients with RCC.

Key words: renal cell carcinoma, tumor thrombosis, tumor thrombus structure, thrombus consistency, inferior vena cava, nephrectomy, ultrasonic research, computer tomography, magnetic resonance imaging

Введение

Рак почки составляет около 2–3 % всех злокачественных новообразований в общей структуре заболеваемости [1]. При этом заболеваемость и смертность при ПКР возрастают со скоростью примерно 2–3 % за десятилетие [2–6].

Прогноз выживаемости пациентов с ПКР основан на анализе совокупности гистологических, клинических, молекулярных, а также анатомических факторов [7]. Показано, что одной из важных анатомических характеристик опухоли почки является распространение процесса на почечную вену и нижнюю полую вену

(НПВ). Такое состояние, как опухолевый венозный тромбоз, встречается при ПКР в 4–10 % [8–12].

На данный момент единственным видом лечения, существенно увеличивающим продолжительность жизни больных раком почки с тромбозом НПВ, остается нефрэктомия с тромбэктомией.

Тактика хирургического вмешательства в основном определяется протяженностью тромба в просвете НПВ. При этом возможен отрыв тромба, что относится к очень серьезным осложнениям. Одним из главных критериев, определяющих риск отрыва тромба во время операции, является его структура, а именно консистенция, которая, по данным литературы, представляется как плотная и рыхлая (в англоязычной литературе соответственно *solid* и *friable*), последняя считается неблагоприятным прогностическим фактором заболевания [13, 14]. Указанные термины относят к гистологической характеристике опухолевого тромба, так для плотной консистенции опухолевой массы характерен компактный сцепленный рост клеток, линейный закругленный контур тромба, иногда с эндотелиальной выстилкой, имитирующей псевдокапсулу. Для рыхлой консистенции характерно расположение опухолевых клеток вперемешку с обильными зонами некроза и тяжистыми отложениями фибрина; сам тромб обычно имеет неровный, фестончатый контур, иногда с наличием выростов по типу сосочков [13]. Такое детальное определение структуры опухолевого тромба по данным гистологического исследования пока не получило достойной оценки и широкого применения в рутинной клинической практике.

Из всех морфологических признаков консистенции тромба, представленных в работе R. Bertini [13], по данным методов лучевой диагностики можно предполагать лишь наличие или отсутствие в структуре тромба зон некроза. Уверенно высказаться о контуре тромба возможно только в случае его флотации в просвете НПВ [17]. При большом его диаметре и/или тесной связи со стенкой вены судить о контуре или наличии выростов затруднительно за счет тесного расположения фрагментов в ограниченном пространстве просвета НПВ.

Следует отметить, что работ, посвященных изучению структуры опухолевого тромба на этапе предоперационной диагностики, нам не встретилось. В связи с этим мы сочли целесообразным включить этот вопрос в одну из задач исследования по улучшению диагностики опухолевых тромбов НПВ в целях снижения риска его отрыва на операции у больных раком почки с распространением в просвет НПВ.

Материалы и методы

В нашей работе был проведен анализ данных 67 больных раком почки с опухолевым тромбозом НПВ (41 мужчина, 26 женщин; средний возраст

57,9 ± 1,2 года) клинической базы ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. На дооперационном этапе пациентам были проведены следующие виды диагностических исследований: ультразвуковое исследование (УЗИ) ($n = 67$), рентгеновская компьютерная томография (РКТ) с внутривенным (в/в) введением неионного рентгеноконтрастного средства (РКС) в объеме из расчета 1 мл/кг массы тела пациента ($n = 65$) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с в/в введением внеклеточного экстрацеллюлярного контрастного средства для МРТ гадобутрола в дозе 7,5 мл ($n = 29$).

В задачу исследования входило ретроспективное изучение возможностей указанных методов визуализации в оценке структуры опухолевого тромба НПВ, для интерпретации которой мы сочли возможным применение терминов «плотный» и «рыхлый». Однако разделение на группы в нашем исследовании происходило не по данным гистологического исследования, как у зарубежных авторов, а на основании пальпаторной оценки консистенции тромба хирургами во время операции. В результате к условно плотным были отнесены тромбы, сохраняющие целостность во время операции (извлекались из просвета НПВ целиком), а к условно рыхлым – тромбы, фрагментирующиеся во время операции (извлекались из просвета НПВ по частям, в некоторых случаях с осложнениями в виде тромбоза легочной артерии – ТЭЛА). Распределение пациентов по группам представлено на рис. 1.

Результаты и обсуждение

В рамках нашего исследования были подробно изучены параллели между структурой тромба, выявленной на операции, и особенностями опухолевого процесса по данным клинического обследования и методов инструментальной визуализации (УЗИ, КТ, МРТ).

Из всех немногочисленных клинических проявлений рака почки у больных с рыхлой структурой тромба достоверно чаще ($p = 0,026$) – у 44,4 %, т.е. практически у каждого 2-го пациента – встречался такой симптом, как расширенная сеть венозных коллатералей на передней брюшной стенке.

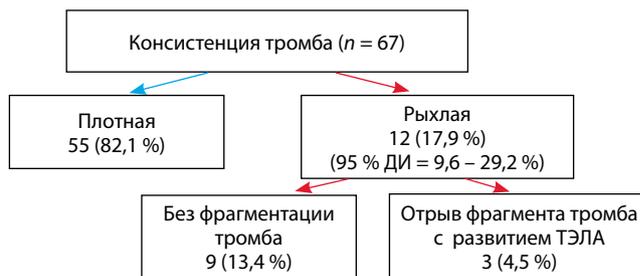


Рис. 1. Оценка структуры тромба в НПВ (по интраоперационным данным)

Таблица 1. Средняя рентгеновская плотность тромба по данным КТ в группах тромбов разной структуры по данным операции ($n = 49$)

Факторы	Плотность тромба, М ± m; медиана		p
	плотный (n = 40)	рыхлый (n = 9)	
Плотность основания тромба (до контрастирования)	35,5 ± 1,4; 35	37,8 ± 3,0; 40	0,47
Плотность верхушки тромба (до контрастирования)	30,7 ± 1,3; 30	26,7 ± 2,9; 30	0,2
Плотность основания тромба (после контрастирования)	82,3 ± 5,0; 80	64,4 ± 5,4; 70	0,1
Плотность верхушки тромба (после контрастирования)	63,9 ± 4,6; 60	39,4 ± 5,9; 35	0,011

При анализе анатомических особенностей распространения опухолевого тромба было выявлено, что рыхлая консистенция чаще встречалась:

- при локализации опухолевого узла в левой почке (почти в 3 раза чаще, $p = 0,046$);
- распространении опухоли на соседние органы: справа – в печень, слева – в селезенку и/или поджелудочную железу (в 2 раза, $p = 0,0008$);
- большой протяженности опухолевого тромба в просвете НПВ: ретропеченочном и наддиафрагмальном – 5 из 25 (20 %) и 5 из 18 (27,8 %) соответственно (среди наддиафрагмальных тромбов рыхлыми достоверно чаще ($p = 0,04$) встречались внутрипредсердные тромбы – 5 (41,7 %) из 12);
- распространении тромба на контрлатеральную почечную вену (в 3 раза чаще, $p = 0,03$);
- наличии метастатического поражения надпочечников (в 2,6 раза, $p = 0,07$).

Однако многофакторный анализ (метод конъюнкций) вышеуказанных признаков показал, что каждый пациент с рыхлым тромбом обладал индивидуальным набором неблагоприятных факторов, которые, в свою очередь, в большей степени характеризовали распространенность и запущенность опухолевого процесса, что совпало с выводами зарубежных авторов [14].

При сопоставлении с данными гистологического исследования наличие зон некроза в структуре опухолевого тромба коррелировало с условно рыхлой консистенцией на операции (10 (83,3 %) из 12 случаев, $p = 0,004$), что также совпадает с данными R. Bertini и соавт. [13].

В связи с этим при анализе изображений КТ и МРТ мы уделяли особое внимание поиску особенностей визуализации участков некроза в структуре тромба (путем измерения показателей средней рентгеновской плотности ткани по данным КТ и оценки характеристик магнитно-резонансного (МР) сигнала на различных последовательностях при МРТ). Также были изучены особенности накопления соответствующего контрастного препарата по данным обоих методов визуализации.

Следует отметить, что, по нашему опыту, дифференцировка признаков той или иной структуры тром-

ба на различных изображениях была возможна при его размерах около $1,0 \pm 0,2$ см и более в диаметре. В результате количество случаев, оцененных разными методами лучевой диагностики, не совпадало. Диагностика так называемых нитевидных тромбов до сих пор остается малоизученной областью вследствие малого количества наблюдений.

По данным КТ проводили оценку средней рентгеновской плотности ткани тромба до и после в/в введения РКС. Измерения осуществляли по данным нативной фазы исследования (до начала введения РКС) и в позднюю кортикомедулярную фазу (через 30–40 с после начала введения РКС со скоростью 2,5–3,0 мл/с) [15, 16] в области основания и верхушки тромба (табл. 1).

Как видно из табл. 1, при нативном исследовании достоверной разницы в группах плотных и рыхлых тромбов не выявлено, а после внутривенного (в/в) контрастирования тромбы рыхлой консистенции характеризовались более низкими показателями средней рентгеновской плотности, чем плотные. Это особенно ярко проявилось в области верхушки тромба. Таким образом, были установлены промежутки числовых значений средней рентгеновской плотности после в/в введения РКС, характерные для разных видов консистенции тромба, так называемые условные пороги плотности, которые составили для основания тромба 80 HU, для области верхушки – 45 HU (рис. 2).

В отличие от КТ, при МРТ невозможно количественно измерить показатели плотности опухолевой ткани в калиброванном масштабе интенсивности сигнала, поэтому анализ ее структуры был основан на предположении о том, что тромбы той или иной консистенции могут отличаться по сигнальным характеристикам в разных режимах МР-исследования.

При оценке стандартных последовательностей, таких как быстрое спиновое эхо (TSE) с получением T2-взвешенных изображений (T2-ВИ), TSE T2-ВИ с частотным подавлением сигнала жировой ткани (T2-ВИfs) и сверхбыстрой градиентной последовательности – TRUEfisp (с электрокардиографической синхронизацией накопления МР-сигнала), достоверных отличий по сигнальным характеристикам среди

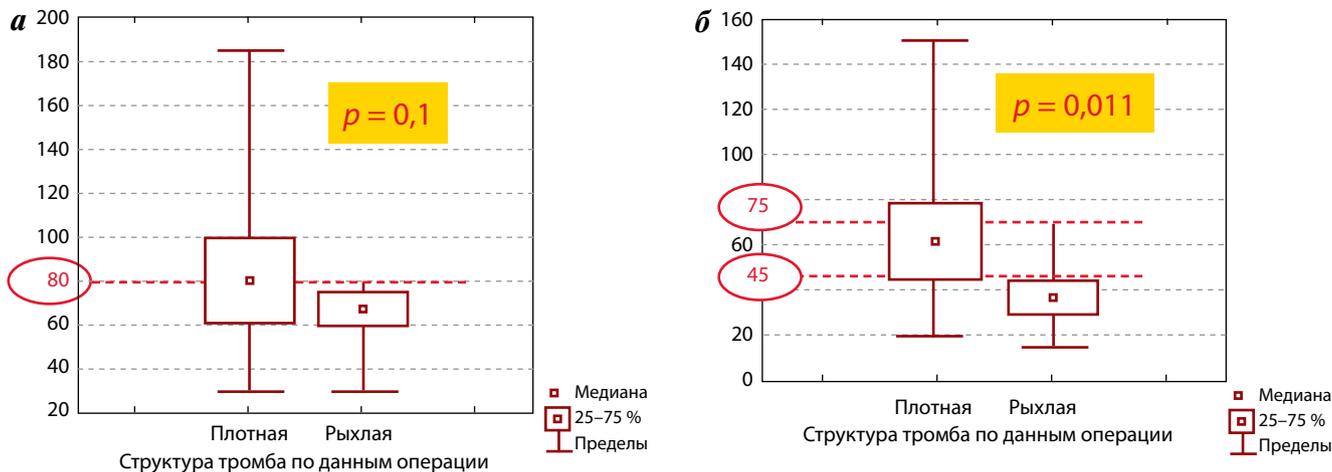


Рис. 2. Оценка средней рентгеновской плотности после контрастирования по данным КТ: а – в области основания тромба; б – в области вер-хушки тромба

плотных и рыхлых тромбов выявить не удалось. А вот при исследовании с в/в введением МР-контрастного средства на Т1-взвешенных изображениях (Т1-ВИ) были получены достоверные ($p < 0,0001$) различия МР-картины тромбов различной структуры. Ключевым МР-признаком условно рыхлой структуры тромба явилось наличие на Т1-ВИ участков низкого сигнала в области верхушки или на всем протяжении тромба.

Таким образом, по данным КТ и МРТ мы выявили, что для тромбов плотной консистенции чаще всего было характерно относительно однородное повышение накопления контрастного препарата по всей длине, соответственно с более высокими значениями рентгеновской плотности по данным КТ (более 70–80 НУ) и более интенсивным МР-сигналом на Т1-ВИ по данным МРТ. Риск фрагментации среди таких тромбов был минимален (по КТ – 0 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 0–16,8), по МРТ – 0 % (95 % ДИ 0–14,8)). Для тромбов рыхлой консистенции, наоборот, характерно неравномерное изменение относительного контраста тромба после в/в введения соответствующего препарата с наличием: 1) по данным КТ – зон низкой плотности (< 80 НУ в основании и 45 НУ в области верхушки тромба); 2) по данным МРТ – участков низкого сигнала на Т1-ВИ, что, вероятнее всего, может соответствовать зонам некроза в ткани опухолевого тромба.

В сочетании с такими неблагоприятными факторами, как крупные размеры тромба (диаметр > 3,5 см) и подозрение на фиксацию тромба к стенке НПВ (т.е. отсутствие кровотока между 2 этими структурами), на этапе предоперационной диагностики можно с вероятностью 50 % по данным КТ (95 % ДИ 6,8–93,2) и с вероятностью 80 % по данным МРТ (95 % ДИ 28,4–99,5) предполагать возможную фрагментацию тромба во время операции (рис. 3, 4).

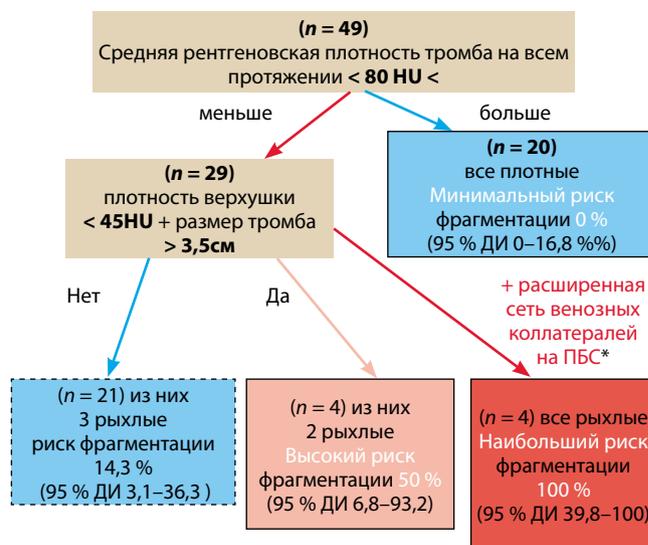


Рис. 3. Определение группы риска фрагментации тромба с учетом средней рентгеновской плотности по данным КТ. ПБС – передняя брюшная стенка

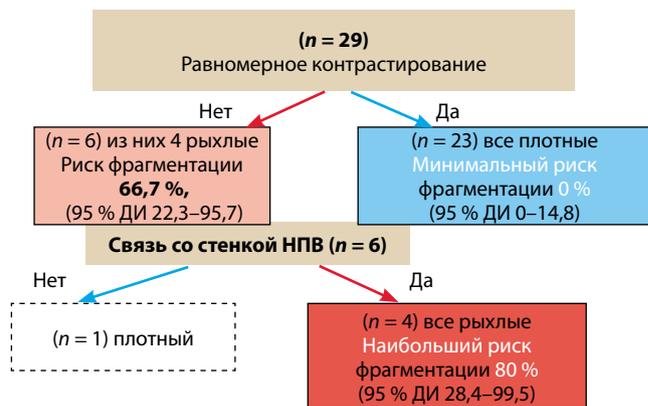


Рис. 4. Определение группы риска фрагментации тромба с учетом контрастирования ткани тромба по данным МРТ

Таблица 2. Выявление сосудов в тромбе по данным УЗИ (n = 64)

Структура тромба по данным операции	Наличие сосудов в тромбе по данным УЗИ, абс., (%)	
	есть	нет
Плотная	43 (81,1)	10 (18,9)
Рыхлая	2 (18,2)	9 (81,8)
p	0,00003	

В поиске других диагностических признаков, возможно косвенно свидетельствующих в пользу той или иной консистенции тромба, было высказано предположение о том, что для плотной консистенции более характерно наличие сосудов в структуре, а для рыхлой, соответственно, их отсутствие.

При сопоставлении признака «сосуды в тромбах с разной консистенцией» на операции были получены высокозначимые статистические различия в группах только по данным УЗИ (табл. 2).

Однако, как видно из табл.2 12 (18,8 %) из 64 случаев не подчинялись высказанному предположению. Таким образом, в целом гипотеза является возможно верной, но для достоверной дифференциации характера консистенции тромба этот признак следует применять только как дополнение к вышеописанным данным КТ и МРТ.

Заключение

Подводя итоги, можно сказать, что, так как определение структуры тромба на этапе предоперационной диагностики больных раком почки с опухолевым тромбозом НПВ является важным критерием, определяющим возможность его успешного удаления, использование для этого методов лучевой диагностики представляется необходимым этапом предоперационной подготовки.

Ретроспективный анализ операционных и диагностических данных показал, что рыхлый тип консистенции тромба или риск его фрагментации во время операции возможно предположить с высокой вероятностью на основе ряда неблагоприятных факторов, таких как большой диаметр тромба, протяженность в НПВ выше диафрагмы, слабое или неравномерное накопление контрастного препарата тканью тромба по данным КТ/МРТ после в/в введения соответствующего контрастного препарата, наличие связи тромба со стенкой НПВ, а также отсутствие сосудов в структуре тромба и при распространении тромба в контралатеральную почечную и печеночные вены.

В дальнейшем интерес представляет более детальное изучение гистологических отличий в тромбах различной консистенции и сопоставление их с диагностическими и интраоперационными данными в целях подтверждения описанных и, возможно, выявления новых признаков, указывающих на тот или иной характер структуры опухолевых тромбов при раке почки.

ЛИТЕРАТУРА

- Al Otaibi M., Tanguay S. Locally advanced renal cell carcinoma. *CUAJ* 2007;1(Issue 2):55–61.
- Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2007. [Malignant neoplasms in Russia in 2006 (morbidity and mortality). By eds.: V.I. Chyssov, V.V. Starinskiy. Moscow: P.A. Gertsen Research Oncological Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2007. (In Russ.)].
- Варламов С.А. Оптимизация лечения местно-распространенного рака почки. Дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул, 2008. [Varlamov S.A. Treatment optimization of locally advanced kidney cancer. Thesis ... of doctor of medical sciences. Barnaul, 2008. (In Russ.)].
- Tsui K.H., Svarts O., Smith R.B. et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: multivariate analyses of 643 patients. *J Urol* 2000;(163):1090–5.
- Mickisch G.H. Principles of nephrectomy for malignant disease. *BJU Int* 2004;89(5):488–95.
- Gupta K., Miller J.D., Li J.Z. et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34(3):193–205.
- Wagner B., Patard J.-J., Me'jean A. et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal. *Cell Carcinoma*. 2009;(55):452–60.
- Щукин Д.В., Илюхин Ю.А. Хирургия опухолевых тромбов нижней полой вены при раке почки. Белгород; 2007. [Shchukin D.V., Ilyukhin Yu.A. Surgical treatment of the inferior vena cava tumor thrombus in renal cancer. Belgorod, 2007. (In Russ.)].
- Лесовой В.Н., Щукин Д.В., Илюхин Ю.А. Проблемы классификации внутри-венозного распространения почечно-клеточного рака. *Международный медицинский журнал* 2011;(4):65–8. [Lesovoy V.N., Shchukin D.V., Ilyukhin Yu.A. Classification problems in intravenous spread of advanced renal cell carcinoma. *Mezhdunarodnyiy meditsinskiy zhurnal = IMJ* 2011;(4):65–8. (In Russ.)].
- Patard J.-J. Renal Cell Carcinoma with Inferior Vena Cava Invasion: An Orphan Disease? *Eur Urol* 2006;(50):208–10.
- Ayati M., Nikfallah A., Jabalameli P. et al. Extensive surgical management for renal tumors with inferior vena cava thrombus. *Urol J (Tehran)* 2006;(4):212–5.
- Tanaka M., Fujimoto K., Okajima E. et al. Prognostic factors of renal cell carcinoma with extension into inferior vena cava. *Int J Urol* 2008;(15):394–8.
- Bertini R., Roscigno M., Freschi M. et al. Impact of venous tumour thrombus consistency (solid vs friable) on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60(2):358–65.
- Weiss V.L., Braun M., Perner S. et al. Prognostic significance of venous tumour thrombus consistency in patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int* 2014;113(2):209–17.
- Долгушин Б.И., Тюрин И.Е., Лукьянченко А.Б. и др. Стандарты РКТ

и МРТ-исследований с внутривенным контрастированием в онкологии. 2-е изд. М.: РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 2011. [Dolgushin V.I., Tyurin I.E., Luk'yanchenko A.B. et al. Standards for CT and MRI with intravenous contrast in oncology. 2nd. Moscow: ROSC im N.N. Blokhina. 2011. (In Russ.)].

16. Буйлов В.М., Борисанов А.В., Иванов А.П. Спиральная компьютерная

томография при опухолях почки. М.: Практическая медицина, 2009. [Buylov V.M., Borisanov A.V., Ivanov A.P. Helical computed tomography in kidney tumors. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2009. (In Russ.)].

17. Хубутия М.Ш., Гольдина И.М., Трофимова Е.Ю. и др. Проблемы лучевой диагностики эмбологенного тромбоза.

Диагностическая и интервенционная радиология 2013;7(2–2):29–39. [Khubutiya M.Sh., Goldina I.M., Trofimova E.Yu. et al. Problems of ultrasound diagnostics of embologenic thrombosis. Diagnosticheskaya i intervensionnaya radiologiya = Diagnostic and Interventional Radiology 2013;7(2–2): 29–39. (In Russ.)].

Паранеопластический синдром при уротелиальной карциноме почки: затруднение диагностики, ухудшение прогноза

И.Э. Мамаев^{1,2}, А.Ю. Сероухов¹, К.И. Глинин¹, Е.А. Пронкин²

¹ Отделение урологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 12 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, 26;

² кафедра урологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Ибрагим Энверович Мамаев dr.mamaev@mail.ru

Паранеопластический синдром не является частым спутником уротелиальных опухолей. В литературе описано несколько десятков клинических наблюдений, когда уротелиальный рак становился причиной выраженных неспецифических системных реакций, ассоциированных с наличием опухоли. Во всех случаях речь шла об опухолях мочевого пузыря. В представленном клиническом наблюдении описаны паранеопластические проявления при низкодифференцированной уротелиальной карциноме почки. Продемонстрированы сложности дифференциальной диагностики и дана ретроспективная оценка диагностической и лечебной тактики.

Ключевые слова: паранеопластический синдром, уротелиальный рак почки, уротелиальная карцинома почки, опухоль почки, лейкомоидная реакция, компьютерная томография, протоковая карцинома Беллини, дифференциальная диагностика, биопсия почки

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-46-49

Paraneoplastic syndrome in urothelial carcinoma of the kidney: difficulty in diagnosis and deterioration in prognosis

I.E. Mamaev^{1,2}, A.Yu. Seroukhov¹, K.I. Glinin¹, E.A. Pronkin²

¹Department of Urology, City Clinical Hospital Twelve, Moscow Healthcare Department; 26, Bakinskaya St., Moscow 115516, Russia;

²Department of Urology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

Paraneoplastic syndrome is not a common concomitance of urothelial tumors. The literature describes a few tens of clinical cases in which urothelial cancer has become a cause of marked nonspecific tumor-associated reactions, associated with the presence of the tumor. Bladder tumors are at stake in all cases. The given clinical observation describes paraneoplastic manifestations in high-grade urothelial carcinoma of the kidney. It demonstrates difficulties in differential diagnosis and gives a retrospective estimate of diagnostic and therapeutic tactics.

Key words: paraneoplastic syndrome; urothelial cancer of the kidney; urothelial carcinoma of the kidney; kidney tumor; leukemoid reaction; computed tomography; Bellini duct carcinoma; differential diagnosis; kidney biopsy

Паранеопластический синдром (ПНС) – клинико-лабораторное проявление злокачественной опухоли, обусловленное не ее локальным или метастатическим ростом, а неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ [1]. ПНС опосредован гуморальными факторами (гормоны или цитокины), секретируемыми опухолевыми клетками, или иммунной реакцией организма на наличие опухоли [2].

Описаны различные формы ПНС (гематологический, эндокринный, неврологический и др.). В онкоурологической практике с позиции системных реакций наиболее изучен почечно-клеточный рак, способный обуславливать целый спектр неспецифических проявлений [3]. В свою очередь, симптомы, сопутствующие

уротелиальной опухоли, встречаются гораздо реже. В литературе встречаются единичные публикации, посвященные ПНС при раке мочевого пузыря.

Наиболее часто авторы описывают лейкомоидную реакцию [4]. Согласно современным представлениям она результат выработки опухолевой тканью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) [5, 6]. А. Суо и соавт. даже считают возможным рассматривать снижение уровня лейкоцитов у таких пациентов как критерий эффективности химиолучевой терапии. Тем не менее лейкомоидная реакция при раке мочевого пузыря ассоциирована с быстрым прогрессированием заболевания и весьма пессимистичным прогнозом [4].

Природа температурной реакции при раке до конца не изучена. Считают, что она опосредована продукцией цитокинов [7].

В отношении уротелиального рака верхних мочевых путей (ВМП) нам не удалось найти в литературе описания паранеопластических проявлений.

Ниже приведен клинический пример, демонстрирующий, как выраженная неспецифическая реакция в сочетании с нетипичными томографическими данными способна затруднить диагностику уротелиальной опухоли почки.

Клинический случай

Пациент Г., 54 лет, госпитализирован в урологическое отделение ГKB № 12 в экстренном порядке с жалобами на повышение температуры тела до 38 °С, озноб, умеренную боль в левой поясничной области.

Из анамнеза: Болен около месяца. Находился на амбулаторном лечении по поводу респираторного заболевания. Проводилась симптоматическая терапия. Эпизоды повышения температуры тела сохранялись. Отметил уменьшение массы тела (за месяц до 10 кг). Данные компьютерной томографии (КТ) с контрастированием: выявлен абсцесс левой почки, очаговые изменения в нижней доле левого легкого. Эпизодов макрогематурии не отмечал.

Данные обследования. Анализ крови: лейкоцитоз $19,4 \times 10^9$, креатинин 124 мкмоль/л, прокальцитонин 1,25 нг/мл. Анализ мочи: 2 эр/мкл, 25 лейкоц/мкл. Данные УЗИ: в верхнем сегменте левой почки неоднородное диффузно-очаговое образование смешанной эхогенности 38 × 56 мм с неровным нечетким контуром, при цветовом доплеровском картировании — слабая васкуляризация по периферии.

По данным повторной КТ почек с контрастированием выявлены очаговые изменения левой почки, вызыва-

ющие подозрение на деструкцию, вовлекающие 2/3 левой почки (рис. 1). В экскреторную фазу нарушения пассажа контраста по ВМП не выявлено. Собирательная система левой почки деформирована за счет вышеописанного объемного образования.

С учетом клинико-лабораторной картины, характерной для воспалительной деструкции почки, выполнена диагностическая пункция образования левой почки с использованием ультразвукового и КТ-наведения: отделяемое не получено. Таким образом, проводилась дифференциальная диагностика между деструктивной формой пиелонефрита, тубулярной карциномой (Беллини) и ксантогранулематозным пиелонефритом.

Пациенту выполнена радикальная нефрэктомия слева. Характеристика макропрепарата: верхний и средний сегмент занимает солидное образование, желто-серой окраски, размерами 6,0 × 4,0 см с нечеткими границами, по консистенции плотнее нормальной паренхимы (рис. 2). Материал отправлен на патоморфологическое исследование.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Температура тела и уровень лейкоцитов нормализовались на 2-е сутки после операции. Рана зажила первичным натяжением. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки.

По данным морфологического исследования поставлен диагноз: уротелиальный рак высокой степени злокачественности, с участками саркоматозного и железистого строения. В одном из удаленных лимфатических узлов — клетки злокачественного роста. Имеется распространение опухоли на паранефральную клетчатку (pT4).



Рис. 1. КТ почек с контрастным усилением

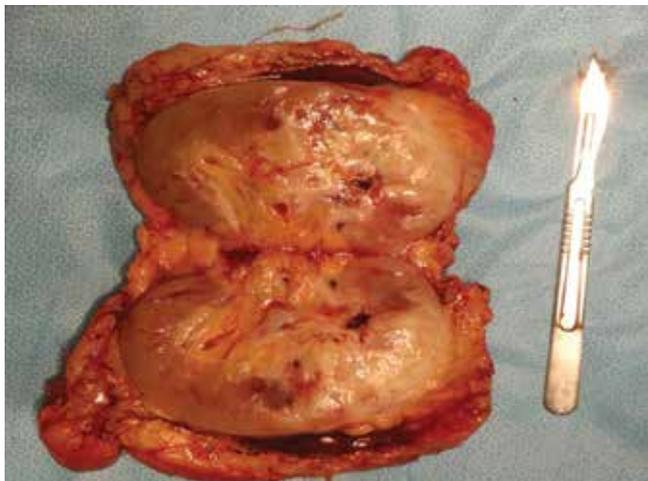


Рис. 2. Макропрепарат. Удаленная левая почка с околопочечной жировой клетчаткой

Результаты ИГХ-исследования

CK7	CK19	P63	Vimentin	Thrombomodulin
++	++	-	-	-

Выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, на основании которого диагностирован уротелиальный рак high grade (см. таблицу).

Значимой лейкоцитарной инфильтрации почечной ткани нет. Наиболее вероятный источник опухоли – уротелий собирательной системы верхнего сегмента почки.

Менее чем через месяц после операции возобновилась лихорадка, продолжилось снижение массы тела. По данным КТ брюшной полости, выполненной через 1,5 мес после операции, выявлены местный рецидив в ложе удаленной почки, а также метастатическое поражение печени и костей таза. При КТ органов грудной клетки отмечаны множественные метастазы в обоих легких и поражение ребер.

Обсуждение

Уротелиальный рак почки в изолированном виде встречается нечасто. Не удивительно, что, столкнувшись с нетипичным вариантом течения данной патологии, врач может оказаться в затруднительном положении.

В отношении общепринятого объема вмешательства при уротелиальном раке ВМП отметим, что опе-

рация не дополнена уретерэктомией, поскольку при интраоперационной оценке макропрепарат расценен как соответствующий протоковой карциноме.

Гистологическое исследование не выявило значимых воспалительных изменений в почечной ткани, соответственно, не было повода рассматривать температурную и лейкомоидную реакцию как воспаление в результате нарушения внутривисцеральной уродинамики.

Изменения в легких могли быть трактованы как связанные с септической эмболией [8].

Интерес может представлять повышение уровня прокальцитонина. На сегодняшний день прокальцитонин рассматривается как маркер инфекционно обусловленной системной воспалительной реакции. Есть работы, которые демонстрируют возможность повышения прокальцитонина при ПНС, однако при опухолях уровень маркера остается в пределах 2 нг/мл. Превышение данного показателя авторы предлагают трактовать в пользу сопутствующей воспалительной реакции, имеющей инфекционную природу [9].

Еще один факт в пользу онкологического диагноза у данного пациента – это практически отсутствующие изменения в паранефральной клетчатке. При деструктивно-воспалительном поражении почечной ткани, занимающем до 2/3 объема паренхимы, паранефральная жировая клетчатка в той или иной степени вовлекается.

Заключение

Прогноз у пациентов с диагнозом: уротелиальный рак + ПНС – крайне негативный. J.P. Izard и соавт. на примере 9 больных показали, что несмотря на лечение, медиана продолжительности жизни составляет 71 день с момента регистрации лейкомоидной реакции [4].

В приведенной ситуации клиническая картина полностью соответствовала деструктивно-воспалительному процессу. Следует помнить, что при невозможности исключить септический очаг в почке лимит времени очень ограничен, а ситуация требует скорейшего радикального лечения.

Оценивая случай ретроспективно, считаем, что в отсутствии паранефрита и при негативных результатах пункционной аспирации следовало выполнить пункционную биопсию почки со срочной оценкой материала.

Полагаем, что своевременная постановка диагноза в данном случае могла поставить под вопрос необходимость хирургического вмешательства в качестве первоочередной лечебной меры.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы. Consilium medicum 2003;3(3). [Dvoretckii L.I. Paraneoplastic syndromes. Consilium medicum 2003;3(3). (In Russ.)].
2. Sacco E., Pinto F., Sasso F. et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int 2009;83: 1–11.
3. Palapattu G.S., Kristo B., Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. Rev Urol 2002;4(4):163–70.
4. Izard J.P., Gore J.L., Mostaghel E.A. et al. Persistent, unexplained leukocytosis is a paraneoplastic syndrome associated with a poor prognosis in patients with urothelial carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2015;13(4):e253–8. doi: 10.1016/j.clgc.2015.02.008.
5. Francisco A. Perez, Corinne L. Fligner, Evan Y. Yu, Rapid clinical deterioration and leukemoid reaction after treatment of urothelial carcinoma of the bladder: possible effect of granulocyte colony-stimulating factor. JCO 2009;1:e215-e217.
6. Suo A., Abbas T. Paraneoplastic leukemoid reaction in a patient with urothelial carcinoma: a case report. CRCM 2014;3:249–52.
7. Zell J.A., Chang J.C. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. SCC 2005;13(11):870–7.
8. Jung J.S., Lee S.M., Kim H.J. et al. A case of septic pulmonary embolism associated with renal abscess mimicking pulmonary metastases of renal malignancy. Ann Nucl Med 2014; 28(4): 381–5.
9. Penel N., Fournier C., Degardin M. et al. Fever and solid tumor: diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein. Rev Med Interne 2001;22(8): 706–14.

Радикальная нефрэктомия по поводу почечно-клеточного рака и замещение сегмента нижней полой вены ксеноперикардальным трансплантатом

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

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2

Контакты: Виктор Равильевич Латыпов vitya.latyrov@mail.ru

Проведение сосудистых реконструкций в онкологической практике повышает качество и продолжительность жизни больных. Поражение нижней полой вены (НПВ) опухолевым процессом и полное удаление сегмента с последующей реконструкцией с заменой удаленного участка НПВ аутологичными, аллогенными и ксеногенными трансплантатами. Цель замещения – восстановление адекватного венозного дренажа в случаях развития острой окклюзии НПВ во время оперативного вмешательства. Представлен случай успешного лечения больной, 61 года, со случайно обнаруженной опухолью правой почки больших размеров, с установленными во время операции признаками инвазии НПВ. Выполнена радикальная операция с резекцией фрагмента НПВ и его замещением тубуляризированным ксеноперикардальным трансплантатом без реконструкции устья левой почечной вены. Послеоперационный период без осложнений. Больная выписана в удовлетворительном состоянии, назначена таргетная терапия. Через 6 мес наблюдения признаков прогрессирования опухолевого процесса не определяется, нет нарушения проходимости НПВ.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, нижняя полая вена, инвазия, реконструкция, ксеноперикард, мультиспиральная компьютерная томография, трансплантат

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-50-54

Radical nephrectomy for renal cell carcinoma and replacement of an inferior vena cava segment with a xenopericardial graft

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

Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2, Moskovsky Road, Tomsk 634050

Vascular repairs in oncology practice improve quality of life and survival in patients. There is tumor involvement of the inferior vena cava (IVC) and complete removal of its segment followed by repair and the removed IVC portion may be replaced with auto-, allogeneic, and xenogeneic grafts. The purpose of the replacement is to recover adequate venous drainage if acute IVC occlusion develops intraoperatively. The paper describes a case of successful treatment in a 61-year-old female patient with an occasionally detected large right kidney tumor and intraoperative signs of IVC invasion. Radical surgery was performed resecting an IVC fragment and replacing it with a tubularized xenopericardial graft without repairing the ostium of the left renal vein. The postoperative period was uncomplicated. The patient was discharged in satisfactory condition; targeted therapy was recommended. At 6-month follow-up, there were neither signs of tumor progression nor IVC occlusion.

Key words: renal cell carcinoma, inferior vena cava, invasion, repair, xenopericardium, graft

Введение

Особенностью почечно-клеточного рака (ПКР) является распространение опухоли через просвет почечной вены в нижнюю полую вену (НПВ), встречающееся в 10 % случаев. Поражение НПВ опухолевым процессом ранее определяли в связи с нарушением венозного оттока от нижней половины тела. В современных условиях широкое внедрение методов лучевой диагностики позволяет обнаруживать поражения НПВ в случаях бессимптомного течения заболевания. Подобные оперативные вмешательства на сегодняшний день активно выполняются в специализированных

центрах. Сложности возникают при необходимости сегментарной резекции НПВ, пораженной опухолевым процессом. Эта операция облегчается в случае развития коллатерального кровотока при длительной окклюзии просвета НПВ [1–3].

Проведение сосудистых реконструкций в онкологической практике повышает качество и продолжительность жизни больных, ранее считавшихся некурабельными. Поражение НПВ опухолевым процессом и полное удаление сегмента с последующей реконструкцией с заменой удаленного участка НПВ возможно аутологичными, аллогенными и ксеногенными

трансплантатами. Цель замещения – восстановление адекватного венозного дренажа в случае развития острой окклюзии НПВ во время оперативного вмешательства [4].

В базе PubMed по ключевым словам *vena cava graft* найдено 2020 источников литературы по реконструкции НПВ при различных патологических процессах. На запрос по ключевым словам *vena cava graft bovine pericardium* обнаружено 11 источников, а по ключевым словам *radical nephrectomy vena cava graft pericardium* найдено 2 источника.

С. Del Campo в 1992 г. в эксперименте сравнил результаты использования для венозной реконструкции аутовены, ксеноперикардальных лоскутов (бычьего) и политетрафторэтилен (polytetrafluoroethylene, PTFE). Наилучшие результаты получены при использовании аутовены (но возможно замещение только короткого фрагмента). Существенных осложнений при использовании перикардальных фрагментов не отмечено [5].

К. Iha в 1994 г. провел экспериментальное исследование на собаках, применив для замещения НПВ фрагмент аутоперикарда в сравнении с ксеноперикардальным лоскутом (свиным, бычьим, лошадиным) и PTFE. По результатам исследования выявлено, что в группе использования аутологичного перикарда, внутренняя поверхность трансплантата покрыта гладким слоем клеток эндотелия, в то время как в других трансплантатах покрытие было неровным, чередова-

ние клеток эндотелия с фиброзными волокнами. Автор сделал вывод, что наиболее оптимальным материалом для замещения участка НПВ является аутологичный материал [6].

Ф.Н. Греча в 2005 г. изучил биологическую совместимость бычьего перикарда и подслизистой оболочки тонкой кишки в целях замещения фрагмента НПВ. Результатом работы было заключение: трансплантат из подслизистой тонкой кишки может быть использован для замещения фрагмента НПВ, как и бычий перикард [7] (см. таблицу).

Клинический случай. Больная К., 61 года, поступила в урологическое отделение клиники общей хирургии СибГМУ 07.07.2014 г., с диагнозом: опухоль правой почки. Опухоль в почке обнаружена при плановом профилактическом осмотре по месту работы (ультразвуковое исследование (УЗИ) почек выполнялось ежегодно). Состояние при поступлении удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. На основании лабораторных методов обследования выявлено повышение скорости оседания эритроцитов до 52 мм/ч и нарушения в общем анализе мочи: эритроцитов 15–20 в поле зрения. Индекс массы тела 28,9. На момент осмотра патологических изменений со стороны органов брюшной полости не выявлено. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства: правая почка значительно деформирована, представлена гигантским мягкотканым образованием неправильной формы с четкими неровными

Некоторые публикации (в хронологическом порядке) описаний реконструктивных операций на нижней полой вене

Автор	Год	Число больных	Патология	Материал замены
Nishiyama H. et al. [8]	1991	2	ПКР	PTFE (Gore-Tex)
Sarkar R. et al. [9]	1998	10	Лейомиосаркома, ПКР, лимфома надпочечника, тератома	PTFE
Bower T.C. et al. [10]	2000	29	Саркома, аденокарцинома желудка, холангиогенный рак, герминогенный рак	PTFE, поверхностная вена бедра
Затевахин И.И. и соавт. [11]	2007	1	Саркома	PTFE (Гортекс)
Сергеев Ю.С. и соавт. [12]	2010	1	Несеменная герминогенная опухоль яичка	PTFE (Gore-Tex)
Hyams E.S. et al. [13]	2011	17	ПКР	PTFE, бычий перикард
Benkirane A. et al. [14]	2014	26	ПКР	PTFE
Wachtel H. et al. [15]	2014	2 1 1 1 1	Первичная лейомиосаркома НПВ	Бычий перикард Подкожная вена бедра Aortic homograft PTFE (Dacron)
Coleman S. et al. [16]	2014	3	ПКР	Тубуляризованный трансплантат бычьего перикарда

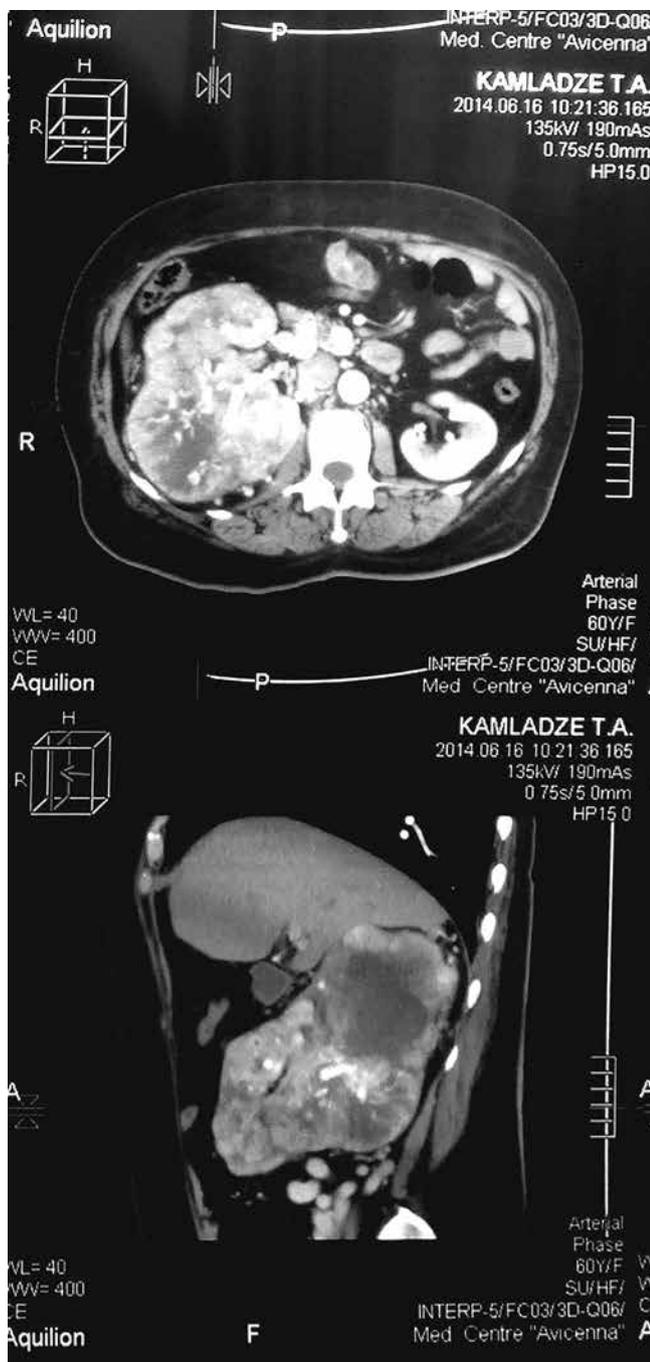


Рис. 1. Больная К. МСКТ: опухоль правой почки

(бугристыми) контурами. Максимальные размеры образования — 18,6 × 11,3 × 11,8 см (вертикальный × поперечный × сагиттальный). Структура неоднородная, с множественными гиподенсными участками неправильной формы без четких контуров с тенденцией к сливанию (вероятно, зоны некроза) и немногочисленными мелкими кальцинатами. Кортиковое и мозговое вещество не дифференцируется. Образование сильно васкуляризовано сетью артериальных сосудов мелкого калибра. Отмечается неравномерное накопление контрастного



Рис. 2. Вид удаленной почки с опухолью и прилежащей клетчаткой

препарата — до 100 HU в артериальную, до 80 HU в венозную, до 60 HU в отсроченную фазы исследования. Чашечно-лоханочная система значительно деформирована. На 10-й минуте исследования определяются фрагменты полостной системы, заполненные контрастом, в структуре объемного образования. Паранефральная жировая клетчатка уплотнена, с сетью коллатеральных венозных сосудов. Надпочечники имеют Y-образную форму, ровные, четкие контуры. Дополнительных образований не выявлено. Клинических признаков синдрома НПВ не обнаружено (рис. 1).

