

ТОМ 11

№ 4

ОНКОУРОЛОГИЯ

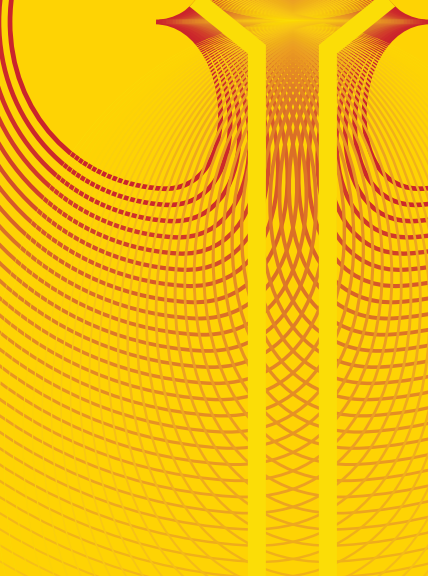
CANCER UROLOGY

2015

**Кистозный и железистый цистит:
корреляция с уротелиальным раком
мочевого пузыря**

**Плоскоклеточный рак семенного
пузырька**

**Современные возможности
лечения несветлоклеточного
почечно-клеточного рака**



Эффективное таргетное лечение мРПЖ сразу при прогрессии на АДТ*



для приема 1 раз в день

Зитига®

абиратерона ацетат

Каждый день - это мой день!



3
ГОДА

Общая выживаемость **ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ПОСЛЕ АДТ**

2+
ГОДА

Отдляет время **ДО НАЗНАЧЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ**

3
ГОДА

БЕЗ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

1+
ГОД

БЕЗ ПРИЗНАКОВ РАДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОГРЕССИИ

* Препарат Зитига® в комбинации с преднизолоном предназначен для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Зитига®

Регистрационный номер – ЛП 001632

Торговое название препарата – Зитига®

Международное непатентованное название – абиратерон

Лекарственная форма – таблетки

Состав. Каждая таблетка содержит: активное вещество абиратерона ацетат – 250 мг; вспомогательные вещества

Фармакотерапевтическая группа – другие антагонисты гормонов и их прочие аналоги

Показания к применению: Препарат Зитига® в комбинации с преднизолоном предназначен для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Противопоказания: гиперчувствительность к активному компоненту или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 18 лет; тяжелое нарушение функции печени.

С осторожностью: дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Следует с осторожностью назначать препарат Зитига® пациентам, больным раком предстательной железы с нарушением функции почек тяжелой степени, поскольку клинические данные о применении препарата Зитига® у таких пациентов отсутствуют. Следует проявлять осторожность при лечении больных, состояние которых может ухудшаться при повышении артериального давления или развитии гипотонии, например, больных с сердечной недостаточностью, с недавно перенесенным инфарктом миокарда или желудочковой аритмией; фракцией выброса левого желудочка менее 50%; сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA.

Способ применения и дозы: рекомендуемая суточная доза препарата Зитига® составляет 1 г (4 таблетки по 250 мг) 1 раз в день за 1 час до еды или через 2 часа после еды.

Препарат Зитига® применяется вместе с низкими дозами преднизолона. Рекомендуемая доза преднизолона составляет 10 мг/сут. Препарат нельзя принимать с пищей. В течение 1 часа после приема препарата не рекомендуется прием пищи. До начала лечения препаратом Зитига®, каждые 2 недели в течение первых трех месяцев лечения, а затем ежемесячно следует измерять активность сывороточных трансаминаз и концентрацию билирубина. Артериальное давление, концентрацию калия в крови и степень задержки жидкости в организме следует оценивать ежемесячно. При пропуске очередной суточной дозы препарата Зитига®, преднизолона на следующий день следует принять обычную дозу пропущенного препарата. Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени не требуется. Препарат Зитига® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени, и только в том случае, если польза от лечения явно превышает возможный риск. Препарат Зитига® нельзя назначать пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени. Если в ходе лечения препаратом у пациентов развились признаки гепатотоксичности (повышение активности аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы в 5 раз превышающей верхнюю границу нормы или концентрация билирубина в 3 раза превышающая верхнюю границу нормы), терапию следует немедленно прекратить до полной нормализации показателей функции печени. Повторную терапию у пациентов с нормализовавшимися показателями функции печени можно начать с уменьшенной дозы 500 мг (две таблетки) один раз в день. В этом случае контроль активности сывороточных трансаминаз и концентрации билирубина должен осуществляться, как минимум, каждые две недели в течение трех месяцев, а затем – ежемесячно. Если признаки гепатотоксичности возникают при приеме дозы 500 мг, терапию препаратом Зитига® следует прекратить. Если у пациентов в любой период терапии развивается тяжелая форма гепатотоксичности (активность аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы превышает верхнюю границу нормы в 20 раз), препарат Зитига® следует отменить, повторное назначение препарата у таких пациентов невозможно.

Побочное действие: нежелательными явлениями при лечении препаратом Зитига® являются периферические отеки, гипотония, повышение артериального давления, инфекции мочевыводящих путей, гематурия, сепсис, увеличение активности аспартатаминотрансферазы, увеличение активности аланинаминотрансферазы, диспепсия, переломы (за исключением патологических переломов), сердечная недостаточность, в том числе острая сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, уменьшение фракции выброса левого желудочка, стенокардия, аритмия, фибрилляция предсердий, тахикардия, инфаркт миокарда, недостаточность функции надпочечников, гипертритилтеридемия, аллергический альвеолит, рабдомиолиз, миопатия, диарея, кожная сыпь.

Передозировка: данные о передозировке препаратом Зитига® ограничены. При передозировке прием препарата прекратить, проводить общие поддерживающие мероприятия, включая контроль ритма и функции печени.

Особые указания: препарат Зитига® может вызвать повышение артериального давления, гипотониию и задержку жидкости из-за повышения концентрации минералокортикоидов вследствие ингибирования фермента CYP17. Перед началом применения препарата Зитига® следует скорректировать гипотониию и повышение артериального давления. При развитии клинических симптомов и признаков, позволяющих предположить нарушение функции печени, следует немедленно измерить активность сывороточных трансаминаз и уровень билирубина сыворотки. Коррекция дозы препарата Зитига® в

случае развития нарушений функции печени, а также алгоритм возобновления терапии с рекомендациями по последующему мониторингу печеночных проб приведены в разделе «Способ применения и дозы».