По результатам динамической нефросцинтиграфии с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc-пентатех фильтрационная функция левой почки незначительно снижена, экскреторная функция сохранена. Нефункционирующая правая почка. Данные МСКТ органов грудной полости: в сегмент (S) 6 правого легкого и S3, S6 левого легкого визуализированы единичные периваскулярные очаговые образования, имеющие округлую форму, с неровными, нечеткими лучистыми контурами, размером до 12 мм в аксиальной плоскости. Инфильтративных изменений не выявлено.

Диагноз, установленный на основании проведенных исследований: опухоль правой почки cT2b–4NxM0. 16.07.2014 больная прооперирована. Использован люмботомический доступ под эндотрахеальным наркозом. Выявлено выраженное расширение коллатеральных вен, большая неподвижная опухоль с вовлечением в процесс клетчаточных образований забрюшинного пространства. НПВ выделена на уровне бифуркации, выделение в сторону почечных сосудов, от уровня которых определяется инвазия НПВ. В целях радикальности операции выполнена резекция: 7 см НПВ от почечных вен и на 2 см выше надпочечниковой вены. Препарат удален (рис. 2).

Образовавшийся дефект НПВ достигает 9 см. В целях замещения образовавшегося дефекта магистрально-

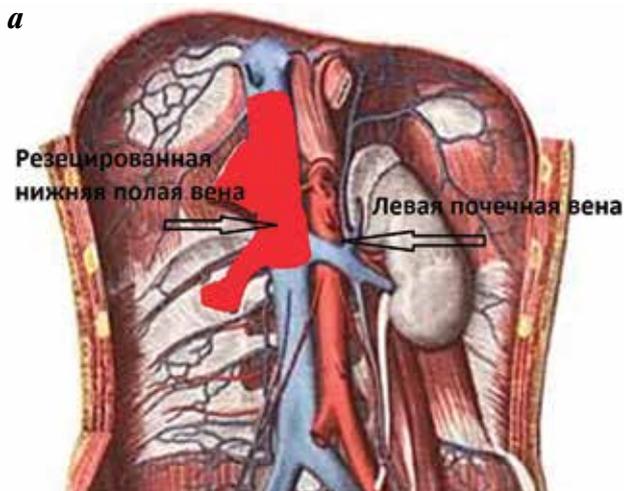


Рис. 4. УЗИ-картина забрюшинного пространства и реконструированного участка НВП через 3 нед после операции

Наименование изделия	Лоскут ксеноперикардиальный "КемПериплас-Нео" ТУ 9444-007-57628698-2007
Шифр изделия	рутинная
Размер (диаметр)	90x100 (0,7-1,0)мм
Серийный номер	08110314
Дата изготовления	01.04.2014
Дата стерилизации	01.04.2014
Годен до	01.10.2015

Рис. 3. Схема удаленного фрагмента НВП (а) и маркировка использованного трансплантата для замещения НВП (б)

го сосуда выполнено его протезирование тубуляризованным фрагментом ксеноперикарда диаметром 18 мм и длиной 100 мм (рис. 3).

Интраоперационная кровопотеря составила 4600 мл. Результаты морфологического исследования: светлоклеточный ПКР G₂ с инвазией в капсулу почки и подрастанием к чашечно-лоханочной системе. Линия резекции по мочеточнику интактна.

Послеоперационный диагноз: ПКР pT4N0M1 стадии G₂. В послеоперационном периоде назначены прямые антикоагулянты. Признаков нарушения проходимости НВП не отмечено. За период пребывания в стационаре осложнений не отмечено. Через 3 нед после операции выполнено УЗИ забрюшинного пространства и НВП (рис. 4).

Пациентка выписана из отделения в удовлетворительном состоянии. Рекомендована адъювантная таргетная терапия ингибитором тирозинкиназ пазопанибом.

Заключение

Данное наблюдение показывает возможности сосудистых реконструкций при распространенных опухолях почек. Выполнение реконструктивных операций на НВП повышает эффективность лечения и продлевает жизнь данной категории больных в комплексе с адъювантной таргетной терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Матвеев Б.П. и др. Операции на нижней полой вене у больных раком почки. VI Российская онкологическая конференция <http://www.rosoncoweb.ru/library/congress/ru/06/21.php>. [Davidov M.I., Matveev V.B., Matveev B.P. Operations on the inferior vena cava at patients with renal cell carcinoma. VI Russian oncological conference <http://www.rosoncoweb.ru/library/congress/ru/06/21.php>. (In Russ.)].
2. Шукин Д.В., Илюхин Ю.А. Хирургия опухолевых тромбов нижней полой вены при раке почки. Белгород, 2007. [Schukin D.V., Piiukhin Yu.A. Surgery of tumor thrombi from inferior vena cava in renal cell carcinoma. Belgorod, 2007. (In Russ.)].
3. Переверзев А.С. Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей. Харьков: Lora Medpharm, 1997. [Pereverzev A.S. Surgery of tumours of a kidney and the upper urinary tract. Kharkov: Lora Medpharm, 1997. (In Russ.)].
4. Роль оперативных вмешательств на сосудах в онкологической практике. Интернет-журнал «Этюды гепатопанкреатобилиар-

- ной хирургии» <http://polysalov.vipvrach.ru/p331.htm>. [Role of operative interventions on vessels in oncologic practice. The Internet magazine "Etudes of hepatopancreatobiliar zone surgeries". <http://polysalov.vipvrach.ru/p331.htm>. (In Russ.)].
5. Del Campo C., Love J., Bowes F. Prosthetic replacement of the superior vena cava with a custom-made pericardial graft: an experimental study. *Can J Surg* 1992;35(3):305–9.
6. Iha K., Kojima K., Kusaba A. Morphological, immunohistological and fibrinolytic features of patch grafts for reconstruction of the inferior vena cava See comment in PubMed Commons below. *Cardiovasc Surg* 1994;2(5):592–7.
7. Greca F.H., Noronha L., Costa F.D. et al. Comparative study of the biocompatibility of the porcine intestinal submucosa and bovine pericardium used as grafts in the inferior vena cava of dogs. *Acta Cir Bras* 2005;20(4):317–22.
8. Nishiyama H., Nakamura K., Nishimura M. et al. Inferior vena caval resection for renal cell carcinoma: usefulness of renal venous pressure measurement. *Hinyokika Kyo* 1991;37(9):1029–34.
9. Sarkar R., Eilber F.R., Gelabert H.A. et al. Prosthetic replacement of the inferior vena cava for malignancy. *J Vasc Surg* 1998;(28):75–83.
10. Bower T.C., Nagorney D. M., Cherry K.J. Jr. et al. Replacement of the inferior vena cava for malignancy. *J Vasc Surg* 2000;(31):2270–81.
11. Затевахин И.И., Мишугин С.В., Рьпин И.Э. Протезирование нижней полой вены при саркоме забрюшинного пространства. <http://www.mediasphera.ru/journals/flebo/detail/448/6731/>. [Zatevakhin I.I., Mishugin S.V., Rytin I.E. Prosthetics of the inferior vena cava at a retroperitoneal sarcoma. <http://www.mediasphera.ru/journals/flebo/detail/448/6731/> (In Russ.)].
12. Сергеев Ю.С., Файнштейн И.А., Тюляндин С.А. и др. Резекция и протезирование нижней полой вены при выполнении паракавадной лимфаденэктомии по поводу метастазов несеминомной герминогенной опухоли яичка (клиническое наблюдение). *Онкоурология* 2010;(1):76–7. [Sergeev J.S., Fainshtein I.A., Tyulyandin S.A. et al. Resection and prosthetics of the inferior vena cava in paracaval lymph node dissection concerning metastases nonseminomatous germ cell tumours of the testis (clinical supervision) *Oncourologiya = Oncourology* 2010;(1):76–7. (In Russ.)].
13. Hyams E.S., Pierorazio P.M., Shah A. et al. Graft reconstruction of inferior vena cava for renal cell carcinoma stage pT3b or greater. *Urology* 2011;78(4):838–43.
14. Benkirane A., Khodari M., Yakoubi R. et al. Polytetrafluoroethylene expanded prosthesis as replacement of the inferior vena cava in renal cell carcinoma with caval thrombus *Int J Urol* 2014;21(5):448–52.
15. Wachtel H., Jackson B.M., Bartlett E.K. et al. Resection of primary leiomyosarcoma of the inferior vena cava (IVC) with reconstruction: A case series and review of the literature <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25297650>.
16. Coleman S., Kerr H., Krishnamurthi V. et al. The use of bovine pericardium for complex urologic venous reconstruction. *Urology* 2014;(83):495–7.

Р е ц е н з и я н а с т а т ь ю

Радикальная нефрэктомия по поводу почечно-клеточного рака и замещение сегмента нижней полой вены ксеноперикардальным трансплантатом

Радикальная нефрэктомия с удалением опухолевого тромба из НПВ — технически сложная операция, особенно у пациентов с протяженными опухолевыми тромбами III–IV типа, а также с инвазией опухоли в стенку НПВ, требующих резекции стенки НПВ для достижения радикальности операции. Вопрос о необходимости замещения дефекта НПВ после пристеночной или циркулярной резекции участка НПВ решается индивидуально. После пристеночной резекции НПВ замещение дефекта пластиной из политетрафторэтилена или ксеноперикарда требуется только при сужении просвета НПВ более 50 % ее нормального диаметра и, как правило, не представляет технической сложности. Замещение сегмента НПВ трубчатым синтетическим протезом или ксеноперикардом выполняется только в редких случаях по ряду причин.

- 5-летняя проходимость венозных протезов варьирует от 50 до 85 % несмотря на проводимую в послеоперационном периоде терапию антикоагулянтами.

- Риск послеоперационных осложнений (нагноение, тромбоз, эмболия) увеличивается.

- Сеть хорошо развитых венозных коллатералей у больных с длительной окклюзией НПВ и предсуществующих коллатералей (левая надпочечниковая, поясничная, гонадная вены) обеспечивает адекватный отток крови от левой почки, и перевязка левой почечной вены без ее протезирования не приводит к почечной недостаточности.

Таким образом, единственным абсолютным показанием к протезированию супраренальной НПВ после ее резекции (субренальная НПВ может быть резецирована или перевязана без последствий практически всегда) является необходимость сохранения венозного оттока от правой почки в случае опухолевого поражения левой почки. В описанном наблюдении у больной имелась опухоль правой почки, что не требует замещения дефектов НПВ любой протяженности, за исключением случаев выраженной венозной недостаточности у пациентов с отеками нижних конечностей.

Безусловно, случай представляет клинический интерес для практических врачей, так как демонстрирует возможности пластики крупных сосудов, которая, однако, должна выполняться по строгим показаниям.

От редакции

Оценка эффективности комплексного паллиативного лечения у больных метастатическим светлоклеточным почечно-клеточным раком

П.С. Борисов¹, Р.В. Орлова², М.И. Школьник³, П.А. Карлов¹

¹ СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7/9;

³ ФБГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»; Россия, Санкт-Петербург, 197758, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Павел Сергеевич Борисов dr.borisov@inbox.ru

Введение. В мировой литературе крайне редко описывается опыт применения комплексного лечения, т.е. системной терапии с паллиативным хирургическим вмешательством, в лечении метастатического рака почки.

Цель исследования – оценить эффективность применения комплексного лечения паллиативной циторедуктивной операции с таргетной терапией, а также определить оптимальные показания для проведения комплексного лечения.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании проанализированы данные о 47 пациентах с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), которым проводили системную (таргетную) терапию в сочетании или после проведения неполной циторедукции (нЦР). Доля мужчин составила 72,3 %, женщин – 27,7 %, соотношение 2,6:1. Всем пациентам (100 %) было проведено хирургическое лечение по поводу первичной опухоли в виде нефрэктомии или резекции почки. Медиана безрецидивного периода в группе пациентов, подвергшихся в различные сроки радикальному хирургическому лечению, составила 25,3 (0–187) мес; средний срок наблюдения в исследовании – 33,2 (27,4–39,0) мес. Из гистологических характеристик первичной опухоли изучалась степень дифференцировки по Фурману. Перед началом лечения мПКР проводили оценку групп прогноза по шкале MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), распределение по группам хорошего, промежуточного и плохого прогноза: 9 (19,1 %), 28 (59,6 %), 10 (21,3 %) больных соответственно. Общесоматический статуса оценивали отдельно: 0 по шкале ECOG – 10 (21,3 %), 1–24 (51,1 %) и 2–13 (27,6 %) больных. По локализации метастазов: легкие – 29 больных, кости – 18, надпочечники – 11, рецидив в ложе удаленной почки – 10, печень – 10 пациентов. Мультиорганное поражение выявлено у 22 (46,8 %) больных. У 18 (40,0 %) пациентов количество метастазов превысило 5 в 1 органе, у 15 (33,3 %) выявлен единичный очаг в 1 органе.

Изучена возможность применения нЦР в качестве отдельной линии лечения. Проведен сравнительный анализ между 2 группами пациентов с мПКР: 1-я группа (n = 20), в которой пациентам выполнена нЦР, и 2-я группа (n = 27), в которой больные получали системную терапию (12 – иммунотерапию, 8 – сорафениб, 7 – сунитиниб). Контрольными точками были оценка общей выживаемости (ОВ), оптимальных показаний для применения нЦР у пациентов с мПКР, времени до прогрессирования (ВДП) в 1-й и 2-й линиях системного лечения.

Результаты. Медиана ОВ была выше в 1-й группе пациентов: 46 мес против 31 мес (p = 0,09). ВДП было сопоставимым: 9 и 6 мес соответственно.

При сравнении системного лечения в 1-й линии (p = 0,0174) медиана ВДП в группе таргетной терапии (сорафениб и сунитиниб) была вдвое выше (13 и 17 мес соответственно), чем при терапии цитокинами (6 мес). ВДП во 2-й линии составила 10 мес.

Медиана ОВ для иммунотерапии, сорафениба и сунитиниба не продемонстрировала различий и составила 34,2; 36,5 и 39,2 мес соответственно (p = 0,8).

Выводы. Проведенное исследование свидетельствует об эффективности применения комплексного подхода в лечении мПКР. Неполная циторедукция может использоваться как отдельный метод лечения у определенной группы пациентов. Однако увеличение показателей выживаемости в исследуемой группе больных возможно только при обязательном использовании в схеме лечения таргетных препаратов как в 1-й, так и во 2-й линии.

Несмотря на метастатический характер ПКР, в алгоритме лечения этих больных должна быть проведена оценка возможности использования паллиативного циторедуктивного лечения, так как с его использованием можно получить медиану ВДП до 9 мес. Тем не менее показатели выживаемости более 30 мес возможно получить только в комбинации с системным лечением.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, неполная метастазэктомия, неполная циторедукция, циторедуктивное вмешательство, паллиативное лечение метастатического рака почки, комплексное лечение метастатического рака почки, таргетная терапия, терапия цитокинами, сорафениб, сунитиниб, эверолимус, акситиниб, интерферон α

Evaluation of the efficiency of combination palliative treatment in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma

P.S. Borisov¹, R.V. Orlova², M.I. Shkolnik³, P.A. Karlov¹

¹City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, Second Berezovaya Avenue, Saint Petersburg 197022, Russia;

²M.V. Lomonosov Saint Petersburg State University; 7-9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia;

³Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies,;
70, Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Background. Experience with combination treatment, i.e. systemic therapy in combination with palliative surgery, in the treatment of metastatic kidney cancer is very rarely described in world literature.

Objective: to evaluate the efficiency of combination treatment in combination with palliative cytoreductive surgery and targeted therapy and to define optimal indications for combination treatment.

Subjects and methods. Data on 47 patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) who received systemic (targeted) therapy in combination or after incomplete cytoreduction (iCR) were analyzed in this retrospective study. The proportion of men and women was 72.3 % and 27.7 %, respectively; their ratio was 2.6:1. All the patients (100%) underwent surgical treatment as nephrectomy or kidney resection for primary tumor. In the patients who had received radical treatment in different periods, the median relapse-free survival was 25.3 (0-187) months; the mean follow-up duration in the study was 33.2 (27.4–39.0) months. Out of the histological characteristics of a primary tumor, its Fuhrman grade was studied. Prior to initiation of mRCC therapy, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) prognosis groups were assessed; the patients were divided into good (n = 9 (19.1 %)), interim (n = 28 (59.6 %)), and bad (n = 10 (21.3 %)) prognosis groups. Their total somatic status was separately rated using the ECOG scale: 0, (n = 10 (21.3%)), 1 (n = 24 (51.1 %)), and 2, (n = 13 (27.6 %)). The sites of metastases were as follows: the lung (n = 29), bones (n = 18), adrenals (n = 11), recurrence in the removed kidney bed (n = 10), and liver (n = 10). Multiple organ involvements were detected in 22 (46.8 %) patients. There were more than 5 metastases in one organ in 18 (40.0 %) patients and only 15 (33.3 %) were found to have a single focus in one organ.

Whether iCR might be used as a separate line treatment was studied. A comparative analysis was made between 2 groups of patients with mRCC: 1) 20 patients who underwent iCR and 2) 27 patients who received systemic therapy (immunotherapy (n = 12), sorafenib (n = 8), and sunitinib (n = 7)). The control points were estimation of overall survival (OS), optimal indications for iCR in patients with mRCC, and time to progression (TTP) during first- and second-line systemic treatment.

Results. The median OS duration in Group 1 was longer: 46 months versus 31 months (p = 0.09). TTP was comparable: 9 and 6 months, respectively.

Comparison of first-line systemic treatment showed that the median TTP was twice longer (13 and 17 months in the targeted (sorafenib and sunitinib) therapy group than that in the cytokine therapy group (6 months) (p = 0.0174). TTP during second-line therapy was 10 months.

Median OS after immunotherapy, sorafenib and sunitinib therapy demonstrated no differences and was 34.2, 36.5, and 39.2 months (p = 0.8).

Conclusion. This investigation suggests that the comprehensive approach is effective in treating mRCC. iCR may be used as an individual treatment in a certain patient group. However, survival rates in the examined group of patients can be increased only when targeted drugs are necessarily used in both first- and second-line treatment regimens.

In spite of the metastatic pattern of RCC, the treatment algorithm for these patients should estimate the possibilities of using palliative cytoreductive treatment since its use may provide a median TTP of as many as 9 months. Just the same, over 30-month survival rates may be obtained when the latter is used in combination with systemic treatment.

Key words: metastatic renal cell carcinoma; incomplete metastasectomy; incomplete cytoreduction; cytoreductive intervention; palliative treatment for metastatic kidney cancer; combination treatment for metastatic kidney cancer; targeted therapy; cytokine therapy; sorafenib; sunitinib; everolimus; axitinib; interferon- α

Введение

Улучшение результатов лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) связано с внедрением в практику врача-онкоуролога таргетных препаратов [1]. Данный вариант лечения демонстрирует достоверно лучшие показатели выживаемости у этой категории больных по сравнению с ранее проводимыми методиками лечения. Правильная трактовка рекомендаций по лечению мПКР, своевременный переход на следующую линию терапии при выявлении признаков прогрессирования могут увеличить медиану выживаемости до 30 мес. Однако до настоящего времени оптимальная последовательность препаратов таргетной терапии не изучена [2]. Также в литературе крайне редко описывается опыт применения

комплексного лечения, т.е. системной терапии с паллиативным хирургическим вмешательством.

В настоящее время показания к паллиативной циторедуктивной операции при мПКР остаются объектом дискуссий.

В литературе имеется небольшое число исследований, посвященных вопросу циторедуктивных операций у пациентов с мПКР с точки зрения показателей выживаемости. В руководстве Европейской ассоциации урологов от 2015 г. указано лишь 6 исследований, которые продемонстрировали увеличение показателей выживаемости при выполнении циторедукции у этой категории больных [3–8].

Результаты, указывающие на приоритет хирургического лечения пациентов мПКР, приведены в рабо-

те М. И. Давыдова и соавт. [9]. По мнению авторов, паллиативное хирургическое лечение больных с метастазами рака почки в легкие предпочтительно в случае единичных метастазов и длительного безрецидивного интервала.

Ж. Р. Kavolius и соавт. приводят результаты лечения 278 больных с метастазами рака почки [10]. Выделено 3 группы пациентов: 1-я ($n = 141$) – пациенты, подвергнутые циторедукции в полном объеме (пЦР), 2-я ($n = 70$) – пациенты, которым выполнена неполная циторедукция (нЦР) и 3-я ($n = 67$) – пациенты, которым проводилась системная терапия цитокинами. Показатели 5-летней выживаемости в 3 группах составили 44, 14 и 11 % соответственно.

Оценка лечения солитарных костных метастазов при мПКР проведена в работе В. Fuchs и соавт. [11]. Проанализированы показатели выживаемости 60 пациентов: 5-летняя выживаемость была достоверно выше в группе хирургического лечения: 26 % против 8 % ($p = 0,007$).

С. В. Кострицкий и соавт. представили данные о 34 пациентах, получивших хирургическое лечение в связи с развитием метастазов мПКР в трубчатых костях [12]. Сделаны выводы о возможности выполнения циторедуктивного вмешательства у этой группы больных.

В зависимости от объема паллиативного хирургического вмешательства на этапе метастатического процесса можно выделить следующие варианты:

- 1) пЦР – хирургическое лечение, заключающееся в полном удалении всей опухолевой массы;
- 2) нЦР – удаление 1 или нескольких клинически значимых метастазов при сохранении других метастазов;
- 3) симптоматические операции в целях улучшения качества жизни (наложение нефростомы, колостомы и т. д.) без удаления метастатических очагов.

Немногочисленные данные литературы представляют крайне противоречивые сведения о показаниях к проведению как пЦР, так и нЦР. Не разработаны четкие критерии для выполнения подобных вмешательств.

Большинство подобных исследований выполнялось в дотаргетную эру, поэтому информация о влиянии на показатели выживаемости метастазэктомии в сочетании с таргетной терапией в работах не встречается.

Цель исследования – оценка эффективности комплексного лечения: паллиативной циторедуктивной операции и таргетной терапии с точки зрения показателей выживаемости и определение оптимальных показаний к проведению указанного лечения.

Материалы и методы

В ретроспективном исследовании проанализированы данные о 47 пациентах с мПКР, которым прово-

Таблица 1. Характеристика больных мПКР ($n = 47$)

Показатель	Значение
Средний возраст, лет	60,8 (37–80)
Время наблюдения, мес (диапазон)	29 (6–71)
Распределение по полу, n (%): мужчины женщины	34 (72,3) 13 (27,7)
Соотношение мужчины/женщины	2,6:1
Хирургическое лечение первичной опухоли, n (%): радикальное хирургическое лечение паллиативная нефрэктомия	28 (59,6) 19 (40,4)
Безрецидивный период, мес ($n = 28$)	25,3 (0–187)
Степень дифференцировки по Фурману, n (%): всего G_1 G_2 G_3 G_4	45 (100) 1 (2,2) 29 (64,4) 12 (26,7) 3 (6,7)
Распределение по MSKCC, n (%): хороший прогноз промежуточный прогноз плохой прогноз	47 (100) 9 (19,1) 28 (59,6) 10 (21,3)
Распределение по статусу ECOG, n (%): 0 1 2	47 (100) 10 (21,3) 24 (51,1) 13 (27,6)

дилась системная терапия (таргетная терапия) в сочетании с нЦР, включая стереотаксическое лечение метастазов в головной мозг.

Лечение проводилось в период с 2009 по март 2015 г. в клинике СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». В исследование были включены пациенты, отвечающие следующим критериям:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) с верифицированным, гистологически подтвержденным диагнозом почечно-клеточного рака;
- 3) с метастатическим характером процесса, подтвержденным объективными методами исследования;
- 4) со статусом ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–2;
- 5) с наличием хотя бы 1 линии таргетной терапии на протяжении более 3 мес.

Клиническая характеристика больных указана в табл. 1. Из 47 пациентов 72,3 % составляли мужчины, 27,7 % – женщины, соотношение составило 2,6:1. У всех (100 %) пациентов в анамнезе констатировано хирургическое лечение по поводу первичной опухоли в виде нефрэктомии или резекции почки: 59,6 % проведено радикальное лечение, 40,4 % больным проведена паллиативная нефрэктомия. Медиана безрецидивного периода в группе пациентов, подвер-

Таблица 2. Характеристика пациентов с мПКР по степени распространения процесса

Показатель	Число больных
Количество метастатических органов (перед 1-й линией терапии):	
1	13
2	12
3	11
≥ 4	11
Максимальное количество метастазов в 1 органе:	
1	15
2	6
3	4
≥ 4	22
Локализация метастатических очагов перед 1-й линией терапии:	
легкие	29
регионарные лимфатические узлы	6
рецидив в ложе	10
контрлатеральная почка	9
отдаленные лимфатические узлы	10
печень	7
надпочечник	11
кости	18
головной мозг	6
другие локализации (щитовидная железа, яичник, кожа)	10

гшихся в различные сроки радикальному хирургическому лечению, составила 25,3 (0–187) мес. Средний срок наблюдения в исследовании составил 33,2 (27,4–39,0) мес. Из патогистологических характеристик первичной опухоли в исследовании изучалась степень дифференцировки по Фурману.

Кроме того, перед началом лечения мПКР проводилась оценка групп прогноза по шкале MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) и оценивался показатель общесоматического статуса по ECOG. В табл. 2 указана оценка метастатического процесса: количество органных метастазов, максимальное коли-

чество метастазов в 1 органе, локализация метастазов по органам поражения. Количество метастазов при первичном выявлении диссеминированного процесса в зависимости от локализации было следующим: легкие – 29, кости – 18, надпочечники – 11, рецидив в ложе удаленной почки – 10, печень – 10.

Мультиорганное поражение на этапе диагностики метастатического процесса выявлено у большинства пациентов: у 11 (23,4 %) метастазы поражали 3 органа, у 11 (23,4 %) – более 3. Таким образом, 46,8 % составили пациенты с распространением метастазов в более чем 2 органах.

Как видно из табл. 2, у 18 (40,0 %) пациентов количество метастазов превысило 5 в 1 органе, у 15 (33,3 %) выявлен единичный очаг в 1 органе.

Первичными контрольными точками были: 1) оценка общей выживаемости (ОВ); 2) оценка времени для оптимального применения нЦР у пациентов с мПКР; 3) оценка времени до прогрессирования в 1-й и 2-й линиях лечения.

Для определения и построения графиков выживаемости использовали метод Каплана – Майера, различия в выживаемости сравнивали с помощью *log-rank*-теста. При проведении однофакторного анализа использовали модель пропорциональных интенсивностей Кокса, для исследования факторов, влияющих на показатели выживаемости, – регрессионную модель пропорциональных интенсивностей Кокса. Статистически достоверными считались различия между сравниваемыми величинами при уровне значимости $p < 0,05$. Математическая обработка полученных результатов проведена с использованием программ Statistica и MedCalc 15.6.1.

Результаты

В лечении метастатического процесса приоритетным методом является системная терапия. В связи с этим в первую очередь был проведен анализ эффективности иммунотерапии и таргетной терапии. В 1-й

Таблица 3. Эффективность лечения пациентов с мПКР в 1-й и 2-й линиях системной терапии

Линия и препарат	n	ЧО (%)	СТ (%)	ПР (%)
1-я линия:	47			
иммунотерапия	15	1 (6,6)	8 (53,4)	6 (40,0)
сорафениб	15	4 (26,6)	10 (66,6)	1 (6,6)
сунитиниб	16	4 (25,0)	12 (75,0)	0
бевацизумаб	1	0	0	1
2-я линия:	27			
эверолимус	11	0	9 (81,8)	2 (18,2)
сорафениб	9	1 (11,1)	7 (77,8)	1 (11,1)
сунитиниб	5	0	3 (60,0)	2 (40,0)
иммунотерапия	1	0	0	1 (100)
акситиниб	1	0	0	0

Примечание. ЧО – частичный ответ; СТ – стабилизация; ПР – прогрессирование.

линии пациентам, подвергшимся нЦР, проведена иммунотерапия 15 (31,9 %) больным, таргетная терапия – 32 (68,1 %). В последующем только 27 (57,4 %) пациентов получили 2-ю линию системной терапии. В табл. 3 представлены режимы лечения 1-й и 2-й линии с оценкой терапевтического эффекта.

Как указано в табл. 3, основными препаратами 1-й линии лечения были интерферон α ($n = 15$), сунитиниб ($n = 16$) и сорафениб ($n = 15$). Лишь в 1 случае использовался в 1-й линии бевацизумаб. Эверолимус, блокатор mTOR-пути, являлся основным во 2-й линии: 11 (40,8 %) пациентов получили данный препарат. Также во 2-й линии были использованы сорафениб, сунитиниб и акситиниб.

Анализ эффективности проводимой терапии в 1-й линии выявил существенные преимущества у пациентов, которые получали лечение таргетными препаратами. Так, объективный ответ в виде частичного регресса наблюдался значительно чаще при использовании таргетных препаратов сорафениба и сунитиниба (26,6 и 25 % соответственно). Применение цитокинов в 1-й линии терапии не приводило к высокой частоте объективного ответа: только в 1 (6,6 %) случае был зафиксирован объективный ответ. Однако необходимо отметить, что при использовании интерферона α в 1-й линии более чем в половине случаев (53,3 %) отмечена стабилизация процесса, что при невысокой токсичности весьма существенно для больных, которые подвергаются паллиативному хирургическому лечению.

Как указано выше, лечение 2-й линии из 47 получили только 27 пациентов, но при этом практически у всех (96,3 %) проводилась таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы: сорафенибом ($n = 9$), сунитинибом ($n = 5$), акситинибом ($n = 1$) и ингибитором сигнального mTOR-пути эверолимусом ($n = 11$).

Наилучшим ответом на терапию эверолимусом можно считать стабилизацию процесса, зафиксированную у 9 из 11 пациентов. В 2 случаях выявлено прогрессирование заболевания. В целом основным эффектом терапии 2-й линии при использовании таргетных препаратов была стабилизация процесса. Лишь в 1 случае выявлен частичный регресс при использовании сорафениба. К сожалению, из-за малой выборки (максимальное число 11) проводить адекватное сравнение препаратов 2-й линии в отдельности не представляется возможным.

При анализе показателей времени до прогрессирования (ВДП) и ОВ были получены статистически значимые результаты в отношении медианы ВДП при сравнении лечения пациентов в 1-й линии ($p = 0,0174$) (рис. 1). Медиана ВДП в группе препаратов таргетной терапии была вдвое выше, чем таковая в группе иммунотерапии: 6 мес для иммунотерапии и 13 и 17 мес для сунитиниба и сорафениба соответственно.

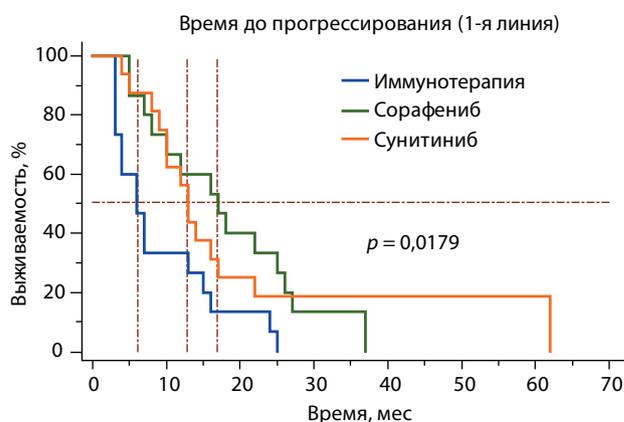


Рис. 1. ВДП у пациентов с мПКР в группе терапии 1-й линии. Общая медиана ВДП – 12 мес

Анализ ВДП для препаратов 2-й линии проведен без деления на группы. Медиана ВДП составила 10 мес.

Медиана ОВ для иммунотерапии, сорафениба и сунитиниба в группе больных, которые получили 2 линии лечения, составила 34,2; 36,5 и 39,2 мес соответственно ($p = 0,8$). Вероятнее всего, одинаковые показатели медианы ОВ были связаны с тем, что все пациенты, получавшие иммунотерапию, впоследствии были переведены на таргетную терапию. Таким образом, в системном лечении мПКР важное значение имеет использование таргетной терапии как в 1-й, так и во 2-й линиях. При этом нельзя исключать возможность получения высокого процента стабилизации опухолевого процесса за счет использования в 1-й линии иммунотерапии интерфероном α .

Среди пациентов, которым была проведена нЦР, были больные со следующим характером распространенности процесса:

- 1) единичный очаг в органе при множественных очагах в других органах (например, метастаз в печени и множественные метастазы в легких);
- 2) клиническое проявление метастаза в органе (например, единичный метастаз в костях);
- 3) рост единичного метастаза на фоне проводимого системного лечения при ответе на лечение других метастазов.

Наиболее часто нЦР выполнялась больным с единичным очагом в паренхиматозных органах и с метастазами в легких, а также пациентам с рецидивом в ложе и метастазами в легких или регионарных лимфатических узлах. Всем больным проведено хирургическое лечение с соблюдением правил абластики. Метастатический очаг удалялся полностью.

В табл. 4 представлены данные о характере и времени проведения паллиативного хирургического лечения относительно системной терапии. Анализ показал, что нЦР проведена 20 (42,5 %) пациентам до начала 1-й линии лечения в период от 3 до 64 мес, 27 больным (57,5 %) – в момент системного лечения:

Таблица 4. Характер и период проведения паллиативного хирургического лечения у больных мПКР

Показатель	n (%)
Общее число больных	47 (100)
Хирургический метод (в том числе радиочастотная абляция)	38 (80,9)
Радиохирургия («гамма-нож» в лечении метастазов головного мозга)	9 (9,1)
Выполнение нЦР:	
до системного лечения	20 (42,5)
во время проведения 1-й линии терапии	17 (36,2)
во время проведения 2-й линии терапии	10 (21,3)

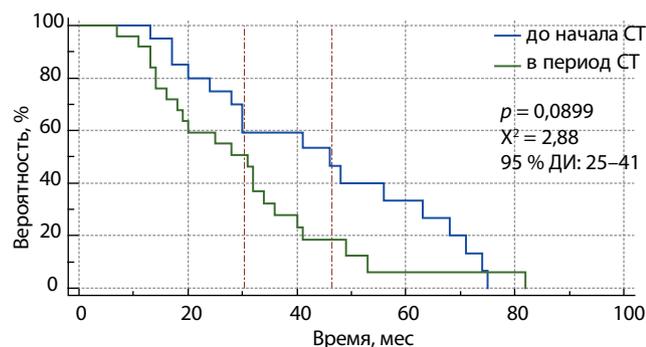


Рис. 2. ОВ пациентов с мПКР в группе проведения нЦР до начала системного лечения (отношение рисков (ОР) 1,67; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,8–3,1) и в процессе лечения (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,3–1,1). СТ – системная терапия

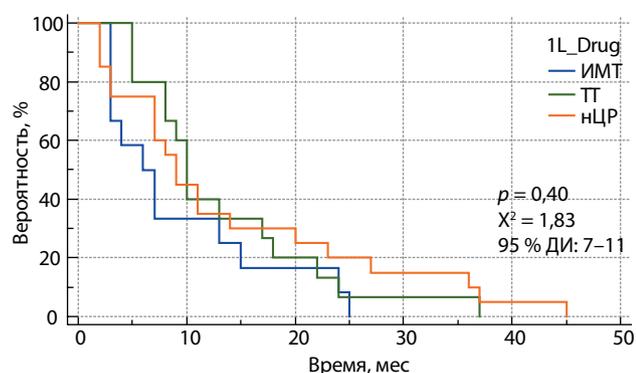


Рис. 3. ВДП пациентов с мПКР в группе проведения нЦР (n = 20) в качестве самостоятельной линии лечения (ОР 1,5; 95 % ДИ 0,7–3,4) в сравнении с таковой в группе таргетной терапии (n = 15) и иммунотерапии (n = 12)

17 – во время 1-й линии лечения, 10 – во время 2-й линии системной терапии.

Большинству (80,9 %) пациентов проведено открытое хирургическое удаление метастазов. В 9 (9,1 %) случаях циторедуктивное лечение выполнено другими методиками: стереотаксическая терапия, высокочастотная абляция.

Проведен сравнительный анализ показателей выживаемости между группами больных мПКР, подверг-

шихся нЦР до начала системной терапии и во время проведения системной терапии. Как показано на рис. 2, медиана ОВ была выше в группе пациентов, которым проводилась нЦР до начала специфической терапии: 46 мес против 31 мес ($p = 0,09$).

Приведенные данные дали повод для исследования возможности применения нЦР в качестве отдельной линии лечения. Проведен сравнительный анализ между 2 группами пациентов с мПКР: 1-я группа ($n = 20$), в которой пациентам выполнена нЦР, и 2-я группа ($n = 27$), в которой больные получали системную терапию (12 – иммунотерапию, 8 – сорафениб, 7 – сунитиниб). Медианы ВДП были сопоставимы: 9 мес против 6 мес (рис. 3).

Выводы

Применение препаратов таргетной терапии в группе комплексного лечения обосновано, что подтверждают высокие показатели ВДП в 1-й и 2-й линиях лечения. В нашем исследовании мы получили высокую медиану ВДП при терапии 1-й линии препаратом сорафениб в сравнении с сунитинибом – 17 мес против 13 мес. ВДП при терапии 2-й линии составила 10 мес. Эффективность применения препаратов таргетной терапии значимо выше эффективности иммунотерапии – более чем в 2 раза (17 и 13 мес против 6 мес).

Проведенное исследование свидетельствует об эффективности применения комплексного подхода в лечении мПКР. Циторедуктивная операция может использоваться как отдельный метод лечения у определенной группы пациентов. Применение иммунотерапии в группе комплексного лечения мПКР может быть методом выбора в рутинной практике врача, так как способна демонстрировать в 1-й линии терапии высокую частоту стабилизаций опухолевого процесса. Однако увеличение показателей выживаемости в исследуемой группе больных возможно только с использованием таргетных препаратов как в 1-й, так и во 2-й линиях.

Таким образом, несмотря на метастатический характер ПКР, алгоритм лечения этих больных должен включать в первую очередь оценку возможности использования паллиативного циторедуктивного хирургического лечения, так как это позволит получить медиану ВДП до 9 мес. Однако показатели выживаемости более 30 мес возможно получить только в комбинации с системным лечением.

Требуются более широкие проспективные исследования для определения эффективности применения комплексного лечения в эру таргетной терапии. Кроме того, требуется отбор пациентов, у которых нЦР может быть использована как отдельный метод лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Применение таргетных препаратов в лечении метастатического рака почки: последовательное назначение или комбинация. Онкоурология 2010;(4):16–23. [Alekseyev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Application of Target Drugs in Treatment of Metastatic Kidney Cancer: Sequential Assignment or a Combination. Oncourology (Onkourologiya) 2010;(4):16–23. (In Russ.)].
2. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Urology Association Guidelines. Update 2015. P. 30.
3. Alt A.L., Boorjian S.A., Lohse C.M. et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. Cancer 2011;117(13):2873–8.
4. Kwak C., Park Y.H., Jeong C.W. et al. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: Comparison with conservative treatment. Urol Int 2007;79(2):145–51.
5. Lee S.E., Kwak C., Byun S.S. et al. Metastasectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell Carcinoma. Urol Int 2006;76(3):256–63.
6. Petralia G., Roscigno M., Zigeuner R. et al. Complete metastasectomy is an independent predictor of cancerspecific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol Suppl 2010;9:162.
7. Staehler M., Kruse J., Haseke N. et al. Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cancer. Eur Urol Suppl 2009;8:181.
8. Eggener S.E., Yossepowitch O., Kundu S. et al. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. J Urol 2008;180:873–8.
9. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Полоцкий Б.Е. и др. Хирургическое лечение метастазов рака почки в легких. Российский онкологический журнал 2003;4:15–9. [Davydov M.I., Matveyev V.B., Polotskiy B.E., et al. Surgical Treatment of Kidney Cancer Metastases in the Lungs. Russian Journal of Oncology (Rossiyskiy Onkologicheskij Zhurnal) 2003;4:15–9. (In Russ.)].
10. Kavolius J.P., Mastorakos D.P., Pavlovich C. et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1998;16:2261–6.
11. Fuchs B., Trousdale R.T., Rock M.G. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. Clin Orthop Relat Res 2005;(431):187–92.
12. Кострицкий С.В., Широкопад В.И., Семенов Д.В. и др. Хирургическое лечение метастазов рака почки в длинные трубчатые кости. Онкоурология 2013;(2):18–20. [Kostritskiy S.V., Shirokorad V.I., Semyonov D.V. et al. Surgical Treatment of Kidney Cancer Metastases in Long Bones. Oncourology (Onkourologiya) 2013;(2):18–20. (In Russ.)].

Роль мутационного статуса гена *FGFR3* в предсказании прогрессирования рака мочевого пузыря без мышечной инвазии

А.И. Ролевич¹, М.П. Смал², С.А. Красный¹, Р.И. Гончарова²

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040, Минский район, пос. Лесной;

² Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси; Республика Беларусь, 220072, Минск, ул. Академическая, 27

Контакты: Александр Игоревич Ролевич alexander.rolevich@gmail.com

Проведено проспективное исследование по оценке прогностического значения мутационного статуса гена *FGFR3* у пациентов с раком мочевого пузыря без мышечной инвазии. В исследование включено 265 пациентов, у 168 (63,4 %) обнаружены мутации гена *FGFR3*. Установлено, что частота мутаций гена *FGFR3* была статистически значимо выше в высокодифференцированных опухолях ($p = 0,00004$). При медиане наблюдения 34 мес не выявлено статистически значимого показателя относительного риска прогрессирования рака мочевого пузыря без мышечной инвазии при наличии мутации гена *FGFR3* по сравнению с ее отсутствием (0,50; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,17–1,49; $p = 0,21$). При анализе прогностического значения мутационной изменчивости гена *FGFR3* в различных подгруппах было обнаружено, что у пациентов с опухолями T1 high grade ($n = 41$) мутации гена *FGFR3* были связаны со статистически значимо лучшим прогнозом: 3-летняя выживаемость до прогрессирования при наличии мутации ($n = 17$) составила 100 % по сравнению с 71,2 % (95 % ДИ 42,8–99,6 %) при отсутствии мутации ($n = 24$). При остальных категориях опухолей (Ta, T1 low grade) статистически значимых различий в выживаемости до прогрессирования в зависимости от мутационного статуса *FGFR3* не выявлено.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря без мышечной инвазии, прогноз, выживаемость до прогрессирования, раковоспецифическая выживаемость, ген *FGFR3*, мутации гена, факторы прогноза, мутационный статус

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-62-70

Role of the *FGFR3* gene mutation status in predicting progression of non-muscle-invasive bladder cancer

A.I. Rolevich¹, M.P. Smal², S.A. Krasnyi¹, R.I. Goncharova²

¹ N.N. Aleksandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology; Lesnoy Settlement, Minsk District, 223040, Belarus;

² Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus; 27, Akademicheskaya St., Minsk 220072, Belarus

A prospective study was conducted to assess the prognostic value of *FGFR3* gene mutation status in patients with non-muscle invasive bladder cancer. A total of 265 patients were included in the study. *FGFR3* gene mutations were found in 168 (63.4 %) cases. *FGFR3* mutation rate was significantly higher in low-grade tumors ($p = 0.00004$). With a median follow-up of 34 months hazard ratio of progression in *FGFR3* mutant cases compared to *FGFR3* wild type was 0.50 (95 % CI 0.17–1.49; $p = 0.21$). In the subgroup analysis, it was found that *FGFR3* mutations in patients with T1 high grade tumors ($n = 41$) were associated with a significantly better prognosis: 3-year progression-free survival (PFS) in *FGFR3* mutant cases ($n = 17$) was 100 % compared to 71.2 % (95 % CI 42.8–99.6 %) in the absence of mutations ($n = 24$). For other subgroups (Ta, T1 low grade) no statistically significant difference in PFS by *FGFR3* mutation status was noted.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer, clinical prognosis, progression-free survival, overall survival, cancer-specific survival, *FGFR3* gene, gene mutations, predictors, mutation status

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является 3-м по частоте встречаемости онкоурологическим злокачественным новообразованием после рака предстательной железы и почки [1]. Заболеваемость РМП в большинстве стран СНГ стабильно растет, что связывают с распространенностью факторов риска, к которым отно-

сятся курение и профессиональные вредности [2]. Более 50 % всех впервые выявленных опухолей относятся к РМП без мышечной инвазии (РМПБМИ), при котором, несмотря на относительно благоприятный прогноз в отношении жизни, около 50 % опухолей рецидивирует и до 10 % прогрессирует в мышечно-инвазивный РМП. Последнее событие считается

наиболее значимым показателем неудачного лечения, поскольку смертность от РМП главным образом связана с прогрессирующим и, по данным ряда исследователей, может превышать смертность при первичном мышечно-инвазивном РМП [3].

Для профилактики прогрессирующего и связанной с ним смертности было предложено выполнение ранней цистэктомии при РМПБМИ с высоким риском прогрессирующего. Однако существующие методы прогнозирования прогрессирующего, основанные на клинических и морфологических параметрах, не позволяют точно предсказать это событие, что может приводить к избыточному лечению до 50 % пациентов группы крайне высокого риска, у которых прогрессирование после радикального лечения не наблюдается [4, 5].

В настоящее время становится очевидным, что совершенствование методов прогнозирования РМП возможно за счет использования дополнительных биомаркеров, указывающих на злокачественный потенциал опухоли. Мутации гена *FGFR3* с высокой частотой встречаются при РМПБМИ и, по мнению ряда исследователей, являются маркером благоприятного пути канцерогенеза [6, 7]. Тем не менее прогностическое значение мутационного статуса гена *FGFR3* было продемонстрировано не во всех клинических исследованиях и остается спорным [8, 9].

Цель исследования – оценка прогностической роли мутационного статуса гена *FGFR3* в опухолевой ткани в отношении выживаемости до прогрессирующего при РМПБМИ.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование по оценке прогностической значимости мутационного статуса гена *FGFR3*. Критериями включения в исследование послужили наличие первичного или рецидивного гистологически верифицированного переходного-клеточного РМП, отсутствие мышечной инвазии (в том числе и в анамнезе для рецидивных опухолей), макроскопически полная (радикальная) трансуретральная резекция (ТУР) опухоли, длительность наблюдения не менее 12 мес.

Для генетического исследования выделяли ДНК из свежего опухолевого материала и срезов парафиновых блоков посредством ферментативной обработки образцов протеиназой К с последующей фенол-хлороформной экстракцией. Для идентификации мутаций гена *FGFR3* проводили амплификацию фрагментов, покрывающих сайты наиболее часто встречающихся мутаций в 7, 10 и 15-м экзонах, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Праймеры и условия ПЦР подобраны в соответствии с рекомендациями J.M. van Oers и соавт. [10]. Очистку ПЦР-продуктов осуществляли с помощью щелочной

фосфатазы и экзонуклеазы I (Thermo Scientific). SNaPshot-реакцию проводили с использованием подобранных для каждого SNP внутренних праймеров, описанных в работе [10], и набора ABI Prism SNaPshot multiplex kit (Applied Biosystems), после чего осуществляли дополнительную обработку продуктов щелочной фосфатазой. Анализ продуктов SNaPshot-реакции проводили на генетическом анализаторе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems). После окончания разделения образцов полученные данные анализировали с помощью программы GeneMapper v 4.1.

Пациенты с местным прогрессирующим РМП в течение первых 6 мес после начала лечения исключались из анализа.

Всего в исследование включено 265 пациентов: 208 (78 %) мужчин и 57 (22 %) женщин в возрасте от 31 до 93 лет (медиана 67 лет) (табл. 1). Первичные опухоли наблюдались у 191 (72 %) пациента, у 74 (28 %) – рецидивные. Одиночные опухоли были у 91 (34 %) пациента, от 2 до 7 – у 129 (49 %) и 8 и более – у 34 (13 %). Диаметр опухоли в наибольшем измерении колебался от 0,3 до 8,5 см, медиана – 2,0 см. У 85 (32 %) пациентов после патоморфологического исследования установлена стадия Ta, у 177 (67 %) – T1 и у 3 (1 %) – Tis. В зависимости от гистопатологической градации по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1973 и 2004 г. распределение пациентов было следующим: G₁ – у 132 (50 %) пациентов, G₂ – у 109 (41 %) и G₃ – у 18 (7 %). В соответствии с классификацией ВОЗ 2004 г. папиллярная уротелиальная опухоль с низким злокачественным потенциалом (ПУОНЗП) выявлена у 8 (3 %) пациентов, low grade – у 209 (79 %) и high grade – у 42 (16 %). У 26 (10 %) пациентов выполнена повторная ТУР, 59 (22 %) проведена адьювантная внутривезикулярная иммунотерапия вакциной БЦЖ.

Для оценки прогностического значения мутационного статуса гена *FGFR3* в отношении выживаемости до прогрессирующего за всеми пациентами в исследовании проводилось наблюдение, включавшее цистоскопию и/или УЗИ мочевого пузыря 1 раз в 3 мес на первом году наблюдения, 1 раз в 6 мес в течение последующих 2 лет и затем 1 раз в год. За местный рецидив принимали появление морфологически верифицированной переходного-клеточной опухоли стадии Ta, T1 или Tis, локализуемой в мочевом пузыре. Прогрессирование опухолевого процесса устанавливали в случае развития мышечно-инвазивной опухоли в мочевом пузыре и/или регионарных либо отдаленных метастазов РМП.

Оценена частота мутации гена *FGFR3* в зависимости от различных клинических факторов, статистическая значимость различий оценена с помощью χ^2 -теста. Выживаемость до прогрессирующего и ее 95 % доверительный интервал (ДИ) вычисляли

Таблица 1. Характеристика пациентов и частота мутаций гена *FGFR3* в зависимости от различных клинических факторов

Характеристика	Всего, n (%)	Мутация <i>FGFR3</i> , n (%)	Дикий тип <i>FGFR3</i> , n (%)	p
Пол: женский мужской	208 (78,5) 57 (21,5)	35 (61,4) 133 (63,9)	22 (38,6) 75 (36,1)	0,72
Возраст: < 60 61–70 ≥ 70	66 (24,9) 82 (30,9) 117 (44,2)	38 (57,6) 48 (58,5) 82 (70,1)	28 (42,4) 34 (41,5) 35 (29,9)	0,13
Характер опухоли: первичная рецидивная	191 (72,1) 74 (27,9)	117 (61,3) 51 (68,9)	74 (38,7) 23 (31,1)	0,56
Количество опухолей: 1 2–7 ≥ 8 нет данных	91 (34,3) 129 (48,7) 34 (12,8) 11 (4,2)	52 (57,1) 83 (64,3) 26 (76,5) 7 (63,6)	39 (42,9) 46 (35,7) 8 (23,5) 4 (36,4)	0,13
Размер опухоли в наибольшем измерении: < 3 см ≥ 3 см	171 (64,5) 94 (35,5)	105 (61,4) 63 (67,0)	66 (38,6) 31 (33,0)	0,94
Стадия опухоли: Tis Ta T1	3 (1,1) 85 (32,1) 177 (66,8)	1 (33,3) 61 (71,8) 106 (59,9)	2 (66,7) 24 (28,2) 71 (40,1)	0,097
Степень дифференцировки (ВОЗ, 1973): G ₁ G ₂ G ₃ нет данных/CIS	132 (49,8) 109 (41,1) 18 (6,8) 6 (2,3)	99 (75,0) 61 (56,0) 5 (27,8) 3 (50,0)	33 (25,0) 48 (44,0) 13 (72) 3 (50)	0,00004
Степень дифференцировки (ВОЗ, 2004): ПУОНЗП low grade high grade нет данных/CIS	8 (3,0) 209 (78,9) 42 (15,8) 6 (2,3)	3 (37,5) 144 (68,9) 18 (42,9) 3 (50,0)	5 (63) 65 (31) 24 (57) 3 (50,0)	0,002
Категория риска: Ta low grade/ПУОНЗП T1 low grade T1 high grade нет данных/CIS	64 (24,2) 137 (51,7) 40 (15,1) 6 (2,3)	59 (72,0) 89 (65,0) 17 (43,5) 3 (50,0)	23 (28,0) 48 (35) 23 (57,5) 3 (50,0)	0,006
Статус курильщика: не курит курил ранее курит нет данных	82 (30,9) 82 (30,9) 89 (33,6) 12 (4,5)	48 (58,5) 51 (62,2) 63 (70,8) 6 (50,0)	34 (41,5) 31 (37,8) 26 (29,2) 6 (50,0)	0,099

по методу Каплана–Майера. Показатели выживаемости сравнивали в зависимости от мутационного статуса гена *FGFR3* как в общей группе пациентов, так и в подгруппах в зависимости от основных клинико-морфологических факторов. Статистическая значимость различий в 2 группах определялась с помощью *log-rank*-теста, в 3 и более группах – χ^2 -теста.

Результаты

Среди 265 пациентов активирующие мутации гена *FGFR3* выявлены у 168, что составило 63,4 %. У 156

пациентов обнаружены одиночные и у 12 – двойные мутации указанного гена. Восемь различных мутаций, а именно S249C, R248C, Y375C, G372C, A393E, S373C, K652M и G382R, были определены в горячих точках 7, 10 и 15-го экзонов.

Среди 12 случаев с двойными мутациями в 6 наблюдениях были обнаружены мутации S249C/R248C, в остальных случаях выявлены следующие сочетания: A393E/R248C, S249C/Y375C, K652M/A393E, R248C/Y375C, Y375C/S373C и S249C/G372C. Мутация S249C наблюдалась в 114 случаях и составила 63,3 % всех выявленных мутаций гена *FGFR3*. Второй

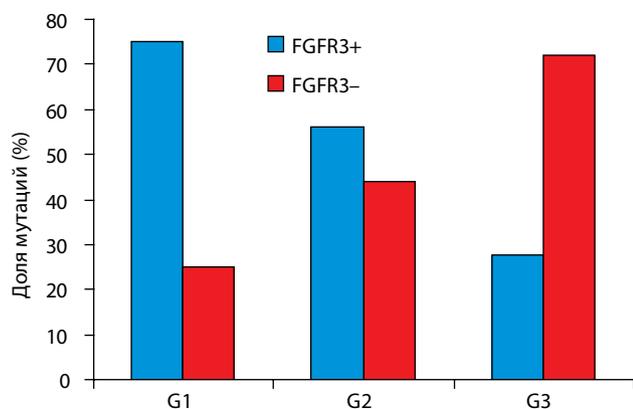


Рис. 1. Частота встречаемости дикого (FGFR3-) и мутированного (FGFR3+) типа FGFR3 в зависимости от степени дифференцировки опухоли

по частоте встречаемости (16,1 %) оказалась мутация Y375C, установленная в 29 случаях.

При статистическом анализе данных не было выявлено значимой корреляции между присутствием мутации гена *FGFR3* и такими характеристиками, как пол пациента, возраст, статус курильщика, характер роста опухоли, а также ее размер (см. табл. 1). Установлено, что частота мутаций гена *FGFR3* статистически значимо выше в высокодифференцированных опухолях ($p = 0,00004$). Так, в подгруппе опухолей G₁ мутации указанного гена были выявлены с частотой 75,0 % (в 99 из 132 случаев), в то время как в подгруппах G₂ и G₃ этот показатель составил 56,0 % (61/109) и 27,8 % (5/18) соответственно (рис. 1).

Длительность наблюдения колебалась от 12 до 54 мес, медиана наблюдения составила 34 мес. В течение это-

го периода выявлено 90 рецидивов, 13 случаев прогрессирования, 31 пациент умер, в том числе 8 – от РМП. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 67,1 % (95 % ДИ 61,1–73,1), выживаемость до прогрессирования – 93,9 % (95 % ДИ 90,6–97,2), общая выживаемость – 87,1 % (95 % ДИ 82,4–91,9), скорректированная выживаемость – 96,8 % (95 % ДИ 94,4–99,3).

При анализе выживаемости до прогрессирования в зависимости от мутационного статуса гена *FGFR3* в общей группе пациентов не выявлено статистически значимых различий. Так, 3-летняя выживаемость до прогрессирования при отсутствии мутации *FGFR3* составила 92,0 % (95 % ДИ 86,2–97,8), тогда как при наличии мутации – 95,0 % (95 % ДИ 90,9–99,1). Наличие мутации гена *FGFR3* в опухолевом материале несколько снижало риск прогрессирования РМПБМИ, однако это снижение не достигло уровня статистической значимости: отношение рисков (ОР) составило 0,50 (95 % ДИ 0,17–1,49; $p = 0,21$).

Проведен анализ прогностического значения мутационной изменчивости гена *FGFR3* в отношении прогрессирования РМПБМИ в различных подгруппах пациентов в зависимости от значений стандартных факторов прогноза (табл. 2).

При анализе прогностического значения мутационной изменчивости гена *FGFR3* в отношении прогрессирования РМПБМИ обнаружено, что в подгруппе опухолей с высокой степенью гистологической злокачественности (high grade, $n = 42$) мутации гена *FGFR3* были связаны со статистически значимо лучшим прогнозом: 3-летняя выживаемость до прогрессирования

Таблица 2. Анализ прогностического значения мутационного статуса гена *FGFR3* в отношении выживаемости до прогрессирования в различных подгруппах пациентов

Показатель	Подгруппа	Количество прогрессирований/Число пациентов	3-летняя выживаемость до прогрессирования	<i>p</i>
Пол				
женский	FGFR3–	2/22	90,5 ± 6,4	0,11
	FGFR3+	0/35	100,0	
мужской	FGFR3–	5/75	93,0 ± 3,0	0,49
	FGFR3+	6/133	93,7 ± 2,6	
Возраст, лет				
< 60	FGFR3–	2/28	91,6 ± 5,8	0,12
	FGFR3+	0/38	100,0	
60–69	FGFR3–	2/34	93,8 ± 4,2	0,47
	FGFR3+	1/48	96,3 ± 3,6	
> 70	FGFR3–	3/35	91,4 ± 4,7	0,53
	FGFR3+	5/82	92,3 ± 3,4	
Характер опухоли				
первичная	FGFR3–	3/74	95,1 ± 2,8	0,36
	FGFR3+	2/117	97,6 ± 1,7	
рецидивная	FGFR3–	4/23	82,1 ± 8,1	0,19
	FGFR3+	4/51	89,7 ± 5,0	

Показатель	Подгруппа	Количество прогрессируваний/Число пациентов	3-летняя выживаемость до прогрессирования	p
Количество опухолей				
единичная	FGFR3– FGFR3+	1/39 1/52	97,4 ± 2,5 97,0 ± 3,0	0,87
множественные	FGFR3– FGFR3+	6/58 5/116	88,4 ± 4,5 94,2 ± 2,6	0,14
Размер опухоли в наибольшем изменении, см				
< 3	FGFR3– FGFR3+	6/66 6/105	90,1 ± 3,9 92,2 ± 3,2	0,44
> 3	FGFR3– FGFR3+	1/31 0/63	96,0 ± 3,9 100,0	0,16
Категория T				
Ta	FGFR3– FGFR3+	1/24 1/61	95,8 ± 4,1 96 ± 3,9	0,57
T1	FGFR3– FGFR3+	6/71 5/106	90,6 ± 3,7 94,3 ± 2,5	0,31
Категория G				
G ₁	FGFR3– FGFR3+	1/33 4/99	97,0 ± 3,0 94,1 ± 2,9	0,72
G ₂	FGFR3– FGFR3+	2/48 2/61	94,9 ± 3,6 96,5 ± 2,4	0,88
G ₃	FGFR3– FGFR3+	3/13 0/5	71,2 ± 14,5 100,0	0,25
Прогностическая группа				
TaG _{1–2}	FGFR3– FGFR3+	0/23 1/59	100,0 95,7 ± 4,3	0,45
T1G _{1–2}	FGFR3– FGFR3+	3/58 5/101	94,3 ± 3,3 94,1 ± 2,6	0,97
T1G ₃	FGFR3– FGFR3+	3/13 0/5	71,2 ± 14,5 100,0	0,25
Степень дифференцировки (ВОЗ, 2004 г.)				
ПУОНЗП/low grade	FGFR3– FGFR3+	2/70 6/147	97,1 ± 2,0 94,2 ± 2,4	0,58
high grade	FGFR3– FGFR3+	4/24 0/18	76,3 ± 10,9 100,0	0,043
Прогностическая группа				
Ta	FGFR3– FGFR3+	0/23 1/59	100,0 95,7 ± 4,3	0,45
T1 low grade	FGFR3– FGFR3+	2/48 5/89	95,8 ± 2,9 93,1 ± 3,0	0,69
T1 high grade	FGFR3– FGFR3+	4/23 0/17	75,9 ± 11,0 100,0	0,048
Риск рецидива по EORTC				
низкий/промежуточный риск	FGFR3– FGFR3+	0/32 2/65	100,0 95,6 ± 3,1	0,29
высокий риск	FGFR3– FGFR3+	6/55 3/76	87,6 ± 4,8 94,3 ± 3,3	0,12
крайне высокий риск	FGFR3– FGFR3+	0/7 1/23	100,0 95,5 ± 4,4	0,60
Риск прогрессирования по EORTC				
низкий/промежуточный риск	FGFR3– FGFR3+	0/32 2/78	100,0 94,9 ± 3,5	0,30
высокий риск	FGFR3– FGFR3+	4/57 4/83	92,2 ± 3,8 94,5 ± 2,7	0,56

Показатель	Подгруппа	Количество прогрессирований/Число пациентов	3-летняя выживаемость до прогрессирования	p
крайне высокий риск	FGFR3–	2/5	40 ± 29,7 100,0	0,24
	FGFR3+	0/3		
Адювантная терапия				
нет БЦЖ	FGFR3–	4/68	93,4 ± 3,3 94,6 ± 2,4	0,50
	FGFR3+	5/138		
БЦЖ	FGFR3–	3/29	89,1 ± 6,0 96,7 ± 3,3	0,28
	FGFR3+	1/30		
Статус курильщика				
не курят	FGFR3–	2/34	92,4 ± 5,2 100,0	0,099
	FGFR3+	0/48		
курили ранее	FGFR3–	5/31	82,3 ± 7,4 89,4 ± 5,3	0,21
	FGFR3+	4/51		
не курят или курили ранее	FGFR3–	7/65	87,6 ± 4,5 94,8 ± 2,6	0,094
	FGFR3+	4/99		
курят сейчас	FGFR3–	0/26	100,0 95,4 ± 3,2	0,31
	FGFR3+	2/63		

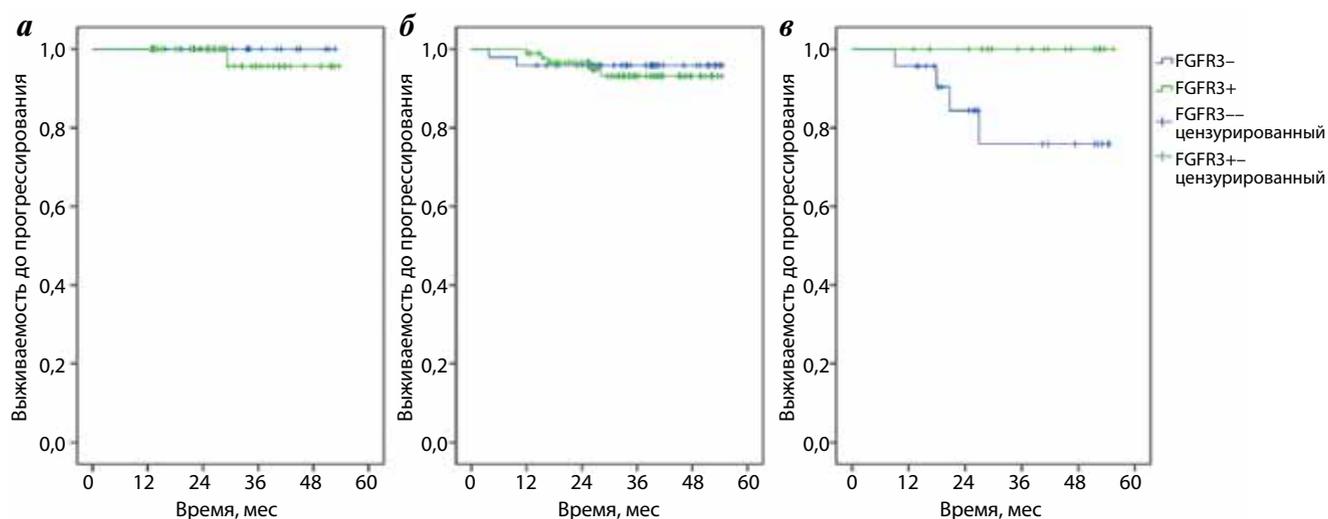


Рис. 2. Выживаемость до прогрессирования в зависимости от мутационного статуса *FGFR3* в подгруппах с опухолями *Ta* (а), *T1 low grade* (б) и *T1 high grade* (в)

при наличии мутации ($n = 18$) составила 100 % по сравнению с 76,3 % (95 % ДИ 54,9–97,7) при отсутствии мутации ($n = 24$) (рис. 2). Поскольку все эти пациенты относились к категории *T1 high grade*, такие же различия наблюдались и в данной подгруппе (см. рис. 2). При остальных категориях опухолей статистически значимых различий в выживаемости до прогрессирования в зависимости от мутационного статуса *FGFR3* не выявлено.

Обсуждение

Хорошо известна генетическая обусловленность практически всех злокачественных заболеваний, причем количество известных генов, вовлеченных в про-

цессы канцерогенеза, быстро увеличивается. Наиболее значительным событием в генетике РМП в последние годы стало обнаружение несколькими группами исследователей высокой частоты мутаций гена *FGFR3* [11, 12].

Затем 2 независимыми группами исследователей было обосновано существование 2 альтернативных генетических путей в патогенезе уротелиальной карциномы [6, 7]. Было отмечено, что мутации генов *FGFR3* и *p53* практически взаимно исключают друг друга, так как только для 5,7 % опухолей было характерно одновременное наличие мутаций обоих генов [7]. На этом основании была выдвинута гипотеза о том, что для первого пути характерны, в первую оче-

редь, мутации гена *FGFR3* в опухолях pTa/1G_{1/2}, низкая частота рецидивов, низкий риск прогрессирования и благоприятный клинический прогноз. Для 2-го пути характерны высокая частота мутаций гена *p53* в опухолях pTa/1G_{2/3} (включая CIS), высокая частота рецидивов, развитие инвазии и метастазирования.

Открытие 2 различных молекулярно-генетических путей неопластической трансформации уротелиальной карциномы создало новые возможности для разработки усовершенствованных методов прогнозирования клинического течения и лечения РМП. Так, были опубликованы результаты исследований, в ходе которых оценивалось прогностическое значение мутации *FGFR3* в отношении развития рецидивов и прогрессирования.

В 2001 г. в небольшой работе с участием 57 пациентов В. W. van Rhijn и соавт. обнаружили, что у пациентов с РМПБМИ и мутацией *FGFR3* наблюдалось значительно меньше рецидивов, чем у пациентов без данной мутации [13]. Так, частота рецидивов в год была 0,24 при опухолях с мутацией по сравнению с 1,12 при РМПБМИ с диким типом гена *FGFR3*. Кроме того, мутационный статус *FGFR3* оказался более сильным фактором прогноза рецидива по сравнению со стадией и степенью дифференцировки.

Два года спустя В. W. van Rhijn и соавт. опубликовали работу, в которой оценили прогностическое значение комбинации из 4 молекулярных маркеров — мутации гена *FGFR3* и гиперэкспрессии *MIB-1*, *p53* и *P27kip1*, определяемых иммуногистохимически [14]. Было обнаружено, что при высокодифференцированных опухолях мутации *FGFR3* встречаются в 88 % случаев по сравнению с 16 % при низкодифференцированном раке. Напротив, гиперэкспрессия *MIB-1*, *p53*, и *P27kip1* наблюдались в 5, 2 и 3 % высокодифференцированных и 85, 60 и 56 % низкодифференцированных опухолей соответственно. В мультивариантном анализе комбинация *FGFR3* и *MIB-1*, которую авторы назвали молекулярной степенью злокачественности, оказалась значимым независимым прогностическим фактором в отношении риска развития рецидивов, прогрессирования и смерти от РМП. При этом благоприятный прогноз отмечался при наличии мутации *FGFR3* и нормальной экспрессии *MIB-1*, неблагоприятный прогноз — при отсутствии мутации *FGFR3* и гиперэкспрессии *MIB-1* и промежуточный — в остальных случаях. Преимуществом определения молекулярной степени злокачественности являлась хорошая межисследовательская воспроизводимость (85–100 %) по сравнению с патоморфологическим определением дифференцировки (47–61 %).

S. Hernandez и соавт. оценили прогностическое значение мутаций *FGFR3* и *p53* в проспективном исследовании в когорте из 119 пациентов с категорией РМПБМИ T1G₃ [8]. Мутации гена *FGFR3* обнаружены

в 16,8 % случаев, мутации *p53* — в 65,5 %. В отличие от предыдущих работ исследователи не обнаружили связи между изучаемыми мутациями, более того эти молекулярно-генетические изменения не были связаны с определенными клинико-патологическими характеристиками опухоли и не играли роли в предсказании рецидива или смерти от РМП.

В другом, более крупном проспективном исследовании S. Hernandez и соавт. определили мутационный статус гена *FGFR3* в опухолевой ткани 772 пациентов, страдающих РМПБМИ, и оценили его прогностическое значение в отношении рецидивирования и прогрессирования при медиане наблюдения 62,6 мес [15]. Как и в предыдущей работе, мутации чаще встречались при ПУОНЗП (77 %), TaG₁ (61 %) и TaG₂ (58 %), чем при опухолях TaG₃ (34 %) и T1G₃ (17 %). При мультивариантном анализе отмечено, что наличие мутации было связано с повышенным риском рецидива, но не прогрессирования. При стратификации в зависимости от категорий T и G в категории TaG₁ отмечалось более чем двукратное увеличение риска рецидива при наличии мутации (ОР 2,12; 95 % ДИ 1,28–3,53; *p* = 0,004).

В проспективном исследовании с участием 221 пациента, результаты которого были опубликованы в 2008 г., M. Burger и соавт. оценили прогностическое значение дифференцировки опухоли по морфологическим классификациям ВОЗ 1973 и 2004 гг., а также таких молекулярных маркеров, как *FGFR3*, *CK20* и *Ki-67* [9]. При медиане наблюдения 35 мес ни один из изучаемых параметров не коррелировал с вероятностью рецидива опухоли. В то же время *CK20*, *Ki-67*, мутация *FGFR3*, комбинация статусов *FGFR3* и *Ki-67*, как и гистологические параметры, статистически значимо коррелировали с риском прогрессирования опухоли. Тем не менее в мультивариантном анализе только гистологическая дифференцировка опухоли по морфологическим классификациям ВОЗ 1973 и 2004 гг. оставалась статистически значимым предиктором прогрессирования. Мутационный статус *FGFR3* проявлял свои прогностические характеристики только в подгруппе пациентов с низкодифференцированными опухолями (*p* = 0,009).

В 2010 г. в работе, являющейся продолжением предыдущего ретроспективного исследования [14], с большей продолжительностью наблюдения В. W. van Rhijn и соавт. провели валидацию прогностической классификации EORTC, а также ранее разработанного молекулярного grade, основанного на мутационном статусе *FGFR3* и экспрессии *MIB-1* [16]. При медиане наблюдения 8,6 года категория риска EORTC оказалась значимым предиктором рецидива и прогрессирования в мультивариантном анализе, в то время как молекулярная степень злокачественности оказалась значимой в отношении прогрессирования и раково-специфической выживаемости. Добавление молеку-

Таблица 3. Результаты исследований, посвященных анализу прогностического значения мутации гена *FGFR3*

Автор, ссылка	Тип исследования/Число пациентов/Медиана наблюдения	Маркер	Результаты оценки прогностического значения биомаркеров
van Rhijn B.W. et al., 2001 [13]	Проспективное/57/12 мес	FGFR3	Мутация связана со снижением риска рецидивов
van Rhijn B.W. et al., 2003 [14]	Ретроспективное/286/5,5 года	FGFR3/ MIB-1	Независимый прогностический фактор в отношении рецидивов, прогрессирования и смерти
Hernandez S. et al., 2005 [8]	Проспективное/119 (T1G ₃)/54 мес	FGFR3, Trp53	Нет прогностической роли в отношении рецидивов и смерти от рака
Hernandez S. et al., 2006 [15]	Проспективное/772/62,6 мес	FGFR3	Мутация связана с повышенным риском рецидива, но не прогрессирования
Burger M. et al., 2008 [9]	Проспективное/221/35 мес	FGFR3, FGFR3/ Ki-67	Нет прогностической роли в общей группе пациентов. Мутация <i>FGFR3</i> связана с низким риском прогрессирования в подгруппе пациентов с низкодифференцированными опухолями
van Rhijn B.W. et al., 2010 [16]	Ретроспективное/230/8,6 года	FGFR3/ MIB-1	Независимый прогностический фактор в отношении прогрессирования и раково-специфической выживаемости
Ploussard G. et al., 2011 [17]	Ретроспективное/58/28 мес	Аллельная потеря 9p22/ FGFR3	Мутация <i>FGFR3</i> связана с уменьшением риска рецидива и прогрессирования только при аллельной потере 9p22, при аллельной стабильности не имеет прогностического значения
van Rhijn B.W. et al., 2012 [18]	Ретроспективное/132 (T1)/6,5 года	FGFR3, p53	Мутация <i>FGFR3</i> связана с уменьшением риска прогрессирования
Настоящее исследование	Проспективное/265/34 мес	FGFR3	Нет прогностической роли в общей группе пациентов. Мутация <i>FGFR3</i> связана с низким риском прогрессирования в подгруппе пациентов с низкодифференцированными опухолями

лярной степени злокачественности в прогностическую модель повышало точность предсказания модели с 74,9 до 81,7 % ($p < 0,001$). Как и ранее, молекулярная оказалась лучше воспроизводимой (89 %), чем морфологическая степень злокачественности (41–74 %).

В проспективном исследовании G. Ploussard и соавт. изучили прогностическую роль мутационного статуса *FGFR3* в комбинации с делецией в области короткого плеча 9 хромосомы (9p22) [17]. Авторы обнаружили, что мутационный статус *FGFR3* не обладал прогностическими свойствами, однако комбинация статуса 9p22/*FGFR3* значительно коррелировала с риском рецидива и прогрессирования в мультивариантном анализе. Было установлено, что при аллельной потере 9p22 мутация *FGFR3* является маркером благоприятного прогноза, в то время как при аллельной стабильности мутация либо не имеет прогностического значения, либо несколько ухудшает прогноз.

B.W. van Rhijn и соавт. в ретроспективном исследовании оценили частоту и прогностическую роль мутаций *FGFR3* и p53 у 132 пациентов с первичным РМПБМИ в категории pT1 [18]. Мутации *FGFR3* были выявлены у 37 (28 %) пациентов, гиперэкспрессия p53 – у 71 (54 %). Только у 8 % пациентов отмечалось сочетание этих изменений. При медиане наблюдения

6,5 года значимыми предикторами прогрессирования в моно- и мультивариантном анализе были статус гена *FGFR3* и наличие карциномы *in situ*, но не статус p53.

В настоящем исследовании с включением пациентов как с первичным, так и с рецидивным РМПБМИ мы обнаружили высокую частоту мутаций гена *FGFR3*, которая составила 63,4 %. Это соответствует данным других авторов, согласно которым в первичных немышечно-инвазивных опухолях мочевого пузыря вышеуказанные мутации наблюдаются с частотой 60 % в нидерландской популяции пациентов с РМПБМИ [14], 50 % в испанской когорте [15] и у 64 % пациентов из Германии [9]. Кроме того, в нашей работе установлено, что частота мутаций гена *FGFR3* статистически значимо выше в высокодифференцированных опухолях ($p = 0,00004$), что также согласуется с ранее опубликованными данными [11, 14, 15].

В нашей работе, оценивающей прогностическое влияние мутационной изменчивости гена *FGFR3* в отношении прогрессирования, не выявлено прогностической ценности данного маркера в общей группе пациентов. Тем не менее в подгруппе пациентов с низкодифференцированными опухолями были обнаружены существен-

ные различия в риске прогрессирования в зависимости от мутационного статуса *FGFR3*. Необходимо отметить, что в этом вопросе опубликованные данные исследований показывают противоречивые результаты (табл. 3). Так, из 4 исследований, оценивающих прогностическую значимость мутации *FGFR3* в отношении прогрессирования РМПБМИ, только в работах В. W. van Rhijn и соавт. было показано уменьшение риска прогрессирования при наличии мутации *FGFR3* в общей группе пациентов [18], а в исследовании М. Burger и соавт. — уменьшение риска прогрессирования в подгруппе пациентов с низкодифференцированными опухолями [9]. В исследовании S. Hernandez и соавт. [8], оценивающем прогностическое значение этого маркера у пациентов с опухолями T1G₃, не выявлено различий в раково-специфической выживаемости, выживаемость до прогрессирования ав-

торами не изучалась. Таким образом, наша работа подтверждает результаты проспективного исследования М. Burger и соавт. [9], в котором показана значимая прогностическая ценность мутаций гена *FGFR3* в подгруппе пациентов с низкодифференцированными опухолями. Различия в результатах опубликованных работ по данной теме подчеркивают необходимость проведения более крупных исследований по оценке прогностической роли различных маркеров и их сочетаний в подгруппах пациентов с РМПБМИ.

Выводы

Мутационный статус гена *FGFR3* имеет значимую прогностическую ценность в подгруппе пациентов с РМП T1 high grade, что позволяет существенно улучшить предсказание прогрессирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси, 1998–2007. Под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. Минск: РНПЦ МТ, 2008. 197 с. [Polyakov S.M., Levin L.F., Shebeko N.G. Malignant neoplasms in Belarus, 1998–2007. By eds.: A.A. Grakovich, I.V. Zalutskiy. Minsk: RNPC MT, 2008. 197 p. (In Russ.).]
2. Burger M., Catto J.W., Dalbagni G. et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(2):234–41.
3. Herr H.W., Sogani P.C. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166(4):1296–9.
4. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466–75.
5. Xylinas E., Kent M., Kluth L. et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 2013;109(6):1460–6.
6. Bakkar A.A., Wallerand H., Radvanyi F. et al. *FGFR3* and *TP53* gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 2003;63(23):8108–12.
7. van Rhijn B.W., van der Kwast T.H., Vis A.N. et al. *FGFR3* and *P53* characterize alternative genetic pathways in the pathogenesis of urothelial cell carcinoma. *Cancer Res* 2004;64(6):1911–4.
8. Hernandez S., Lopez-Knowles E., Lloreta J. et al. *FGFR3* and *Tp53* mutations in T1G₃ transitional bladder carcinomas: independent distribution and lack of association with prognosis. *Clin Cancer Res* 2005;11(15):5444–50.
9. Burger M., van der Aa M.N., van Oers J.M. et al. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by *FGFR3* mutation status: a prospective study. *Eur Urol* 2008;54(4):835–43.
10. van Oers J.M., Lurkin I., van Exsel A.J. et al. A simple and fast method for the simultaneous detection of nine fibroblast growth factor receptor 3 mutations in bladder cancer and voided urine. *Clin Cancer Res* 2005;11(21):7743–8.
11. Cappellen D., De Oliveira C., Ricol D. et al. Frequent activating mutations of *FGFR3* in human bladder and cervix carcinomas. *Nat Genet* 1999;23(1):18–20.
12. Sibley K., Stern P., Knowles M.A. Frequency of fibroblast growth factor receptor 3 mutations in sporadic tumours. *Oncogene* 2001;20(32):4416–8.
13. van Rhijn B.W., Lurkin I., Radvanyi F. et al. The fibroblast growth factor receptor 3 (*FGFR3*) mutation is a strong indicator of superficial bladder cancer with low recurrence rate. *Cancer Res* 2001;61(4):1265–8.
14. van Rhijn B.W., Vis A.N., van der Kwast T.H. et al. Molecular grading of urothelial cell carcinoma with fibroblast growth factor receptor 3 and MIB-1 is superior to pathologic grade for the prediction of clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21(10):1912–21.
15. Hernandez S., Lopez-Knowles E., Lloreta J. et al. Prospective study of *FGFR3* mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3664–71.
16. van Rhijn B.W., Zuiverloon T.C., Vis A.N. et al. Molecular grade (*FGFR3*/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010;58(3):433–41.
17. Ploussard G., Soliman H., Dubosq F. et al. The prognostic value of *FGFR3* mutational status for disease recurrence and progression depends on allelic losses at 9p22. *Am J Cancer Res* 2011;1(4):498–507.
18. van Rhijn B.W., van der Kwast T.H., Liu L. et al. The *FGFR3* mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. *J Urol* 2012;187(1):310–4.

Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: сравнение ранних хирургических осложнений при лапароскопической, открытой и видеоассистированной операции

А.К. Носов, С.А. Рева, И.Б. Джалилов, С.Б. Петров

Отделение онкоурологии ФГБУ «НИИ онкологии Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Сергей Александрович Рева sgreva79@mail.ru

Цель исследования — сравнение частоты интраоперационных и послеоперационных осложнений при выполнении радикальной цистэктомии (РЦЭ) — лапароскопической (ЛЦЭ), видеоассистированной (ВАЦЭ) и открытой (ОЦЭ) — у больных раком мочевого пузыря (РМП).

Материалы и методы. Нами проведен проспективный анализ результатов лечения 51 больного с мышечно-инвазивным и местнораспространенным РМП, которым была выполнена РЦЭ в период с февраля 2012 по март 2014 г. в отделении онкоурологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). Открытая операция выполнена 21 пациенту, такому же числу — лапароскопическое вмешательство и еще 9 больным — ВАЦЭ. Средний возраст пациентов составил 64 (38–81) года и был сопоставим во всех группах, так же как и патологическая стадия. Проведен анализ продолжительности операции, частоты интраоперационных и послеоперационных (в течение 30- и 90-дневного периода) осложнений, частоты повторных поступлений, длительности нахождения в стационаре — общей и в отделении реанимации.

Результаты. Длительность операции при ЛЦЭ и ВАЦЭ была больше, чем при ОЦЭ (соответственно 398, 468 и 243 мин). Не отмечено достоверной корреляции между видом вмешательства и частотой интраоперационных осложнений, которые развивались в 14,3; 11,1 и 4,7 % соответственно в группах ОЦЭ, ВАЦЭ и ЛЦЭ. Частота тяжелых осложнений (3 и более степени по Clavien) не различалась во всех группах, однако частота осложнений I–II степени была в 4 раза выше в группе ОЦЭ по сравнению с ЛЦЭ (19 и 4,7 %). Общий койко-день был ниже после лапароскопических операций (27,8; 32,6 и 22,6 дня после ОЦЭ, ВАЦЭ и ЛЦЭ), однако длительность нахождения в отделении реанимации достоверно не различалась и колебалась от 2,1 при ЛЦЭ до 5,1 дня при ОЦЭ. Зарегистрировано по 1 случаю периоперационной летальности в каждой группе, в целом показатель составил 5,8 %. Гемотрансфузия потребовалась у 19,6 % больных, и частота ее проведения была выше при ОЦЭ (33,3 %) по сравнению с ЛЦЭ (4,7 %). Средний объем интраоперационной кровопотери был ниже при ЛЦЭ (285 мл) по сравнению с ВАЦЭ (468 мл) и ОЦЭ (577 мл). Частота осложнений составила 19 (37,2 %) случаев в первые 30 дней после операции и 29 (56,8 %) в 90-дневный период. Наибольшие различия в группах отмечены в частоте гастроинтестинальных осложнений (прежде всего это касалось динамической кишечной непроходимости) со значительно меньшим процентом после ЛЦЭ (14,2 %) по сравнению с ОЦЭ (47,6 %) и ВАЦЭ (55 %).

Выводы. По полученным данным сделано заключение: ЛЦЭ является безопасным радикальным методом лечения РМП, ассоциированным с меньшей кровопотерей, меньшей частотой ранних послеоперационных осложнений (в том числе динамической кишечной непроходимости), приводящим к уменьшению сроков госпитализации.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, лапароскопическая цистэктомия, видеоассистированная цистэктомия, открытая цистэктомия, кондуит, осложнения, интраоперационная кровопотеря, гемотрансфузия, длительность госпитализации

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-71-78

Radical cystectomy for bladder cancer: comparison of early surgical complications during laparoscopic, open-access, and video-assisted surgery

A.K. Nosov, S.A. Reva, I.B. Dzhalilov, S.B. Petrov

Department of Urologic Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia

Objectives. To evaluate peri- and postoperative morbidity and functional results of LRC in a single-site cohort of patients, comparing it with standard open approach (ORC) and laparoscopic cystectomy with open urinary diversion (HALRC).

Subjects and methods. A prospective analysis was performed in 51 muscle-invasive and locally advanced BCa patients who underwent RC between February 2012 and March 2014 in N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg. The final cohort included 21 ORC, 21 LRC and 9 HALRC patients. Mean patients age was 64 (38–81) years old and did not differ in all groups. Pathological stage were similar in all groups. Multivariable logistic and median regression was performed to evaluate operating time, perioperative and postoperative complications (30-d and 90-d), readmission rates, length of stay (LOS) — totally and in ICU.

Results. Operating time during LRC and HALRC was longer than that of ORC (398 min vs 468 min vs 243 min, respectively). Despite that, there was no statistically significant influence of type of surgery on intraoperative complications – 14.3 % in ORC group, 11.1 % in HALRC and 4.7 % in LRC patients. Major complication rates (Clavien grade ≥ 3 ; 23.8 % vs 33.3 % vs 19.4 %) were similar between all groups. However, LRC had 4,0 times lower rate of minor complications (Clavien grade 1–2) compared to ORC (4.7 % vs 19.0 %). LRC had a significantly shorter LOS (27.8 d vs 32.6 d vs 22.6 d in ORC, HALRC and LRC groups, respectively), but no significant differences in ICU stay existed (5.1 d vs 3.1 d vs 2.1 d). Morbidity were present by one patient in each group (medium rate 5,8 %). The common transfusion rate during and after surgical intervention was 19.6 % and was higher in ORC group (33.3 % vs 4.7 % in LRC); as well, intraoperative bleeding was lower in minimally invasive techniques – the average volume of blood loss was 285 ml in LRC and did not differ between HALRC and ORC groups – 468 and 577 ml, respectively. Depending on the timing of complications, there were 30-d complications in 19 patients (37,2 %) and 90-d in 27 (52,9 %). The greatest difference was observed between any grade gastrointestinal complications (foremost, ileus) with significantly better outcomes in LRC patients – 14.2 %, compared with 47.6 % and 55 % in ORC and HALRC, respectively.