Препарат Зитига® не предназначен для применения у женщин. При приеме абиратерона необходимо соблюдать эффективные меры контрацепции. При отмене преднизолона следует проявлять осторожность и контролировать признаки недостаточности функции коры надпочечников. Если применение препарата Зитига® продолжается после отмены глюкокортикостероидов, то следует контролировать появление симптомов избытка минералокортикоидов. У пациентов, получающих преднизолон при развитии стрессовых ситуаций может потребоваться повышенная доза глюкокортикостероидов перед, во время и после стрессовой ситуации. Безопасность и эффективность одновременного назначения препарата Зитига® и цитотоксической химиотерапии не установлены. Зитига® содержит 1 ммоль (27,2 мг) натрия в каждой дозе (четыре таблетки), что необходимо принимать во внимание при лечении пациентов, получающих диету с контролируемым содержанием натрия.

Влияние на вождение автомобиля и работу с механизмами: препарат Зитига® не влияет или оказывает ничтожно малое влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами.

Условия хранения: при температуре не выше 30°C. Хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: По рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2. Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-50



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



Нексавар

Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Показания: Метастатический почечно-клеточный рак, печечно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). Побочное действие: Очень часто ($\geq 1/10$): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, 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

Мероприятия РООУ в 2015–2016 гг.



Уважаемые читатели!

Приглашаем вас принять участие в мероприятиях Российского общества онкоурологов (РООУ) в 2015-2016 гг. Ознакомиться с подробной информацией, условиями и сроками регистрации вы можете на сайтах www.roou.ru, www.abvexpro.ru.

Официальный технический организатор: ООО «Конгресс-оператор «АБВ-экспо».

При содействии Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака».

Информационная поддержка:

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

Подать заявку на участие в мероприятиях вы можете на сайте www.roou.ru, для этого необходимо:

- ☒ зайти в личный кабинет на сайте (авторизоваться);
- ☒ в разделе «Мероприятия» выбрать необходимую Конференцию (Конгресс);
- ☒ выбрать на экране «Подать заявку на участие»;
- ☒ проверить добавление вашей фамилии в меню «Список зарегистрированных на данное мероприятие» (ссылка на экране).

В вашем личном кабинете сохраняются сведения о мероприятиях, на участие в которых были поданы заявки. Вы также можете обратиться за помощью к сотрудникам РООУ по электронной почте roou@roou.ru или по телефону +7 (495) 645-21-98. Вас зарегистрируют на мероприятие по телефону или при необходимости направят вам бланк регистрационной анкеты.

По любым дополнительным вопросам, связанным с участием в мероприятиях РООУ, обращайтесь по телефонам: +7 (495) 988-89-92, +7 (962) 954-01-19 или e-mail: info@abvexpro.ru.

**4
декабря
2015 г.**

Конференция РООУ в Северо-Западном федеральном округе

Место проведения: г. Санкт-Петербург

СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (пр-т Ветеранов, 56).

Предварительная бесплатная он-лайн-регистрация продлится до **25 ноября 2015 г.**

Регистрация участников – **4 декабря 2015 г.** с 08.30 до 16.00

**22
апреля
2016 г.**

Конференция РООУ в Южном федеральном округе

Место проведения: г. Ростов-на-Дону

**5–7
октября
2016 г.**

XI Конгресс РООУ

Место проведения: г. Москва

**2
декабря
2016 г.**

Конференция РООУ в Сибирском федеральном округе

Место проведения: г. Омск

Препарат выбора в 1 линии терапии метастатического почечно-клеточного рака при неблагоприятном прогнозе (ESMO, NCCN, EAU, RUSSCO)¹⁻⁶

ТОРИЗЕЛ® включен в стандарт специализированной медицинской помощи при раке почки IV стадии с частотой предоставления 1,0 (таргетная терапия, группа неблагоприятного прогноза)⁷



000 «Пфайзер», Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Торизел®

Регистрационный номер: ЛРС-001305/10

Международное непатентованное название: темсиролимус

Лекарственная форма: Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

Концентрат

1 мл концентрата содержит:

Активное вещество: темсиролимус 25,00 мг

Вспомогательные вещества: альфа-токоферол – 0,75 мг, этанол – 394,60 мг, лимонная кислота – 0,025 мг, пропилегликоль – 503,325 мг.

Растворитель: полисорбат-80 – 400,00 мг, макрогол-400 – 427,73 мг, этанол – 199,09 мг.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство – протенинтинкиназы ингибитор

Код АТХ: L01XE09

Показания к применению

• Распространенный почечно-клеточный рак;

• Рецидивирующая и/или рефрактерная лимфома из клеток мантийной зоны.

Противопоказания

• Гиперчувствительность к темсиролимусу, его метаболитам (в том числе сириолмусу),

полисорбату-80 и/или другим компонентам препарата;

• Нарушение функции печени средней и тяжелой степени тяжести с концентрацией билирубина в плазме крови в 1,5 раза и более превышающей верхнюю границу нормы;

• Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата изучена недостаточно);

• Беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

Нарушение функций печени легкой степени тяжести; тяжелая почечная недостаточность; гиперчувствительность к антигистаминным препаратам в анамнезе или у больных, которым антигистаминные препараты противопоказаны; алкоголизм; черепно-мозговая травма или заболевания головного мозга (эпилепсия); периперационный период; опухолевое поражение головного мозга и/или сопутствующая терапия антикоагулянтами, сахарный диабет.

Способ применения и дозы

Распространенный почечно-клеточный рак. Внутривенно капельно 25 мг в течение 30-60 мин 1 раз в неделю.

Рецидивирующая и/или рефрактерная лимфома из клеток мантийной зоны. Внутривенно

капельно 175 мг в течение 30-60 мин 1 раз в неделю в течение трех недель, затем по 75 мг

внутривенно капельно в течение 30 – 60 мин 1 раз в неделю.

Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

Пол: коррекция дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции почек: коррекция дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции печени: при нарушении функции печени легкой степени тяжести (концентрация билирубина превышает верхнюю границу нормы не более чем в 1,5 раза или активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) выше верхней границы нормы, а концентрация билирубина не превышает верхнюю границу нормы) препарат Торизел® следует принимать с осторожностью. Применение препарата Торизел® противопоказано у пациентов с концентрацией билирубина в плазме крови, превышающей верхнюю границу нормы в 1,5 раза и более.

Побочное действие

Наиболее частыми (≥ 20%) нежелательными явлениями являются: анемия, тошнота, сыпь, анорексия, отек (в том числе отек лица, периферический отек), астения, слабость, тромбоцитопения, диарея, повышение температуры тела, носовое кровотечение, воспаление слизистых оболочек, стоматит, рвота, гипергликемия, гиперхолестеринемия, извращение вкусовых ощущений, кожный зуд, кашель, инфекции, пневмония, одышка.

Передозировка

Специфические рекомендации при передозировке препарата Торизел® отсутствуют.

Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Торизел®

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
лейпрорелин

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

Представительство Частной компании с ограниченной
ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды):
109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
Тел.: +7 495 737-07-55. Факс: +7 495 737-07-57

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

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

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

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

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

www.oncourology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

Главная задача журнала «Онкоурология» – публиковать современную информацию о научных клинических исследованиях, диагностике, лечении онкоурологических заболеваний.

Цель издания – информировать специалистов по онкоурологии о достижениях в этой области, формировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода в терапии, объединяя, кроме урологов, врачей различных специальностей (радиологов, педиатров, химиотерапевтов и др.), способствовать повышению эффективности лечения пациентов с онкоурологическими нарушениями.

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

4 **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. Шерай
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. Шупраева, +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. № 4. 1–108

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Тверская Фабрика Печати»

Тираж 4000 экз.

www.oncourology.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Матвеев Борис Павлович, д.м.н., профессор, 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, 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, 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)

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 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» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Винаров Андрей Зиновьевич, д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (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 ГБУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (Казань, Россия)

Говоров Александр Викторович, к.м.н., доцент кафедры урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (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» (Москва, Россия)

Зырянов Александр Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиотерапии ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» (Тюмень, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, член-корреспондент РАО, директор ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена», заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии ФПК ФГБОУ «Российский университет дружбы народов» (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, 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 (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, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Перлин Дмитрий Владиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии ФПК ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (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., 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 (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)

Шаплыгин Леонид Васильевич, д.м.н., профессор (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., научный сотрудник ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Браузи Маурицио, профессор, заведующий кафедрой урологии Гериатрического медицинского университета (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» (Санкт-Петербург, Россия)

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

Мартов Алексей Георгиевич, д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», профессор кафедры эндоскопической урологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», заведующий отделением урологии ГБУЗ «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 (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)

Ткачёв Сергей Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой терапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (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 «АБВ-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 and DOAJ.

www.oncurology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

QUARTERLY
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL
JOURNAL

The main objective of the journal "Cancer urology" is publishing up-to-date information about scientific clinical researches, diagnostics, treatment of oncologic urological diseases.

The aim of the edition is to inform the experts on oncologic urology about achievements in this area, to build understanding of the necessary integrated interdisciplinary approach in therapy, alongside with urologists, combining efforts of doctors of various specialties (cardiologists, pediatricians, chemotherapists et al.), to contribute to raising the effectiveness of oncologic patients' treatment.

FOUNDED IN 2005

4 VOL. 5
'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 Kashirskoe 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
(ПН 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

Cancer urology. 2015.
Vol. 11. No 4. 1–108

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

Printed at the Tver Printing Factory
4,000 copies

www.oncurology.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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 Fifty Seven (Moscow, Russian Federation)

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

Vinarov Andrey Z., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University (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 (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 (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 (Moscow, 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 (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 North Western State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

*Michael W. Kattan, Cora N. Sternberg, Faisal Mehmud,
Kamal Bhatt, Lauren McCann, Robert J. Motzer*

Разработка и валидация номограммы, позволяющей прогнозировать
выживаемость без прогрессирования при терапии пазопанибом
по поводу распространенного рака почки 16

И.В. Тимофеев

Современные возможности лечения несветлоклеточного почечно-клеточного рака. . . 24

*Е.А. Ворошилова, Н.В. Апанович, Д.А. Носов,
А.В. Карпухин, И.Н. Соколова, М.Ю. Федянин*

Факторы прогноза эффективности терапии ингибиторами mTOR и VEGFR
у больных метастатическим почечно-клеточным раком 34

Рак мочевого пузыря

*М.Ю. Ульянин, Г.Т. Басиашвили, Р.Ш. Хасанов,
И.Г. Гатауллин, М.В. Бурмистров, Г.Р. Хайруллина*

Роль собственной мышечной пластинки слизистой оболочки в прогнозе
рецидивирования и прогрессирования при поверхностном раке мочевого пузыря. . . . 42

*М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, О.А. Цыбуля,
Н.В. Тупикина, И.В. Рева, Т.Б. Махмудов*

Кистозный и железистый цистит: корреляция с уротелиальным
раком мочевого пузыря 51

Рак предстательной железы

*Е.А. Прилепская, Е.Г. Мальцев, К.Б. Колонтарев, А.В. Говоров, П.И. Раснер,
А.О. Васильев, А.В. Садченко, В.В. Дьяков, Д.Ю. Пушкарь*

Сравнительный анализ функциональных и онкологических результатов
радикальной простатэктомии — позадилоной, лапароскопической
и робот-ассистированной 54

Е.А. Леусик, П.Д. Демешко, С.А. Красный

Разработка и внешняя валидация прогностической классификации риска
метастатического поражения тазовых лимфатических узлов у пациентов
с впервые выявленным раком предстательной железы 59

М.Ю. Фролов, М.В. Авксентьева

Фармакоэкономическое обоснование применения препарата лейпрорелин (Элигард)
45 мг 1 раз в 6 месяцев при распространенном раке предстательной железы
в Российской Федерации 65

<i>Г.И. Ахвердиева, В.О. Панов, И.Е. Тюрин, Б.И. Долгушин, В.Б. Матвеев, Б.Ш. Камолов, Е.В. Тарачкова, П.В. Булычкин</i>	
Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике локального рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.	72
<i>Мишель Иулиани, Франческо Пантано, Консуэло Буттиглиеро, Марко Фиорамонти, Валентина Бертагла, Бруно Винченци, Алиса Зокколи, Джулия Рибели, Марчелло Туччи, Франческа Виньяни, Альфредо Беррути, Джорджо Витторио Скальотти, Джузеппе Тонини, Даниэле Сантини</i>	
Биологическое и клиническое действие абиратерона на антирезорбтивную и анаболическую активность микроокружения костной ткани.	81
 СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
<i>В.Б. Матвеев, И.Я. Скворцов, А.А. Атаев, В.В. Мочальникова, Н.Ц. Цымжитова, К.М. Фигурин, Н.Л. Чебан</i>	
Плоскоклеточный рак семенного пузырька. Обзор литературы и описание клинического случая	89
<i>Б.Я. Алексеев, Л.О. Петров, А.А. Крашенинников, В.В. Ромих, А.Д. Каприн</i>	
Случай наблюдения больной раком яичников: возможности хирургического лечения	96
<i>И.А. Рева, А.В. Бормотин, Е.А. Прилепская, М.В. Ковылина, А.Н. Берников, Н.В. Тупикина, О.А. Цыбуля, Д.Ю. Пушкарь</i>	
Выбор оптимальной тактики лечения у пациента с мультифокальным опухолевым поражением мочевого пузыря: клинический случай	102
 ЮБИЛЕЙ	107
 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ (ОБНОВЛЕННАЯ).	108