Conclusions. We found that LRC is safe and associated with lower blood loss, decreased postoperative ileus and lower LOS compared with ORC. Using a population-based cohort, we found that laparoscopic surgery for bladder cancer decreased minor complications (mainly due to lower bleeding and gastrointestinal complication rate) and had no impact on major complications.

Key words: bladder cancer, radical cystectomy, laparoscopic cystectomy, video-assisted cystectomy, open-access cystectomy, hemotransfusion, intraoperative bleeding conduit, complications, length of hospital stay

Введение

Несмотря на значительное уменьшение частоты интраоперационных и послеоперационных осложнений, их число при радикальной цистэктомии (РЦЭ) продолжает оставаться высоким [1–3]. Наиболее частыми интраоперационными осложнениями являются кровопотеря, повреждения прилегающих органов и сосудов, ранними послеоперационными – кишечная непроходимость (механическая и динамическая), раневая инфекция, перитонит, мочевые затеки и свищи, несостоятельность уретероилеального (УИА) и межкишечного анастомоза, сердечно-сосудистые осложнения [2, 4–5]. До 1990-х годов в крупных сериях по выполнению РЦЭ регистрировали периоперационную летальность в пределах 2,4–15 % и частоту ранних осложнений 28–42 % [6–8]. В последние годы, несмотря на снижение летальности (до 0–3,9 %), осложнения встречаются не реже (11–68 %) [9].

В последнее время во всем мире широкое распространение получили минимально инвазивные радикальные методики в лечении рака мочевого пузыря: лапароскопическая (ЛЦЭ), применяется более 10 лет и на 2011 г. выполнено более 1000 процедур, и робот-ассистированная цистэктомия (РАЦЭ), применяется с 2003 г., доложено о примерно 500 процедурах. Эти методики предоставляют в ходе оперативного вмешательства ряд преимуществ: отличную видимость, эргономичность, что приводит, по некоторым данным, к уменьшению кровопотери, более быстрому восстановлению и короткому госпитальному периоду [10–12]. Тем не менее полностью интракорпоральное формирование механизма отведения мочи остается сложной задачей, поэтому во многих центрах предпочитают кишечный этап выполнять экстракорпорально (видеоассистированная радикальная цистэктомия – ВАЦЭ). В недавнем обзоре А. В. Smith и соавт. сообщается, что в США при ЛЦЭ/РАЦЭ только 3 % пациен-

тов выполняется полностью интракорпоральная операция [13].

Касательно варианта отведения мочи на сегодняшний день нет единого мнения как в отечественной [14], так и в зарубежной литературе [15]. Так, В. К. Somanі и соавт. в проспективном исследовании показали отсутствие разницы в качестве жизни (QoL) у пациентов с различными типами деривации мочи [16].

В современной литературе все больше делается акцент на социальную адаптированность и сохранение эректильной функции после РЦЭ [17], нашей же основной задачей была оценка влияния типа операции (ОЦЭ/ЛЦЭ/ВАЦЭ) на возможность выписки больного из стационара без осложнений и необходимости проведения дополнительных манипуляций в ближайшие 3 мес после операции.

Материалы и методы

С января 2012 по март 2014 г. 51 больному РМП выполнена РЦЭ. Из них 21 (41,2 %) пациент оперирован открытым способом (1-я группа), 9 больным (17,6 %) была выполнена ВАЦЭ – удаление органо-комплекса лапароскопически с последующим выполнением минилапаротомии и открытое выполнение кишечного этапа операции (2-я группа), еще 21 (41,2 %) пациенту операцию выполняли полностью лапароскопически (3-я группа). Объем операции во всех группах совпадал и включал в себя 3 этапа – цистэктомию, лимфаденэктомию и отведение мочи. Сбор данных результатов цистэктомий и их оценку проводили проспективно. Исследование выполняли на базе отделения онкоурологии НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург). Конверсия при изначально планировавшейся ЛЦЭ была выполнена 7 больным и во всех случаях ввиду местной распространенности процесса с целью повышения аблативности вмешательства (эти больные отнесены к 1-й группе).

Таблица 1. Характеристики пациентов

Показатель	Группа		
	ОЦЭ	ВАЦЭ	ЛЦЭ
Всего, n (%)	21 (100)	9 (100)	21 (100)
мужчин	21 (100)	6 (66,7)	19 (90,4)
женщин	—	3 (33,3)	2 (9,6)
Средний возраст (диапазон), лет	68,4 (52–80)	61,1 (47–71)	64,0 (37–78)
Стадия сT, n (%)			
сT1	1 (4,8)	2 (22,2)	3 (14,3)
сT2	8 (38,1)	3 (33,3)	7 (33,3)
сT3–4	12 (57,1)	4 (44,5)	11 (52,4)
ИМТ (среднее значение), кг/м ²	32	35	34
Предшествующие операции, n (%)	5 (23,8)	2 (22,2)	7 (33,3)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Отдельно проанализированы результаты лечения больных, которым планировали (по клиническим характеристикам опухолевого процесса) выполнение ЛЦЭ, однако по ходу вмешательства было принято решение об удалении мочевого пузыря и/или кишечного этапа открыто. Число таких пациентов составило 7 (13,7 % от общего числа оперированных больных).

Все операции выполнялись двумя хирургами (С. Б. и А. К.). Больные, оперированные в период кривой обучения, включены только во 2-ю и 3-ю группы; до набора больных в эти группы подобные операции в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова не выполнялись (табл. 1).

Средний возраст пациентов во всех группах составил 64 (38–81) года, достоверно не различался между группами: 68,4; 61,1 и 64,0 года в 1, 2 и 3-й группе соответственно. Соотношение мужчин и женщин было 9:1. Ни у одного из оперированных больных в анамнезе не было лучевой терапии/химиотерапии. Рефрактерный к БЦЖ-терапии поверхностный рак являлся показанием к лечению у 2 (3,9 %) больных 2-й группы.

Предоперационное обследование при уротелиальной карциноме выполняли согласно рекомендациям Европейской ассоциацией урологов (2012). Проводили физикальное обследование, магнитно-резонансную томографию органов таза, оценку верхних мочевых путей (экскреторная урография/компьютерная томография) с целью исключения отдаленных метастазов (ультразвуковое исследование брюшной полости, рентгенографию грудной клетки, остеосцинтиграфия по показаниям) [15].

Предоперационную подготовку проводили согласно имеющимся в институте стандартам, она включала, помимо общеперационной подготовки, отказ от приема пищи за сутки до операции и механическую подготовку кишечника (слабительные препараты). Показания, противопоказания и хирургическая техника были описаны ранее [18, 19]. Для более точного сравнения периоперационных показателей в анализ включены пациенты, которым выполняли инконтинентное отведение мочи (илеальный конduit).

Осложнения, развившиеся в 30- и 90-дневный срок, оценивали согласно модифицированной классификации Clavien–Dindo [20] и с использованием критериев Martin [21]. Среднее время наблюдения за пациентами было достаточным для оценки ранних послеоперационных осложнений.

Среди интраоперационных показателей оценивали длительность операции, частоту повреждений прилегающих органов, объем кровопотери и частоту гемотрансфузии в группах.

В раннем послеоперационном периоде проведена оценка влияния типа операции на длительность нахождения в отделении реанимации, частоты повторных оперативных вмешательств и повторных госпитализаций, сроков восстановления функции кишечника, изменения функции верхних мочевых путей в 30- и 90-дневный период после РЦЭ.

Результаты

Периоперационные и патологические характеристики приведены в табл. 2.

Длительность операции составила в среднем 398 мин при лапароскопическом вмешательстве и 468 мин при открытом формировании илеокондукта, что достоверно больше, чем при ОЦЭ (243 мин, $p = 0,04$). При этом продолжительность первых 10 лапароскопических операций в среднем составила 458 мин, а остальных 11–340 мин.

Среди интраоперационных осложнений повреждения крупных сосудов и прилежащих органов встречались нечасто – по 1 случаю в 1-й и 3-й группе. Наиболее частым осложнением операции было кровотечение, при этом объем кровопотери был достоверно ниже ($p = 0,02$) при выполнении ЛЦЭ (285 мл) и достоверно не различался в 1-й и 2-й группах (577 и 468 мл). Периоперационная гемотрансфузия потребовалась 10 (19,6 %) больным: 7 (33,3 %), 2 (22,2 %) и 1 (4,7 %) в 1, 2 и 3-й группах соответственно (см. табл. 2).

Патоморфологические показатели оценивали по количеству и состоянию удаленных лимфатических узлов, состоянию хирургического края. При этом все указанные показатели не различались при выполнении ЛЦЭ и ОЦЭ; результаты сравнения этих групп и ВАЦЭ статистической достоверности не достигли (см. табл. 2).

Таблица 2. Интраоперационные и патоморфологические показатели пациентов

Характеристика	Группа		
	ОЦЭ	ВАЦЭ	ЛЦЭ
Средняя длительность операции, мин	243	468	368
Средняя длительность кишечного этапа, мин	120	130	250
Средний объем кровопотери, мл	577	468	285
Частота гемотрансфузий, n (%)	7 (33,3 %)	2 (22,2)	1 (4,7)
Стадия pT, n (%):			
pT1	1 (4,8)	2 (22,2)	3 (14,3)
pT2	6 (28,5)	3 (33,3)	6 (28,5)
pT3–4	14 (66,7)	4 (44,5)	12 (57,2)
Среднее количество удаленных ЛУ:	15	14	14
pN+, n (%)	6 (28,5)	2 (22,2)	5 (23,8)
ПХК, n (%)	2 (9,5)	0	2 (9,5)

Примечание. ЛУ – лимфатический узел, ПХК – положительный хирургический край.

Выполнение релапаротомии в раннем послеоперационном периоде потребовалось у 4 (19,0 %), 2 (22 %) и 2 (9,5 %) в 1, 2 и 3-й группах соответственно.

Характер оперативного вмешательства отразился на длительности общего койко-дня (27,8 сут после ОЦЭ, 32,6 сут после ВАЦЭ и 22,6 сут после ЛЦЭ) и был ниже при менее инвазивных вмешательствах по срокам пребывания в отделении реанимации (5,1; 3,1 и 2,1 сут в 1, 2 и 3-й группах соответственно) (табл. 3).

Частота любых медицинских осложнений любой степени в первые 30 дней после операции составила 31,1 % (n = 21). При этом частота хирургических осложнений любой степени составила 9,8 % в первые 30 дней. Медицинские осложнения в 90-дневный период отмечены у 31 (60,7 %) пациента (см. табл. 3).

Из 51 у 31 пациента отмечены осложнения в течение 90 дней после операции, наиболее часто встречающиеся и значимые приведены в табл. 4. Из наиболее клинически значимых и влияющих на частоту повторных госпитализаций операций и поступлений в ОРИТ были гастроинтестинальные осложнения (прежде всего динамическая кишечная непроходимость). По этому показателю отмечены наибольшие различия в частоте осложнений в группах со значительно меньшим процентом после ЛЦЭ (14,2 %) по сравнению с ОЦЭ (47,6 %) и ВАЦЭ (55 %) (p = 0,02). С учетом различий в критериях оценки

Таблица 3. Послеоперационные показатели и осложнения

Характеристика	Группа		
	ОЦЭ	ВАЦЭ	ЛЦЭ
Средняя длительность наблюдения, сут	90	90	90
Средняя длительность госпитализации, сут	31,1	33,6	22,6
Длительность нахождения в ОРИТ, сут	5,1	3	2
Частота повторных госпитализаций в 90-дневный период, n (%)	3 (14,2)	1 (11,1)	2 (9,5)
Частота осложнений в 30-дневный период, n (%):			
G ₀	11 (52,3)	3 (33,3)	16 (76,1)
G _{1–2}	6 (28,5)	4 (44,4)	2 (9,5)
G _{3–5}	4 (19,0)	2 (22,2)	3 (14,2)
Частота осложнений в 90-дневный период, n (%):			
G ₀	7 (33,3)	3 (33,3)	12 (57,1)
G _{1–2}	7 (33,3)	3 (33,3)	3 (14,2)
G _{3–5}	7 (33,3)	3 (33,3)	6 (28,5)

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

функции кишечника проведено сравнение по количеству дней в зависимости от перевода на обычный для пациента стол (13,8 сут в группе ОЦЭ, 9,8 сут при ВАЦЭ и 6,6 сут при ЛЦЭ), времени отхождения газов (5,7; 5,4 и 3,2 сут соответственно) и появления стула (7,5; 7,6 и 4,4 сут соответственно).

Летальность за время наблюдения составила по 1 случаю в каждой группе (p = 0,6), во всех случаях – в 30-дневный период. Причиной летального исхода было развитие перитонита и полиорганной недостаточности вследствие несостоятельности межкишечного анастомоза (по 1 больному в 1-й и 2-й группах) и УИА (1 больной в 3-й группе). Также не отмечено достоверной разницы в частоте тяжелых интраоперационных (p = 0,7) и ранних послеоперационных осложнений (степень тяжести III и более по классификации Clavien–Dindo) (p = 0,55).

Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести и сроков развития осложнений представлено в табл. 5. В течение 90 дней после операции повторная госпитализация потребовалась 2 (9,5 %) пациентам в группе ЛЦЭ и 3 (14,3 %) в группе ОЦЭ (p = 0,65). Причиной служили осложнения III и более степени (без достоверной разницы между группами): клинически проявляющаяся инфекция верхних мочевых путей (n = 1), частичная тонкокишечная обструкция (n = 1), несостоятельность УИА или межкишечного анастомоза (n = 2) и абсцесс малого таза (n = 1).

Таблица 4. Характеристика послеоперационных осложнений

Категория осложнений, n (%)	Осложнение	Лечение осложнения	Частота, n (%)
Инфекционные, 4 (12,9)	ИМП Сепсис	Антибиотики Комплексная терапия	3 (75) 1 (25)
Гастроинтестинальные, 11 (35,4)	Динамическая непроходимость Несостоятельность межкишечного анастомоза	Консервативное Оперативное	7 (62,6) 4 (36,4)
Гематологические, 2 (6,4)	Анемия	Наблюдение Консервативное	1 (50) 1 (50)
Раневые, 1 (3,2)	Абсцесс органов таза	Хирургическое	1 (100)
Мочеполовые, 9 (29,0)	Гидронефроз 7 (77,7) Несостоятельность УИА 2 (22,3)	Консервативное Хирургическое Хирургическое	3 (42,9) 4 (57,1) 2 (100)

Примечание. Здесь и в табл. 5: ИМП – инфекции мочевых путей.

Таблица 5. Послеоперационные осложнения в течение 30 и 90 дней по классификации Clavien–Dindo

Группа	Степень тяжести	30-дневный период, (n) n = 21	30–90 дней, (n) n = 31
1-я	I	ИМП (1), динамическая непроходимость (2)	ИМП (1)
	II	Динамическая непроходимость (2), анемия (1)	Динамическая непроходимость (1), гидронефроз (2)
	III	ИМП (1)	Механическая кишечная непроходимость (1)
	IV	Несостоятельность межкишечного анастомоза (2)	–
	V	Несостоятельность межкишечного анастомоза (1)	–
2-я	I	ИМП (1), анемия (1)	–
	II	Динамическая непроходимость (2)	Динамическая непроходимость (1)
	IV	Несостоятельность межкишечного анастомоза (1)	Мочеточничково-влагалищный свищ (1)
	V	Несостоятельность межкишечного анастомоза (1)	–
3-я	II	Гидронефроз (2)	Гидронефроз (1)
	III	Гидронефроз (1)	Гидронефроз (1)
	IV	Несостоятельность УИА (1)	Абсцесс органов таза (1)
	V	Несостоятельность УИА (1)	–

Обсуждение

Целью внедрения минимально инвазивного подхода при РЦЭ является уменьшение частоты послеоперационных осложнений, раннее восстановление и при необходимости возможность раннего начала адьювантной химиотерапии. Другие потенциальные преимущества включают уменьшение кровопотери, послеоперационной боли, минимизацию манипуляций с кишечником и раннее восстановление его функций [22]. Тем не менее, несмотря на активное развитие технологий, частота осложнений после цистэктомии остается высокой и достигает 20–67 % при ОЦЭ, 15–33 % при ЛЦЭ и 25–43,6 % в случае выполнения РАЦЭ [23, 24]. При неоднозначных данных о влиянии типа цистэктомии на ее результаты логично предпо-

ложить, что ключевую роль может играть не столько техника операции, сколько мастерство хирурга и подходы к послеоперационному ведению. В нашем анализе определяется влияние открытого доступа на частоту осложнений (как в целом, так и наиболее частых и клинически значимых – кровотечения, инфекций и кишечной непроходимости) при достаточном хирургическом опыте выполнения открытых операций и при проведении менее инвазивных методик (ВАЦЭ, ЛЦЭ) на этапе освоения.

По данным специалистов клиники г. Кливленд (США), обладающих на сегодня наибольшим опытом лапароскопической цистэктомии с интракорпоральным формированием отведения мочи, послеоперационное восстановление кишечных функций было

лучше после полностью интракорпорального формирования механизма отведения мочи (ЛЦЭ) по сравнению с экстракорпоральным (ВАЦЭ). Кроме того, при ЛЦЭ были меньше показатель койко-дня, частота интраоперационных трансфузий и время формирования илеокондуита; в остальном ранние результаты хирургического лечения были сравнимы независимо от степени развития хирургической техники по мере выполнения операции [22]. По данным авторов (если не принимать в расчет роботизированный характер операций), функциональные исходы при интракорпоральном и экстракорпоральном формировании илеокондуита не столь значимо различались, как в нашем исследовании, где ранние результаты ВАЦЭ были ближе к таковым при полностью открытой технике.

Длительность послеоперационного койко-дня и нахождения в отделении реанимации – важные показатели минимизации инвазивности вмешательства – более благоприятны при лапароскопическом подходе во всех исследованиях, сравнивавших разные виды цистэктомии. Несмотря на больший количественный показатель в целом (в нашей серии больные после оперативного вмешательства в среднем находились в стационаре 22,6 дня, что объясняется подходом в стационарном лечении пациентов в целом), при сравнении ЛЦЭ, ВАЦЭ и ОЦЭ отмечается явное преимущество первой. По длительности нахождения в ОРИТ при ЛЦЭ также показатели были лучше, хотя статистической достоверности в результатах не достигнуто ($p = 0,53$).

Важным показателем, характеризующим как интраоперационные осложнения, так и отдаленные последствия, является частота гемотрансфузии. В ряде работ показано ухудшение выживаемости при проведении гемотрансфузии в периоперационном периоде, что, вероятно, связано с иммуносупрессивным действием гемокомпонентов [25]. По данным литературы, при открытой ЦЭ она составляет от 700 до 1500 мл, при лапароскопической и робот-ассистированной соответственно 250–790 и 22–460 мл [23, 24]. Частота гемотрансфузии составляла в этих же исследованиях 14–40 % при ОЦЭ и статистически не отличалась при ЛЦЭ и РАЦЭ: 5–20 и 1–4 % соответственно [23]. В нашем исследовании показатели, характеризующие кровопотерю среди больных, оперированных с использованием открытого доступа (1-я и 2-я группы), несколько выше приведенных данных литературы, что, возможно, связано с меньшим числом больных по сравнению с указанными сериями и меньшим количеством выполненных операций. Тем не менее в современных источниках литературы подтверждается тенденция уменьшения кровопотери при снижении инвазивности вмешательства [26]. В нашей серии наименьшая частота гемотрансфузий также отмечена

среди больных, которым выполнялась менее инвазивная операция (ЛЦЭ).

Одной из наиболее значимых проблем во время операции и раннего послеоперационного периода являются кишечные осложнения. Повреждения прямой кишки в литературе встречались с одинаковой частотой (4,2 и 4 %) при ЛЦЭ и РАЦЭ, однако при ОЦЭ составляли 0,2 % [4]. Повреждения крупных сосудов отмечались нечасто, и не выявлено статистических различий между ОЦЭ, РЦЭ и РАЦЭ: 0,2–2 % [4, 23]. В нашем исследовании частота крупных интраоперационных осложнений во всех группах она незначительной (табл. 2), в большинстве случаев была связана с большей распространенностью процесса и не зависела от техники выполнения РЦЭ.

Частота развития динамической непроходимости составила 23 % при ОЦЭ, 3 % при ЛЦЭ и 8 % при РАЦЭ [4, 27]. Однако встречаемость этого осложнения во многом зависит от определения. В недавнем обзоре J.A. Ramirez и соавт. указана 21 статья, где приводится четкое определение послеоперационного паралитического илеуса. Наиболее часто в клинической практике использовали следующие показатели: отсутствие отхождения газов, стула на 5–6-й день и более после операции; послеоперационные тошнота, рвота, вздутие живота, требующие прекращения перорального приема пищи и проведения внутривенного питания и/или назогастроинтестинальной интубации на 5–6-й день и более после операции; отсутствие активности кишечника после 5-го послеоперационного дня; нарушение отхождения газов, приводящее к пролонгированной госпитализации (при ожидаемой выписке пациента на 6–8-й день) [28]. Критериями для установления динамической кишечной непроходимости в нашем исследовании были восстановление функции кишечника, и/или неудаление желудочного зонда, и/или невозможность проведения питания через рот после 5-го послеоперационного дня. Согласно этим критериям среди оперированных нами пациентов подозрение на кишечную непроходимость было у 38,0; 22,2 и 4,7 % больных в 1, 2 и 3-й группах соответственно. При подозрении на механическую непроходимость обосновывались показания для повторного хирургического вмешательства – ревизии брюшной полости. Такая операция была проведена в 7 (13,7 %) случаях. В исследовании, проведенном S.S. Chang и соавт., послеоперационный илеус оказался наиболее частой причиной продолжительного нахождения в стационаре после РЦЭ [29]. Полученные нами данные подтверждают этот факт, что говорит о необходимости учитывать современные тенденции и стандарты по ведению пациентов, в частности стремиться к минимизации травмирующего механического интраоперационного воздействия на кишечник. В этом плане лапароскопическая техника выгодно отличается от открытой цист-

эктомии. В ходе исследования вносились некоторые изменения в технике операции, и прежде всего ЛЦЭ. Так, при выполнении первых 10 вмешательств формирование УИА осуществляли непрерывным швом и после проведения левого мочеточника через брыжейку сигмовидной кишки, а в последующих ЛЦЭ накладывали 4–5 узловых шва и левый мочеточник перебрасывали через сигмовидную кишку. Это привело к значительному уменьшению времени кишечного этапа – с 250 до 200 мин. Кроме того, отмечена тенденция в уменьшении частоты формирования стриктуры УИА и, как следствие, гидронефроза (в 4 % при первых 10 операциях и 1 % при последующих) при отсутствии разницы в развитии несостоятельности УИА (по 1 случаю в обеих подгруппах).

Лимфоцеле и хилезный асцит чаще отмечали при ЛЦЭ – в 6,4 %, тогда как при ОЦЭ и РАЦЭ различий не выявлено [4] – около 2 %. В полученных нами результатах частота подобных осложнений не различалась во всех 3 группах.

Мочевая фистула развивалась при всех 3 вариантах операции – примерно в 1 % [4]. Частота развития стриктур УИА выше при ЛЦЭ – до 15 %, а при ОЦЭ и РАЦЭ составляет от 1,5 до 10 % [4, 23, 24]. По некоторым предположениям, фактором риска развития этого осложнения является избыточная диссекция при формировании экстракорпорального анастомоза, и указанная выше частота отображает данные исследований, в которых анастомоз накладывался экстракорпорально. Однако в недавней серии цистэктомий, представленных С.В. Anderson и соавт., разница в частоте стриктур УИА при открытой операции и лапароскопических техниках, несмотря на некоторое различие (8,5 и 12,6 % соответственно), не является достоверной ($p = 0,21$) и уменьшается по мере улучшения техники операции [30].

Сдерживающими факторами ЛЦЭ являются ее трудоемкость и длительность. Действительно, современные данные показывают большую длительность процедуры по сравнению с открытой операцией [31]. Среди оперированных нами пациентов длительность ЛЦЭ была больше, чем при ОЦЭ, в среднем в 1,6 раза. Однако при анализе всей серии лапароскопических операций даже такой небольшой серии выявлено уменьшение этого показателя до 1,3 раза в последние 10 операций по сравнению с первыми десятью, т.е. по мере приобретения опыта.

Одним из недочетов исследования можно считать недостаточный анализ причин развития электролитных расстройств (гиперкалиемия, ацидоз, нарушение

водно-электролитного обмена) в тех случаях, когда они не сопровождаются клиническими проявлениями. Так, С.Б. Петров и соавт. отметили их частоту, а в более поздней работе F.S. Azzouni и соавт. – отсутствие различий в их развитии при разных оперативных доступах [18, 22]. С учетом этого указанные расстройства мы считали общими по отношению к цистэктомии с кишечной деривацией в целом и не ставили задачу определить влияние на их развитие типа операции. Кроме того, короткий период наблюдения не позволяет сделать выводы об онкологических результатах операции. Однако некоторые выводы все-таки были нами сделаны, в частности о частоте положительного хирургического края и количестве и состоянии удаляемых лимфатических узлов. Все эти показатели были сопоставимы при выполнении цистэктомии открытым и минимально инвазивным путем.

В целом, несмотря на значительное развитие инструментальной базы и техники самой операции, частота осложнений остается высокой. В сериях с наибольшим числом наблюдений с лапароскопическим доступом в первые 30 дней после операции осложнения любой степени составили 63 %, а в течение 90 дней – 80 % [4, 32], что сопоставимо с данными серий ОЦЭ. При этом среди 1142 пациентов А. Shabsigh и соавт. 80 % осложнений, развившихся в течение 90 дней (всего отмечены у 2/3 всех оперированных пациентов), были отнесены к малым (по Clavien I–II степени) [4]. Наши данные подтверждают высокую частоту осложнений в целом и тяжелой степени при ОЦЭ и ЛЦЭ, однако показывают преимущество минимально инвазивных методик.

Основным и серьезным ограничением данной работы является малая выборка пациентов по сравнению с данными мировой литературы. Тем не менее в отечественной онкоурологии выполнение цистэктомии минимально инвазивным доступом не распространено и наша серия – одна из наиболее крупных.

Выводы

ЛЦЭ является безопасным радикальным методом лечения РМП, ассоциированным с меньшей кровопотерей, меньшей частотой ранних послеоперационных осложнений (в том числе динамической кишечной непроходимости), его использование приводит к уменьшению сроков госпитализации и хорошим ранним функциональным результатам. Для полной оценки эффективности ЛЦЭ и адекватного сравнения с открытой методикой необходимо получение онкологических результатов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012. 260 с. [Malignant neoplasm in Russia in 2010 (morbidity and mortality). Ed. V. Chissov, V. Starinsky, G. Petrova. Moscow, 2012. 260 p. (In Russ.)].
2. Lawrentschuk N., Colombo R., Hakenberg O.W. et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57:983–1001.
3. Hollenbeck B.K., Miller D.C., Taub D. et al. Identifying risk factors for potentially avoidable complications following radical cystectomy. *J Urol* 2005;174:1231–7.
4. Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55:164–76.
5. Chang S.S., Cookson M.S., Baumgartner M.G. et al. Analysis of early complications after radical cystectomy: results of a collaborative care pathway. *J Urol* 2002;167:2012–6.
6. Johnson D.E., Lamy S.M. Complications of a single stage radical cystectomy and ileal conduit diversion: review of 214 cases. *J Urol* 1977;117:171–3.
7. Skinner D.G., Crawford E.D., Kaufman J.J. Complications of radical cystectomy for carcinoma of the bladder. *J Urol* 1980;123:649–53.
8. Thomas D.M., Riddle P.R. Morbidity and mortality in 100 consecutive radical cystectomies. *Br J Urol* 1982;54:716–9.
9. Daneshmand S., Ahmadi H., Schuckman A.K. et al. Enhanced recovery after surgery in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2014;192(1):50–6.
10. Hautmann R.E., Abol-Enein H., Davidsson T. et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: urinary diversion. *Eur Urol* 2013;(63):67–80.
11. Menon M., Hemal A.K., Tewari A. et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int* 2003;92(3):232–6.
12. Challacombe B.J., Bochner B.H., Dasgupta P. et al. The role of laparoscopic and robotic cystectomy in the management of muscle-invasive bladder cancer with special emphasis on cancer control and complications. *Eur Urol* 2011;60(4):767–75.
13. Smith A.B., Raynor M., Amling C.L. et al. Multi-institutional analysis of robotic radical cystectomy for bladder cancer: perioperative outcomes and complications in 227 patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012;22:17–21.
14. Паршин А.Г. Радикальная цистэктомия с отведением мочи в сегмент подвздошной кишки: результаты и осложнения (клиническое исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2004. 159 с. [Parshin A.G. Radical cystectomy with urine diversion to ileum segment: results and complications (clinical study). Synopsis of thesis ... of Ph.D. Med. 2004;159 p. (In Russ.)].
15. 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.
16. Somani B.K., Gimlin D., Fauers P., N'dow J. Quality of life and body image for bladder cancer patients undergoing radical cystectomy and urinary diversion – a prospective cohort study with a systematic review of literature. *Urology* 2009;74:1138–43.
17. Philip J., Manikandan R., Venugopal S. et al. Orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion after cystectomy – a quality-of-life based comparison. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:565–9.
18. Петров С.Б., Левковский Н.С., Король В.Д., Паршин А.Г. Радикальная цистэктомия как основной метод лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (показания, особенности техники, профилактика осложнений). *Практическая онкология* 2003;4(4):225–30. [Petrov S.B., Levkovskiy N.S., Korol V.D., Parshin A.G. Radical cystectomy as the main method of muscular invasive bladder cancer (indications, special features of procedure, prevention of complications). *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2003;4(4):225–30. (In Russ.)].
19. Gill I.S., Kaouk J.H., Meraney A.M. et al. Laparoscopic radical cystectomy and continent orthotopic ileal neobladder performed completely intracorporeally: the initial experience. *J Urol* 2002;168:13–8.
20. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2005;240:205–13.
21. Martin II R.C., Brennan M.F., Jaques D.P. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg* 2002;235:803–13.
22. Azzouni F.S., Din R., Rehman S. et al. The first 100 consecutive, robot-assisted, intracorporeal ileal conduits: evolution of technique and 90-day outcomes. *Eur Urol* 2014;63(4):637–43.
23. Huang J., Lin T., Liu H. et al. Laparoscopic radical cystectomy with orthotopic ileal neobladder for bladder cancer: oncologic result of 171 cases with a median 3-year follow-up. *Eur Urol* 2010;58(3):442–9.
24. Ng C.K., Kauffman E.C., Lee M.M. et al. A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy. *Eur Urol* 2010;57(2):274–81.
25. Hendrickson J.E., Hillyer C.D. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg* 2009;108:759–69.
26. Kox M.L., El-Galley R., Busby G.E. Robotic versus open radical cystectomy: identification of patients who benefit from the robotic approach. *J Endourol* 2013;27:40–4.
27. Castillo O.A., Abreu S.C., Mariano M.B. et al. Complications in laparoscopic radical cystectomy. The South American experience with 59 cases. *Int Braz J Urol* 2006;32(3):300–5.
28. Ramirez J.A., McIntosh A.G., Strehlow R. et al. Definition, incidence, risk factors and prevention of paralytic ileus following radical cystectomy: a systematic review. *Eur Urol* 2013;64(4):588–97.
29. Chang S.S., Baumgartner R.G., Wells N. et al. Causes of increased hospital stay after radical cystectomy in a clinical pathway setting. *J Urol* 2002;167:208–11.
30. Anderson C.B., Morgan T.M., Kappa S. et al. Ureteroenteric anastomotic strictures after radical cystectomy - does operative approach matter? *J Urol* 2013;189(2):541–7.
31. Albisinni S., Limani K., Ingels L. et al. Long-term evaluation of oncologic and functional outcomes after laparoscopic open-assisted radical cystectomy: a matched-pair analysis. *World J Urol* 2014, in press.
32. Madersbacher S., Schmidt J., Eberle J.M. et al. Long-term outcome of ileal conduit. *J Urol* 2003;169(3):985–90.

ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в диагностике рецидива рака предстательной железы у пациентов с биохимическим прогрессированием

И.П. Асланиди¹, Д.М. Пурсанова¹, О.В. Мухортова¹, А.В. Сильченков¹,
Д.А. Рошин², А.В. Корякин², С.А. Иванов³, В.И. Широкопад⁴

¹ ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России;
Россия, 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135;

² НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, 51, стр. 4;

³ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 249036, Калужская область, Обнинск, ул. Жукова, 10;

⁴ Московская городская онкологическая Больница №62 ДЗ г. Москвы;
Россия, 143500, Московская область, Красногорский район, пос. Истра, 27

Контакты: Диана Манолисовна Пурсанова dipoursanidou@gmail.com

Цель исследования – изучить возможности позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{11}C -холином в ранней диагностике прогрессирования рака предстательной железы (РПЖ) у больных после радикального лечения. Определить наличие корреляции между уровнем простатспецифического антигена (ПСА) и частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином.

Материалы и методы. Проанализированы результаты 85 ПЭТ/КТ- исследований с ^{11}C -холином у больных с биохимическим рецидивом РПЖ после различных видов лечения: радикальной простатэктомии ($n = 64$) и лучевой терапии ($n = 21$). В зависимости от уровня ПСА пациенты были разделены на 3 группы: $< 2,0$ нг/мл, $2,0-9,0$ нг/мл и $> 9,0$ нг/мл. Среднее значение ПСА на момент исследования составляло $3,51 \pm 3,87$ ($0,22-17,80$) нг/мл.

Результаты. По результатам ПЭТ/КТ рецидив РПЖ был диагностирован в 39 % (33/85) случаев. Средний уровень ПСА у ПЭТ-положительных больных составил $5,78 \pm 4,95$ ($0,22-17,80$) нг/мл и был значимо выше, чем у ПЭТ-отрицательных: $1,43 \pm 1,08$ ($0,28-4,57$) нг/мл.

Выявлена прямая корреляция между частотой диагностики рецидива РПЖ по данным ПЭТ/КТ и уровнем ПСА: у больных с уровнем ПСА < 2 нг/мл ПЭТ-положительные результаты получены в 22 % (9/40), при ПСА $2-9$ нг/мл – в 45 % (17/38) и при ПСА > 9 нг/мл – в 100 % (7/7) случаев.

Локальный и сочетанный рецидивы диагностированы с одинаковой частотой. Местный рецидив выявлен в 42 % (14/33) случаях, локальный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами – в 39 % (13/33), только отдаленные метастазы – в 19 % (6/33) случаев. В группе ПЭТ-отрицательных больных 26 % (12/47) исследований проводили на фоне гормонотерапии (ГТ) в короткие сроки (в течение 7 дней) после введения лекарственных препаратов, которые в дальнейшем были расценены как ложноотрицательные. Получение ПЭТ-отрицательных результатов у данных больных, вероятнее всего, свидетельствовало о снижении метаболической активности процесса на фоне проводимой ГТ, что не позволяло определить локализацию рецидивного процесса.

Выводы. 1) Результаты ПЭТ/КТ подтвердили рецидив заболевания, позволили определить его локализацию и распространенность у 39 % пациентов, что имело принципиальное значение для последующего лечения. 2) Выявлена прямая сильная корреляция между частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином и уровнем ПСА ($r = 0,9$; $p < 0,001$). 3) Выполнение ПЭТ/КТ в короткие сроки после введения гормональных препаратов не позволяет определить локализацию рецидива РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рецидив рака предстательной железы, ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином, ПЭТ/КТ, ^{11}C -холин, холин, позитронно-эмиссионная томография, биохимический рецидив, биохимическое прогрессирование, ПСА

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-79-86

^{11}C -Choline PET/CT in the detection of prostate cancer relapse in patients with rising PSA

I.P. Aslanidis¹, D.M. Pursanova¹, O.V. Mukhortova¹, A.V. Silchenkov¹, D.A. Roshin², A.V. Koryakin², S.A. Ivanov³, V.I. Shirokorad⁴

¹ Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation;
135 Rublevskoye shosse, Moscow, 121552, Russia;

² N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Bldg, 51, 3end Parkovaya str., Moscow, 105425, Russia;

³ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Zhukov st., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia

⁴ Moscow City Cancer Hospital Sixti-Two; Istra Township 27, Krasnorgorsky District, Moscow Region, 143500, Russia

Objective. To evaluate the diagnostic impact of 11C–Choline PET/CT in the detection of recurrent prostate cancer (PCa) in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy and to assess the correlation between PSA levels and PET/CT detection rate of PCa relapse.

Subjects and methods. 85 patients with biochemical relapse (mean PSA 3.51 ± 3.87 ng/ml) after radical prostatectomy ($n = 64$) and radiotherapy ($n = 21$) underwent 11C–Choline PET/CT. According to PSA level, patients were divided into three groups: ≤ 2 ng/ml, 2 to 9 ng/ml and > 9 ng/ml.

Results. Overall, 11C–Choline PET/CT detected PCa relapse in 33 of 85 patients (39 %).

The mean PSA value in PET-positive patients was 5.78 ± 4.95 (0.22–17.80) ng/ml, while in PET-negative patients – 1.43 ± 1.08 (0.28–4.57) ng/ml.

Positive PET/CT results were obtained in 9 of 40 patients (22 %) with PSA of < 2 ng/ml, in 17 of 38 patients (45 %) with PSA of 2 to 9 ng/ml, and in 7 of 7 patients (100 %) with PSA of > 9 ng/ml.

Local relapse was detected in 42 % (14/33) patients. Both local and distant metastases were diagnosed in 39 % (13/33) cases. Distant relapse was identified in 19 % (6/33) cases.

PET/CT allowed to assess the efficacy of treatment in 26 % (12/47) PET-negative patients under hormone therapy at the scan time. However, PET/CT wasn't able to localize the site of PCa recurrence in these hormone-sensitive patients what might have affected the overall detection rate.

Conclusion. 1) 11C–Choline PET/CT was able to detect and correctly identify the site of PCa relapse in 39 % cases and therefore was useful in determining the further therapeutic approach. 2) Our data confirmed the strong correlation between PSA levels and 11C–Choline PET/CT detection rate of PCa relapse ($r = 0.9$; $p < 0.001$). 3) 11C–Choline PET/CT has limited utility in localizing the site of PCa recurrence in some patients under hormone therapy.

Key words: prostate cancer, prostate cancer relapse, 11C-Choline PET/CT, PET/CT, 11C-Choline, choline, positron-emission tomography, biochemical relapse, biochemical recurrence, PSA

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований у мужчин старше 50 лет и в настоящее время представляет серьезную медицинскую проблему среди мужского населения. Ежегодно РПЖ диагностируется более чем у 1 млн мужчин во всем мире, причем около 2/3 (70 %) случаев приходится на развитые страны [1].

Частота РПЖ неуклонно растет: в структуре заболеваемости мужского населения России злокачественными новообразованиями РПЖ в 2004 г. составлял 6,9 %, а в 2009 г. – 10,7 % [2]. В Европе РПЖ является наиболее распространенным среди солидных форм рака, опережая рак легких и колоректальный рак [1, 3]. В настоящее время РПЖ занимает 2-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин [4].

К основным методам радикального лечения РПЖ относятся: хирургический метод лечения – радикальная простатэктомия (РПЭ) и 2 варианта лучевой терапии (ЛТ) – дистанционная лучевая терапия по радикальной программе и внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия). Уровень рецидивов в течение 5 лет после проведения радикального лечения достаточно высок. Так, после РПЭ он составляет 20–30 % [5, 6], а после ЛТ достигает 50 % [7]. Поэтому ранняя диагностика рецидива заболевания чрезвычайно важна.

На сегодняшний день общепризнано, что наилучшим способом выявления рецидива РПЖ является мониторинг уровня простатического

специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови [8, 9]. У пациентов с наличием биохимического рецидива (БХР) важно различать наличие локального рецидива и/или отдаленных метастазов, так как это определяющий момент для выбора лечебной тактики [10]. У 25–35 % пациентов с БХР развивается локальный рецидив, у 20–25 % – отдаленное метастазирование, и у 45–55 % больных отмечается локальный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами [3, 11]. Повышение уровня ПСА не позволяет точно определить степень распространенности рецидива.

Для диагностики локализации и степени распространенности рецидива РПЖ у пациентов с БХР в настоящее время доступны следующие методы диагностической визуализации: трансректальное ультразвуковое исследование с проведением последующей биопсии (при необходимости), остеосцинтиграфия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография [12–16].

На определенных этапах диагностики рецидива РПЖ каждый из вышеперечисленных методов имеет свои преимущества и недостатки, однако в целом указанные методы имеют ограниченные возможности в диагностике рецидивного процесса у пациентов с низким уровнем ПСА [13, 14–16].

В последнее десятилетие в диагностический алгоритм обследования больных с подозрением на рецидив РПЖ включена ПЭТ/КТ. Метод позволяет одновременно оценивать структурные и метаболические изменения в органах и тканях, благодаря чему ПЭТ/КТ стала одним из ведущих методов диагности-

ческой визуализации, используемых в клинической онкологии. Важное преимущество данного метода — одномоментное обследование всего тела, что позволяет диагностировать локорегиональные рецидивы, отдаленные метастазы, а также их сочетание.

Наиболее широко в клинической практике у больных РПЖ применяется ПЭТ/КТ с холином, меченым углеродом-11 (^{11}C -холин) либо фтором-18 (^{18}F -холин). Холин является субстратом для синтеза фосфатидилхолина, основного фосфолипида клеточных мембран [11]. Увеличение активности ферментов холинкиназы и фосфолипазы в клетках РПЖ приводит к интенсификации транспорта холина в клетку и его накоплению в липидных комплексах мембран злокачественно трансформированных клеток.

Результаты предыдущих исследований по оценке возможностей ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в диагностике рецидива РПЖ свидетельствуют об успешном определении точной его локализации в 36–76 % случаев [17, 18, 21–26].

Цель исследования — изучение возможности ранней диагностики прогрессирования РПЖ у больных с БХР по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином, а также определение наличия корреляции между уровнем ПСА и частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином.

Материалы и методы

В исследование включены 80 амбулаторных больных после различных видов первичного радикального лечения РПЖ с наличием БХР, которым была выполнена ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в ПЭТ-центре отдела ядерной диагностики НЦССХ им. А.Н. Бакулева в период с января 2013 по март 2015 г. Всего выполнено 85 исследований: в группе после РПЭ 3 пациентов обследовались неоднократно (двое дважды и один трижды); в группе после ЛТ пациент после брахитерапии и последующей лимфодиссекции подвздошных лимфатических узлов (ЛУ) — дважды.

Средний возраст пациентов составил $64 \pm 6,4$ (50–79) года. Исследования проводились в интервале от 3 мес до 16 лет ($3,7 \pm 2,9$) после первичного лечения. Обследовано 60 пациентов после РПЭ (им выполнено 64 исследования) и 20 больных после ЛТ (выполнено 21 исследование), из них 9 пациентов — после брахитерапии.

У всех пациентов после первичного лечения был достигнут соответствующий минимальный уровень ПСА. Критерием включения больных в исследование являлось наличие БХР, который согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов диагностируется при следующих значениях ПСА: $> 0,2$ нг/мл после РПЭ и > 2 нг/мл после ЛТ.

Учитывались результаты анализа уровня общего ПСА сыворотки крови, выполненного не ранее

чем за месяц до проведения ПЭТ/КТ-исследования. В целом в группе средний уровень ПСА составил $3,51 \pm 3,87$ (0,22–17,80) нг/мл: у больных после РПЭ — $2,58 \pm 3,09$ (0,22–17,80) нг/мл, у пациентов после ЛТ — $6,34 \pm 4,57$ (2,11–16,92) нг/мл.

Для последующего анализа результатов ПЭТ/КТ в зависимости от уровня ПСА пациенты были разделены на 3 группы: $< 2,0$ нг/мл, $2,0$ – $9,0$ нг/мл и $> 9,0$ нг/мл.

В 39 (46 %) из 85 случаев определялась быстрая кинетика ПСА: время удвоения ПСА (ВУПСА) менее 6 мес.

В 18 (21 %) из 85 случаев ПЭТ/КТ-исследование проводили у пациентов в процессе гормонотерапии (ГТ), причем в короткие сроки (до 7 дней) после введения лекарственных препаратов.

Исследования выполняли на гибридной системе ПЭТ/КТ «Biograph-64» True Point (Siemens). ПЭТ/КТ проводили натощак, не ранее чем через 5–8 ч после последнего приема пищи; накануне исследования больным рекомендовалось исключить из питания продукты, содержащие белки.

Сканирование начиналось через 10 мин после внутривенного введения ^{11}C -холина (700–950 МБк, в среднем 825 МБк), после опорожнения мочевого пузыря. Всем больным ПЭТ/КТ выполняли по стандартному протоколу в режиме обследования «всего тела» (от уровня глазниц до уровня верхней трети бедра).

После выполнения топограммы осуществляли КТ-сканирование (170 мА, 120 кВ, FOV 700 мм, с толщиной среза 5,0). Следующим этапом в этом же положении пациента начиналось ПЭТ-сканирование в режиме 3D в направлении от верхней трети бедра до уровня глазниц.

При возникновении сложности интерпретации состояния ложа предстательной железы (преимущественно у пациентов после РПЭ) проводили дополнительное ПЭТ/КТ-сканирование области таза непосредственно после первичного сканирования и повторного опорожнения мочевого пузыря. Исчезновение накопления препарата в области интереса свидетельствовало о постоперационных особенностях распределения ^{11}C -холина в шейке мочевого пузыря.

Коррекция аттенуации ПЭТ-данных осуществлялась по данным КТ. Реконструкция изображения выполнялась автоматически. Также в стандартном автоматическом режиме проводилось совмещение (фузионирование) реконструированных ПЭТ- и КТ-данных.

Результаты ПЭТ/КТ были верифицированы: данными гистологических исследований — в 13 % случаев, в 87 % — результатами других методов визуализации, повторных ПЭТ/КТ-исследований, клиническими данными в процессе наблюдения, дальнейшей динамикой ПСА, а также на основании сочетания всего

вышеперечисленного в течение 9 ± 3 (1–12) мес после проведения ПЭТ/КТ-исследования.

Доверительный интервал (ДИ) для величин диагностической точности, чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности рассчитывали согласно методу Уилсона. Приведены 95 % ДИ. Значения средних по группам представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение, 95 % ДИ, который учитывает объем малой выборки. Различие показателей признавали статистически значимым в том случае, если вычисленный уровень значимости (p) не превышал критического уровня 0,05.

Результаты и обсуждение

Истинно положительные (ИП) результаты ПЭТ/КТ, свидетельствовавшие о наличии рецидива РПЖ, были получены в 33 (87 %) из 38 ПЭТ-положительных случаев. Ложноположительные (ЛП) результаты получены в 5 случаях: в ЛУ (3), в ложе предстательной железы (1), в левой доле предстательной железы (1).

Истинно отрицательные (ИО) результаты получены в 30 (64 %) из 47 ПЭТ-отрицательных случаев. Ложноотрицательные (ЛО) результаты получены в 17 случаях: в ложе предстательной железы (2), в ЛУ (2), в предстательной железе (1), а также у 12 пациентов, находящихся в процессе ГТ на момент ПЭТ/КТ-исследования.

Таким образом, диагностическая точность, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ППЦ) и прогностическая ценность отрицательного результата (ОПЦ) метода в целом в группе составили 74 % (95 % ДИ 68–82), 66 ± 12 %, 86 ± 8 %, 87 ± 7 % и 64 ± 12 % соответственно. В исследовании G. Giovacchini и соавт., включавшем результаты ПЭТ/КТ 358 случаев, аналогичные показатели составили 89, 85, 93, 91 и 87 % [17]. Более высокие показатели, полученные авторами, вероятнее всего, связаны со значительно большим числом пациентов, включенных в исследование. По результатам метаанализа 2014 г. G. Treglia и соавт., проанализировавших 14 наиболее актуальных статей, суммарная диагностическая точность ПЭТ/КТ с $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -холином составила 58 % (95 % ДИ 55–60) [18].

В целом в группе результаты ПЭТ/КТ позволили подтвердить наличие рецидива РПЖ в 39 % (33/85) случаев. Сходный невысокий результат 47 % (111/233) получен в исследовании 2015 г. S. Rodado-Marina и соавт. [19]. В более ранних исследованиях D. V. Husarik и соавт., F. Casamassima и соавт. и V. J Krause и соавт. со смешанными группами пациентов (после РПЭ и ЛТ) были получены аналогичные показатели 53 % (36/68), 55 % (39/71) и 56 %

(35/63) соответственно [20–22]. В исследованиях M. Rybalov и соавт. и M. Beheshti и соавт., проведенных на более крупных группах пациентов, рецидив диагностирован в 65 % (124/185) и 74 % (185/250) случаев соответственно [23, 24].

В настоящем исследовании в группе пациентов после РПЭ по результатам ПЭТ/КТ рецидив РПЖ выявлен в 33 % (21/64) случаев. Сходный результат (36 %) был получен в соизмеримой по числу обследованных больных группе (22/61) в одном из последних исследований M. Rybalov и соавт. [23]. В работах других авторов, выполненных на более крупных группах пациентов, получены более высокие диагностические показатели: 39 % (74/190), 44 % (75/170), 45 % (161/358) и 76 % (129/170) [17, 25–27]. Однако следует отметить, что в указанные исследования были включены пациенты со значительно более высокими уровнями ПСА – до 25,4; 48,6; 45,0 и 98,0 нг/мл соответственно, тогда как значения ПСА в нашей группе больных не превышали 17,8 нг/мл.

В нашем исследовании в группе больных после ЛТ по результатам ПЭТ/КТ рецидив РПЖ выявлен в 57 % (12/21) случаев. Работы с детальным анализом изолированной группы больных РПЖ после ЛТ единичны. Исследования M. Rybalov и соавт. и F. Ceci и соавт. выполнены на значительно больших группах пациентов после ЛТ, и рецидив РПЖ по данным ПЭТ/КТ выявлен в 82 % (102/124) и 88 % (123/140) случаях соответственно [23, 28].

Как отмечено ранее, в исследованиях с более высокой частотой выявления рецидива РПЖ средние значения ПСА обследованных пациентов находились в диапазоне от $5,9 \pm 9,7$ до $46,9 \pm 314,7$ нг/мл [17, 22, 25, 27, 30]. В нашем исследовании средний уровень ПСА в целом в группе был существенно ниже и составил $3,51 \pm 3,87$ (0,22–17,8) нг/мл. Пациенты с высокими значениями ПСА ($> 17,8$ нг/мл) были исключены из исследования, так как ПЭТ-положительные результаты в данной подгруппе составили 100 %.

Проанализирована локализация рецидивного процесса, выявленного по результатам ПЭТ/КТ. В целом в группе число больных с диагностированным локальным и сочетанным рецидивами существенно не отличалось. Местный рецидив выявлен в 14 (42 %) из 33 случаев. Местный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами диагностирован в 13 (39 %) из 33 случаев: с поражением костей (8), экстрапельвикальных ЛУ (3), экстрапельвикальных ЛУ и надпочечника (1), экстрапельвикальных ЛУ и костей (1). Изолированное отдаленное метастазирование выявлено в 6 из 33 (19 %) случаев: в кости (3), в отдаленные ЛУ (1), в легкие (1), в кости и легкие (1). Указанная тенденция – преобладание местного и сочетанного рецидивного процесса – прослеживалась в каждой из анализируемых групп (после

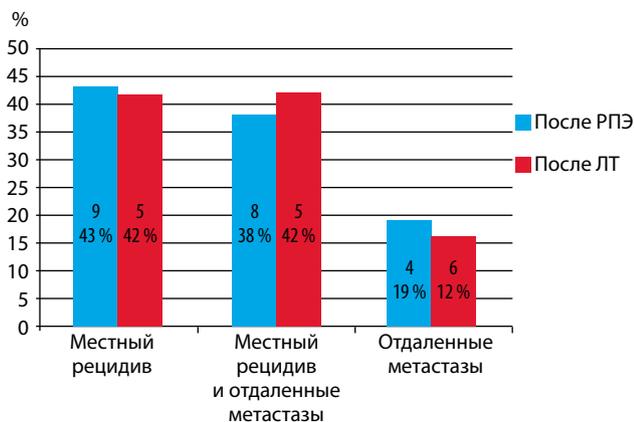


Рис. 1. Распределение ИП результатов ПЭТ/КТ в зависимости от локализации выявленного рецидива в группах больных после РПЭ и после ЛТ, n = 33

РПЭ и после ЛТ) и, таким образом, не зависела от вида первичного лечения (рис. 1).

В группе больных с ПЭТ-положительными результатами средний уровень ПСА был значимо выше, чем в группе с ПЭТ-отрицательными результатами ($p < 0,001$): $5,56 \pm 4,68$ (0,22–17,80) нг/мл и $1,88 \pm 1,79$ (0,27–8,89) нг/мл соответственно (рис. 2). Аналогичная тенденция прослеживалась в каждой из анализируемых групп (после РПЭ и ЛТ) и совпадала с результатами других исследований [17, 22, 23, 25–27, 29, 30, 34].

Минимальное значение ПСА, при котором получен ПЭТ-положительный результат, составило 0,22 нг/мл. У пациента выявлены метастазы в регионарные ЛУ: в единичном левом наружном подвздошном ЛУ и в конгломерате правых запирательных ЛУ (рис. 3).

Метастатическое поражение ЛУ выявлено в 23 из 33 ПЭТ-положительных случаев: у 14 – после РПЭ и у 9 – после ЛТ. Диагностировано 67 метастатически пораженных ЛУ размерами от 5×5 до 25×33 мм, средняя интенсивность накопления препарата в них составила: $SUV_{max} 5,4 \pm 3,6$ (1,0–19,6). Среднее значение ПСА у этих пациентов составило $6,08 \pm 4,92$ (0,22–17,80) нг/мл и значимо не различалось в группах па-

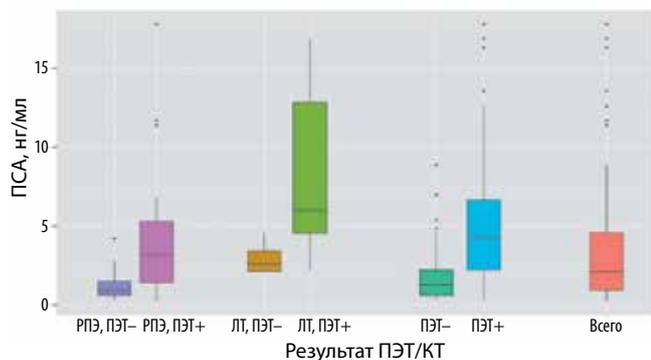


Рис. 2. Уровень ПСА в группах больных в зависимости от результатов ПЭТ/КТ

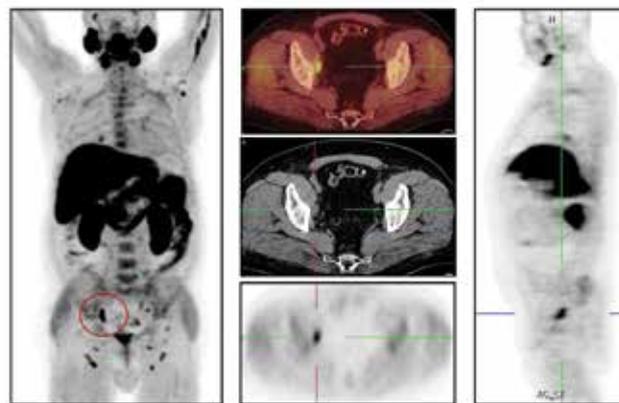


Рис. 3. Пациент Г., 55 лет, РПЖ pT2N0M0, ПСА 0,22 нг/мл, состояние после РПЭ. Патологический очаг гиперметаболической активности в конгломерате правых запирательных ЛУ размером $19 \times 13 \times 29$ мм ($SUV_{max} = 5,3$)

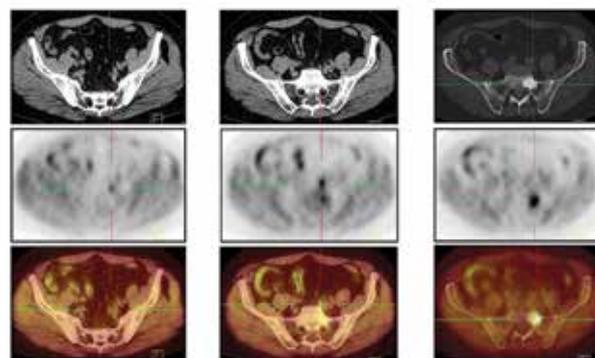


Рис. 4. Пациент Б., РПЖ T2N0M0, сумма баллов по шкале Глисона 8, ПСА 3,03 нг/мл, ВУПСА < 6 мес, состояние после РПЭ в 2011 г., состояние в процессе ГТ. Патологические очаги гиперметаболической активности: а – в левом внутреннем подвздошном ЛУ 5×5 мм ($SUV_{max} = 1,5$); б – в левом общем подвздошном ЛУ 6×6 мм ($SUV_{max} = 2,9$); в – в левой латеральной массе крестца на уровне S1 в участке замелованности размером 28×22 мм ($SUV_{max} = 3,1$)

циентов после РПЭ и после ЛТ. На рис. 4 представлены данные пациента после РПЭ с самыми мелкими (размерами 5×5 мм и 6×6 мм) метастатически пораженными подвздошными ЛУ, диагностированными по результатам ПЭТ/КТ. Кроме того, у данного пациента при невысоком уровне ПСА (3,03 нг/мл), но быстрой его кинетике (ВУПСА < 6 мес) также выявлено поражение крестца.

Отдельно проанализирована подгруппа больных с низкими значениями ПСА: от 0,22 до 2,0 нг/мл, в которую вошла большая часть случаев – 47 % (40/85). Именно в этой подгруппе была выявлена высокая частота отрицательных результатов ПЭТ – 78 % (31/40). В исследовании P. Castellucci и соавт. получены сходные данные в подгруппе больных с уровнем ПСА < 1,50 нг/мл: ПЭТ-отрицательные результаты получены у 73 из 102 больных, что составило 72 % [29]. Мы считаем, что наличие в нашем исследовании большого числа пациентов с низкими значениями ПСА среди

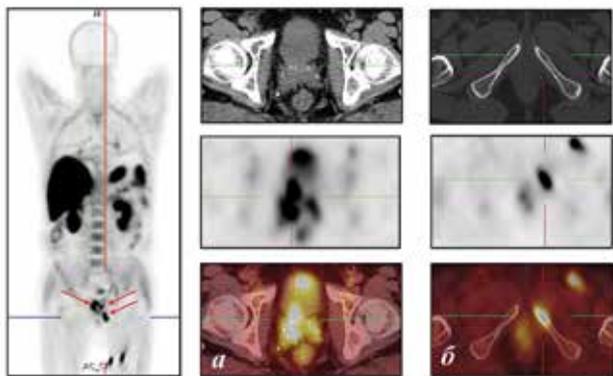


Рис. 5. Пациент М., 63 лет, РПЖ T1cN0M0, сумма баллов по шкале Глисона 5, ПСА 7,9 нг/мл, состояние после повторных сеансов брахитерапии и ГТ: а – патологические очаги гиперметаболической активности в обеих долях предстательной железы ($SUV_{max} < 7,1$); б – КТ-отрицательный патологический очаг гиперметаболической активности в верхней ветви левой лонной кости ($SUV_{max} = 8,6$)

ПЭТ-отрицательных пациентов (66 %, 31/47) могло повлиять на полученный невысокий показатель диагностики рецидивного процесса.

Тем не менее в подгруппе больных с низкими значениями ПСА положительные результаты ПЭТ, свидетельствовавшие о наличии рецидива заболевания, были получены в 22 % (9/40) случаев. По данным исследований других авторов, аналогичные показатели составили от 19 до 55 % [17, 22, 25, 26, 27, 29, 30].

В подгруппе пациентов с низкими значениями ПСА выявлено преобладание локорегиональных рецидивов – в 6 (67 %) из 9 случаев. У 2 больных выявлено отдаленное метастазирование в кости (1) и в легкие (1) и у 1 больного – сочетанное поражение регионарных ЛУ и скелета.

На рис. 5 представлен пример пациента группы после ЛТ с местно-распространенным рецидивом РПЖ в сочетании с одиночным костным очагом.

Поражение скелета у больных РПЖ определяется в 65–75 % случаев, причем у 85–90 % таких пациентов кости являются единственным местом распространения метастатического процесса [31]. Этот факт определяет важность ранней диагностики поражения скелета в клинической онкологии используется остеосцинтиграфия. Хорошо известно, что метод имеет достаточно высокую чувствительность, но сравнительно низкую специфичность в диагностике костных метастазов, что обусловлено сложностью дифференциальной диагностики метастатического поражения костей и обменно-дегенеративных процессов. У пациентов с низкими значениями ПСА и его медленной кинетикой ($VUPSA > 6$ мес) диагностические возможности остеосцинтиграфии ограничены [32].

Отдельно проанализированы случаи с выявленными метастазами в кости, количество которых состави-

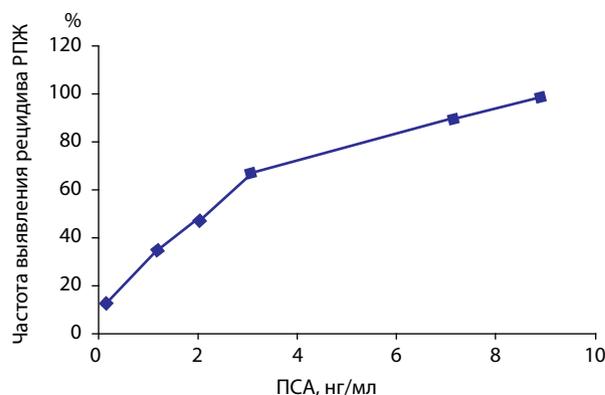


Рис. 6. Частота выявления рецидива РПЖ в зависимости от уровня ПСА

ло 36 % (12/33) выявленных рецидивов РПЖ. В нашем исследовании среднее значение ПСА в данной подгруппе составило $6,37 \pm 4,80$ (1,13–16,34) нг/мл. Полученные данные не соответствуют общепринятому мнению о диагностике диссеминированных рецидивных процессов у пациентов с высокими значениями ПСА [17].

В большинстве случаев (67 % – 9/12) диагностировано костное поражение в сочетании с экстраоссальными очагами (рис. 6): с локорегиональным рецидивом (8), поражением единичного подвздошного и экстрапельвикальных ЛУ (1).

Изолированное прогрессирование РПЖ в кости было выявлено в 3 (23 %) из 12 случаев, причем метастазы в кости по результатам ПЭТ/КТ были диагностированы как у пациентов с наличием структурных изменений по данным КТ, так и при их отсутствии, т. е. при КТ-отрицательных результатах

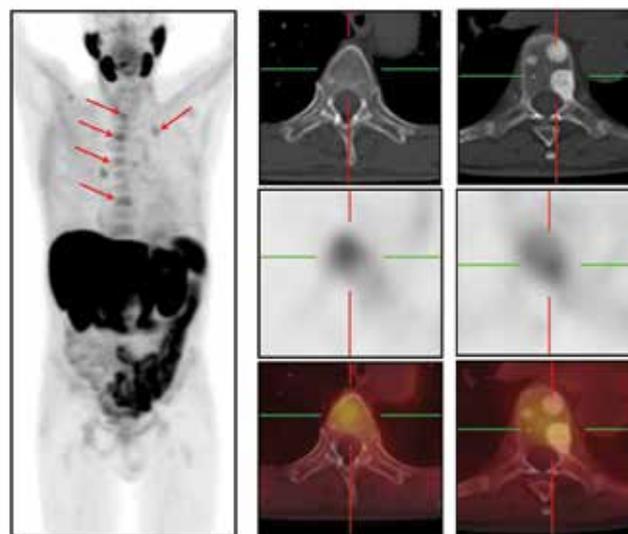


Рис. 7. Пациент Т., 68 лет, РПЖ pT3N0M1, сумма баллов по шкале Глисона 8, ПСА 2,61 нг/мл, состояние в процессе ГТ. Множественные патологические очаги гиперметаболической активности низкой интенсивности в телах Th², Th⁴, Th⁶ и Th⁹ позвонков, в передней треске I ребра слева (SUV_{max} до 3,4)

(рис. 6, 7). В подгруппе больных с костными метастазами выявлено преобладание КТ-отрицательных очагов – в 8 (62 %) из 12 случаев, 4 из которых одиночные.

В целом в подгруппе пациентов с метастазами в скелет ($n = 12$) одиночные очаги диагностированы в 7 случаях, в 4 из них метастазы были КТ-отрицательными. Среднее значение ПСА у больных с одиночными метастазами в кости было низким – $1,98 \pm 0,86$ (1,13–3,15) нг/мл.

Проанализирована взаимосвязь между частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ и уровнем ПСА. ПЭТ-положительные результаты распределились следующим образом: с уровнем ПСА $< 2,0$ нг/мл – 22 % (9/40) случаев, с уровнем ПСА $2,0–9,0$ нг/мл – 45 % (17/38), с уровнем ПСА $> 9,0$ нг/мл – 100 % (7/7) случаев. Выявлена прямая сильная корреляционная взаимосвязь между уровнем ПСА и вероятностью получения ПЭТ-положительных результатов ($r = 0,9$; $p < 0,001$) (см. рис. 6). Аналогичные результаты получены в ряде других исследований [17, 22, 25, 26, 30].

Отдельно изучена группа пациентов ($n = 40$) с быстрой кинетикой ПСА – ВУПСА < 6 мес: 33 пациента после РПЭ и 7 пациентов после ЛТ. ПЭТ-положительные результаты получены в 17 (43 %) из 40 случаев: локальный рецидив (9), сочетанное поражение (5), изолированное поражение скелета (3). Таким образом, в нашем исследовании у больных с быстрой кинетикой ПСА преобладали локальные рецидивы (53 %). Полученные данные не позволили подтвердить предположение других исследователей о том, что у пациентов с ВУПСА < 6 мес, вероятнее всего, преобладает системный рецидив [33, 34].

Большинство авторов указывают на наличие сильной прямой корреляции между частотой диагностики рецидива РПЖ и быстрой кинетикой ПСА [25, 26]. Полученные результаты не позволили выявить взаимосвязи между быстрой кинетикой ПСА и вероятностью получения ПЭТ-положительного результата ($p = 0,977$).

В нашем исследовании 26 % (12/47) случаев группы ПЭТ-отрицательных результатов (47/85) составили пациенты в процессе ГТ на момент выполнения ПЭТ/КТ и были расценены как ложноотрицательные. Получение ПЭТ-отрицательных результатов свидетельствовало об эффективности проводимой ГТ, однако не позволяло определить локализацию рецидива. Авторы других исследований также отмечают, что у гормоночувствительных пациентов с низкими значениями ПСА значительно снижается частота выявления рецидива, что обусловлено уменьшением метаболической активности имеющих метастазов и невозможностью их визуализации по результатам ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином [17, 29].

На рис. 7 представлен пациент с поражением скелета, находящийся в процессе ГТ, у которого при невысоком значении ПСА (2,61 нг/мл) по результатам ПЭТ/КТ диагностировано поражение скелета: выявлена низкая метаболическая активность метастазов как в участках остеосклеротической трансформации, так и в костной ткани без наличия структурных изменений. Полученные данные свидетельствовали о гормоночувствительности опухоли и появлении частичного ответа на проводимое лечение.

Среди общего числа больных ПЭТ-отрицательные пациенты, находящиеся в процессе ГТ на момент исследования, расценены как ложноотрицательные, составили 21 % (18/85) – наличие таких больных в группе также могло повлиять на общий показатель диагностики рецидивного процесса по результатам ПЭТ/КТ. Тем не менее данные ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином позволили исключить наличие рецидива в 30 (35 %) из 85 случаев.

Выводы

- ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином является точным неинвазивным методом, позволяющим в одном исследовании идентифицировать больных с локальным, региональным и диссеминированным процессами.
- Диагностическая точность, чувствительность, специфичность, ППЦ и ОПЦ ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в диагностике рецидива РПЖ составили 74, 66, 86, 87 и 64 % соответственно.
- Результаты ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином подтвердили рецидив заболевания, позволили определить его локализацию и распространенность в 39 % (33/85) случаев, а также исключить наличие рецидива в 35 % (30/85) случаев.
- ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином позволяет диагностировать метастатическое поражение ЛУ нормальных размеров (< 10 мм).
- ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином позволила выявить костные метастазы у пациентов с невысокими значениями ПСА (от 1,13 нг/мл; медиана 6,2 нг/мл), а также у пациентов без каких-либо структурных изменений, определяемых при КТ.
- У больных с низкими значениями ПСА ($< 2,0$ нг/мл) результаты ПЭТ/КТ позволили диагностировать рецидив заболевания (как локорегиональный, так и генерализованный) в 22 % случаев.
- Выявлена сильная прямая корреляционная взаимосвязь между частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином и уровнем ПСА ($r = 0,9$; $p = 0,001$).
- Выполнение ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в короткие сроки после введения гормональных препаратов не всегда позволяет определить локализацию рецидива РПЖ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. GLOBOCAN 2012 (IARC), Cancer Incidence and Mortality Worldwide, Section of Cancer Surveillance. <http://globocan.iarc.fr/> (доступ от 21/03/2015).
2. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. Экспериментальная и клиническая урология 2011;3(2):6–7. [Chissov V.I., Rusakov I.G. Prostate Cancer Morbidity in the Russian Federation. *Experimental & Clinical Urology* 2011;3(2):6–7. (In Russ.)].
3. National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results. SEER Stat Fact Sheets: Prostate. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (доступ от 21/03/2015).
4. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71–96.
5. Freedland S.J., Presti Jr. J.C., Amling C.L. et al. Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology* 2003;61:736–41.
6. 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;169:517–23.
7. Chism D.B., Hanlon A.L., Horwitz E.M. et al. A comparison of the single and double factor high-risk models for risk assignment of prostate cancer treated with 3D conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:380–5.
8. Kataja V.V., Bergh J. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. *Ann Oncol* 2005;16(Suppl 1):34–6.
9. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. Guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology*, Arnhem, 2012.
10. Reske S.N., Blumstein N.M., Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(1):9–17.
11. 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.
12. National Collaborating Centre for Cancer. Managing relapse after radical treatment. In *Prostate cancer: diagnosis and treatment*. NICE clinical Guidelines. Cardiff 2008;(58):42–8.
13. Kane C.J., Amling C.L., Johnstone P.A. et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61(3):607–11.
14. Dotan Z.A., Bianco F.J. Jr. et al. Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *JCO* 2005;23(9):1962–8.
15. Deliveliotis C., Manousakas T., Chrisofos M. et al. Diagnostic efficacy of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostatic fossa in patients with rising PSA following radical prostatectomy. *World J Urol* 2007;25(3):309–13.
16. Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухортова О.В. и др. Роль ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином в ранней диагностике прогрессирования рака предстательной железы. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2014;59(5):37–54. [Aslanidi I.P., Pursanova D.M., Mukhortova O.V. et al. Role of PET/CT with ¹¹C-Choline in Early Diagnostics of Prostate Cancer Advancement. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* = *Journal of Medical Radiology and Radiation Safety* 2014;59(5):37–54. (In Russ.)].
17. Giovacchini G., Picchio M., Coradeschi E. et al. Predictive factors of [11C] Choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:301–9.
18. Treglia G., Ceriani L., Sadeghi R. et al. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(5):725–33.
19. Rodado-Marina S., Coronado-Poggio M., Garcia-Vicente A.M. et al. Clinical utility of (18) F-fluorocholine positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in biochemical relapse of prostate cancer after radical treatment: results of a multicentre study. *BJU Int* 2015;115(6):874–83.
20. Husarik D.B., Mirabell R., Dubs M. et al. Evaluation of (18F)-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:253–63.
21. Casamassima F., Masi L., Menichelli C. et al. Efficacy of eradication radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori* 2011;97:49–55.
22. Krause B.J., Souvatzoglou M., Tuncel M. et al. The detection rate of [(11)C]Choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:18–23.
23. Rybalov M., Breeuwsma A.J., Leliveld A.M. et al. Impact of total PSA, PSA doubling time and PSA velocity on detection rates of ¹¹C-Choline positron emission tomography in recurrent prostate cancer. *World J Urol* 2013;31(2):319–23.
24. Beheshti M., Haim S., Zakavi R. et al. Impact of 18 F-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: influence of androgen deprivation therapy and correlation with PSA kinetics. *J Nucl Med* 2013;54:833–40.
25. Castellucci P., Fuccio C., Nanni C. et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2009;50(9):1394–1400.
26. Giovacchini G., Picchio M., Parra R.G. et al. Prostate-specific antigen velocity versus prostate specific antigen doubling time for prediction of 11C choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Clin Nucl Med* 2012;37:325–31.
27. Detti B., Scocianti S., Franceschini D. et al. Predictive factors of [18F]-Choline PET/CT in 170 patients with increasing PSA after primary radical treatment. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(3):521–8.
28. Cesi F., Castellucci P., Graziani T. et al. ¹¹C-Choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(5):878–86.
29. Castellucci P., Fuccio C., Rubello D. et al. Is there a role for 11C-Choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:55–63.
30. Schillaci O., Calabria F., Tavolozza M. et al. Influence of PSA, PSA velocity and PSA doublingtime on contrast-enhanced 18F-choline PET/CT detection rate in patients with rising PSA after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:589–96.
31. Beheshti M., Vali R., Waldenberger P. et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1766–74.
32. Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. *Eur Urol* 2012;61:8–10.
33. Roberts S.G., Blute M.L., Bergstralh E.J. et al. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2001;76:576–81.
34. Giovacchini G., Picchio M., Scattoni V. et al. PSA doubling time for prediction of ¹¹C Choline PET/CT findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1106–16.

Клиническое и прогностическое значение эпицистостомии при гормональном и гормонолучевом лечении больных раком предстательной железы

С.А. Сидорова, М.И. Школьник, А.А. Лебединец, Г.М. Жаринов

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Светлана Александровна Сидорова sidorova.s.a.spb@gmail.com

Цель исследования – оценить клиническое и прогностическое значение эпицистостомии при лучевом и комбинированном лечении больных раком предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы. В исследование были включены данные 185 больных РПЖ с эпицистостомой (ЭЦС). Всем пациентам в качестве метода лечения в дальнейшем проводилась гормональная или гормонолучевая терапия. Оценена зависимость частоты установки ЭЦС с учетом исходных характеристик опухоли. Изучено влияние ЭЦС на выживаемость больных РПЖ после гормональной или гормонолучевой терапии в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

Результаты. Установлено, что частота наложения ЭЦС у больных РПЖ достоверно возрастает по мере увеличения объема предстательной железы, а степень распространения и дифференцировка опухоли не оказывают достоверного влияния на частоту ЭЦС. Выявлена зависимость между закрытием ЭЦС и увеличением общей выживаемости у больных генерализованным РПЖ. Влияния на общую выживаемость после гормонального и гормонолучевого лечения пациентов с локализованными и местно-распространенными формами РПЖ не выявлено.

Ключевые слова: рак предстательной железы, эпицистостома, выживаемость, лучевая терапия, гормонолучевая терапия

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-87-91

Clinical and prognostic value of the cystostomy in patients with prostate cancer after combined treatment

S.A. Sidorova, M.I. Shkolnik, A.A. Lebedynets, G.M. Zharinov

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian;
70, Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Objective – to assess the clinical and prognostic values of the cystostomy in patients with prostate cancer after hormonal or combined (ADT + radiation therapy) treatment.

Materials and methods. In the study included 185 prostate cancer patients with cystostomy. In all cases patients was treat hormonal or ADT + radiation. The dependence of frequency cystostomy from baseline characteristics of the tumor was assessed. The effect of cystostomy also were compared with survival rates in patients depending on the tumor process.

Results. It was found that the frequency cystostomy in patients with prostate cancer significantly increases with the volume of the prostate, and the clinical tumor category, Gleason score do not have significant effect on the frequency of cystostomy. The enhancement of overall survivance in patients with generalized prostate cancer was founded in case of cystostomy removed. There was no significant differences in overall survivance rates in patients with localized and locally advanced prostate cancer after hormonal and hormonoradiation treatment.

Key words: prostate cancer, cystostomy, survival, hormonal treatment, hormonoradiation treatment

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – одна из самых распространенных злокачественных опухолей у мужчин [1]. Около 50–70 % больных обращаются за медицинской помощью по поводу развившихся осложнений, обусловленных РПЖ [2, 3]. Нарушения мочеиспускания являются наиболее частой причиной обращения больного РПЖ к врачу, при этом в 12–20 % случаев регистрируется острая задержка мочи (ОЗМ), которая возникает в связи с повышением тонуса глад-

ких мышц шейки мочевого пузыря, заднего отдела уретры и предстательной железы (ПЖ) [4]. Симптомы обструкции также могут быть связаны со сдавлением мочеиспускательного канала опухолью [5].

Основным методом лечения ОЗМ у больных РПЖ остается дренирование мочевого пузыря путем установки уретрального катетера или наложения эпицистостомы (ЭЦС). После этого обычно назначается гормональная терапия (ГТ), а также α -адреноблокаторы с последующей попыткой восстановления самостоя-

тельного мочеиспускания [6, 7]. Восстановить мочеиспускание на фоне проводимой консервативной лекарственной терапии удается в 30–80 % случаев [1, 8]. При отсутствии положительного эффекта от консервативного лечения основной способ восстановления мочеиспускания – выполнение трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ [9]. Добиться восстановления мочеиспускания после проведения ТУР удается в 66–87 % случаев [10–14]. Таким образом, у некоторых больных ЭЦС остается незакрытой, при этом до сих пор неизвестно, какой должна быть тактика лечения этих пациентов.

Цель исследования – оценить клиническое и прогностическое значение ЭЦС при лучевом и комбинированном лечении больных РПЖ.

Материалы и методы

За период с 1992 по 2013 г. в РНЦРХТ подвергся лечению 2831 больной РПЖ, во всех случаях диагноз подтвержден при гистологическом исследовании биоптатов ПЖ. Всем пациентам было выполнено стандартное обследование, при котором устанавливались объем ПЖ, степень распространенности процесса и дифференцировка опухоли.

В связи с ОЗМ 185 больным (6,5 %) была наложена надлобковая ЭЦС, в дальнейшем эти пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа состояла из 100 больных, у которых ЭЦС была закрыта до начала лечения (в 60 наблюдениях была выполнена ТУР; у 40 больных ЭЦС была закрыта без хирургического вмешательства с использованием медикаментозной терапии); 2-я группа включала 85 пациентов с незакрытой ЭЦС.

ГТ проводилась всем пациентам, как самостоятельный метод лечения у 68 пациентов, а в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) у 117 больных. Для проведения ГТ использовались различные аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, антиандрогенные препараты, в качестве альтернативного метода ГТ у 83 (44,8 %) больных выполнялась хирургическая кастрация.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) была проведена 117 пациентам и использовалась в комбинации с ГТ. Количество и размеры полей, разовая очаговая доза (РОД) и суммарная очаговая доза (СОД) выби-

рались в зависимости от стадии онкологического процесса. Пациентам со стадией T1–2N0M0 проводили локальное облучение. В поле облучения включали ПЖ с перипростатической клетчаткой, семенные пузырьки с РОД 3 Гр, СОД 66–75 Гр, локальному облучению подверглись 26 пациентов. Локорегионарную ЛТ проводили пациентам с местно-распространенными ($n = 37$) и локализованными формами РПЖ ($n = 12$). На 1-м этапе проводили мегавольтную ДЛТ в статическом режиме. Облучение на область таза проводилось с РОД 2 Гр до СОД 40–50 Гр, на 2-м этапе проводили локальное облучение, СОД на ПЖ доводили до 66–74 Гр. В случае генерализации опухолевого процесса с поражением костей таза, нижнепоясничного, крестцового отделов позвоночника, верхней трети бедренных костей на 1-м этапе проводили сегментарное облучение вышеуказанных областей с РОД 2 Гр до СОД 14–24 Гр. Далее осуществляли локорегионарное и локальное облучение в соответствии с представленными выше режимами. Сегментарное облучение получили 37 пациентов со стадией T1–4N0–1M1.

Для определения прогностической значимости закрытия ЭЦС оценена общая выживаемость с учетом факта закрытия эпицистостомического свища. Больные в зависимости от распространенности опухолевого процесса были разделены на подгруппы. Для каждой подгруппы в программе Statistica v. 6.1 (Statsoft, США) были построены кривые выживаемости с использованием метода Каплана–Майера с учетом закрытия ЭЦС. Различия кривых оценивали с помощью *log-rank*-теста. Для сравнения распределения частот был использован критерий Фишера в программе DoctorStat v. 1.9. При значении $p < 0,05$ разница считалась статистически достоверной.

Результаты

ОЗМ, потребовавшая наложения ЭЦС, зарегистрирована у 185 (6,5 %) из 2831 больного РПЖ. Средний возраст больных составил $66,3 \pm 7,5$ года. Медиана и интерквартильный размах (IQR) времени наблюдения за пациентами до контрольной точки (01.01.2014) составили 49,1 (29,4–78,0) мес.

Таблица 1. Распределение больных РПЖ 1-й и 2-й групп с учетом распространенности опухолевого процесса

Группа	Число больных	Степень распространенности РПЖ					
		Локализованный		Местно-распространенный		Генерализованный	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я	100	30	30,0	41	41,0	29	29,0
2-я	85	19	22,4	23	27,0	43	50,6
Всего	185	49	26,5	64	34,6	72	38,9

Таблица 2. Частота установки ЭЦС с учетом исходных характеристик опухолевого процесса

Показатель	Число больных	Частота ЭЦС		p
		абс.	%	
Распространенность РПЖ: локализованный	1164	49	4,2	p > 0,05
местно-распространенный	827	64	7,7	
генерализованный	840	72	8,6	
Сумма баллов по шкале Глисона: < 7	714	21	2,9	p > 0,05
7	632	40	6,3	
> 7	572	52	9,1	
Объем ПЖ, см ³ : 25 – 49,9	1092	49	4,5	p < 0,05
50 – 99,9	544	32	5,8	
от 100	84	10	11,9	

Таблица 3. Общая выживаемость больных 1-й и 2-й групп с учетом распространенности РПЖ

Группа	Медиана выживаемости							
	Локализованный		Местно-распространенный		Генерализованный		Всего	
	абс.	Ме, мес	абс.	Ме, мес	абс.	Ме, мес	абс.	Ме, мес
1-я	30	72	41	67	29	37	100	49
2-я	19	48	23	66	43	24	85	46
p	0,929		0,419		0,006		0,0001	

Число больных локализованным РПЖ (T1–2N0M0) составило 49 (26,5 %), местно-распространенным (T3–4N0M0, T1–4N1M0) – 64 (34,6 %), генерализованным (T1–4N0–1M1) – 72 (38,9 %) пациента. В 1-й группе преобладали пациенты с менее распространенным РПЖ (табл. 1), это обстоятельство учитывалось при анализе результатов. Средний объем ПЖ не зависел от степени распространения опухоли и составил $48,5 \pm 27,86$ см³ для локализованного, $47,56 \pm 26,63$ см³ для местно-распространенного и $47,19 \pm 30,79$ см³ для генерализованного РПЖ. Достоверного различия между объемами ПЖ в группах не было (p > 0,05).

Частота случаев ОЗМ, потребовавших наложения ЭЦС, возрастала с увеличением распространенности РПЖ, при снижении дифференцировки опухоли, а также по мере увеличения объема ПЖ, однако уровня статистической значимости эти различия достигали только в отношении величины объема ПЖ (табл. 2).

Общая выживаемость больных РПЖ с закрытой ЭЦС (1-я группа) была достоверно (p = 0,0001) выше (табл. 3, рис. 1). Выживаемость больных локализованным и местно-распространенным РПЖ не зависела от того, закрывалась ЭЦС или нет (табл. 3, рис. 2, 3).

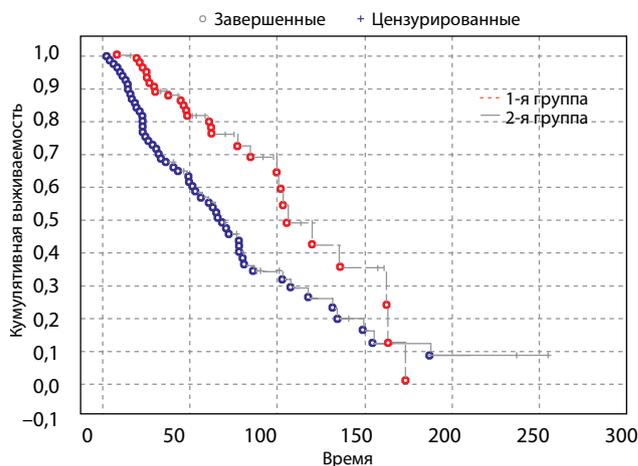


Рис. 1. Общая выживаемость больных 1-й и 2-й групп

При генерализованном РПЖ закрытие ЭЦС достоверно (p = 0,006) повышало выживаемость больных (табл. 3, рис. 4).

Обсуждение

Проблема ведения больных РПЖ с ЭЦС остается актуальной, в первую очередь это связано с отсутствием единых стандартов лечения таких пациентов.

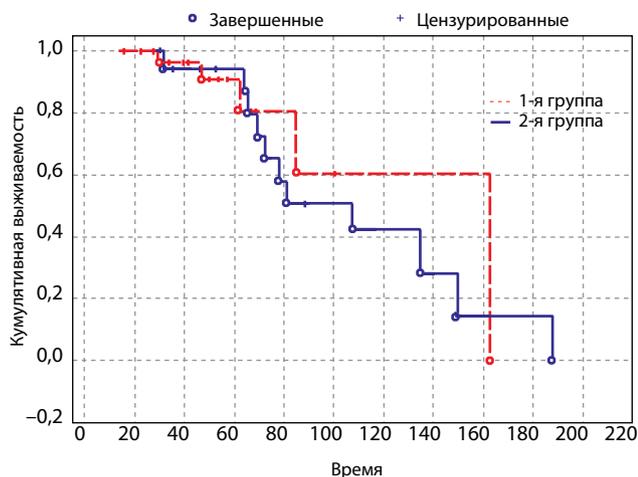


Рис. 2. Общая выживаемость больных 1-й и 2-й групп (локализованный РПЖ)

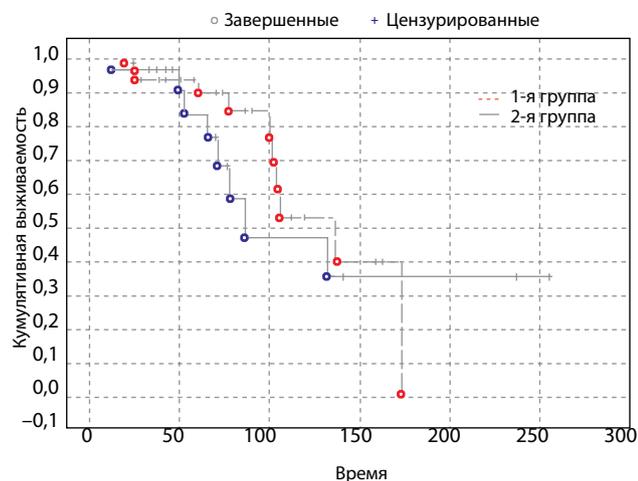


Рис. 3. Общая выживаемость больных 1-й и 2-й групп (местно-распространенный РПЖ)

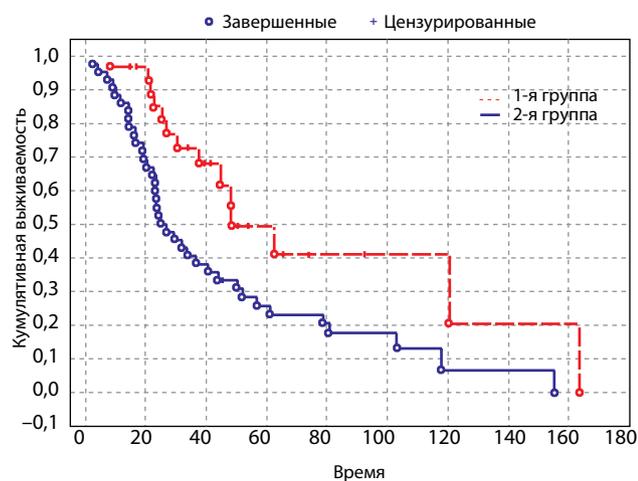


Рис. 4. Общая выживаемость больных 1-й и 2-й групп (генерализованный РПЖ)

Длительное дренирование мочевого пузыря эпицистостомой приводит к развитию микроцистита, образованию камней мочевого пузыря, провоцирует воз-

никновение пузырно-мочеточникового рефлюкса, септических осложнений [15–19]. Эти осложнения могут стать противопоказаниями к ЛТ, либо причиной ее несвоевременного и неадекватного проведения. Поэтому выбор тактики лечения таких пациентов требует привлечения не только радиологов, но и урологов.