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

*Michael W. Kattan, Cora N. Sternberg, Faisal Mehmud,
Kamal Bhatt, Lauren McCann, Robert J. Motzer*

**Development and validation of a prognostic nomogram for progression-free survival
in patients with advanced renal cell carcinoma treated with pazopanib 16**

I.V. Timofeev

Current treatment approach to non-clear cell renal carcinoma 24

*E.A. Voroshilova, N.V. Apanovich, D.A. Nosov,
A.V. Karpukhin, I.N. Sokolova, M. Yu. Fedyanin*

**Prognostic factors of the therapeutic efficacy of mTOR and VEGFR inhibitors
in patients with metastatic renal cell carcinoma 34**

Urinary bladder cancer

*M.Yu. Ulyanin, G.T. Basiashvili, R.Sh. Khasanov,
I.G. Gataullin, M.V. Burmistrov, G.R. Khayrullina*

**Significance of muscularis mucosae on the risk of recurrence and progression
in patients with superficial bladder cancer 42**

*M.V. Kovylyna, E.A. Prilepskaya, O.A. Tsybulya,
N.V. Tupikina, I.A. Reva, T.B. Makhmudov*

**Cystitis cystica and cystitis glandularis: its relationship to the development
of urothelial bladder cancer 51**

Prostate cancer

*E.A. Prilepskaya, E.G. Maltsev, K.B. Kolontarev, A.V. Govorov, P.I. Rasner,
A.O. Vasilyev, A.V. Sadchenko, V.V. Dyakov, D.U. Pushkar*

**Comparison of oncological results and functional outcomes of radical prostatectomy
techniques – retropubic, laparoscopic and robot-assisted 54**

E.A. Leusik, P.D. Demeshko, S.A. Krasny

**Devising and external validation of a prognostic classification of metastatic
involvement risk to pelvic lymph nodes in patients with newly diagnosed prostate cancer . . . 59**

M.Yu. Frolov, M.V. Avksentyeva

**Pharmacoeconomic analysis of leuprolide acetate (Eligard) 45 mg once in 6 months
for advanced prostate cancer in Russian Federation 65**

<i>G.I. Akhverdiyeva, V.O. Panov, I.E. Tyurin, B.I. Dolgushin, V.B. Matveyev, B.Sh. Kamolov, E.V. Tarachkova, P.V. Bulychkin</i>	
Multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrence of prostate cancer in patients after radical prostatectomy	72
<i>Michele Iuliani, Francesco Pantano, Consuelo Buttigliero, Marco Fioramonti, Valentina Bertaglia, Bruno Vincenzi, Alice Zoccoli, Giulia Ribelli, Marcello Tucci, Francesca Vignani, Alfredo Berruti, Giorgio Vittorio Scagliotti, Giuseppe Tonini, Daniele Santini</i>	
Biological and clinical effects of abiraterone on anti-resorptive and anabolic activity in bone microenvironment	81
 CLINICAL NOTES	
<i>V.B. Matveyev, I. Ya. Skvortsov, A.A. Ataev, V.V. Mochalnikova, N. Ts. Tsymzhitova, K.M. Figurin, N.L. Cheban</i>	
Squamous cell carcinoma of the seminal vesicle. Review of the related literature and case report	89
<i>B. Ya. Alekseyev, L.O. Petrov, A.A. Krashennikov, V.V. Romikh, A.D. Kaprin</i>	
Clinical case of patient with ovarian cancer: possibilities of surgical treatment	96
<i>I.A. Reva, A.V. Bormotin, E.A. Prilepskaya, M.V. Kovylna, A.N. Bernikov, N.V. Tupikina, O.A. Tsybulya, D.Yu. Pushkar</i>	
Choice of the optimal treatment strategy for patient with multifocal bladder cancer: clinical case.	102
 JUBILEE	107
 INFORMATION FOR AUTHORS (UPDATED).	108

Разработка и валидация номограммы, позволяющей прогнозировать выживаемость без прогрессирования при терапии пазопанибом по поводу распространенного рака почки

Michael W. Kattan¹, Cora N. Sternberg², Faisal Mehmod³, Kamal Bhatt³, Lauren McCann⁴, Robert J. Motzer⁵

¹ Кливлендский клинический фонд, Кливленд, штат Огайо, США;

² клиники San Camillo и Forlanini, Рим, Италия;

³ компания «ГлаксосмитКляйн», Филадельфия, штат Пенсильвания, США;

⁴ компания «ГлаксосмитКляйн», Колледжвилль, штат Пенсильвания, США;

⁵ Онкологический центр памяти Sloan-Kettering, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

Контакты: Dr. Michael W. Kattan kattanm@ccf.org

Цель исследования — разработка и валидация номограммы, позволяющей прогнозировать 12-месячную выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов, получающих пазопаниб в качестве первой линии терапии распространенного рака почки.

Материалы и методы. Проведено статистическое моделирование данных 557 пациентов, получавших пазопаниб, в исследовании III фазы COMPARZ. Известные прогностические факторы были внесены в мультивариантную модель по Сох. Рассмотренные параметры включали уровень нейтрофилов, содержание альбумина и щелочной фосфатазы в сыворотке, время между постановкой диагноза и началом лечения, а также наличие костных метастазов. Для валидации были использованы данные по группе участников плацебоконтролируемого исследования III фазы, получавших пазопаниб.

Результаты. Данная модель включала 10 прогностических факторов, представленных в виде номограммы, позволяющей прогнозировать 12-месячную ВБП. Сопоставления, проведенные с целью калибровки разработанной модели, позволяют предполагать достаточное соответствие расчетных вероятностей ВБП ее фактическим показателям. Индекс конкордантности для 12-месячной ВБП составил 0,625. Отмечена достоверная взаимосвязь ($p < 0,05$) между ВБП и наличием костных метастазов, интервалом времени между постановкой диагноза и началом лечения, а также уровнями альбумина и щелочной фосфатазы. Прогностическая роль последних 2 параметров оказалась весьма существенной.

Выводы. Номограмма позволяет с достаточной точностью прогнозировать ВБП у пациентов с распространенным раком почки, получающих пазопаниб, в зависимости от исходных клинических характеристик.