В нашем исследовании эпицистостомический дренаж был установлен у 185 (6,5 %) из 2831 больного РПЖ. Частота случаев ОЗМ, потребовавших наложения ЭЦС, была ниже, чем по данным сводных статистик [20]. Это, по-видимому, может объясняться особенностями отбора больных в федеральное учреждение здравоохранения.

Средние объемы ПЖ не отличались при разной распространенности РПЖ. По-видимому, это подтверждает независимость развития аденомы и РПЖ [21].

Необходимость в установке ЭЦС чаще возникала по мере увеличения распространенности РПЖ и снижения дифференцировки опухоли, однако среди исследованных показателей достоверно влиял на частоту ЭЦС только объем ПЖ. По-видимому, гиперплазия органа в большей степени, чем характеристики РПЖ, определяет вероятность наступления нарушений мочеиспускания у этих пациентов.

Закрытие ЭЦС оказывало влияние на выживаемость больных РПЖ после гормонального или гормонотерапевтического лечения. Повышение общей выживаемости больных с закрытой ЭЦС во всей выборке, безусловно, объясняется преобладанием больных с более распространенным процессом во 2-й группе. У пациентов с локализованными и местно-распространенными формами РПЖ общая выживаемость не зависела от того, проводилось ли лечение на фоне существующей или закрытой ЭЦС. У больных генерализованным РПЖ незакрытая ЭЦС существенно снижала эффективность лечения. По-видимому, у этой категории больных дополнительноеотягчающее обстоятельство в виде существующего эпицистостомического свища оказывается достаточным для снижения общей выживаемости.

Выводы

- Частота ОЗМ, требующей установления ЭЦС у больных РПЖ, достоверно возрастает по мере увеличения объема ПЖ. Степень распространения и дифференцировка опухоли не оказывают достоверного влияния на частоту ЭЦС.

- Закрытие ЭЦС достоверно увеличивает общую выживаемость больных генерализованным РПЖ после гормонального и гормонотерапевтического лечения. У пациентов с локализованными и местно-распространенными формами РПЖ общая выживаемость не зависела от того, проводилось ли лечение на фоне существующей или закрытой ЭЦС.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. Харьков: Факт, 2004. [Pereverzev A.S., M.I. Kogan. Prostate Cancer. Kharkov: Fakt, 2004. (In Russ.)].
2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М: ИД «АБС-пресс», 2011. [Matveev B.P. Clinical Oncological Urology. M: Publishing House "ABC-press", 2011. (In Russ.)].
3. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М., 1999. [Matveev B.P. Prostate Cancer/ B.P. Matveev, B.V. Bukharkin, V.B. Matveev. Moscow, 1999. (In Russ.)].
4. Борисов В.В. Уродинамика при инфравезикальной обструкции у мужчин. Урология и нефрология 1999;(3):26–30. [Borisov V.V. Urodynamics at Infravesicular Obstruction in Men. Urologiya i nefrologiya = Journal of Neurology and Nephrology 1999;(3):26–30. (In Russ.)].
5. Montile J.E. The management of bladder outlet obstruction due to prostate cancer, untreated and after endocrine treatment. Prostate 1992. P.153–163.
6. Varenhorst E., Alund G. Urethral obstruction secondary to carcinoma of the prostate: response to endocrine treatment. Urology 1985;25(4):354–6.
7. Thomas D.J., Balaji V.J., Coptcoat M.J. et al. Acute urinary retention secondary to carcinoma of the prostate. Is initial channel TURP beneficial? J R Soc Med 1992;85:318–9.
8. Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Камалов А.А. и др. Трансуретральная резекция предстательной железы и лечебная тактика ведения больных с верифицированным и неверифицированным раком простаты. Материалы Пленума Правления российского общества урологов. М., 1999. С. 231–232. [Lopatkin N.A., Sivkov A.V., Kamalov A.A. et al. Transurethral resection of the prostate and management of patients with established and not established prostate cancer. Materials of the Plenary Meeting of Board of the Russian Society of Urologists. M., 1999. p. 231–232. (In Russ.)].
9. Mazur A.W., Thompson I.M. Efficacy and morbidity of "channel" TURP. Urology 1991;38(6):526–8.
10. Durban M.D. Transurethral resection of prostate cancer: efficacy and morbidity. Arc. Es. Urol 1995;48(8):829–35.
11. Dirk P.J., Michielsen D.P., Coomans D. et al. Bipolar versus monopolar technique for palliative transurethral prostate resection. Arch Med Sci 2010;6(5):780–6.
12. Ассад О. Диагностика и лечение урологических осложнений у больных раком предстательной железы. Автореф. дис. ... канд.мед.наук. М., 2002. [Assad O. Diagnostics and Treatment of Urologic Complications in Patients with Prostate Cancer: Synopsis of Thesis of ... Ph.D. Med. Moscow, 2002. (In Russ.)].
13. Rodríguez J.V., Chechile G. Usefulness of transurethral resection in cancer of the prostate. Arch Esp Urol 1989;42 (Suppl 2):165–77.
14. Losco G., Mark S., Jowitt S. Transurethral prostate resection for urinary retention: does age affect outcome? J Surg 2013;83(4):243–5.
15. Литвиненко А.Г. Бездренажный свищ мочевого пузыря (экспериментально-клинические исследования). Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Оренбург, 1971. [Litvinenko A.G. Bladder Fistula without Drain (Experimental and Clinical Studies). Synopsis of thesis ... of Ph.D. Med. Orenburg, 1971. (In Russ.)].
16. Петлин А.В. Способ формирования запирательной цистостомы. Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Томск, 2001. [Petlin A.V. Methods of Obturative Cystostomy Formation: Synopsis of thesis ... of Ph.D. Med. Tomsk, 2001. (In Russ.)].
17. Margolin D.J. Retrospective analysis of traumatic bladder injury: does suprapubic catheterization alter outcome of healing? Am Surg 2004;70(12):1057–60.
18. Narayanaswamy B., Wilcox D.T., Cuckow P.M. et al. The Yang-Monti ileovesicostomy: a problematic channel. B.Narayanaswamy, BJU Int 2001;87(9): 861–5.
19. Dobrowolski Z.F., Węglarz W., Jakubik P. et al. Treatment of posterior and anterior urethral trauma. BJU Int 2002;89(7):752–4.
20. Леонов О.В. Инвазивные технологии в паллиативном лечении распространенных форм рака предстательной железы. Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Омск, 2002. [Leonov O.V. Invasive Technologies in Palliative Treatment of Prevalent Forms of Prostate Cancer: Synopsis of thesis ... of Ph.D. Med. Omsk, 2002. (In Russ.)].
21. Лопаткин Н.А. Урология: Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Lopatkin N.A. Urology: National Guidelines. N.A. Lopatkin. M., 2009. (In Russ.)].

Бусерелин-депо в лечении рака предстательной железы

Г. П. Колесников

ГАОУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы;
Россия, 143423, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, 27

Контакты: Геннадий Петрович Колесников kolesnikovgp@mail.ru

Высокая заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) и весьма широкое использование гормональной терапии для его лечения в качестве самостоятельного метода при распространенных формах (Т3–Т4, N1, M1), рецидивах и прогрессировании заболевания после локальных методов лечения (радикальная простатэктомия, лучевая терапия), а также в комбинированном лечении в качестве неoadъювантной и адъювантной терапии определяют значимость достаточного набора гормональных препаратов в арсенале онкоуролога. В ряду агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) достаточно давно известен Бусерелин, который производится в России и клиническая эффективность которого не уступает импортным аналогам. Представлены результаты исследования эффективности и безопасности лечения Бусерелином-депо 20 пациентов с морфологически верифицированным РПЖ в возрасте от 53 до 87 лет, продолжительность исследования составила 3 мес. На фоне терапии Бусерелином-депо у больных РПЖ выявлено последовательное снижение средних значений простат-специфического антигена (ПСА) с 81,2 до 27,8 нг/мл через 2 мес и до 23,0 нг/мл через 3 мес. В процессе проводимой терапии было достигнуто снижение уровня тестостерона до посткастрационных значений с исходных 168 до 21 нг/дл через 1 мес и до 19,8 нг/дл через 3 мес лечения. Все больные перенесли лечение препаратом Бусерелин-депо без клинически значимых побочных реакций. Наиболее частыми жалобами были повышенная потливость и приливы, характерные для всех препаратов группы агонистов ЛГРГ, выраженные не более чем при лечении другими препаратами этой группы.

Выводы. Бусерелин-депо в дозе 3,75 мг является высокоэффективным отечественным препаратом для лечения гормонозависимого РПЖ. Применение Бусерелина-депо приводит к уменьшению уровня ПСА, обеспечивает стабильное снижение содержания тестостерона сыворотки крови до посткастрационного уровня при отсутствии серьезных побочных эффектов. Полученные результаты не отличаются от аналогичных показателей при применении импортных аналогов ЛГРГ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормональная терапия, агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, Бусерелин, простат-специфический антиген, тестостерон, эффективность и безопасность терапии

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-92-95

Buserelin-depot in the treatment of prostate cancer

G. P. Kolesnikov

Moscow City Cancer Hospital Sixty-Two, Moscow Healthcare Department;
Stepanovskoe, 27, Istra Settlement, Krasnorgorsky District, Moscow Region 143423, Russia

The high incidence of prostate cancer (PC) and the considerably wide use of hormone therapy for its treatment as an individual modality for its advanced forms (T3–T4, N1, M1), recurrences, and progression after local treatments (radical prostatectomy, radiation therapy) and for combined treatment as neoadjuvant and adjuvant therapies determine the importance of a sufficient range of hormonal drugs at an urologic oncologist's disposal. Among the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists, there is rather long-known Buserelin made in Russia, the clinical efficacy of which is highly competitive with foreign analogs.

The paper presents the results of a 3-month trial of the efficiency and safety of Buserelin depot treatment in 20 patients aged 53 to 87 years with morphologically verified PC. The patients with PC showed a gradual decrease in the mean values of prostate-specific antigen (PSA) from 81.2 to 27.8 and 23.0 ng/ml at 2 and 3 months of Buserelin depot therapy, respectively. The performed therapy could achieve reductions in testosterone levels from 168 ng/dl at baseline to 21 and 19.8 ng/dl postcastration at 1 and 3 months of the therapy.

All the patients tolerated Buserelin depot therapy without having clinically significant adverse reactions. The most common complaints were hyperhidrosis and hot flushes, which are typical of all LHRH agonists and which are not marked in the treatment with other drugs of this group.

Conclusion. Buserelin depot 3.75 mg is a highly effective Russian drug to treat hormone-dependent PC. Its administration causes a reduction in PSA levels and ensures a steady decline in serum testosterone concentrations to the postcastration level without causing serious side effects. The findings do not differ from those when foreign LHRH analogues are used.

Key words: prostate cancer, hormone therapy, luteinizing hormone-releasing hormone agonists, Buserelin, prostate-specific antigen, testosterone, efficiency and safety of therapy

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — часто встречающееся злокачественное новообразование у мужчин. В Европе он является наиболее распространенным солидным раком, заболеваемость которым составляет 214 случаев на 1000 мужчин. Ежегодно в мире выявляется более 800 тыс. новых случаев РПЖ [1, 2].

Заболеваемость раком этой локализации в России в последние 2 десятилетия стремительно возрастает. В 2011 г. зарегистрировано 28 552 новых случая РПЖ, в 2012 г. — более 29 000. В структуре онкологической заболеваемости РПЖ вышел на 2-е место. По темпу прироста он значительно опережает злокачественные опухоли других локализаций. Высоким остается и показатель смертности [3, 4].

В России наметилась тенденция к увеличению выявления больных с локализованной формой РПЖ. Однако, несмотря на это, у половины пациентов первично диагностируются местно-распространенная и метастатическая формы РПЖ [5]. Гормонотерапия 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) [4, 6, 7].

Основными видами гормонотерапии (андрогенной депривации) на сегодня являются хирургическая кастрация (двусторонняя орхиэктомия) и медикаментозная кастрация — агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) и антагонисты (фирмагон) [4, 7]. Хирургическую кастрацию никто не отменял и не запрещал, но чаще используется в практике медикаментозная кастрация в силу выбора пациента и доступности препаратов для ее проведения, а также возможности иметь обратимый эффект при отмене. В настоящее время имеется 4 основных класса веществ, которые можно отнести к агонистам ЛГРГ: гозерелин, трипторелин, Бусерелин и леупролид [7].

Все препараты группы агонистов ЛГРГ имеют примерно одинаковую эффективность в лечении РПЖ, схожие нежелательные явления, связанные с низким уровнем тестостерона (приливы, потливость, снижение либидо и потенции и др.) [4, 7]. Но к настоящему времени только Бусерелин производится в России, хотя был синтезирован одним из первых агонистов [8]. Исследования Бусерелина российского производства, представленные в литературе, показали его эффективность и переносимость одинаковую с импортными аналогами [4, 8–10].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности лечения больных РПЖ препаратом Бусерелин-депо (ЗАО «Фарм-Синтез», Россия).

Материалы и методы

С февраля по май 2014 г. на базе поликлиники Московской городской онкологической больницы № 62 было проведено лечение Бусерелином-депо 20 пациентов с морфологически диагностированным РПЖ. Возраст пациентов — от 53 до 87 лет, средний возраст 69,8 года.

Бусерелин-депо в дозе 3,75 мг применялся в течение 3 циклов с введением внутримышечно 1 раз в 28 дней.

У всех больных ранее морфологически подтвержден диагноз аденокарциномы предстательной железы с различной степенью дифференцировки по шкале Глисона (индексу Глисона). При гистологической верификации диагноза преобладали умеренно и низкодифференцированные формы РПЖ (индекс Глисона 6–10).

Все больные на начало лечения имели уровень простат-специфического антигена (ПСА) выше нормы. До проведения лечения Бусерелином-депо средний показатель ПСА составил 81,2 (4,2–679) нг/мл. У половины пациентов ($n = 10$) имелись отдаленные метастазы, представленные в основном костными депозитами, подтвержденными остеосцинтиграфией, рентгенологически или магнитно-резонансной томографией (МРТ). Количество костных метастазов составило от 2 до тотального поражения костного скелета. Распределение больных по стадиям заболевания было следующим: T2N1M0 — 1, T3N0M0 — 9, T3N0M1 — 7, T3N1M1 — 2, T4N1M1 — 1 пациент.

Исходя из распространенности опухоли всем была показана гормонотерапия. У некоторых пациентов с костными метастазами кроме гормонального лечения применяли и другие виды специализированного лечения: паллиативную дистанционную лучевую терапию на костные метастазы, лечение золедроновой кислотой и др.

У 11 пациентов имелся болевой синдром, 9 не нуждались в обезболивании.

Эффективность лекарственного лечения оценивали 1 раз в месяц. При обследовании проводили определение уровня ПСА, тестостерона сыворотки крови, оценку общего состояния по шкале Карновского и болевого синдрома по шкале Всемирной организации здравоохранения (клинический ответ).

Результаты и обсуждение

При анализе полученных результатов установлено, что большинство пациентов, получавших Бусерелин-депо, имели положительную динамику ПСА, характеризующуюся его резким снижением в первые 2 месяца лечения, после чего наступала постепенная регрессия и стабилизация показателей.

На фоне терапии Бусерелином-депо у больных РПЖ выявлено последовательное снижение средних

значений ПСА с 81,2 до 27,8 нг/мл через 2 мес, до 23,0 нг/мл через 3 мес.

В процессе проводимой терапии было достигнуто снижение уровня тестостерона до посткастрационных значений с исходных средних 168 до 21 нг/дл через 1 мес и 19,8 (3–29) нг/дл через 3 мес лечения.

Снижение уровня болевого синдрома клинически отмечено у 4 (36,3 %) пациентов из 11, имевших болевой синдром, что позволило 2 из них отказаться от использования наркотических анальгетиков.

Поскольку под наблюдением была группа пациентов пожилого возраста (средний возраст около 70 лет), в половине случаев с метастатическим РПЖ тяжесть их состояния, кроме основного онкологического заболевания, была обусловлена сопутствующей возрастной патологией. Выбор препарата для длительной терапии диктует необходимость не только его эффективности, но и минимального количества побочных явлений и хорошей переносимости.

Все больные перенесли лечение препаратом Бусерелин-депо без клинически значимых побочных реакций. Наиболее частыми жалобами были повышенная потливость и приливы, характерные для всех препаратов группы агонистов ЛГРГ, выраженные не более чем при лечении другими препаратами этой группы. Аллергических реакций не зарегистрировано. Не отмечено ни одного случая задержки мочеиспускания,

мышечной слабости в нижних конечностях, отеков и лимфостаза. Местной реакции на введение препарата не наблюдали. Ни один больной от лечения по причине плохой переносимости не отказался.

Следует отметить, что большинство пациентов после завершения 3-месячного исследования, результаты которого здесь представлены, остаются на гормонотерапии Бусерелином-депо в постоянном или интермиттирующем режиме, при этом наблюдаются хорошая переносимость и ответ по клиническим данным и уровню ПСА с различной продолжительностью.

Выводы

- Бусерелин-депо является высокоэффективным отечественным препаратом для лечения гормонозависимого РПЖ.

- Применение Бусерелина-депо приводит к уменьшению уровня ПСА, обеспечивает стабильное снижение уровня тестостерона сыворотки крови до посткастрационного при отсутствии серьезных побочных эффектов. Полученные результаты не отличаются от аналогичных показателей при применении импортных аналогов ЛГРГ.

- Бусерелин-депо может быть рекомендован для применения в качестве самостоятельной терапии или в комбинации с другими методами лечения у больных РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson J., Abrahamsson P.A., Crawford D. et al. Management of advanced prostate cancer: can we improve on androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2008;101: 1497–501.
2. Heidenreich A., Pfister D., Ohlmann C.H. et al. Androgen deprivation for advanced prostate cancer. *Urologe* 2008;47:270–83.
3. 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). Eds. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.A. Petrova. M.: FSBE “P.A. Herten Moscow Cancer Research Institute” of the Ministry of Health of Russia, 2014. (In Russ.)].
4. Мишугин С.В., Мордовин А.А., Грицкевич А.А., Русаков И.Г. Медикаментозная кастрация в лечении распространенных форм рака предстательной железы. Роль бусерелина. *Медицинский совет* 2014;8:3–6. [Mishugin S.V., Mordovin A.A., Gritskovich A.A., Rusakov I.G. Medical Castration in Treatment of Most Distributed Forms of Prostate Cancer. Role of Buserelin. *Medical Council (Meditsinskiy Sovet)* 2014;8:3–6. (In Russ.)].
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М., 2013. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Status of Oncology Aid to the Population of Russia in 2012. Moscow, 2013. (In Russ.)].
6. Бабаев Р., Матвеев В.Б., Волкова М.И. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. *Онкоурология* 2011;2:78–83. [Babayev R., Matveyev V.B., Volkova M.I. Factors of Survival Prediction of Patients with Advanced Prostate Cancer That Receive Hormone Therapy. *Oncourology (Onkourologiya)* 2011;(2):78–83. (In Russ.)].
7. 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.Y., 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.)].
8. Рапопорт Л.М., Демидко Ю.Л. Применение бусерелина-депо – агониста гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении рака простаты. *Андрология и генитальная хирургия* 2014;3:2–7. [Rapoport L.M., Demidko Yu.L. Application of Buserelin-Depo: Agonist of Gonadotropin Releasing Hormone in Treatment of Prostate Cancer. *Andrology and Genital Surgery (Andrologiya i Genitalnaya Khirurgiya)* 2014;3:2–7. (In Russ.)].
9. Сивков А.В., Матвеев В.Б., Бухаркин Б.В. и др. Результаты длительного применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона бусерелина-депо у больных раком предстательной железы. *Consilium Medicum* 2005;7(7):591–5. [Sivkov A.V., Bukharkin B.V., et al. Results of Long-Term Application of Agonist of Gonadotropin Releasing Hormone of Buserelin-Depo

of Patients with Prostate Cancer. Consilium Medicum 2005;7(7):591–5. (In Russ.)].
Копыльцов Е.И., Леонов О.В.,
Кривоногов И.И. и др. Отечественный
депонированный лекарственный препарат
в лечении больных раком предстательной

железы. Онкоурология 2005. Тезисы
6-й Всерос. научно-практ. конференции
«Актуальные вопросы лечения онкоуроло-
гических заболеваний». С. 94–5.
[Kopyltsov E.I., Leonov O.V., Krivonogov I.I.,
et al. Domestic Deposited Drug in Treatment

of Patients with Prostate Cancer. Oncourology
(Onkourologiya) 2005. Abstracts of the 6th
All-Russian Scientific Conference “Actual
Problems of Treatment of Oncourological
Diseases”. pp. 94–95.
(In Russ.)].

Длительный контроль распространенного почечно-клеточного рака с метастазами в головной мозг на фоне терапии пазопанибом (клинический случай и обзор литературы)

В.В. Чернова¹, Л.Н. Володина¹, А.В. Григорьев¹, А.И. Смирнов¹, Е.В. Шустова¹, О.П. Журавлева¹, М.П. Бубликова¹, В.В. Вижгородская¹, М.В. Шомова¹, М.Г. Матяш²

¹ ГБУ РО «Рязанский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 390047, Рязань, ул. Спортивная, 13

² Новартис; 125315, Москва, Ленинградский просп. 72, корп. 3

Контакты: Вера Васильевна Чернова zamvera@yandex.ru

Представлен клинический случай, демонстрирующий длительный контроль распространенного светлоклеточного почечно-клеточного рака с метастазами в головной мозг, легкие, печень, кости при применении пазопаниба. Показано, что эффект сохраняется в течение 4 лет; наблюдается полный ответ в отношении метастазов в головной мозг при стабилизации экстракраниального метастатического процесса. Как показывает обзор литературы, наше наблюдение является первым опубликованным описанием случая полного ответа со стороны метастазов в головной мозг при применении пазопаниба.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, светлоклеточный рак, метастазы в головной мозг, внутричерепные метастазы, висцеральные метастазы, метастазы в кости, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы VEGFR, пазопаниб, длительная выживаемость, длительный ответ, полный ответ

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-96-100

Long-term disease control in advanced renal cell cancer with brain metastases with pazopanib (case report and literature review)

V.V. Chernova¹, L.N. Volodina¹, A.V. Grigoriev¹, A.I. Smirnov¹, E.V. Shustova¹, O.P. Zhuravleva¹, M.P. Bublikova¹, V.V. Vizhgorodskaya¹, M.V. Shomova¹, M.G. Matyash²

¹ Ryazan Regional Clinical Oncological Dispensary; Russia, 390047, Ryazan, Sportivnaya St., 13

² Novartis; Novartis Pharma LLC; 3 bldg., 72 Leningradskiy prospect, Moscow, 125315

We report the case of advanced clear cell renal cell carcinoma with brain, pulmonary, hepatic and bone metastases treated with pazopanib. We observed the complete response in brain metastases and stable extracranial disease after 4 years of the treatment. According to the literature review this is the first reported case of complete response to pazopanib in brain metastases in renal cell carcinoma.

Key words: renal cell carcinoma, clear cell, brain metastases, intracranial metastases, visceral metastases, bone metastases, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, VEGFR inhibitors, pazopanib, long term survival, long term response, complete response

Развитие таргетной терапии в течение последнего десятилетия кардинальным образом изменило течение распространенного почечно-клеточного рака (ПКР). Последовательное назначение нескольких линий терапии позволяет в течение длительного времени контролировать опухолевый процесс. Вместе с тем таргетная терапия эффективна только у 70 % больных с распространенным ПКР. Среди ответивших на терапию около 20 % пациентов имеют непродолжительный ответ (выживаемость без прогрессирования (ВБП) < 6 мес), а 50 % считаются длительно отвечающими на терапию (ВБП > 6 мес) [1]. Медиана ВБП при лечении препаратами 1-й линии составляет 10–11 мес. Клинические наблюдения с длительным ответом на терапию таргет-

ными препаратами, к сожалению, остаются редкими и, несомненно, нуждаются в дальнейшем анализе.

В настоящей публикации мы представляем историю болезни пациентки Б., 1946 г.р., находящуюся на лечении в Рязанском областном онкологическом диспансере с диагнозом: рак правой почки с множественными метастазами в легкие, IV стадия. Состояние после правосторонней нефрэктомии (30.01.2011). Спонтанная регрессия метастазов в легкие. Прогрессирование заболевания (июль 2011 г.): рецидив в ложе удаленной почки, метастазы в печень, кости, головной мозг.

Гистологическое заключение от 16.02.2011: картина низкодифференцированной почечно-клеточной карциномы почки, светлоклеточный вариант.

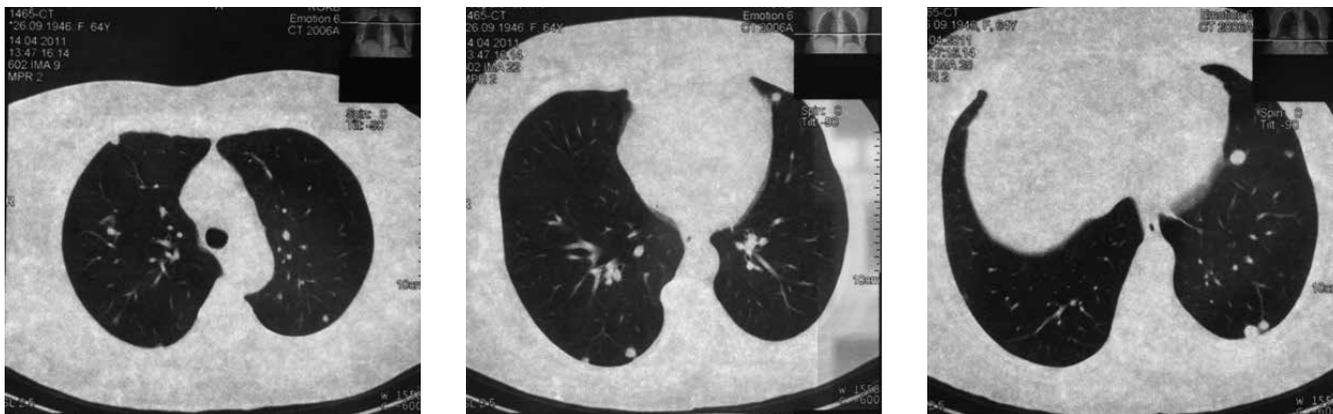


Рис. 1. Метастатическое поражение легких (исследование 14.04.2011)

Анамнез: в 2010 г. была выявлена опухоль правой почки, сопровождаемая тромбозом почечной вены. 30.01.2011 была выполнена радикальная нефрэктомия справа с резекцией нижней полой вены.

14.04.2011, через 2,5 мес после операции, рентгенологически были выявлены множественные метастазы в легкие (рентгенологическое исследование легких до операции не проводилось, так как больная оперировалась в учреждении общей лечебной сети) (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании печени, выполненном в Рязанском онкологическом диспансере, были диагностированы также метастазы в печень (02.06.2011). Пациентке проведено углубленное клиническое обследование с целью определения распространенности процесса.

При проведении компьютерной томографии 20.07.2011 подтверждено наличие метастазов в печени, диагностирована рецидивная опухоль в ложе удаленной почки (6,3 × 4,9 × 3,8 см), патологический перелом L1 (картина компрессионно-литической деструкции) и остаточные метастазы в легких.

Интересен тот факт, что ранее определяемые метастазы в легких (12.04.2015) при контрольном рентгенологическом обследовании 04.07.2011 значительно уменьшились, что было нами расценено как спонтанная регрессия метастазов в легкие после удаления первичной опухоли почки.

При рентгеномтомографии головного мозга 21.07.2011: в проекции дна передней черепной ямки в наружных отделах имеется дополнительное образование, распространяющееся в верхние отделы орбиты, размером 4,3 × 2,6 × 2,5 см (рис. 2). Данное образование компримирует глазное яблоко и смещает его кпереди и немного книзу, также оттесняя книзу зрительный нерв. Верхняя прямая мышца истончена, также смещена книзу, местами не прослеживается, наружная прямая мышца в начальных отделах утолщена. Имеются фокусы деструкции орбитальной части лобной кости слева, частично большого и малого крыла основной кости слева. Общий размер фокуса деструкции 3,4 × 2,6 см.

Заключение: объемное образование передней черепной ямки слева и верхних отделов орбиты слева.

Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга от 21.07.2011: в проекции дна передней черепной ямки слева и верхних отделов левой орбиты определяется образование изointенсивного сигнала на T1 и T2 взвешенных изображениях размером 4,2 × 2,2 × 4,1 см. Образование деформирует наружную глазодвигательную мышцу. Перивентрикулярно и субкортикально определяются очаги высокого и повышенного сигнала на T2 взвешенных изображениях максимальным диаметром 0,6 см. Срединные структуры головного мозга не смещены. Желудочки умеренно расширены, субарахноидальное пространство не изменено.

Заключение: объемное образование в проекции дна передней черепной ямки слева и верхней орбиты слева

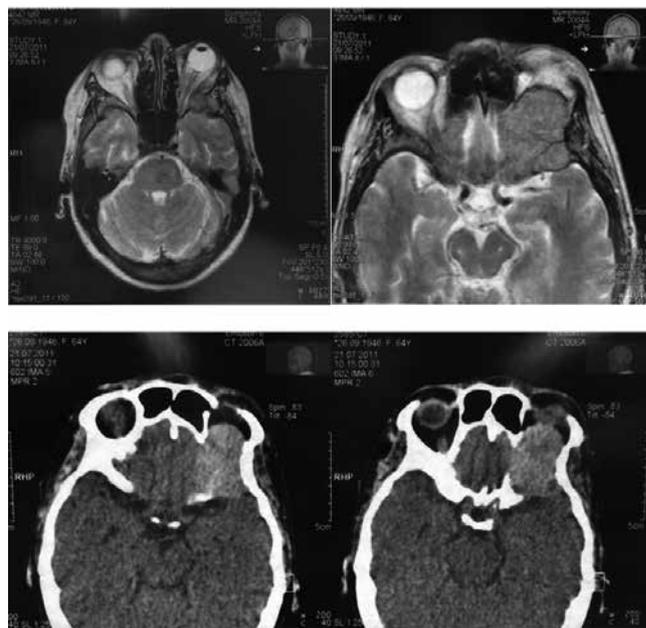


Рис. 2. Метастатическое поражение головного мозга (исследование 21.07.2011)



Рис. 3. Динамика метастатического поражения головного мозга

(с учетом анамнеза можно предполагать метастатический процесс).

В связи с распространенностью процесса пациентке было рекомендовано проведение таргетной терапии, и с 01.08.2011 пациентка начала прием пазопаниба в дозе 600 мг/сут (рекомендованную начальную дневную дозу 800 мг пациентка переносила плохо, хотя объяснить, в чем «плохо», она не могла). На фоне лечения было отмечено улучшение самочувствия, и с февраля 2012 г. по настоящее время (август 2015 г.) больная принимает препарат по 800 мг/сут.

Динамика объемного образования в головном мозге. При контрольной МРТ головного мозга 19.03.2012 (7,5 мес терапии пазопанибом) отмечено уменьшение размера образования до $2,7 \times 2,2 \times 0,7$ см (по данным МРТ от 21.07.2011 — $4,2 \times 2,2 \times 4,1$ см).

При контрольной МРТ головного мозга 29.05.2015 (3 года 10 мес терапии пазопанибом) объемное образование в проекции дна передней черепной ямки слева и верхней орбиты слева не определяется (рис. 3).

По данным регулярно проводимого объективного обследования: частичная регрессия метастатических образований в легких, печени, полная регрессия рецидивной опухоли (определяется с 12.11.2012). Изменения Л1 остаются стабильными.

Учитывая высокую эффективность пазопаниба, наблюдаемую в течение достаточно продолжительного периода времени (4 года), мы изучили доступную литературу, касающуюся длительной выживаемости больных распространенным ПКР, а также возможностей применения препаратов таргетной терапии при метастатическом поражении головного мозга.

До появления таргетной терапии развитие метастазов ПКР в головном мозге наблюдалось в 10–20 % случаев, т.е. у достаточно большой части больных с данной опухолью [2, 3]. При этом выживаемость пациентов с локализацией метастазов ПКР в центральной нервной системе (ЦНС) составляла, по данным разных авторов, 1–10 мес [4, 5] и 4–11 мес [6], несмотря на применение

хирургических резекций, полного облучения головного мозга, метода стереотаксической радиохирургии [6]. В частности, медиана общей выживаемости (ОВ) при проведении стереотаксического радиохирургического вмешательства составляла 11 мес от момента завершения облучения [7], а при проведении лучевой терапии методом «гамма-нож» — 9,5 мес [8]. Было показано, что выживаемость больных после проведения радиохирургического метода лечения метастазов в головной мозг зависит от присутствия у пациента экстрацеребральных метастазов. Так, в исследовании J.P. Sheehan и соавт. медиана ОВ больных при наличии активных экстрацеребральных метастазов составила 5 мес, в то время как при их отсутствии она была равна 13 мес [9].

Несмотря на определенные успехи при применении локальных методов лечения, возможностей для предупреждения метастазирования и системного лекарственного воздействия на уже существующие метастазы в ЦНС практически не было. В литературе описано лишь 2 наблюдения регрессии метастазов в головной мозг при применении цитокинов [10, 11], и авторами они упоминаются как исключительно редкие.

Появление препаратов для таргетной терапии изменило возможности системного воздействия на метастазы ПКР, в том числе в головной мозг. Опубликованные данные свидетельствуют о снижении риска развития метастазов в головной мозг при применении ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) VEGFR. Так, в ретроспективном исследовании J. Verma и соавт. (2011) были проанализированы показатели выживаемости (медианы ВВП и ОВ) 338 пациентов с ПКР. Около половины (46 %) пациентов до появления метастазов в головной мозг получали ИТК, 54 % больных терапию не получали. При статистическом анализе не было выявлено достоверных различий между 2 группами пациентов по таким показателям, как возраст, гистология, наличие/отсутствие нефрэктомии в анамнезе, наличие метастазов иной локализации, кроме легких, критерии прогноза Memorial Sloan-Kettering Cancer

Center. Медиана ОВ была достоверно выше в группе больных, получавших ИТК (25 мес против 12,1 мес; $p < 0,0001$). У 44 (13 %) из 338 пациентов включая 29 (15,8 %) в группе без ИТК и 15 (9,7 %) в группе пациентов, получавших ИТК, отмечалось развитие метастазов в головной мозг. Таким образом, 5-летний актуарный уровень метастазов в головной мозг составил 40 % против 17 % соответственно ($p < 0,001$). Лечение ИТК VEGFR было ассоциировано со снижением уровня метастазирования в головной мозг согласно мультивариантному анализу Cox (отношение рисков (ОР) 0,39; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,21–0,73; $p = 0,003$). Кроме того, в данном исследовании было показано, что наличие метастазов в легкие увеличивает риск развития метастазов в головном мозге (ОР 9,61; 95 % ДИ 2,97–31,1; $p < 0,001$) [6].

В другом ретроспективном исследовании также было показано, что применение ИТК VEGFR увеличивает время до развития метастазов в головной мозг. Медиана времени до развития метастазов составила 28 (1–108) мес при терапии ИТК и 11,5 (0–64) мес у пациентов, не получающих ИТК. Диагностирование метастазов в головной мозг ежемесячно было выше в 1,6 раза у тех пациентов, которые не получали терапию ИТК, чем у больных, получающих данную терапию [12].

C. Massard и соавт. проанализировали данные 139 пациентов, принимавших участие в исследовании TARGET (сорафениб в сравнении с плацебо в 1-й линии терапии распространенного ПКР) и находившихся затем под наблюдением в 2 крупных онкологических центрах в Париже и Варшаве. Было установлено, что в подгруппе пациентов, получавших сорафениб, метастазы в головной мозг развились в 3 % случаев (у 2 из 70), а в группе плацебо – в 12 % случаев (у 8 из 69). Частота встречаемости метастазирования в головной мозг в подгруппе сорафениба была достоверно ниже после 1 года ($p = 0,0447$) и 2 лет ($p = 0,005$) наблюдения в сравнении с подгруппой плацебо [13].

В доклинических фармакокинетических исследованиях было показано, что мультитаргетные ИТК сорафениб и сунитиниб имеют лимитированную способность проникать в головной мозг через интактный гематоэнцефалический барьер [12]. Вместе с тем результаты вышеуказанных ретроспективных исследований доказывают, что применение ИТК значимо снижает вероятность развития метастазов в головной мозг и увеличивает период времени до их развития.

Что касается терапии уже развившихся метастазов, к сожалению, к настоящему времени накоплен весьма

незначительный опыт применения антиангиогенных агентов и других препаратов таргетной терапии. Это связано главным образом с тем фактом, что пациенты с метастатическим поражением ЦНС исключаются из участия в мультицентровых исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность антиангиогенной терапии.

Исследования, касающиеся оценки эффективности и безопасности антиангиогенной терапии при метастазах ПКР в головной мозг в основном ретроспективные; они немногочисленны и, как правило, включают данные о небольшом числе пациентов.

В крупном международном исследовании расширенного доступа применения сунитиниба при распространенном ПКР были проанализированы данные 4371 пациента из 246 центров в 52 странах [14]. Медиана количества циклов терапии сунитинибом при наличии метастазов в головной мозг у 213 пациентов составила 3 (в интервале 1–25), в то время как в общей популяции, включающей 4371 пациента, она равнялась 5 (в интервале 1–25). Медиана продолжительности наблюдения для пациентов с метастазами в головной мозг и в общей популяции составила 7,3 и 11,6 мес соответственно. В группе пациентов с метастазами уровень ответов составил 12 %, а медианы ВВП и ОВ – 56 и 9,2 мес соответственно (в общей популяции – 17 %, 10,9 и 18,4 мес соответственно).

В литературе имеются единичные публикации с описанием клинических случаев, характеризующих эффективность применения ИТК VEGFR при метастазах ПКР в головной мозг [15–18]. Данные наблюдения, как правило, касаются успешного лечения метастазов ПКР в головной мозг при использовании мультимодального подхода, когда кроме таргетных агентов применялись также локальные методы лечения (хирургический и/или лучевой).

Интересен тот факт, что ИТК имеют различающуюся активность в отношении метастазов в головной мозг. Так, установлено, что сорафениб препятствует развитию метастазов в головной мозг, но в отличие от сунитиниба не уменьшает размеры уже развившихся метастатических очагов [19]. Клинических данных, оценивающих активность пазопаниба в отношении метастазов в головной мозг, практически нет. Возможно, это связано с более поздним внедрением пазопаниба в клиническую практику по сравнению с сунитинибом и сорафенибом. Наше наблюдение является первым, описывающим столь выраженный и длительный ответ на терапию пазопанибом при метастатическом поражении головного мозга.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Procopio G., Sabbatini R., Porta C. et al. Optimizing further treatment choices in short- and long-term responders to first-line therapy for patients with advanced renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12(8):1089–96.
2. Posner J.B., Chernik N.L. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978;(19):579–92.
3. Saitoh H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* 1981;48(6):1487–91.
4. Harada Y., Nonomura N., Kondo M. et al. Clinical study of brain metastasis of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1999;36(3):230–5.
5. Shuch B., La Rochelle J.C., Klatte T. et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer* 2008;113(7):1641–8.
6. Verma J., Jonasch E., Allen P. et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors on the incidence of brain metastasis in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2011;117(21):4958–65.
7. Mori Y., Kondziolka D., Flickinger J.C. et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer* 1998;83(2):344–53.
8. Shuto T., Inomori S., Fujino H., Nagano H.J. Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma. *Neurosurg* 2006;105(4):555–60.
9. Sheehan J.P., Sun M.H., Kondziolka D. et al. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg* 2003;98(2):342–9.
10. Murata J.I., Sawamura Y., Terasaka S. et al. Complete response of a large brain metastasis of renal cell cancer to interferon-alpha: case report. *Surg Neurol* 1999;51(3):289–91.
11. Takita T., Tanaka J., Murase T. et al. Remarkable responses of metastatic renal cell cancer in multiple organs treated with alpha-interferon. *J Urol* 1986;136(5):1061–2.
12. Dudek A.Z., Raza A., Chi M. et al. Brain metastases from renal cell carcinoma in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(2):155–60.
13. Massard C., Zonierek J., Gross-Goupil M. et al. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2010;21(5):1027–31.
14. Gore M.E., Hariharan S., Porta C. et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;(117):501–9.
15. Koutras A.K., Krikelis L., Alexandrou N. et al. Brain Metastasis in Renal Cell Cancer Responding to Sunitinib. *Anticancer Research* 2007;(27):4255–8.
16. Shah A.Y., Karam J.A., Lim Z.D. et al. Clinical and pathological complete remission in a patient with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with sunitinib: Is mRCC curable with targeted therapy? *Urol Case Rep* 2015;3(2):18–20.
17. Valcamonico F., Ferrari V., Amoroso V. et al. Long-lasting successful cerebral response with sorafenib in advanced renal cell carcinoma. *J Neurooncol* 2009;(91):47–50.
18. Walid M.S., Johnston K.W. Successful treatment of a brain-metastatized renal cell carcinoma. *Ger Med Sci* 2009;(1–2):7.
19. Hiles J.J., Kolesar J.M. Role of sunitinib and sorafenib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(2):123–31.

Опыт применения сунитиниба при метастатическом почечно-клеточном раке в Центральной и Восточной Европе: субанализ международного исследования расширенного доступа*

Eduard Vrdoljak¹, Lajos Géczi², Jozef Mardiak³, Tudor-Eliade Ciuleanu⁴,
Sophie Leyman⁵, Ke Zhang⁶, Peter Sajben⁷, Laszlo Torday⁸

¹ Medical School Split, Center of Oncology, University Hospital Split, Spinciceva 1, 21 000 Split, Croatia;
e-mail: edo.vrdoljak@gmail.com;

² National Institute of Oncology, Budapest, Hungary;

³ Department of Medical Oncology, National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic;

⁴ Institute of Oncology Ion Chiricuta, University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu, Cluj-Napoca, Romania;

⁵ Pfizer Inc., Brussels, Belgium;

⁶ Pfizer Inc., La Jolla, CA, USA;

⁷ Pfizer Inc., New York, NY, USA;

⁸ Department of Oncotherapy, University of Szeged, Szeged, Hungary

Международное открытое исследование расширенного доступа предусматривало лечение сунитинибом пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) в период с 2005 по 2011 г. в рамках программы благотворительно-исследовательского применения. В данном ретроспективном анализе оценены исходы терапии у пациентов из стран Центральной и Восточной Европы (ЦВЕ), участвующих в международном открытом исследовании расширенного доступа. Сунитиниб (начальная доза 50 мг 1 раз в день перорально, со снижением дозы в случае развития токсичности) назначался в виде повторных 6-недельных циклов (4 нед лечения и 2 нед перерыв) до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Оценку опухолевых очагов выполняли на основании критериев RECIST (Критерии оценки ответа при солидных опухолях) в соответствии с местными стандартами лечения. В общей сложности 401 пациент стран ЦВЕ получил лечение сунитинибом (медиана длительности лечения 9,6 мес), из которых у 378 оценивали ответ опухоли на терапию. Наиболее частыми нежелательными явлениями III степени тяжести и выше были утомляемость (7,5 %), артериальная гипертензия (7,0 %), тромбоцитопения (6,5 %), диарея (4,2 %), тошнота (3,7 %), ладонно-подошвенный синдром (3,7 %) и нейтропения (3,0 %). Медиана общей выживаемости составила 30,7 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 23,3–... мес). Общая выживаемость, как правило, была выше у пациентов без предшествующей терапии цитокинами по сравнению с пациентами, получавшими цитокины в первой линии (медиана 60,8 мес против 27,5 мес; $p = 0,1324$). Среди пациентов, у которых оценивали ответ опухоли на терапию, 4,0 % достигли полного и 14,6 % частичного ответа (частота объективного ответа 18,5 % (95 % ДИ 14,7–22,8)). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,6 мес (95 % ДИ 10,3–12,8). В условиях реальной клинической практики Сунитиниб продемонстрировал эффективность и безопасность у больных мПКР в странах ЦВЕ. В рамках программы расширенного доступа регистрировалась более низкая частота ответа опухоли на терапию, однако результаты выживаемости были сопоставимы с данными показателями, полученными для сунитиниба в клиническом исследовании III фазы при мПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метастатический рак, сунитиниб, исследование расширенного доступа

Введение

Сунитиниб, пероральный низкомолекулярный ингибитор, мишенями которого являются многочисленные рецепторные тирозинкиназы, участвующие в опухолевом росте и ангиогенезе, в том числе рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR) -1, -2 и -3, рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) α и β , рецептор фактора роста стволовых клеток (с-KIT), FMS-подобная тирозинки-

наза 3 (FLT3), рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF-1R) и рецептор глиального нейротрофического фактора (RET) [1]. Сунитиниб одобрен в Европе в 2006 г. для лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) и с тех пор стал стандартом 1-й линии терапии мПКР с благоприятным или промежуточным прогнозом и опцией для 2-й линии терапии в случае неблагоприятного прогноза [2, 3]. Эффективность препарата была продемонстриро-

* Pathol Oncol Res 2015; 21:775–82. DOI 10.1007/s12253-014-9889-0.

вана в крупном международном рандомизированном регистрационном исследовании III фазы, сравниваемом сунитиниб с интерфероном- α у пациентов с мПКР, ранее не получавших лечение ($n = 750$) [4, 5]. Сунитиниб продемонстрировал преимущество перед интерфероном- α с точки зрения выживаемости без прогрессирования (ВБП) (медиана 11 мес против 5 мес; $p < 0,001$), общей выживаемости (ОВ) (медиана 26,4 мес против 21,8 мес; $p = 0,05$) и частоты объективного ответа (47 % против 12 %; $p < 0,001$) [4, 5].

Популяции пациентов с распространенным ПКР, объединенные по территориальному признаку, как правило, имеют более гетерогенные демографические данные и характеристики заболевания, чем пациенты, отобранные для клинических исследований. В программах расширенного доступа обычно используются менее строгие критерии включения, чем в клинических исследованиях, и пациенты, для которых лечение недоступно или которые не подходят для клинических исследований, имеют возможность получить новую лекарственную терапию до ее одобрения. Результаты программы расширенного доступа дополняют стандартные клинические исследования, обеспечивая понимание подходов к лечению в реальной практике, безопасности и эффективности для расширенной популяции онкологических больных, в том числе с плохим прогнозом.

Международное открытое исследование расширенного доступа было организовано в исследовательских центрах Северной, Центральной и Южной Америки, Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона, Австралии и Африки в 2005 г. для благотворительно-исследовательского применения сунитиниба у пациентов с мПКР в странах, где еще не было получено одобрение контролирующих органов [6]. Окончательные результаты, основанные на наблюдении пациентов в период 2005–2011 гг., подтвердили безопасность и эффективность сунитиниба в расширенной популяции пациентов с мПКР в 52 странах с различными клиническими подходами [7]. Профиль токсичности препарата в реальной клинической практике не отличался от результатов исследования III фазы [4, 5]. Медианы ВБП и ОВ составили 9,4 и 18,7 мес соответственно, частота объективного ответа – 16 % [7].

В ретроспективном анализе данных международного исследования сунитиниба расширенного доступа изучены результаты терапии пациентов из стран Центральной и Восточной Европы (ЦВЕ) – регионе с одним из самых высоких показателей заболеваемости ПКР во всем мире [8], а также, по имеющимся данным, с более неблагоприятными исходами у онкологических больных и с ограниченными возможностями 2-й и 3-й линии терапии по сравнению с другими европейскими странами [9–11].

Материалы и методы

Отбор пациентов. Критерии отбора пациентов в международное исследование расширенного доступа были сведены к минимуму для достижения гетерогенности исследуемой популяции. Включались пациенты в возрасте ≥ 18 лет с гистологически верифицированным мПКР (любой гистологический подтип), с адекватной функцией внутренних органов, без серьезных сопутствующих заболеваний; все предшествующие явления лекарственной токсичности должны были быть разрешены к моменту включения в исследование. Включение в исследование разрешалось независимо от функционального статуса по шкале ECOG (Восточная объединенная онкологическая группа) и предшествующей терапии (ранее получали/не получали системное лечение). Больные с бессимптомными метастазами в головной мозг также подходили для включения в исследование. Пациенты исключались из исследования, если они получали предшествующую терапию сунитинибом.

Одобрение на проведение исследования было получено от экспертного совета организации или независимых этических комитетов в каждом участвующем центре. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование проводили в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации. Исследование проводилось при поддержке компании Пфайзер Инк. и зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov (NCT00130897).

Для субанализа результатов пациенты с мПКР, получавшие лечение сунитинибом в исследовательских центрах Болгарии, Хорватии, Чешской Республики, Венгрии, Румынии, Российской Федерации, Сербии, Словакии и Словении, были отобраны из общей популяции международного исследования расширенного доступа.

Исследуемая терапия. Пациенты получали сунитиниб в начальной дозе 50 мг 1 раз в день перорально (при явлениях токсичности доза снижалась до 37,5; 25 или в некоторых случаях до 12,5 мг 1 раз в день) повторяющимися 6-недельными циклами (4 нед лечения с последующим 2-недельным перерывом) до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или отзыва информированного согласия. Паллиативная лучевая терапия (кроме целевых опухолевых очагов) допускалась по усмотрению лечащего врача. В этом случае лечение сунитинибом на некоторое время прерывалось для проведения сеанса лучевой терапии.

Оценка результатов исследования. Оценка безопасности (физикальное обследование и клинико-лабораторные анализы) проводилась на этапе скрининга и в 1, 14 и 28-й день первого цикла лечения, а также в 1-й и 28-й день каждого последующего цикла. Неже-

лательные явления классифицировались по степени тяжести в соответствии с СТСАЕ (Общая терминология критериев нежелательных явлений, версия 3.0) Национального института рака (NCI); оценивалась их взаимосвязь с приемом сунитиниба. Пациенты, прекратившие лечение сунитинибом вследствие нежелательного явления, наблюдались в дальнейшем до купирования или стабилизации симптомов.

Оценку опухолей, не предусмотренную протоколом исследования, проводили на основании критериев RECIST (Критерии оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.0) в соответствии с местными стандартами лечения для каждого участвующего центра. Обобщенный анализ компьютерной томографии не выполняли. Результаты, представляющие интерес, включали частоту объективного ответа (полный + частичный ответы), ВВП (время от начала лечения сунитинибом до прогрессирования заболевания или летального исхода по любой причине) и ОВ (время от начала лечения сунитинибом до летального исхода по любой причине, с цензурированными данными по выжившим пациентам при последнем обследовании).

Статистический анализ. Анализ безопасности и эффективности проводили в выборке в зависимости от назначенного лечения (ИТТ), включающей всех пациентов, которые получили по крайней мере 1 дозу сунитиниба. Больные с оценкой опухоли без использования критериев RECIST или в случае других ограничений, связанных с целостностью данных, были исключены из анализов эффективности с учетом ответа опухоли. Медиану ВВП и ОВ оценивали методом Каплана–Майера. Были проведены межгрупповые сравнения функций выживания для различных прогностических факторов (предшествующая терапия цитокинами и группы прогноза Мемориального онкологического центра Слоуна–Кеттеринга – MSKCC) с помощью *log-rank*-теста при двустороннем уровне значимости 0,05. Отношения рисков (ОР) и соответствующие двусторонние 95 % ДИ для межгрупповых сравнений вычисляли с использованием моделей пропорциональных рисков Кокса с учетом различных прогностических факторов. Частоту объективного ответа и соответствующие двусторонние 95 % ДИ вычисляли стандартными методами, исходя из биномиального распределения. Все значения *p* считаются поисковыми.

Результаты

Популяция пациентов. В международном исследовании расширенного доступа 4543 пациента получили 1 или более дозы сунитиниба (ИТТ-популяция), в том числе 401 пациент (8,8 %) – из стран ЦВЕ, включая Болгарию (*n* = 18), Хорватию (*n* = 71), Чешскую Республику (*n* = 50), Венгрию (*n* = 59), Румынию

(*n* = 52), Российскую Федерацию (*n* = 58), Сербию (*n* = 31), Словакию (*n* = 41) и Словению (*n* = 21).

Пациенты популяции ЦВЕ в целом характеризовались благоприятным прогнозом: 85 % имели функциональный статус по шкале ECOG 0 (35,4 %) или 1 (49,9 %) и 87 % принадлежали к группе промежуточного (45,9 %) или благоприятного (40,6 %) прогноза в соответствии с критериями MSKCC. Большинство пациентов (93 %) по данным гистологического исследования имели светлоклеточный рак и ранее перенесли нефрэктомиию. Почти 2/3 больных получали предшествующую системную терапию цитокинами, однако некоторые пациенты (3 %) получали антиангиогенную терапию (табл. 1). При скрининге основные очаги метастазирования локализовались в легких (71,1 % пациентов), костях (31,2 %) и печени (20,2 %). Приблизительно у 50 % больных в процесс вовлекались лимфатические узлы.

Продолжительность терапии. Подгруппа стран ЦВЕ в среднем получила 7 (диапазон 1–57) циклов терапии сунитинибом, при этом медиана продолжительности лечения составила 9,6 мес (95 % ДИ 8,1–11,1) (табл. 2). Медиана длительности наблюдения пациентов (от начала терапии сунитинибом до цензурирования выживаемости или смертельных исходов) – 15,5 (диапазон 0,2–75,0) мес. После начала лечения сунитинибом (начальная доза 50 мг 1 раз в день) снижение дозы потребовалось 159 (39,6 %) пациентам. Доза снижалась до 37,5 мг (32,2 % пациентов), до 25 мг (7,2 %) или до 12,5 мг (0,2 %). Исследование было прекращено у 388 (96,8 %) пациентов, при этом наиболее частыми причинами прекращения наблюдения были неэффективность лечения (43,1 %), смерть пациента (15,0 %), плохая переносимость препарата (11,5 %) и отзыв информированного согласия (10,0 %).

Безопасность. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением, в ИТТ-популяции (*n* = 401) были диарея (31,9 %), тошнота (30,9 %), утомляемость (29,4 %), стоматит (27,7 %), снижение аппетита (23,7 %) и артериальная гипертензия (23,2 %), преимущественно низкой степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными явлениями III степени тяжести и выше были утомляемость (7,5 %), артериальная гипертензия (7,0 %), тромбоцитопения (6,5 %), диарея (4,2 %), тошнота (3,7 %), ладонно-подошвенный синдром (3,7 %) и нейтропения (3,0 %). Нежелательные явления, связанные с лечением, которые наблюдались в 5 % случаев и более в популяции ЦВЕ, приводятся в табл. 3.

Эффективность. Ответ опухоли оценивался у 378 пациентов, из которых 15 (4,0 %) достигли полного ответа и 55 (14,6 %) – частичного ответа, что соответствовало частоте объективного ответа 18,5 % (95 % ДИ 14,7–22,8 %). В общей сложности у 204 (54,0 %) паци-

Таблица 1. Демографические и исходные клинические характеристики пациентов

Характеристика	ИТТ-популяция (n = 401)
Медиана возраста, годы (диапазон 19–79 лет)	58,0
Возраст ≥ 65 лет, n (%)	89 (22,2)
Мужчины/женщины, n (%)	298/103 (74,3/25,7)
Функциональный статус по шкале ECOG, n (%):	
0	142 (35,4)
1	200 (49,9)
2	48 (11,9)
3, 4	4 (1,0)
Данные отсутствуют	7 (1,7)
Гистологический тип, n (%):	
светлоклеточный	373 (93,0)
несветлоклеточный	28 (7,0)
Суммарное количество метастатических очагов, n (%):	
0	4 (1,0)
1	111 (27,7)
2	133 (33,2)
3	73 (18,2)
> 3	80 (20,0)
Предшествующее хирургическое вмешательство по поводу рака почки, n (%):	
нефрэктомия	374 (93,0)
лучевая терапия	123 (30,7)
системная терапия:	
химиотерапия	155 (38,7)
антиангиогенная терапия	12 (3,0)
иммунотерапия	247 (61,6)
Модифицированная группа прогноза по MSKCC:	
благоприятный	163 (40,6)
промежуточный	184 (45,9)
неблагоприятный	37 (9,2)
данные отсутствуют	17 (4,2)

Примечание. ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа; MSKCC – Мемориальный онкологический центр Слоуна – Кеттеринга.

ентов зафиксирована стабилизация заболевания, в том числе у 12 (3,2 %) наблюдалась стабилизация в течение < 3 мес и у 192 (50,8 %) ≥ 3 мес, у 41 (10,8 %) пациента наступило прогрессирование заболевания (табл. 4).

Медиана ВБП в анализируемой популяции (n = 378) составила 11,6 мес (95 % ДИ 10,3–12,8) (рис. 1а). ВБП была выше у пациентов, ранее не получавших терапию цитокинами (n = 161) (медиана 12,2 мес, 95 % ДИ 9,3–16,5), по сравнению с пациентами, получавшими лечение цитокинами (n = 217) (медиана 11,0 мес, 95 % ДИ 8,8–12,6).

Согласно результатам межгруппового сравнения, ВБП у пациентов, получавших предшествующую терапию цитокинами, была значительно ниже, чем у пациентов, не получавших ранее лечение цитокинами (ОР 1,376; 95 % ДИ 1,065–1,779; p = 0,0141).

Таблица 2. Терапия и распределение популяции пациентов

Характеристика	ИТТ-популяция (n = 401)
Терапия сунитинибом:	
медиана циклов лечения (диапазон)	7 (1–57)
снижение дозы, n (%)	159 (39,6)
прекращение лечения, n (%)	388 (96,8)
Основная причина прекращения лечения, n (%):	
неэффективность	173 (43,1)
летальный исход	60 (15,0)
нежелательные явления	46 (11,5)
отзыв информированного согласия	40 (10,0)
невозможность последующего наблюдения	17 (4,2)
другое (например, решение спонсора)	52 (12,9)

Таблица 3. Профиль безопасности сунитиниба. Нежелательные явления, связанные с лечением сунитинибом и развившиеся у 5 % пациентов и более

Нежелательное явление	ИТТ-популяция (n = 401), n (%)	
	все степени	≥ III степени
Диарея	128 (31,9)	17 (4,2)
Тошнота	124 (30,9)	15 (3,7)
Утомляемость	118 (29,4)	30 (7,5)
Стоматит	111 (27,7)	9 (2,2)
Снижение аппетита	95 (23,7)	8 (2,0)
Артериальная гипертензия	93 (23,2)	28 (7,0)
Дисгевзия	76 (19,0)	1 (0,2)
Рвота	71 (17,7)	10 (2,5)
Тромбоцитопения	63 (15,7)	26 (6,5)
Диспепсия	63 (15,7)	0
Ладонно-подошвенный синдром	62 (15,5)	15 (3,7)
Сыпь	58 (14,5)	6 (1,5)
Анемия	56 (14,0)	10 (2,5)
Лейкопения	53 (13,2)	8 (2,0)
Астения	53 (13,2)	11 (2,7)
Дерматит	51 (12,7)	11 (2,7)
Желтушность кожных покровов	42 (10,5)	1 (0,2)
Нейтропения	38 (9,5)	12 (3,0)
Изменение цвета волос	35 (8,7)	2 (0,5)
Носовое кровотечение	34 (8,5)	0
Изменение окраски кожи	29 (7,2)	0
Воспаление слизистых оболочек	27 (6,7)	2 (0,5)
Шелушение кожи	27 (6,7)	0
Боль в конечностях	23 (5,7)	2 (0,5)
Головная боль	22 (5,5)	1 (0,2)
Глоссит	21 (5,2)	1 (0,2)
Повышение уровня креатинина крови	21 (5,2)	0

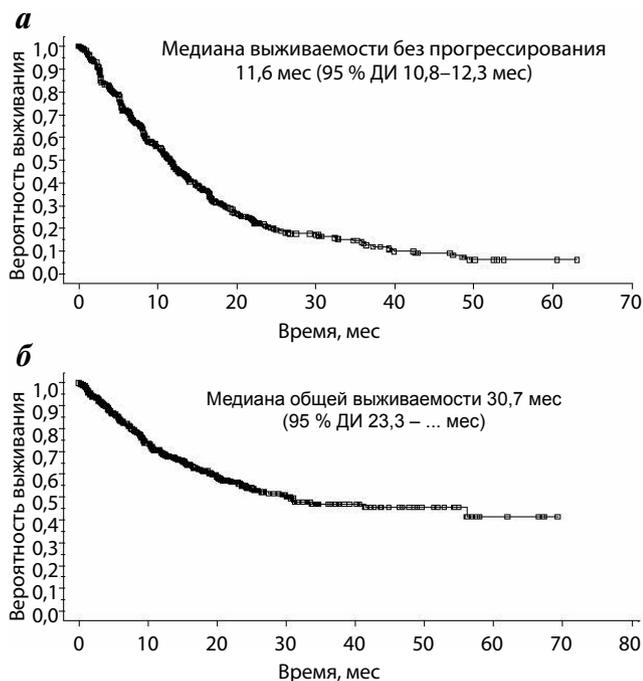
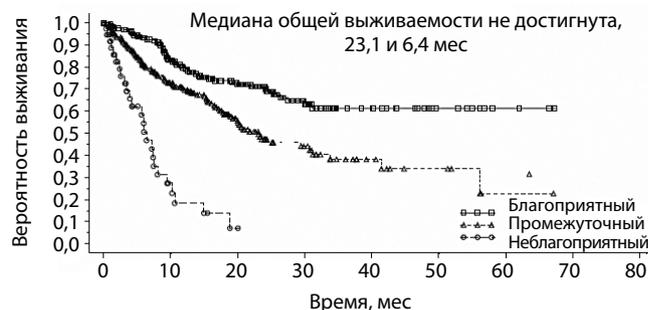
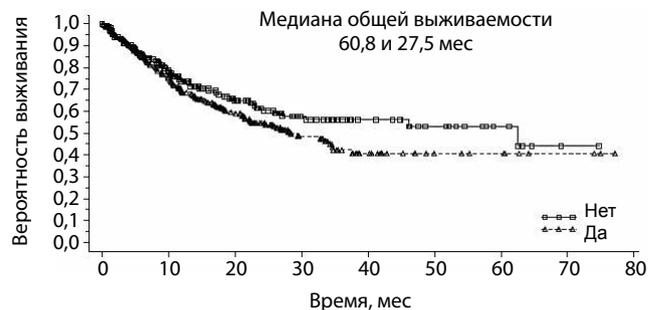
Медиана ОВ в ИТТ-популяции (n = 401) составила 30,7 мес (95 % ДИ 23,3 – ... мес) (рис. 1б). В целом выживаемость являлась функцией прогноза по критериям MSKCC и была выше у пациентов с благоприятным прогнозом (медиана ОВ не достигнута), чем у пациентов с промежуточным (медиана 23,1 мес, 95 % ДИ 18,9–33,8) или неблагоприятным прогнозом (медиана 6,4 мес, 95 % ДИ 3,9–8,0) (рис. 2).

Таблица 4. Эффективность терапии сунитинибом в выборке в зависимости от назначенного лечения (ITT-популяция)

Исход	ITT-популяция (n = 401)
Выживаемость:	
медiana ОВ, мес	30,7
95 % ДИ	(23,3–...)
медiana ВВП, мес	11,6
95 % ДИ	(10,3–12,8)
Ответ опухоли на терапию:	
объективный ответ (ПО + ЧО), n (%)	70 (18,5)
95 % ДИ	14,7–22,8
ПО, n (%)	15 (4,0)
ЧО, n (%)	55 (14,6)
стабилизация заболевания ≥ 3 мес, n (%)	192 (50,8)
стабилизация заболевания < 3 мес, n (%)	12 (3,2)
прогрессирование заболевания, n (%)	41 (10,8)
Не оценивалось/не вычислялось	16 (4,3)
Данные отсутствуют	47 (12,4)

Примечание. ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ. ВВП и ответ опухоли на терапию оценивались у 378 подлежащих оценке пациентов.

ОВ, как правило, была ниже у пациентов, получавших цитокиновую терапию (медiana 27,5 мес, 95 % ДИ 20,9–36,6), чем у пациентов без лечения цитокинами (медiana 60,8 мес, 95 % ДИ 26,3 – ... мес), однако различие не достигало статистической значимости (ОР 1,276; 95 % ДИ 0,928–1,754; $p = 0,1324$) (рис. 3).

**Рис. 1.** Оценка методом Каплана–Майера: а – ВВП в популяции, подлежащей оценке опухоли, получающей сунитиниб ($n = 378$); б – ОВ в выборке, получающей сунитиниб ($n = 401$)**Рис. 2.** Оценка ОВ методом Каплана–Майера согласно группам прогноза по MSKCC (популяция в зависимости от назначенного лечения). Межгрупповое сравнение благоприятного и промежуточного/неблагоприятного прогноза: ОР (благоприятный – 1, промежуточный/неблагоприятный – 0) 0,428; 95 % ДИ 0,305–0,600; $p < 0,0001$. Межгрупповое сравнение неблагоприятного и промежуточного/благоприятного прогноза: ОР (неблагоприятный – 1, промежуточный/благоприятный – 0) 5,288; 95 % ДИ 3,385–8,263; $p < 0,0001$ **Рис. 3.** Оценка ОВ методом Каплана–Майера с учетом предшествующей терапии цитокинами (популяция в зависимости от назначенного лечения). Межгрупповое сравнение – ранее проводилась/не проводилась терапия цитокинами: ОР (да – 1, нет – 0) 1,276; 95 % ДИ 0,928–1,754; $p = 0,1324$

Обсуждение результатов

Результаты ретроспективного анализа данных международного исследования расширенного доступа свидетельствуют о безопасности и эффективности сунитиниба у пациентов, получающих лечение по поводу мПМКР в реальной клинической практике в странах ЦВЕ. Показатели выживаемости в подгруппе ЦВЕ полностью отражали таковые в общей мировой популяции исследования расширенного доступа [7], а в некоторых случаях имели преимущество по сравнению с результатами базового рандомизированного клинического исследования сунитиниба III фазы при мПМКР [4, 5]. Например, в то время как группа сунитиниба в клиническом исследовании III фазы демонстрировала медианы ВВП и ОВ 11,0 и 26,4 мес соответственно [4, 5], в популяции ЦВЕ в реальной клинической практике медианы ВВП и ОВ составляли 11,6 и 30,7 мес. Однако частота объективного ответа в популяции ЦВЕ (18,5 %) в реальной клинической практике была ниже, чем в группе сунитиниба в клиническом исследовании III фазы (47 %) [4, 5]. Это расхождение результатов вероятнее всего связано с тем, что в отличие от протоко-

ла клинического исследования оценка опухоли в исследовании расширенного доступа проводилась нерегулярно и не была стандартизирована для участвующих центров. Оценки ответа опухоли, полученные в исследовании расширенного доступа, могут быть более переменными и менее точными, чем в случае контролируемого клинического исследования. Кроме того, общий прогноз у пациентов, включенных в программу расширенного доступа, вероятнее всего, хуже, чем у пациентов, включенных в клиническое исследование III фазы.

Длительность терапии сунитинибом в популяции ЦВЕ была несколько меньше, чем в исследовании III фазы (медиана 9,6 мес против 11,0 мес), вероятно, потому, что исследование расширенного доступа было начато в то время (2005 г.), когда опыт применения антиангиогенной терапии был ограниченным и исследователи не имели официальных рекомендаций по предпочтительной длительности лечения. Тем не менее, сравнение исходов между двумя популяциями в целом оправдано сопоставимыми демографическими и клиническими характеристиками: группа сунитиниба исследования III фазы, несмотря на то, что пациенты ранее не получали лечение и имели функциональный статус 0–1 по шкале ECOG (следовательно, имели лучший прогноз), была сопоставима с популяцией ЦВЕ по возрасту, гендерному соотношению, предшествующей нефрэктомии, локализации метастазов и прогностическому профилю по критериям MSKCC.

Несмотря на клиническую гетерогенность пациентов в популяции ЦВЕ, профиль токсичности сунитиниба в этой группе (преимущественно диарея – 31,9 %, тошнота – 30,9 %, утомляемость – 29,4 %, стоматит – 27,7 %, снижение аппетита – 23,7 % и артериальная гипертензия – 23,2 %) в целом был сопоставим с более однородной популяцией клинического исследования III фазы, для которой наиболее частыми, связанными с лечением нежелательными явлениями, были диарея (61 %), утомляемость (54 %), тошнота (52 %), дисгевзия (46 %) и анорексия (34 %). Аналогичным образом спектр нежелательных явлений III степени и выше был сопоставим между популяцией ЦВЕ (наиболее частые: утомляемость – 7,5 %, артериальная гипертензия – 7,0 %, тромбоцитопения – 6,5 %, диарея – 4,2 %, тошнота – 3,7 %, ладонно-подошвенный синдром – 3,7 % и нейтропения – 3,0 %) и популяцией клинического исследования III фазы (наиболее частые: артериальная гипертензия – 12 %, утомляемость – 11 %, диарея – 9 %, ладонно-подошвенный синдром – 9 %, астения – 7 %, тошнота – 5 % и рвота – 4 %). Более низкая частота нежелательных явлений в популяции ЦВЕ в целом может быть обусловлена характером программ расширенного доступа, основной целью которых является

обеспечение лечением широкой популяции пациентов. Несмотря на соблюдение стандартизированного мониторинга безопасности и требований к отчетности, установленных протоколом исследования, данные о нежелательных явлениях могут быть занижены.

На сегодняшний день в реальной практике (т. е. не в клинических исследованиях) информация о тактике лечения сунитинибом и клинических исходах при распространенном ПКР и мПКР в основном получена из ретроспективных обсервационных исследований, как правило, небольшой выборки пациентов; они включали исследования, проведенные в Испании [12], Италии [13], Великобритании [14], Соединенных Штатах Америки [15–18] и Южной Корее [19]. Результаты этих исследований демонстрируют значительную частоту модификации терапии, в том числе снижение дозы, временное и полное прекращение лечения, в том числе в связи с нежелательными явлениями, связанными с применением сунитиниба [12–20]. Международное исследование расширенного доступа и настоящий субанализ популяций ЦВЕ дополняют эти ретроспективные обсервационные исследования, предоставляя расширенные данные проспективного наблюдения для многочисленных, этнически и клинически неоднородных популяций пациентов с мПКР, получающих терапию сунитинибом в рамках различных систем здравоохранения. В исследуемой популяции ЦВЕ приблизительно 40 % пациентов потребовалось снижение начальной дозы сунитиниба 50 мг (как правило, до 37,5 мг), при этом плохая переносимость наблюдалась у 11,5 % пациентов, прекративших лечение сунитинибом.

Страны ЦВЕ характеризуются одним из самых высоких показателей заболеваемости ПКР во всем мире, при этом в Чешской Республике распространенность рака почки составляет около 20 на 100 тыс. среди мужчин и примерно 10 на 100 тыс. среди женщин [8]. Возможными факторами риска являются высокие уровни промышленного загрязнения, профессиональное воздействие химических канцерогенов, сельскохозяйственные работы, высокое потребление табака, ожирение и недостаточное потребление фруктов и овощей [21–23]. По имеющимся сведениям, исходы злокачественных новообразований в странах ЦВЕ хуже, чем в Западной Европе [9–11], а показатели смертности от рака по-прежнему разнятся в этих частях континента. В то время как показатели смертности от рака в целом неуклонно снижаются в Западной Европе, начиная с 1990-х годов, показатели смертности от рака в странах ЦВЕ продолжают расти [24, 25], и по прогнозам к 2015 г. достигнут 201 на 100 тыс. для мужчин и 106 на 100 тыс. для женщин [26]. Географическая переменчивость показателей заболеваемости и смертности от рака обусловлена несколькими факторами, включая различия в распространенности основных

факторов риска (в том числе местные и региональные экологические факторы), восприимчивость к заболеванию и/или региональные различия в диагностике рака и профилактических мерах, предоставлении отчетности, системах классификации и, главное, доступных методах лечения [27]. Относительный вклад этих факторов в общую эпидемиологическую картину неизвестен, однако различия в тактике лечения злокаче-

ственных новообразований могут в значительной степени обуславливать более высокую смертность от рака в некоторых странах. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что при доступности соответствующих методов лечения клинические перспективы для пациентов с мПКР в странах ЦВЕ не будут уступать таковым в Западной Европе и Северной Америке.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Mena A.C., Pulido E.G., Guillén-Ponce C. Understanding the molecular-based mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitor: sunitinib. *Anti-Cancer Drugs* 21 Suppl. 1: S3-S11. doi: 10.1097/01.cad.0000361534.44052.c5.
- 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(7):vii65–vii71. doi:10.1093/annonc/mds227.
- Patard J.J., Pignot G., Escudier B. et al. ICUD-EAU International consultation on kidney cancer 2010: treatment of metastatic disease. *Eur Urol* 2011;60(4):684–90. doi:10.1016/j.eururo.2011.06.017.
- 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(2):115–24. doi: 10.1056/NEJMoa065044.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584–90. doi:10.1200/JCO.2008.20.1293.
- Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10(8):757–63. doi:10.1016/S1470-2045(09)70162-7.
- Gore M.E., Porta C., Bracarda S. et al. Sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): final results. *Ann Oncol* 2012;23(9):271, Abstract 820P.
- Curado M.P., Edwards B., Shin H.R. et al. In: *Cancer Incidence in Five Continents 2007*; IX, vol Scientific Publication № 160. IARC, Lyon, France.
- Levi F., Lucchini F., Negri E. et al. Cancer mortality in Europe, 1995–1999, and an overview of trends since 1960. *Int J Cancer* 2004;110(2):155–69. doi:10.1002/ijc.20097.
- Levi F., Lucchini F., Negri E. et al. Trends in cancer mortality in the European Union and accession countries, 1980–2000. *Ann Oncol* 2004;15(9):1425–31. doi:10.1093/annonc/mdh346.
- Berrino F., De Angelis R., Sant M. et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in Sunitinib in mRCC – Central & Eastern Europe 781 1995–1999: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8(9):773–83. doi:10.1016/S1470-2045(07)70245-0.
- Castellano D., Duh M.S., Korves C. et al. Safety and treatment patterns of angiogenesis inhibitors in patients with advanced renal cell carcinoma in Spain. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12(4):455–63. doi:10.1517/14740338.2013.781581.
- Porta C., Paglino C., Imarisio I. et al. Safety and treatment patterns of multikinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma at a tertiary oncology center in Italy. *BMC Cancer* 2011;11:105. doi:10.1186/1471-2407-11-105.
- Ansari J., Fatima A., Fernando K. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Birmingham experience. *Oncol Rep* 2010;24(2):507–10.
- Hess G., Borker R., Fonseca E. Treatment patterns: targeted therapies indicated for first-line management of metastatic renal cell carcinoma in a real-world setting. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(2):161–7. doi:10.1016/j.clgc.2012.10.003.
- Filson C.P., Redman B.G., Dunn R.L., Miller D.C. Initial patterns of care with oral targeted therapies for patients with renal cell carcinoma. *Urology* 2011;77(4):825–30. doi:10.1016/j.urology.2010.11.003.
- Choueiri T.K., Duh M.S., Clement J. et al. Angiogenesis inhibitor therapies for metastatic renal cell carcinoma: effectiveness, safety and treatment patterns in clinical practice-based on medical chart review. *BJU Int* 2010;105(9):1247–54. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08972.x.
- Feinberg B.A., Jolly P., Wang S.T. et al. Safety and treatment patterns of angiogenesis inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma: evidence from US community oncology clinics. *Med Oncol* 2012;29(2):786–94. doi:10.1007/s12032-011-9922-z.
- Hong M.H., Kim H.S., Kim C. et al. Treatment outcomes of sunitinib treatment in advanced renal cell carcinoma patients: a single cancer center experience in Korea. *Cancer Res Treat* 2009;41(2):67–72. doi:10.4143/crt.2009.41.2.67.
- Schmidinger M., Larkin J., Ravaud A. Experience with sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol* 2012;4(5):253–65. doi:10.1177/1756287212454933.
- Heck J.E., Charbotel B., Moore L.E. et al. Occupation and renal cell cancer in central and Eastern Europe. *Occup Environ Med* 2010;67(1):47–53. doi:10.1136/oem.2009.046250.
- Moore L.E., Hung R., Karami S. et al. Folate metabolism genes, vegetable intake and renal cancer risk in central Europe. *Int J Cancer* 2008;122(8):1710–5. doi:10.1002/ijc.23318.
- Fabiánová E., Szeszenia-Dabrowska N., Kjaerheim K., Boffetta P. Occupational cancer in central European countries. *Environ Health Perspect* 1999;107(Suppl 2):279–82.
- Döbrossy L. Cancer mortality in central-eastern Europe: facts behind the figures. *Lancet Oncol* 2002;3(6):374–81.
- Antunes J.L., Toporcov T.N., de Andrade F.P. Trends and patterns of cancer mortality in European countries. *Eur J Cancer Prev* 2003;12(5):367–72. doi:10.1097/01.cej.0000090182.08740.97.
- Zatonski W., Didkowska J. Closing the gap: cancer in Central and Eastern Europe (CEE). *Eur J Cancer* 2008;44(10):1425–37. doi:10.1016/j.ejca.2008.02.014.
- Vrdoljak E., Wojtukiewicz M.Z., Pienkowski T. et al. Cancer epidemiology in Central, South and Eastern European countries. *Croat Med J* 2011;52(4):478–87. doi:10.3325/cmj.2011.52.

Химиотерапия в лечении больных метастатическим раком предстательной железы: современное состояние проблемы

Б.Я. Алексеев

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 105425, Москва, ул. 3-я Парковая, 51

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

В статье приведен обзор современных возможностей цитостатической химиотерапии у больных метастатическим раком предстательной железы. Представлены данные исследований по раннему назначению доцетаксела у больных с гормонально чувствительными опухолями, проанализированы подходы к последовательной терапии доцетакселом, кабазитакселом и антиандрогенными препаратами (абиратерон, энзалутамид) у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. На основании оценки прогностической роли различных клинических и биологических факторов представлен алгоритм выбора терапии 1-й и 2-й линии у пациентов с кастрационной резистентностью.

Ключевые слова: рак предстательной железы, химиотерапия, андроген-депривационная терапия, кастрационная резистентность, доцетаксел, кабазитаксел, абиратерон, энзалутамид

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-108-116

Chemotherapy in the treatment of metastatic prostate cancer: the present state of the problem

B. Ya. Alekseev

N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Bldg, 51, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

The paper reviews the current possibilities of cytostatic chemotherapy in patients with metastatic prostate cancer. It gives the data of studies dealing with the early use of docetaxel in patents with hormone-susceptible tumors and analyzes approaches to sequential therapy with docetaxel, cabazitaxel, and antiandrogens (abiraterone, enzalutamide) in patients with castration-refractory prostate cancer. Assessment of the prognostic role of different clinical and biological factors could provide an algorithm for the choice of first- and second-line therapy in patients with castration resistance.

Key words: prostate cancer, chemotherapy, androgen deprivation therapy, castration resistance, docetaxel, cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide

Введение

Лечение больных метастатическим раком предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной онкоурологии. Несмотря на тенденцию к уменьшению доли больных с первично выявленной IV клинической стадией опухолевого процесса с 22,7 % в 2004 г. до 16,5 % в 2014 г., общее число больных РПЖ в России продолжает увеличиваться [1]. Так, в 2003 г. диагноз злокачественного новообразования предстательной железы (ПЖ) был впервые установлен у 13 881 мужчины, а в 2014 г. – у 34 443 мужчин, прирост показателя за десятилетие (до 2013 г.) составил 122 % [1, 2]. Кроме того, наблюдается также и рост смертности от РПЖ (31,8 % за 10 лет), что свидетельствует о недостаточно эффективных подходах к лечению больных. Причем, по-видимому, увеличение смертности может быть связано

как с высокой частотой генерализации больных с первично выявленным локализованным и местно-распространенным процессом после проведенного местного лечения, так и с устаревшими и нередко неправильными подходами к лечению метастатического РПЖ (мРПЖ) и особенно кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). В то же время в течение последнего десятилетия, и особенно в последние 5 лет, были апробированы и внедрены в клиническую практику несколько новых препаратов и инновационных методов лечения, которые позволяют существенно увеличить продолжительность жизни больных мРПЖ. Наибольшие достижения, изменившие парадигму лечения пациентов как не получавших стандартную андрогендепривационную терапию (АДТ), так и больных на стадии развития кастрационной резистентности, связаны с применением цитостатиче-

ской химиотерапии (ХТ) препаратами доцетаксел и кабазитаксел.

Химиотерапия у больных мРПЖ, не получавших андрогендепривационной терапии

В течение 70 лет после исследований С. Huggins и С. V. Huges, которые установили, что тестостерон оказывает стимулирующее действие на опухолевые клетки аденокарциномы ПЖ, основным методом лечения больных мРПЖ является гормональная терапия (ГТ), направленная на подавление (супрессию) андрогенов или андроген-депривационная терапия (АДТ) [3]. В настоящее время применяют 3 основных варианта АДТ: хирургическую кастрацию, терапию агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) и антагонистами ЛГРГ. Терапия эстрогенами имеет в большей степени историческое значение и в современной практике применяется редко вследствие высокой токсичности [4, 5]. Монотерапия антиандрогенами (стероидными и нестероидными), которая не приводит к супрессии синтеза тестостерона, а блокирует его взаимодействие с андрогеновыми рецепторами (АР) в ядрах опухолевых клеток, оказалась менее эффективной у больных мРПЖ, чем кастрационная терапия, и в настоящее время не рекомендуется [6, 7]. Проведение АДТ приводит к увеличению времени до прогрессирования, снижению частоты осложнений опухолевого процесса, но в исследованиях по сравнению немедленной и отсроченной ГТ не было показано преимущества опухолевоспецифической выживаемости при проведении немедленной ГТ у больных мРПЖ [8]. Средний период до развития резистентности к АДТ у больных мРПЖ составляет 2 года, а медиана общей выживаемости (ОВ) – приблизительно 3 года [9]. Кроме того, известно, что значительно хуже отвечают на АДТ больные мРПЖ с большим числом метастазов или группы неблагоприятного прогноза. К факторам, влияющим на ухудшение ОВ, как правило, относят множественные метастазы в костях (> 5) или костные поражения вне аксиального скелета (позвоночник, кости таза), наличие висцеральных метастазов, высокий уровень простатспецифического антигена (ПСА), плохой соматический статус, выраженную симптоматику, низкую степень дифференцировки. Так, в исследовании SWOG 8894 медиана ОВ в группе больных с благоприятным прогнозом (отсутствие метастазов вне аксиального скелета и висцеральных метастазов, статус по шкале ECOG < 1, сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) < 8 баллов, ПСА < 65 нг/мл) составила 54 мес, тогда как в группе плохого прогноза (наличие внеаксиальных или висцеральных метастазов, статус по шкале ECOG ≥ 1, уровень ПСА > 65 нг/мл) – только 21 мес [10].

Прогрессия опухолевого процесса в ходе проведения кастрационной ГТ может быть патогенетически

обусловлена 2 механизмами, способными сочетаться друг с другом, – адаптацией и селекцией опухолевых клеток [11]. Модель адаптации подразумевает появление изменений в опухолевых клетках, которые позволяют им ускользать от ингибирующего влияния андрогенной супрессии и, соответственно, выживать и пролиферировать в условиях кастрационного уровня тестостерона. Теория селекции основана на наблюдениях, свидетельствующих о наличии до начала кастрационной терапии в опухоли ПЖ небольшой популяции клеток, которые первично являются резистентными к андрогенам. В процессе АДТ в результате постепенного выбывания пула андрогензависимых клеток опухоли, андрогенрезистентная клеточная популяция начинает преобладать, что приводит к прогрессии и переходу РПЖ в кастрационно-рефрактерную стадию. С учетом данных представлений о механизме прогрессии опухоли, а также о возможных причинах первичной резистентности к ГТ применение цитотоксической ХТ в сочетании с кастрационной терапией у больных мРПЖ патогенетически оправдано.

В 80–90-х годах прошлого столетия проведено несколько исследований, в которых сравнивали эффективность ГТ и комбинации ГТ с различными цитостатиками (митомин, доксорубин, эпирубин, эстрамустин, 5-фторурацил и др.). Большинство этих протоколов не показало достоверных различий в показателях безрецидивной выживаемости (БРВ) и ОВ. Результаты одного из крупных исследований III фазы, проведенного в период до включения в схемы ХТ таксанов, опубликованы в 2008 г. [12]. В протокол включили 306 больных с ПСА-рецидивом после местного лечения и с мРПЖ, которых рандомизировали в группу только кастрационной ГТ и в группу комбинации ГТ с 3 курсами ХТ. Схема ХТ включала сочетание доксорубина и кетоконазола с последующим назначением винбластина и эстрамустина, длительность курса – 8 нед. При медиане наблюдения 6,4 года средний период до развития КРРПЖ составил 24 мес в группе ГТ и 34 мес в группе ГТ + ХТ ($p = 0,39$), а медиана ОВ – 5,5 и 6,1 года в группах соответственно ($p = 0,41$). Таким образом, несмотря на тенденцию к улучшению результатов, применение цитотоксической ХТ без включения таксанов в комбинации с АДТ не привело к достоверному увеличению выживаемости.

После получения результатов исследования TAX327 основным препаратом для лечения КРРПЖ становится доцетаксел [13]. Эффективность его применения на стадии резистентности к АДТ позволила предположить, что раннее назначение доцетаксела в комбинации с кастрационной терапией в начале лечения мРПЖ может привести к увеличению показателей выживаемости. Однако результаты одного из первых

рандомизированных исследований, посвященных сравнению результатов гормонохимиотерапии с включением доцетаксела и только ГТ (GETUG-AFU 15), не показали достоверных преимуществ раннего назначения ХТ [14]. Несмотря на значительное увеличение БРВ в группе таксотера (22,9 мес) по сравнению с группой только АДТ (12,9 мес, $p = 0,0052$), различия ОВ в группах не достигли статистической достоверности. Возможно, что отсутствие достоверных различий связано с тем, что больные с большим объемом метастатического поражения составляли менее половины от числа включенных в исследование. Медиана ОВ в группе только АДТ (54,2 мес) также свидетельствует о преобладании больных с хорошим прогнозом.