Ключевые слова: ингибиторы ангиогенеза, COMPARZ, номограмма, пазопаниб, прогноз, рак почки

Введение

Наиболее распространенной разновидностью рака почки является почечноклеточный рак [1]. К этой форме можно отнести приблизительно 90 % случаев рака почки, при этом до 80 % из них относятся к светлоклеточному гистологическому типу [1, 2]. У более 75 % таких пациентов диагноз ставится уже на стадии местно-распространенного или метастатического заболевания [3]. До прихода эры таргетных препаратов системная терапия при распространенном раке почки сводилась к использованию цитокинов, включая интерферон альфа и интерлейкин 2. В настоящее время для лечения распространенного или метастатического рака почки зарегистрирован ряд таргетных препаратов. Для терапии 1-й линии показаны ингибиторы ангиогенеза, к которым относят пазопаниб, сунитиниб, сорафениб и бевацизумаб, а также ингибитор mTOR темсиролимус [4]; для терапии 2-й линии показаны акситиниб, представляющий собой ингибитор ангиогенеза, и эверолимус, ингибитор mTOR [4].

В клинические практические руководства внесены необходимые изменения с учетом регистрации перечисленных лекарственных средств [5].

Прогнозирование результатов терапии в зависимости от исходных факторов может способствовать лучшему планированию лечения и более эффективному обмену информацией с пациентами. При раке почки широко используется прогностическая модель MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), согласно которой пациенты делятся на 3 прогностические категории (с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом) в зависимости от числа имеющихся у них клинических параметров, определяющих плохую выживаемость [6]. Критерии MSKCC были разработаны в эпоху, когда для терапии рака почки преимущественно использовались цитокины; позже D.Y. Heng и соавт. провели их валидацию и развили с учетом появления антиангиогенных таргетных препаратов [7]. В клинической практике используются как критерии MSKCC, так и критерии,

предложенные D.Y. Heng и соавт. (критерии Heng), однако они основаны исключительно на разделении пациентов по категориям в зависимости от наличия потенциальных прогностических факторов. Между тем в клинической практике дополнительную пользу принесла бы модель, в которой использовался бы непрерывный интервал, без объединения в общие подгруппы пациентов с потенциально гетерогенными исходами.

Номограммы представляют собой графические инструменты, позволяющие клиницистам использовать данные конкретного пациента для прогноза вероятности тех или иных клинических событий. В онкологии номограммы используют для расчетной оценки прогноза конкретного пациента в зависимости от совокупности клинических предикторов; подобные инструменты разработаны для целого ряда препаратов [8–11], включая, в частности, номограмму оценки прогноза при метастатическом раке почки на фоне терапии сунитинибом [8]. Задача данного исследования состояла в разработке и валидации номограммы, позволяющей прогнозировать 12-месячную выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с распространенным раком почки, получающих пазопаниб — мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ.

Материалы и методы

Пациенты. Для разработки модели были использованы данные по пациентам с распространенным раком почки, получавшим пазопаниб в рамках рандомизированного открытого клинического исследования III фазы (COMPARZ; NCT00720941 и NCT01147822) [12], задачей которого являлось доказательство того, что пазопаниб по эффективности не уступает сунитинибу (исследование с дизайном non-inferiority) в качестве терапии 1-й линии. В исследование включались пациенты в возрасте от 18 лет и старше, с распространенным или метастатическим раком почки светлоклеточного гистологического типа, ранее не получавшие системную терапию по этому поводу. Из исследования исключались пациенты с метастазами в головном мозге, артериальной гипертензией при отсутствии адекватного контроля или значимыми нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы в течение 6 мес до скрининга. Первичной конечной точкой являлась ВБП, оцениваемая независимыми центральными экспертами. Оценки заболевания согласно Критериям оценки ответов со стороны солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST), версии 1.0, проводились исходно, каждые 6 нед до 24-й недели, а далее — каждые 12 нед вплоть до прогрессирования заболевания. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы пазопаниба ($n = 557$) или сунитиниба ($n = 553$). Прием пазопаниба в дозе 800 мг

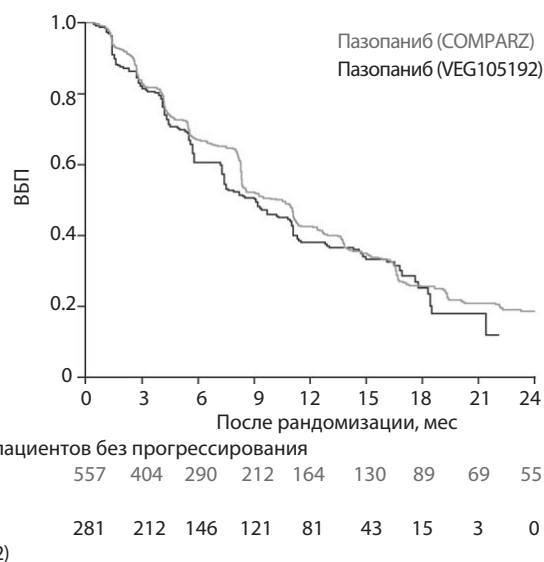


Рис. 1. Расчетные значения ВБП у пациентов, получавших пазопаниб, в исследовании COMPARZ и регистрационном исследовании III фазы (VEG105192, NCT00334282), по методу Каплана–Мейера

осуществлялся внутрь 1 раз в сутки, непрерывно. Терапию сунитинибом проводили циклами по 6 нед, с ежедневным приемом по 50 мг 1 раз в сутки внутрь на протяжении 4 нед, за которыми следовали 2 нед без приема препарата. Лечение продолжалось вплоть до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности, отзыва согласия или смерти.

Отношение рисков для пазопаниба по сравнению с сунитинибом составило 1,05 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,90–1,22), что соответствовало заранее определенному критерию доказательства non-inferiority. Медиана ВБП по результатам независимой центральной экспертной оценки в группе пазопаниба составила 8,4 мес (95 % ДИ 8,3–10,9) (рис. 1). Значения медианы ВБП согласно локальным оценкам самих исследователей были схожими, и именно они использовались в качестве первичной конечной точки при построении номограммы.

Параметры, изученные в рамках номограммы, включали уровни нейтрофилов, тромбоцитов, гемоглобина, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы относительно соответствующих нормальных диапазонов; количество метастазов; наличие или отсутствие печеночных, легочных и костных метастазов; уровни альбумина и кальция сыворотки; функциональный статус по Karnofsky, а также время между постановкой диагноза и началом лечения. Эти параметры были выбраны на основании исследовательских работ, ранее проведенных различными группами авторов, включая MSKCC [6], Кливлендский клинический фонд (критерии CCF) [13], D.Y. Heng и соавт. [7] по изучению факторов риска, определяющих неблагоприятный прогноз выживаемости после постановки диагноза рака почки.

Далее были оценены возможности применения данной модели в популяции, выходящей за рамки использованной базы данных. Для валидации модели использовали данные пациентов, получавших пазопаниб по поводу распространенного рака почки в рамках регистрационного двойного слепого исследования III фазы (VEG105 192, NCT00334282) [14], в котором проводилось сравнение пазопаниба с плацебо (табл. 1). Основные критерии включения/исключения были схожи с таковыми в исследовании COMPARZ за исключением того факта, что допускалось проведение терапии цитокинами в анамнезе; из 435 включенных пациентов 223 (54 %) ранее не получали терапию, а у 202 (46 %) в анамнезе была терапия цитокинами. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы пазопаниба в дозе 800 мг 1 раз в сутки непрерывно или плацебо. Первичной конечной точкой являлась ВБП, оцениваемая локально самими исследователями. Оценки заболевания проводились исходно, каждые 6 нед вплоть до 24-й недели, а далее каждые 8 нед вплоть до прогрессирования заболевания. Медиана ВБП в группе пазопаниба составила 9,2 мес (см. рис. 1), а в группе плацебо — 4,2 мес.

Поскольку уже была разработана номограмма применительно к пациентам, получающим сунитиниб по поводу метастатического рака почки, авторы провели сравнение 2 моделей, используя как данную номограмму для пазопаниба, так и ранее разработанную номограмму для сунитиниба, у пациентов, получавших пазопаниб в рамках исследования VEG105 192 ($n = 281$). Кроме того, номограмма, ранее разработанная для сунитиниба, была применена к пациентам, получавшим как сунитиниб, так и пазопаниб, в рамках исследования COMPARZ.

Статистические методы. Для оценки потенциальных прогностических факторов была построена мультивариантная регрессионная модель пропорциональных рисков по Сох. Для учета нелинейных эффектов в случае статистической значимости использовали кубические сплайны с рестрикцией. Поскольку для функционального статуса по Karnofsky характерно лишь ограниченное число дискретных уровней, данный показатель при моделировании рассматривали в качестве категориальной переменной. Восполнение пропущенных значений осуществляли с использованием цепных уравнений. Модель Сох подвергалась поэтапной редукции с устранением предикторов, не вносивших вклада в индекс конкордантности после коррекции по систематическим ошибкам, расчетная оценка которого проводилась с помощью бутстрапирования [15]. Процесс поэтапной редукции был основан именно на индексе конкордантности, а не на уровне статистической значимости; данный подход позволяет сохранить некоторые параметры, не обладающие статистической значимостью, но в то же вре-

мя необходимые для достижения максимальной прогностической точности [16]. Была построена номограмма для модели, подвергнутой редукции, позволяющая упростить прогностическую оценку ВБП у будущих пациентов. Номограмма была подвергнута внешней валидации с использованием базы данных из регистрационного исследования III фазы; количественную оценку разграничений проводили с использованием индекса конкордантности, а калибровку оценивали визуально путем сопоставления прогнозируемых вероятностей с фактическими результатами. Прогностические оценки, полученные с помощью данной номограммы, были сравнены с аналогичными оценками, основанными на ранее опубликованной номограмме, применимой к терапии сунитинибом [8]. Все анализы проводили с использованием программного обеспечения R в версии 2.14 (Free Software Foundation, Бостон, Массачусетс, США) с использованием библиотек Мультивариантного восполнения цепных уравнений (Multivariable Imputation by Chained Equations, MICE) и Стратегий регрессионного моделирования (Regression Modeling Strategies, RMS).

Результаты

В табл. 1 перечислены исходные значения с использованием методологии описательной статистики. В целом отмечалась схожесть исходных характеристик между популяцией, использованной для разработки модели, и популяцией, использованной для ее валидации. Тем не менее доля пациентов, относившихся к функциональному статусу 1 по классификации ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group — Восточная объединенная онкологическая группа), а также медиана времени между постановкой диагноза и началом лечения были выше в популяции, использованной для валидации, чем в популяции, использованной для разработки модели; эти различия скорее всего были обусловлены исключением из исследования COMPARZ пациентов, ранее получавших лечение.

В модели Сох была выявлена значимая корреляция ($p < 0,05$) между ВБП и наличием костных метастазов, временем между постановкой диагноза и началом лечения, а также уровнями альбумина и щелочной фосфатазы в сыворотке (табл. 2). Значимой зависимости ВБП ($p > 0,05$) от прочих параметров не выявлено. Нелинейные эффекты для непрерывных предикторов были устранены, поскольку ни один из них не оказался значимым.

На основании модели Сох была разработана номограмма, позволяющая прогнозировать вероятность 12-месячной ВБП у пациентов, получающих пазопаниб (рис. 2); параметры, не вносившие существенный вклад в общий индекс конкордантности данной модели, были устранены. Снижение альбумина сыворотки вносило до 100 баллов в вариабельность 12-месяч-

Таблица 1. Описательная статистика

Параметр	Выборка, использованная для разработки номограммы (COMPARZ, $n = 557$)	Выборка, использованная для валидации номограммы (регистрационное исследование III фазы, $n = 281$)
Уровень нейтрофилов, n (%)		
< ВГН	494 (89)	218 (78)
> ВГН	61 (11)	62 (22)
Уровень тромбоцитов, n (%)		
< ВГН	474 (85)	228 (81)
> ВГН	85 (15)	53 (19)
Наличие метастазов в печени, n (%)		
Да	86 (15)	69 (25)
Нет	470 (84)	212 (75)
Наличие метастазов в легких, n (%)		
Да	424 (76)	205 (73)
Нет	132 (24)	6 (27)
Наличие костных метастазов, n (%)		
Да	110 (20)	81 (29)
Нет	446 (80)	200 (71)
Гемоглобин, n (%)		
< НГН	238 (43)	129 (46)
НГН	319 (57)	152 (54)
ФС по ECOG*		
0	413 (74)	118 (42)
1	138 (25)	163 (58)
Кальций, мг/дл		
Минимум	7,44	7,09
Нижний квартиль	9,08	8,98
Медиана	9,44	9,38
Среднее значение	9,46	9,41
3-й квартиль	9,80	9,78
Максимум	12,77	11,94
Количество метастазов		
Минимум	0	0
Нижний квартиль	1	2
Медиана	2	2
Среднее значение	2,25	2,64
3-й квартиль	3	3
Максимум	8	7
Время между постановкой диагноза и началом лечения, мес		
Минимум	0,03	0,4
Нижний квартиль	1,69	5,57
Медиана	6,81	16,35
Среднее значение	28,03	27,66
3-й квартиль	35,17	40,62
Максимум	301,39	184,1
ЩФ/ВГН		
Минимум	0,15	0,24
Нижний квартиль	0,53	0,55
Медиана	0,68	0,77
Среднее значение	0,81	0,98
3-й квартиль	0,86	1,04
Максимум	7,38	5,76
ЛДГ/ВГН		
Минимум	0,28	0,27
Нижний квартиль	0,60	0,58
Медиана	0,73	0,76
Среднее значение	0,84	0,88
3-й квартиль	0,89	0,98
Максимум	7,61	3,81