В 2014 г. на конгрессе Американского общества клинических онкологов (ASCO) были впервые представлены результаты большого рандомизированного исследования III фазы CHAARTED (E3805), в котором изучали эффективность ХТ доцетакселом в сочетании с АДТ у больных мРПЖ [15]. В 2006–2012 гг. в исследование были включены 790 больных мРПЖ, не получавших ранее ГТ более 4 мес. Пациентов рандомизировали в 2 группы: только АДТ и АДТ + доцетаксел. Следует отметить, что 66,2 % больных в группе комбинированного лечения и 63,6 % в группе моно-ГТ имели большой объем метастатического поражения (неблагоприятный прогноз), который определяли как наличие висцеральных метастазов или 4 и более костных очагов с наличием хотя бы 1 метастаза вне аксиального скелета. Более 60 % больных в каждой группе имели опухоли с индексом Глисона ≥ 8 . После рандомизации в группе комбинированного лечения пациентам помимо стандартной кастрационной терапии проводили 6 курсов ХТ таксотером в стандартном режиме: 75 мг/м² 1 раз в 21 день. При медиане периода наблюдения 28,9 мес достигнуты значимые различия выживаемости больных в пользу раннего назначения доцетаксела: в группе комбинированного лечения медиана ОВ на 13,6 мес превышала ОВ в группе АДТ (57,6 и 44 мес соответственно, $p < 0,001$). При стратификации больных по объему метастатического поражения увеличение продолжительности жизни пациентов с большим объемом метастазов при добавлении к АДТ таксотера составило 17 мес (49,2 мес в группе АДТ + доцетаксел и 32,2 в группе только АДТ, $p < 0,001$). Преимущество комбинации ХТ и ГТ отмечено и при анализе вторичных конечных точек исследования. В группе доцетаксела достигнуто увеличение медианы времени до развития кастрационной резистентности до 20,2 мес по сравнению 11,7 мес в группе АДТ ($p < 0,001$), а частота снижения уровня ПСА $< 0,2$ нг/мл через 12 мес после начала лечения (наиболее сильный предиктор выживаемости) составила в группах комбинированного и гормонального лечения 27,7 и 16,8 % соответственно ($p < 0,001$). При анализе ток-

сичности III–IV степени в группе комбинированной терапии наиболее часто регистрировались такие побочные эффекты ХТ доцетакселом, как аллергические реакции (2,1 %), утомляемость (4,1 %), тромбозы, легочные осложнения (0,8 %), анемия (1,3 %), нейтропения (12,1 %). Фебрильная нейтропения III–IV степени диагностирована у 6,1 % пациентов. Один больной умер в процессе лечения доцетакселом по неизвестной причине. В группе ХТ 86 % больных получили 6 курсов терапии доцетакселом, у 74 % не потребовалось коррекции дозы цитостатика в процессе лечения. Таким образом, исследование CHAARTED демонстрирует значительное увеличение выживаемости больных, особенно в группе неблагоприятного прогноза, при добавлении доцетаксела к стандартной АДТ в начале лечения мРПЖ при неплохой переносимости комбинированной терапии.

В 2015 г. выводы, сделанные в протоколе CHAARTED, подтвердились результатами исследования STAMPEDE, представленными на конгрессе ASCO [16]. В исследование включали больных мРПЖ, а также с местно-распространенным или рецидивным РПЖ с высоким риском прогрессирования. При анализе результатов лечения 2962 больных, рандомизированных в 4 группы (только АДТ, АДТ + доцетаксел, АДТ + золедроновая кислота, АДТ + доцетаксел + золедроновая кислота), увеличение ОВ при добавлении к стандартному лечению доцетаксела при медиане наблюдения 42 мес составило 10 мес (67 мес в группе ГТ и 77 в группе ГТ + ХТ). В подгруппе больных с метастазами увеличение продолжительности жизни было еще более значимым и составило 22 мес (43 мес в группе ГТ и 65 мес в группе ГТ + доцетаксел). В то же время добавление золедроновой кислоты не привело к улучшению выживаемости.

Результаты исследований CHAARTED и STAMPEDE убедительно демонстрируют преимущество раннего назначения доцетаксела у больных мРПЖ, особенно при наличии большого объема метастатического поражения. Добавление ХТ к АДТ не сопровождается значительным увеличением токсичности лечения. Выраженное преимущество в выживаемости (1,5–2 года) при проведении комбинированного химиогормонального лечения позволяет рекомендовать данный метод лечения для обсуждения с пациентами с мРПЖ как метод выбора. Уже в 2015 г. сочетание АДТ с доцетакселом рекомендовано как 1-я линия терапии при мРПЖ Европейским обществом медицинских онкологов (ESMO) [17].

Доцетаксел в лечении больных на стадии КРПЖ

До 2004 г. для лечения больных мРПЖ с развившейся резистентностью к кастрационной терапии применяли различные варианты ГТ 2-й линии (отме-

на и замена антиандрогена, бикалутамид в высоких дозах, эстрогены, кетоконазол), цитостатическую ХТ (митоксантрон, доксорубин, винбластин) и терапию, направленную на костные метастазы (бисфосфонаты, радиоактивные изотопы стронция и др.). Все эти методики приводили только к кратковременному ответу в виде снижения уровня ПСА или к симптоматическому анальгезирующему эффекту, но ни один из данных способов лечения не увеличивал объективную БРВ и ОВ больных на стадии КРРПЖ.

В 2004 г. в рандомизированных клинических исследованиях TAX327 [13] и SWOG 99–16 [18] впервые продемонстрировано улучшение ОВ больных КРРПЖ при применении ХТ доцетакселом в комбинации с преднизолоном по сравнению с таковой при применении ХТ митоксантроном. В исследовании TAX 327 медиана ОВ в группе больных, получавших доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед, оказалась достоверно выше, чем в группе митоксантрона и составила 19,2 мес против 16,3 мес ($p = 0,004$). Больные, прожившие более 3 лет, также преобладали в группе доцетаксела по сравнению с группой митоксантрона (18,6 и 13,5 %). Помимо увеличения продолжительности жизни больных, при назначении таксотера по сравнению с митоксантроном отмечены достоверное увеличение частоты снижения уровня болевого синдрома и улучшение качества жизни.

По результатам исследований TAX327 и SWOG 99–16, ХТ доцетакселом в комбинации с преднизолоном в течение нескольких лет была единственным вариантом лечения КРРПЖ, достоверно приводившим к увеличению ОВ больных. Однако с появлением препаратов, которые относят к классу антиандрогенов нового поколения (абиратерон и энзалутамид), появились новые возможности терапии пациентов на стадии кастрационной резистентности. Максимально возможное подавление продукции тестостерона и активности АР – патогенетически оправданная лечебная тактика, так как одной из причин развития КРРПЖ, как упоминалось выше, является существенное увеличение количества и чувствительности АР в клетках опухоли ПЖ, что приводит к их активации даже в условиях низких концентраций тестостерона (теория адаптации).

Несколько крупных рандомизированных исследований продемонстрировали эффективность и неплохую переносимость абиратерона в комбинации с преднизолоном и энзалутамида у больных КРРПЖ как до, так и после проведения цитотоксической ХТ [19–22]. Результаты, полученные в протоколах COU-AA-302 и PREVAIL, продемонстрировавшие при назначении абиратерона с преднизолоном и энзалутамида увеличение ОВ больных КРРПЖ, которые не получали доцетаксел, позволили рекомендовать данные препараты для 1-й линии терапии при развитии кастрационной резистентности. В связи с этим выбор

варианта терапии 1-й линии у больных КРРПЖ (доцетаксел или антиандрогены) представляется актуальной задачей.

При анализе результатов исследований с применением антиандрогенов стало очевидно, что далеко не все больные отвечают на терапию абиратероном и энзалутамидом: у 30 % больных заболевание прогрессирует в течение первых 3 мес, что свидетельствует о первичной резистентности к АДТ [23, 24]. D.E. Rathkopf и H.I. Scher описали 3 клинических сценария ответа по изменению уровня ПСА на терапию энзалутамидом в клинической практике: быстрое и устойчивое (длительное) снижение концентрации маркера, быстрое снижение уровня ПСА с последующим медленным его ростом и отсутствие значимых изменений концентрации маркера, в том числе и его рост [25]. Раннее выявление больных КРРПЖ, которые будут резистентны или слабочувствительны к терапии абиратероном и энзалутимидом, и назначение доцетаксела в 1-й линии данным пациентам имеет важное значение, так как отсрочка эффективного лечения (ХТ) в этих случаях может приводить к осложнениям опухолевого процесса и существенному снижению продолжительности жизни.

Одним из основных клинических факторов прогноза, позволяющих предвидеть плохой ответ на терапию антиандрогенами у больных КРРПЖ, является длительность предшествующей АДТ. Так, в исследовании M. Nakabayashi и соавт. показано, что длительность АДТ до развития кастрационной резистентности < 19 мес как при однофакторном, так и при многофакторном анализе служит независимым фактором прогноза снижения ОВ больных КРРПЖ при лечении антиандрогенами [26]. В другом исследовании французских авторов изучены результаты применения ГТ антиандрогенами как до, так и после доцетаксела у 173 больных КР РПЖ, при этом у 57 пациентов применяли энзалутамид, у 17 – абиратерон [27]. Медиана продолжительности АДТ от начала лечения до развития кастрационной резистентности составила 17,8 мес. При этом у больных, у которых длительность АДТ не превышала 12 мес, отмечено существенное уменьшение медианы БРВ (2,8 мес) по сравнению с больными, у которых фаза КРРПЖ развивалась более чем через 12 мес от начала АДТ (5,8 мес, $p = 0,002$). Также в группе больных с более длительной продолжительностью первичной кастрационной ГТ достоверно чаще регистрировали снижение уровня ПСА ≥ 50 % (41 и 16 %, $p = 0,005$). В недавно опубликованных данных мультицентрового клинического исследования канадских авторов, включавшего 519 больных, которые получали абиратерон в 1-й линии и после доцетаксела, также показано, что длительность АДТ до развития кастрационной резистентности (больше или меньше 36 мес)

является независимым фактором прогноза ОВ в многофакторном анализе [28]. Таким образом, при выборе варианта терапии 1-й линии КРРПЖ следует принимать во внимание, что у больных с относительно непродолжительным ответом на АДТ (< 18–24 мес) вряд ли можно рассчитывать на длительный ответ при назначении АДТ, и назначение доцетаксела у этих больных более оправдано.

Другими клиническими предикторами ответа на терапию у больных КРРПЖ, которые могут быть использованы для индивидуализации выбора 1-й линии терапии, являются наличие симптоматики (болевого синдрома), висцеральные метастазы, соматический статус больного, индекс Глисона, время удвоения уровня ПСА и некоторые биохимические и гематологические показатели (гемоглобин, альбумин, нейтрофилы и др.). Так, в протокол TAx327 включали пациентов как с наличием, так и с отсутствием симптомов, и доцетаксел показал преимущество в ответе у больных с наличием симптоматики по сравнению с таковым на фоне митоксантрона [13]. В то же время в исследованиях COU-AA-302 и PREVAIL включали больных с отсутствующей или слабо выраженной симптоматикой [19, 20]. Также недостаточно данных имеется об эффективности абиратерона и энзалутамида у больных с висцеральными метастазами, что позволяет рекомендовать применение у пациентов с метастазами в печени или легких ХТ доцетакселом. В обзоре E.A. Mostaghel и D.W. LinM., посвященном современным представлениям о применении абиратерона у больных КРРПЖ, такие факторы прогноза, как индекс Глисона > 7, плохой ответ на первичную АДТ, быстрое прогрессирование заболевания и плохо контролируемая симптоматика, рассматриваются как показания к назначению доцетаксела в 1-й линии терапии КРРПЖ [29]. В руководстве Европейского общества урологов (EAU) 2015 г. наличие симптоматики и висцеральных метастазов также является показанием к назначению доцетаксела, хотя возможность выбора ХТ в 1-й линии допускается и у больных без симптомов [30].

Помимо клинических факторов прогноза ответа на терапию антиандрогенами или доцетакселом, в последние годы проводится активный поиск специфических биомаркеров – предикторов результатов лечения больных КРРПЖ [31]. Но в основном изучаемые маркеры демонстрировали корреляцию с общим прогнозом заболевания и не обладали предикторной специфичностью в отношении различных вариантов терапии. В 2014 г. опубликованы результаты исследования, проведенного в университете Johns Hopkins и посвященного изучению роли сплайс-варианта AR AR-V7 в прогнозе ответа на терапию абиратероном и энзалутамидом у больных КРРПЖ [32]. AR-V7 представляет собой изоформу AR, возникшую в результате

альтернативного сплайсинга, в которой отсутствует домен, связывающийся с лигандом (дигидротестостерон, энзалутамид и др.). В то же время данный сплайс-вариант AR остается функционально активным и способен к активации таргетных генов. Для определения статуса AR в циркулирующих опухолевых клетках больных КРРПЖ методом полимеразной цепной реакции определяли мРНК AR-V7. В исследование включили 31 больного, получавшего терапию энзалутамидом, и 31 больного, получавшего абиратерон. При анализе результатов терапии отмечена выраженная корреляция статуса сплайс-варианта AR (AR-V7+ или AR-V7–) с основными показателями эффективности терапии. В подгруппе пациентов, получавших энзалутамид, больные с AR-V7-позитивным статусом демонстрировали существенно худшие результаты лечения по сравнению с AR-V7-негативными больными по различным параметрам: снижение уровня ПСА (0 и 56 %, $p = 0,004$), медиана времени до клинического прогрессирования (2,1 и 6,1 мес, $p < 0,001$), медиана ОВ (5,5 мес, в группе AR-V7– не достигнута, $p = 0,002$). В подгруппе больных, получавших абиратерон, – сходные результаты: снижение ПСА – 0 и 68 % ($p = 0,004$), медиана БРВ – 2,3 мес и не достигнута ($p < 0,001$), медиана ОВ – 10,6 мес и не достигнута ($p = 0,006$) соответственно у больных с AR-V7-позитивным и AR-V7-негативным статусом. В 2015 г. теми же авторами представлены результаты исследования прогностической роли сплайс-варианта AR-V7 у 37 больных КРРПЖ, получавших терапию таксанами (доцетаксел и кабазитаксел) [33]. Оказалось, что наличие AR-V7-позитивного статуса у пациентов не влияет на эффективность лечения таксанами: частота снижения уровня ПСА составила 41 и 65 % ($p = 0,19$), медиана БРВ (ПСА) – 4,5 и 6,2 мес ($p = 0,06$), медиана ОВ – 9,2 и 14,7 мес ($p = 0,11$) у больных AR-V7+ и AR-V7– соответственно. При этом эффективность ХТ таксанами у больных с AR-V7-позитивным статусом была достоверно выше, чем таковая при терапии абиратероном и энзалутамидом в этой подгруппе больных. Таким образом, в настоящее время определение сплайс-варианта AR AR-V7 является единственным специфичным методом прогноза, позволяющим рекомендовать пациентам с данным типом рецептора проведение ХТ как в 1-й, так и во 2-й линии терапии.

Кабазитаксел в лечении больных КРРПЖ

Кабазитаксел – таксан нового поколения, показавший в экспериментальных доклинических исследованиях активность в отношении опухолей, резистентных к доцетакселу [34]. Эффективность кабазитаксела при доцетаксел-резистентных опухолях РПЖ связана с заменой 2 гидроксигрупп на метоксигруппы, что обуславливает отсутствие, в отличие от доцетаксела, сродства к глико-

протеину Р, являющемуся одним из факторов резистентности к таксанам [35, 36]. Наличие 2 метоксигрупп также способствует проникновению препарата через гематоэнцефалический барьер — еще одно важное отличие кабазитаксела от доцетаксела и паклитаксела [37, 38].

На основании результатов крупного рандомизированного исследования TROPIC, продемонстрировавшего эффективность ХТ 2-й линии с применением препарата кабазитаксел, данный препарат был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для терапии больных КРРПЖ, получавших доцетаксел [39]. В исследовании TROPIC было включено 755 пациентов с метастатическим КРРПЖ, у которых зарегистрировали прогрессирование заболевания на фоне ХТ доцетакселом и преднизолоном. Анализ результатов исследования продемонстрировал достоверное улучшение показателей выживаемости в подгруппе больных, получавших терапию кабазитакселом. ОВ пациентов, получавших терапию кабазитакселом и преднизолоном, составила 15,1 мес, а в группе митоксантрона и преднизолона — 12,7 мес ($p < 0,0001$). Медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 2,8 и 1,4 мес соответственно ($p < 0,0001$), а риск смерти от РПЖ в группе кабазитаксела был на 30 % ниже, чем при терапии митоксантроном ($p < 0,0001$). При анализе продолжительности жизни больных, включенных в исследование, начиная с первого введения доцетаксела, медиана выживаемости в группе кабазитаксела составила 29,4 мес, а в группе митоксантрона — 25 мес [40]. Объективный ответ по уровню ПСА составил 39,2 и 17,8 % ($p = 0,002$), а медиана времени до биохимического прогрессирования — 6,1 и 3,1 мес в группе кабазитаксела и митоксантрона соответственно. Частота объективного ответа по данным лучевых методов диагностики также была достоверно выше в группе больных, получавших кабазитаксел, по сравнению с частотой ответа в группе митоксантрона: 14,4 и 4,4 % соответственно ($p = 0,0005$). Медиана количества полученных циклов лечения для группы кабазитаксела и митоксантрона была 6 и 4 курса соответственно. Основной причиной для прекращения терапии в обеих группах было прогрессирование заболевания.

Основным побочным эффектом проводимого лечения оказалась нейтропения, которая несколько чаще наблюдалась в группе больных, получавших терапию кабазитакселом. С учетом риска развития нейтропении у больных при проведении ХТ кабазитакселом EORTC и ASCO разработали рекомендации, согласно которым риск развития нейтропенических осложнений следует оценивать у каждого больного, которому планируется проведение цитотоксической ХТ. Кроме того, рекомендовано проводить профилактическое назначение колониестимулирующих факто-

ров роста у всех больных с наличием высокого риска развития нейтропенических осложнений. Среди наиболее важных факторов риска развития данных осложнений выделяют возраст больных > 65 лет, наличие эпизодов нейтропении в анамнезе, предшествующая лучевая терапия, а также статус по шкале ECOG > 2 . Таким образом, у больных с наличием 1 и более факторов риска рекомендуется назначение профилактической стимуляции костного мозга лейкоцитарными колониестимулирующими факторами роста [41, 42].

ХТ кабазитакселом в комбинации с преднизолоном стала первым возможным вариантом терапии 2-й линии после доцетаксела у больных КРРПЖ, но после проведения протоколов COU-AA-301 и AFFIRM абиратерон с преднизолоном и энзалутамид также были зарегистрированы как возможные варианты лечения после доцетаксела [21, 22]. Таким образом, в настоящее время имеется возможность проведения не только 2, но и 3 линий терапии КРРПЖ, в связи с чем актуальна проблема выбора оптимальной последовательности препаратов. В случае применения в 1-й линии терапии антиандрогенного препарата (абиратерон или энзалутамид), при прогрессировании заболевания дальнейшая тактика очевидна: больному необходимо назначить доцетаксел и в последующем кабазитаксел, так как возврат к АДТ после ХТ будет неэффективен. В случае проведения в 1-й линии ХТ доцетакселом возможна реализация 2 вариантов 2-й и 3-й линий терапии: кабазитаксел с последующим назначением АДТ (доцетаксел — кабазитаксел — антиандроген — ДКА) и антиандроген (абиратерон или энзалутамид) с последующим назначением кабазитаксела (доцетаксел — антиандроген — кабазитаксел — ДАК). При выборе последовательности лечения необходимо понимать, что прогрессия опухоли после проведенной ХТ доцетакселом может иметь очень быстрый характер, приводя к выраженному ухудшению состояния больного, что нередко лишает пациента возможности получить специфическое лечение. В связи с этим назначение менее эффективного варианта терапии может приводить к уменьшению продолжительности жизни больных [43]. Возможно, для быстрой оценки чувствительности опухолевого процесса к терапии целесообразно использовать измерение уровня ПСА уже через 4 нед после начала лечения. Так, в исследовании R. Rescigno и соавт., включавшем 138 больных КРРПЖ, получавших абиратерон после доцетаксела, наблюдалась достоверная корреляция снижения уровня ПСА на 30 % через 4 нед терапии и ОВ больных [48]. В подгруппе больных, у которых концентрация маркера снизилась на 30 % через месяц лечения, медиана ОВ составила 11,1 мес, а в подгруппе больных без снижения ПСА — 6,8 мес ($p = 0,004$).

Одним из основных факторов прогноза неэффективности антиандрогенов после доцетаксела, так же

как и в 1-й линии терапии, является короткий период до развития кастрационной резистентности. В указанных выше мультицентровых исследованиях, проведенных во Франции и Канаде, длительность АДТ до развития рефрактерности была наиболее значимым фактором прогноза ответа на терапию абиратероном после доцетаксела [27, 28]. В исследовании M. Afshar и соавт. изучали факторы прогноза эффективности абиратерона во 2-й линии терапии после доцетаксела в группе, включающей 61 больного КРРПЖ [44]. При мультивариантном анализе выявлены 3 независимых фактора прогноза ОВ: длительность ответа на первичную АДТ ($p = 0,006$), статус общего состояния больного ($p = 0,013$) и исходный уровень гемоглобина ($p < 0,001$). Таким образом, очевидно, что при относительно коротком периоде до развития кастрационной резистентности (< 2 лет), вероятность получения эффекта от абиратерона после доцетаксела невелика, в связи с чем данным больным более целесообразно назначать кабазитаксел.

Индекс Глисона ≥ 8 также может рассматриваться как фактор неблагоприятного прогноза ответа на терапию абиратероном. В мультицентровом французском наблюдательном исследовании только 2 фактора оказались независимыми предикторами неэффективности абиратерона: индекс Глисона ≥ 8 по сравнению с ≤ 7 и количество циклов предшествующей ХТ > 1 [45].

При анализе факторов прогноза, влиявших на выживаемость больных, получавших абиратерон после доцетаксела в исследовании COU-AA-301, были выявлены следующие предикторы ухудшения ОВ: статус ECOG = 2, наличие метастазов в печени, длительность АДТ до начала терапии абиратероном ≤ 36 мес, низкий уровень альбумина, высокий уровень щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы [46]. На основании выявленных факторов риска авторы предложили стратифицировать больных, получающих абиратерон после доцетаксела, на 3 группы прогноза: хороший прогноз (0–1 фактор), промежуточный прогноз (2–3 фактора) и плохой прогноз (4–6 факторов). Медиана ОВ в группах хорошего, промежуточного и плохого прогноза составила соответственно 21,3; 13,9 и 6,1 мес. Таким образом, на основании данной прогностической модели проведение терапии абиратероном после ХТ доцетакселом больным с промежуточным и плохим прогнозом нецелесообразно.

В то же время основные предикторы низкой эффективности терапии абиратероном не являются факторами прогноза плохого ответа на ХТ кабазитакселом. В ходе исследования S. Oudard и соавт. 84 больным КРРПЖ проводили терапию кабазитакселом после доцетаксела в 8 французских клиниках [47]. Такие факторы плохого прогноза результатов АДТ, как длительность эффекта АДТ, индекс Глисона, число линий предшествующей ХТ и уровень тестос-

терона, не влияли на выживаемость больных, получавших кабазитаксел. Так, ОВ в подгруппах больных с длительностью кастрационной терапии < 20 и ≥ 20 мес составила 17,9 и 16,4 мес соответственно, ОВ больных с индексом Глисона < 8 и 8–10 составила 14,6 и 16,8 мес соответственно.

Назначение кабазитаксела во 2-й линии терапии после доцетаксела имеет преимущество, если также рассматривать возможность проведения терапии 3-й линии. В исследовании, проведенном G. Sonpavde и соавт., проанализированы результаты лечения 350 больных КРРПЖ, получавших в 1-й линии доцетаксел [49], 183 (52,3 %) из них получили в последующим абиратерон (последовательность ДА), 54 (15,4 %) – кабазитаксел (последовательность ДК), 77 (22 %) – кабазитаксел и затем абиратерон (последовательность ДКА) и 36 (10,3 %) – абиратерон и затем кабазитаксел (последовательность ДАК). При многофакторном анализе различные последовательности 2-х линий терапии (ДА и ДК) не имели достоверных различий во влиянии на выживаемость больных. В то же время проведение 3-й линии терапии являлось фактором, достоверно увеличивающим выживаемость. При сравнении 2 вариантов терапии в мультивариантном анализе выявлено достоверное снижение риска смерти при проведении последовательности ДКА по сравнению с последовательностью ДАК ($p = 0,021$). ОВ при назначении кабазитаксела во 2-й линии (ДКА) составила 18,2 и при назначении во 2-й линии абиратерона – 11,8 мес (ДАК) ($p = 0,0023$). При выборе последовательности ДКА удавалось проводить больше курсов ХТ кабазитакселом, чем при последовательности ДАК (медиана числа циклов составила 6 и 4 курса соответственно, $p < 0,0001$). Сходные результаты получены в исследовании S. Oudard и соавт. [50]. Таким образом, данные ретроспективных исследований демонстрируют преимущество назначения кабазитаксела во 2-й линии при проведении 3 линий лечения.

Заключение

Современная ХТ препаратами группы таксанов доцетакселом и кабазитакселом – один из наиболее эффективных методов лечения больных мРПЖ. Назначение доцетаксела в комбинации с АДТ в начале лечения мРПЖ приводит к увеличению выживаемости больных на 13–22 мес. Особенно выражены преимущества ранней ХТ у больных с большим объемом метастатического поражения (плохим прогнозом). Доцетаксел является стандартом терапии 1-й линии у больных КРРПЖ и препаратом выбора у больных с коротким периодом ответа на кастрационную терапию (< 18 –24 мес), выраженной симптоматикой, быстрым прогрессированием заболевания и наличием висцеральных метастазов. Кабазитаксел достоверно увеличивает продолжительность жизни больных

при назначении после доцетаксела и имеет преимущество перед антиандрогенами при длительности АДТ < 36 мес, индексе Глисона ≥ 8 , низком уровне тестостерона. При назначении антиандрогенов во 2-й линии терапии необходимо быстро оценить их эффективность (в течение 1–2 мес), чтобы не упустить возможность проведения ХТ кабазитакселом при быстром прогрессировании заболевания. Последовательность

доцетаксел – кабазитаксел – абиратерон в ретроспективных исследованиях демонстрирует улучшение выживаемости по сравнению с последовательностью доцетаксел – абиратерон – кабазитаксел. Определение положительного статуса AR-V7 является показанием к назначению ХТ таксанами, так как применение абиратерона и энзалутамида у больных с AR-V7-положительным сплайс-вариантом AP неэффективно.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. [Status of cancer care for people of Russia in 2014. By eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2014. (In Russ.)].
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. By eds.: A.D. Caprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2015. (In Russ.)].
3. Huggins C., Huges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res* 1941;385–402.
4. Hedlund P.O., Damber J.E., Hagerman I. et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study №. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42(3):220–9.
5. Klotz L., McNeill I., Fleshner N. A phase 1–2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999;161(1):169–72.
6. Moffat L.E. Comparison of Zoladex, diethylstilboestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990;18(Suppl 3):26–7.
7. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60 (3 Suppl 1):64–71.
8. Nair B., Wilt T., MacDonald R., Rutks I. *Cochrane Database Syst Rev*. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. 2002;(1):CD003506.
9. Wu J.N., Fish K.M., Evans C.P. et al. No improvements noted in overall or cause-specific survival in patients presented with metastatic prostate cancer over a 20-year period. *Cancer* 2014;120:818–23.
10. Glass T.R., Tangen C.M., Crawford E.D. et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169(1):164–9.
11. Zong Y., Goldstein A.S. Adaptation or selection – mechanisms of castration-resistant prostate cancer. *Nature Review Urology* 2013;10:90–8.
12. Millikan R.E., Wen S., Pagliaro L.C. et al. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5936–42.
13. Berthold D.R., Pond G.R., Soban F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242–5.
14. Gravis G., Fizazi K., Joly F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149–58.
15. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate. *Cancer N Engl J Med* 2015;373:737–46.
16. James N.D., Sydes M.R., Mason M.D. et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). 2010 ASCO Annual Meeting. Abstr. 4517.
17. Parker C., Gillessen S., Heidenreich A., Horwich A. *Cancer of the prostate: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology* 00: 1–9, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv222.
18. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513–20.
19. Rathkopf D.E., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014;66(5): 815–25.
20. Beer T.M., Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5): 424–33.
21. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, doubleblind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983–92.
22. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97.
23. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995–2005.
24. Ryan C.J. Clinical trial design strategies in the post-abiraterone/enzalutamide setting. 2013. ASCO Genitourinary Cancers Symposium: a transformativ multidisciplinary approach, Orlando, Florida. Proceedings, Educational Summaries. Pp.26–8.
25. Rathkopf D.E., Scher H.I. Androgen receptor antagonists in castration resistant prostate cancer. *Cancer Journal* 2013;19(1):43–9.
26. Nakabayashi M., Hayes J., Taplin M.E. et al. Clinical predictors of survival in men with castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2011;9(2):95–103.
27. Lortio Y., Eymard J.C., Patrikidou A. Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(14):1946–52.
28. Azad A.A., Eigl B.J., Leibowitz-Amit R. et al. Outcomes with Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Who Have Poor Performance Status. *Eur Urol* 2015;67(3):441–7.
29. Mostaghel E.A., Lin D.W. Practical guide to the use of abiraterone in castration resistant prostate cancer. *Can J Urol* 2014;21 (2 Suppl 1):57–63.
30. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. Guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology, March 2015 Update*.
31. Armstrong A.J., Eisenberger M.A., Halabi S. et al. Biomarkers in the management and treatment of men with

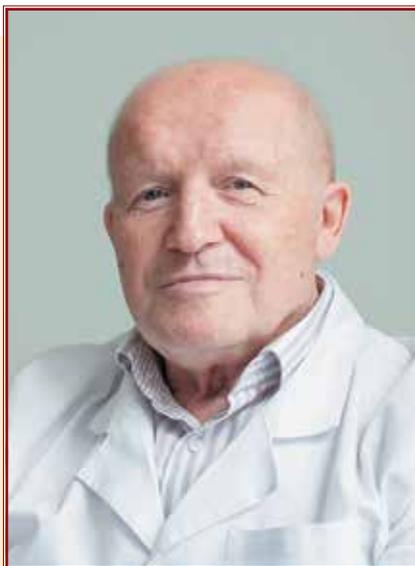
- metastatic castration-resistant prostate. *Cancer Eur Urol* 2012;61(3):549–59.
32. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H. et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371(11):1028–38.
33. Antonarakis E.S., Lu C., Luber B. et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol*. doi:10.1001/jamaoncol.2015.1341.
34. Sanofi-Aventis. Jevtana prescribing information. June 17, 2010. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201023lbl.pdf. Accessed February 2, 2011.
35. Jordan M.A., Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2004;4(4):253–65.
36. Borst P, Evers R., Kool M., Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(16):1295–302.
37. Kingston D.G. Tubulin-interactive natural products as anticancer agents. *J Nat Prod* 2009;72(3):507–15.
38. Channing J. Paller, Emmanuel S. Antonarakis. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Dev Ther* 2011;5:117–24.
39. de Bono J.S., Oudard S., Ouzguroglu 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(9747):1147–54.
40. Sartor A.O., Oudard S., Ouzguroglu M. et al. Survival benefit from first docetaxel treatment for cabazitaxel plus prednisone compared with mitoxantrone plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) enrolled in the TROPIC trial [abstract 4525]. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl).
41. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47(1):8–32. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.013.
42. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3187–205.
43. Birtle A. Maximizing survival in metastatic castrate-resistant prostate cancer: a clinical viewpoint. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(1):89–99; doi: 10.1586/era.12.160.
44. Afshar M., Al-Alloosh F., Pirrie S. et al. Predictive factors for response to abiraterone in metastatic castration refractory prostate cancer. *Anticancer Res* 2015;35(2):1057–63.
45. Azria D., Massard C., Tosi D. et al. An ambispective observational study evaluating safety and efficacy of abiraterone acetate in the French Temporary Authorizations for Use (ATU): Predictive parameters of response. *ASCO Genitourinary Cancer Symposium* 2012:B149.
46. Chi K.N., Kheoh T.C., Ryan C.J. et al. A prognostic model for predicting overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with abiraterone acetate (AA) after docetaxel. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr. 5013).
47. Oudard S., Mercier F., Flechon A. et al. Efficacy of cabazitaxel and its relationship with predictors of poor response to second hormonal therapies (2d HT) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 6):abstr. 137.
48. Rescigno R., Lorente D., Ferraldeschi R. et al. Association between PSA declines at 4 weeks and overall survival (OS) in patients treated with abiraterone acetate (AA) for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) after docetaxel. Poster presented at 2015 ASCO Genitourinary Cancers Symposium: Integrating biology into patient-centric care, February 26–28, 2015, abstr. 215.
49. Sonpavde G., Bhor M., Hennessy D. et al. After docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer: treatment patterns and clinical outcomes in multicenter community-based US oncology practices. *Clin Genitourin Canc* 2015;13(4):309–18.
50. Oudard S., Angelergues A., Gonzalez Maeso I. et al. Prognostic factors for survival and sequencing of life extending therapies in mCRPC patients in post-docetaxel setting. *ESMO* 2014, abstr., p. 789.

Игорю Георгиевичу Русакову – 70 лет

28 июня 2015 г. доктору медицинских наук, заместителю главного врача по онкологической помощи Городской клинической больницы № 57 г. Москвы профессору кафедры онкологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, выдающемуся хирургу и блестящему ученому Игорю Георгиевичу Русакову исполнилось 70 лет.

Игорь Георгиевич прошел сложный и интересный профессиональный путь. Закончив Хабаровский государственный медицинский институт в 1969 г., он начал работать онкологом в городском онкодиспансере, совмещая эту деятельность с преподаванием хирургии в медицинском училище. После окончания ординатуры в Иркутском государственном медицинском институте И.Г. Русаков стал заведующим хирургическим отделением городского онкодиспансера в Комсомольске-на-Амуре, а в 1976 г. перешел в отделение хирургической гастроэнтерологии областной клинической больницы в г. Иркутске.

Тем не менее основной сферой профессионального интереса Игоря Георгиевича оставалась онкология, что послужило причиной его поступления в аспирантуру Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена. В 1981 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Возможности применения цианакрилатных соединений при опухолях забрюшинного пространства и раке прямой кишки», а уже в 1989 г. Игорь Георгиевич представил к защите диссертацию на соискание ученой сте-



пени доктора медицинских наук «Разработка, экспериментальное изучение и клиническая апробация полимер-лекарственных комплексов в онкологии».

В дальнейшем И.Г. Русаков занялся разработкой и внедрением новых методов лечения больных опухолями мочеполовой системы, возглавив группу, а в 2003 г. – отделение онкоурологии. Результаты исследований, проведенных под руководством Игоря Георгиевича, представлялись на многочисленных отечественных и международных конгрессах и симпозиумах. В 1995 г. И.Г. Русакову присвоено звание профессора по специальности «онкология». Под его руководством защищено более 20 кандидатских и 7 докторских диссертаций. За долгие годы плодотворного труда Игорь Георгиевич вылечил сотни больных, опубликовал более 300 печатных работ, включая 9 монографий, получил 15 авторских свидетельств и 6 зарубежных патентов. В 2007 г.

за выдающиеся профессиональные успехи он был награжден орденом Н.И. Пирогова.

В 2012 г. И.Г. Русаков организовал и возглавил онкологическую службу Городской клинической больницы № 57 г. Москвы. Благодаря его усилиям, за прошедшие 3 года налажена эффективная онкологическая помощь населению.

И.Г. Русаков ведет большую педагогическую работу как на кафедре онкологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, так и в рамках образовательных мероприятий нескольких российских профессиональных сообществ онкологов. Лекции Игоря Георгиевича, прекрасного оратора, всегда насыщены самой современной информацией, интересны и неизменно привлекают большое число слушателей.

И.Г. Русаков несет большую общественную нагрузку. Он является членом комиссии по аттестации врачей-онкологов при Департаменте здравоохранения г. Москвы, членом Ассоциации здравоохранения Москвы, Ассоциации онкологов России, Европейского общества урологов, вице-президентом Российского общества онкоурологов, заместителем главного редактора журнала «Онкоурология».

Высокий профессионализм, трудоспособность и энциклопедические знания сочетаются в Игоре Георгиевиче с добротой, отзывчивостью и искренней расположенностью к людям. Нельзя не упомянуть столь привлекающие в нем поэтический дар и чувство юмора.

Редакция журнала «Онкоурология» и Российское общество онкоурологов искренне поздравляют Игоря Георгиевича Русакова, коллегу, друга, учителя, с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, профессионального долголетия и успехов.

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 подрисовочными 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 подрисовочной 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 желательнее 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.

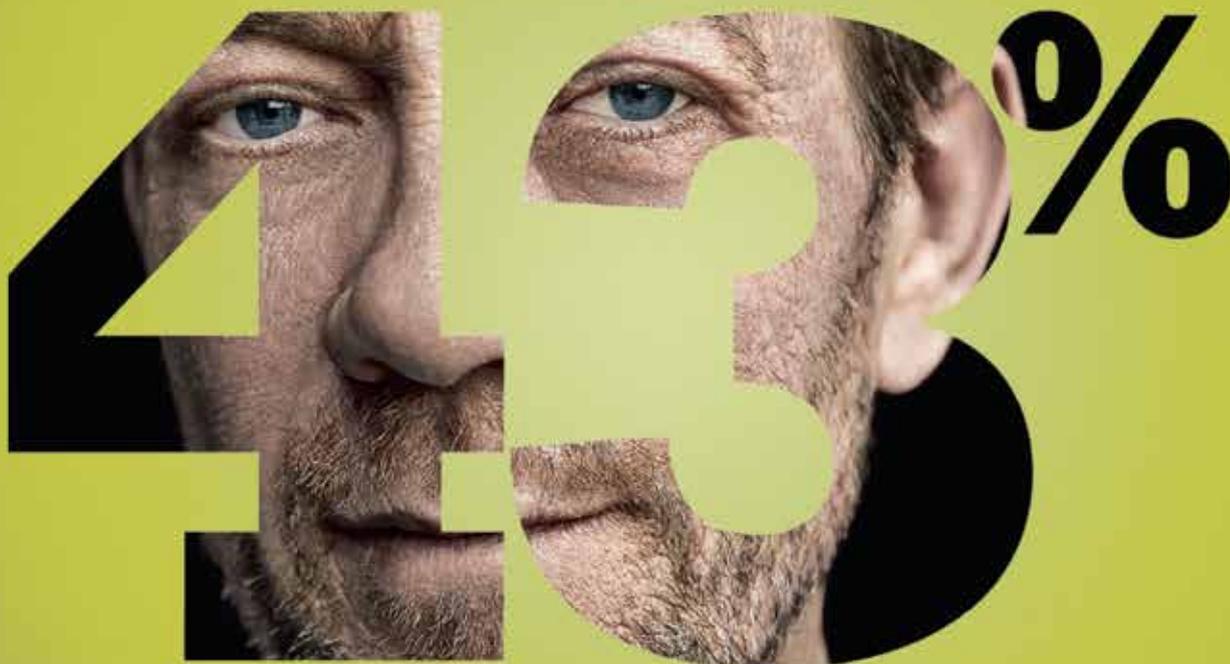
Авторы могут присылать свои материалы по адресу:

115 478, Москва, Каширское шоссе, 24, проф. Б.П. Матвееву, либо по электронной почте на адрес: roou@roou.ru с обязательным указанием названия журнала.



Инлита®
акситиниб 1 мг и 5 мг в таблетках

Высокоселективный ингибитор VEGFR 1, 2, 3 для лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР)¹



ИНЛИТА® обеспечивает увеличение ВВП на 43% по сравнению с сорафенибом во 2-й линии терапии мПКР (AXIS)²

ИНЛИТА® – единый стандарт второй линии терапии мПКР после ингибиторов тирозинкиназ и цитокинов, согласно рекомендациям ESMO, NCCN, EAU, RUSSCO³⁻⁶

ВВП – выживаемость без прогрессирования. VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) 1, 2, 3 – рецепторы фактора роста эндотелия сосудов

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 стеварат; 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 в течение предшествующих 12 месяцев;
- Венозные тромбозы в течение предшествующих 6 месяцев;
- Метастатическое поражение головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующего лечения;
- Недавно перенесенные или имеющиеся в настоящее время желудочно-кишечные кровотечения;
- Беременность и период грудного вскармливания;

• Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались).

С осторожностью

Акситиниб должен применяться с осторожностью у пациентов с факторами риска артериальных тромбозов, венозных тромбозов или имеющих их в анамнезе; у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозно-галактозной мальабсорбцией; у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

Способ применения и дозы

Внутри. 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®

Список литературы

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. B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): ii48–ii56, 2014.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer, Version 2.2015. NCCN.org.
5. European Association of Urology Guidelines 2014 edition (http://uroweb.org/fileadmin/guidelines/Guidelines_2014_5_June_2014.pdf).
6. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечно-клеточного рака. Версия 2014. RUSSCO (<http://www.rconocweb.ru/standarts/RUSSCO/27.pdf>)



ВОТРИЕНТ – признанный стандарт 1-ой линии терапии распространённого почечноклеточного рака



ВОТРИЕНТ – высокоселективный ингибитор ангиогенеза для эффективной терапии распространённого почечноклеточного рака, сохраняющий оптимальное качество жизни пациентов

- Вотриент показан для лечения пациентов:
 - с распространённым почечноклеточным раком (рПКР);
 - с распространённой саркомой мягких тканей (кроме гастроинтестинальных стромальных опухолей и липосарком), ранее получавших химиотерапию.
- Рекомендуемая ежедневная доза Вотриента – 800 мг.
- Таблетки следует принимать внутрь, запивая достаточным количеством воды, не разжевывая и не дробя.



Вотриент
пазопаниб

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ВОТРИЕНТ (пазопаниб)

ЛСР-008805/10

Пожалуйста, перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Вотриент

ФОРМА ВЫПУСКА: ВОТРИЕНТ (пазопаниб) 200 мг и 400 мг таблетки, покрытые оболочкой. Каждая таблетка содержит пазопаниба гидрохлорид, что эквивалентно 200 мг и 400 мг пазопаниба соответственно. **ПОКАЗАНИЯ:** Лечение распространённого почечно-клеточного рака. Лечение распространённой саркомы мягких тканей (кроме гастроинтестинальных стромальных опухолей и липосаркомы) у пациентов, ранее получавших химиотерапию. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Лечение должны проводить только врачи, имеющие опыт применения противоопухолевых препаратов. Применяется натощак (за 1 час до или через 2 часа после еды) 800 мг один раз в день. Не следует дробить таблетки, рекомендовано проглатывать целиком. Модификация дозы осуществляется пошагово по 200 мг в зависимости от индивидуальной переносимости или нежелательных явлений, но не более 800 мг. **Нарушение функции почек:** требуется осторожность при назначении пациентам с клиренсом креатинина < 30 мл/мин. **Печеночная недостаточность:** рекомендуемая доза при умеренной печеночной недостаточности – 200 мг один раз в день; прием противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности. **Педиатрия (<18 лет):** не рекомендуется детям моложе 2 лет. Пазопаниб должен назначаться с осторожностью пациентам с повышенным риском возникновения артериального тромбоза или с артериальным тромбозом в анамнезе. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным веществам, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность, период беременности и кормления грудью, детский возраст. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ:** Избегайте одновременного применения пазопаниба с мощными ингибиторами СУР3А4, р-гликопротеина (Р-РР), белка ЮР и индукторами СУР3А4. Следует с осторожностью назначать одновременно с субстратом уридин-дифосфат-глюкоуранозил 1А1 трансферазы (11БТ1А1). Одновременное применение пазопаниба и симvastатина увеличивает частоту повышения активности АЛП. Не рекомендуется принимать во время лечения грейпфрутовый сок. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ:** Недостаточно данных о применении

у беременных женщин. Рекомендовано использование надежных методов контрацепции. Нет данных о содержании пазопаниба в грудном молоке, поэтому грудное вскармливание должно быть прекращено. **Влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами:** Исследования не проводились. **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:** Наиболее значимые серьезные нежелательные явления, связанные с пазопанибом в клинических исследованиях были следующие: тромбозы, ишемический инсульт, ишемия миокарда, сердечная недостаточность, перфорация кишечника/свищи, удлинение интервала QT, легочное/гастроинтестинальное кровотечение, кровоизлияние в мозг. Все события произошли у < 1 % больных. **Нежелательные явления, связанные с лечением пазопанибом распространённого ПКР, отмечались со следующей частотой:** Очень часто: снижение аппетита, извращение вкуса, гипертензия, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, изменения цвета волос, слабость, повышение уровня АЛП и АСТ; Часто: тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, гипотиреоз, головная боль, головокружение, сонливость, нарушение функции печени, гипербилрубинемия, сыпь, алопеция, ладонно-подошвенный синдром, гипо/дегидратация кожи, протеинурия, астения, мукозит, отек, кашель, одышка, боли в костях и мышцах, боль в груди, уменьшение веса, повышение креатинина/билирубина/гипазы/давления/ЛПТ/ЛПНП. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** Нет специфического антидота. Лечение должно сопровождаться поддерживающей терапией. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** MA holder Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Legal category POM, PAZ/PRM/09/44675/1, March 2010. Votrient is a trademark of the GlaxoSmithKline group of companies.