Параметр	Выборка, использованная для разработки номограммы (COMPARZ, $n = 557$)	Выборка, использованная для валидации номограммы (регистрационное исследование III фазы, $n = 281$)
ФС по Karnofsky		
Минимум	70	Данные отсутствуют
Нижний квартиль	85	Данные отсутствуют
Медиана	90	Данные отсутствуют
Среднее значение	90,45	Данные отсутствуют
3-й квартиль	100	Данные отсутствуют
Максимум	100	Данные отсутствуют
Альбумин, г/дл		
Минимум	2,20	2,70
Нижний квартиль	3,80	3,70
Медиана	4,20	4,01
Среднее значение	4,09	4,00
3-й квартиль	4,50	4,40
Максимум	5,17	5,01

Примечание. ЩФ — щелочная фосфатаза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, НГН — нижняя граница нормы, ВГН — верхняя граница нормы, ФС — функциональный статус.

* Значения функционального статуса по ECOG для популяции исследования COMPARZ получены путем пересчета исходя из значений функционального статуса по Karnofsky (ФС 0 по ECOG = 90–100 по Karnofsky; ФС 1 по ECOG = 70–80 по Karnofsky).

Таблица 2. Значения отношения рисков и уровни значимости для каждого параметра

Прогностический параметр	Отношение рисков (95 % ДИ)	p
Время между постановкой диагноза и началом лечения, мес	0,88 (0,82–0,95)	0,002
Альбумин, г/дл	0,70 (0,63–0,74)	<0,001
Нейтрофилы (> ВГН или < ВГН)	1,36 (0,99–1,86)	0,061
Костные метастазы (да или нет)	1,47 (1,14–1,88)	0,003
ЩФ/ВГН	1,06 (1,00–1,12)	0,048

Примечание. ЩФ — щелочная фосфатаза. В случае переменных непрерывного типа проводится сравнение 3-го квартиля с первым.

ной ВБП, в связи с чем данный прогностический фактор оказался наиболее значимым. Дополнительным мощным фактором, потенциально позволявшим прогнозировать неблагоприятный прогноз, было повышение щелочной фосфатазы (приблизительно 95 баллов).

Результаты калибровочных сопоставлений позволяют с достаточной уверенностью предполагать соответствие расчетным и фактическим значениям 12-месячной ВБП у пациентов, получающих пазопаниб (рис. 3). При использовании данных, полученных в регистрационном исследовании III фазы, индекс конкордантности для 12-месячной ВБП составил 0,625 (см. рис. 3). Коэффициент наклона линии конкордантности составил 0,93.

При применении номограмм, разработанных для пазопаниба и сунитиниба, к участникам исследования VEG105192, получавшим пазопаниб, номограмма, разработанная для пазопаниба, по-видимому, позволяла добиться более высокой прогностической

точности по сравнению с номограммой для сунитиниба (индексы конкордантности составили 0,63 и 0,57 соответственно). Кроме того, было установлено, что у некоторых пациентов применение номограммы, специфичной для пазопаниба, дало принципиально иные результаты прогностической оценки (рис. 4). Наконец, оказалось, что ранее опубликованная номограмма, разработанная для терапии сунитинибом, позволяла добиться лучших результатов при ее применении к тем участникам исследования COMPARZ, которые получали сунитиниб, по сравнению с получавшими пазопаниб (индексы конкордантности 0,585 и 0,572 соответственно).

Обсуждение

Согласно результатам регистрационного исследования III фазы применение пазопаниба в качестве терапии первой линии при распространенном раке почки позволяет существенно увеличить ВБП по сравнению с плацебо, что говорит о высокой ценности данного

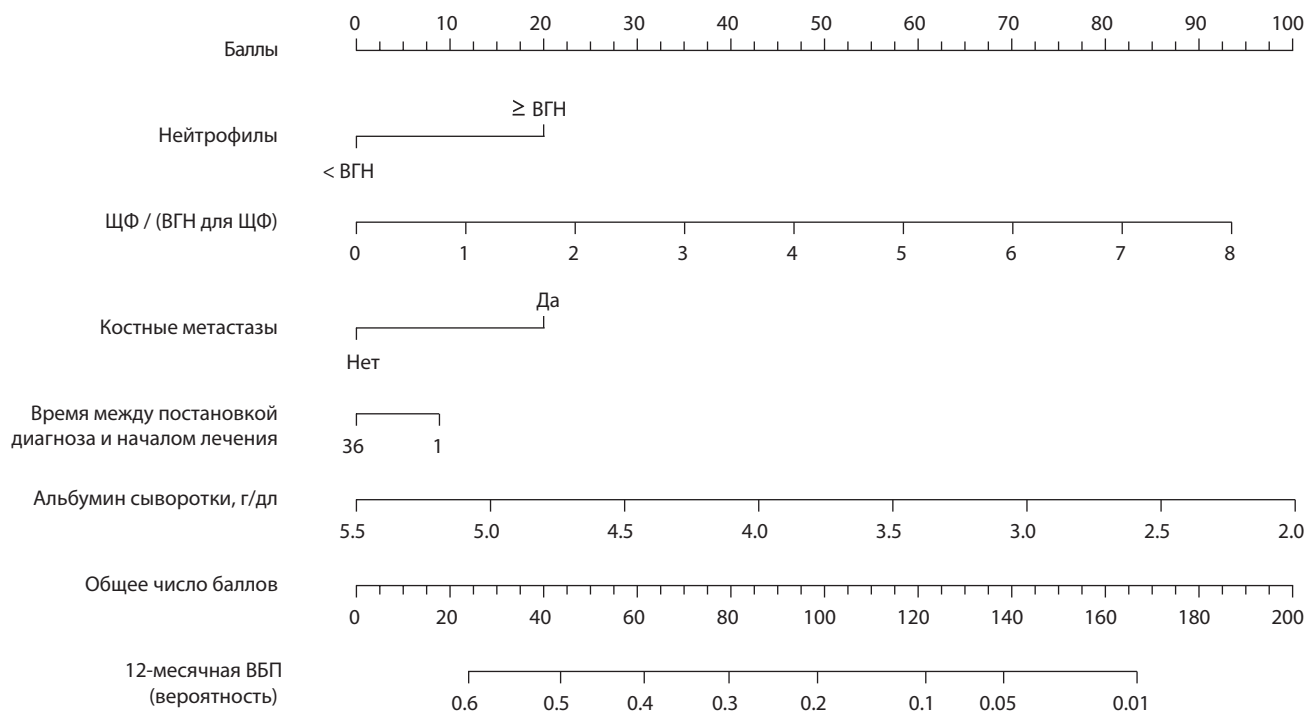


Рис. 2. Прогностическая номограмма 12-месячной ВБП у пациентов, получающих пазопаниб по поводу рака почки. При использовании номограммы следует провести вертикальную линию от показателя того или иного предиктора у конкретного пациента вверх до оси «баллы». Следует записать количество баллов по каждому предиктору. После сложения общего количества баллов строится вертикальная линия от полученного значения на оси с общим числом баллов вниз к оси вероятности

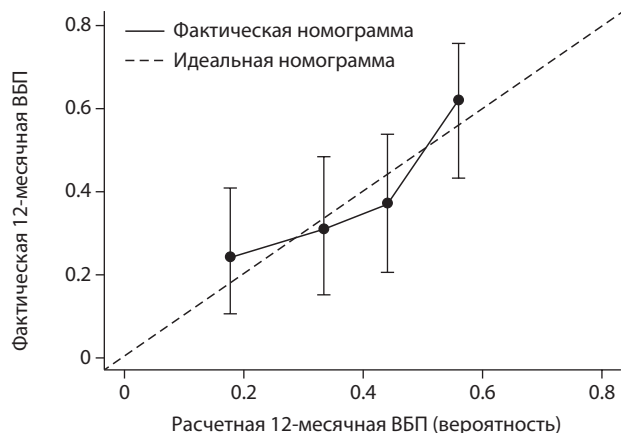


Рис. 3. Валидация номограммы. Пунктирная линия соответствует идеальной номограмме. Сплошная линия соответствует результатам, полученным при использовании номограммы, по сравнению с базой данных, использованной для валидации. Индекс конкордантности 0,625. Отрезки с отображением ошибок соответствуют 95 % ДИ. Вертикальные линии соответствуют распределению частоты расчетных вероятностей

препарата; в исследовании COMPARZ было доказано, что пазопаниб по этому показанию не уступает сунитинибу. На основании исходных клинических характеристик, параметров, определяемых при скрининге и включении в исследование, а также клинических исходов в этом исследовании была построена и валидирована номограмма, позволяющая с достаточной точ-

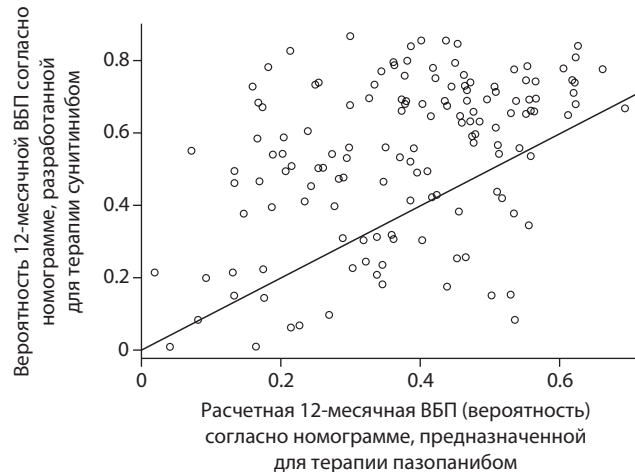


Рис. 4. Сравнение прогностической точности номограмм, разработанных для терапии пазопанибом и сунитинибом. Круги соответствуют расчетным значениям 12-месячной ВБП, прогнозируемым согласно номограмме для пазопаниба, по сравнению с результатами прогностической оценки согласно ранее опубликованной номограмме для сунитиниба; каждый круг соответствует 1 пациенту, получавшему пазопаниб в рамках исследования VEG105192. Сплошная линия обозначает идеальное соответствие номограмм друг другу

ностью прогнозировать 12-месячную ВБП у пациентов, получающих пазопаниб по поводу распространенного рака почки. Преимуществом использования номограммы по сравнению с прочими методами количественного определения риска является возможность выполне-

ния более персонализированной прогностической оценки вместо простого отнесения пациента в одну из нескольких прогностических категорий.

Одним из ограничений номограммы является тот факт, что данная модель не позволяет объяснить всю полноту имеющейся вариабельности; об этом говорит значение индекса конкордантности 0,625 по результатам валидации на другой базе данных. Вариабельность между идеальной номограммой и полученными результатами может быть частично обусловлена различиями в исследуемых популяциях между программой COMPARZ и регистрационным исследованием III фазы. В исследовании COMPARZ все пациенты ранее не получали лечение, в то время как в регистрационном исследовании у 47 % пациентов, получавших пазопаниб, в анамнезе уже проводилась терапия цитокинами [14]. В популяции участников регистрационного исследования, ранее получавших цитокины, медиана ВБП была короче, чем в популяции пациентов, ранее не получавших лечение (7,4 и 11,1 мес соответственно) [14]. Тем не менее, поскольку в исследовании COMPARZ все участники ранее не получали лечение, провести коррекцию номограммы по данному параметру не представлялось возможным. Хотя авторы намеревались продемонстрировать использование номограммы применительно к внешней популяции простым образом, подобное разделение данных оказалось недостаточно эффективным. Использование альтернативных дизайнов потенциально может позволить получить более оптимальные модели. Другим ограничением номограммы является ее валидность только применительно к терапии пазопанибом с невозможностью экстраполяции на другие лекарственные средства. Кроме того, из исследования COMPARZ исключались пациенты со значениями функционального статуса по Karnofsky ниже 70; таким образом, неизвестна прогностическая мощность номограммы среди пациентов с худшими показателями функционального статуса. Интересно отметить, что более длительное время между постановкой диагноза и началом лечения коррелировало с более благоприятными показателями ВБП; этот результат потенциально позволяет предполагать более медленный рост опухоли у подобных пациентов.

При разработке любой номограммы большое значение имеет вопрос о том, какое преимущество она может предоставить по сравнению с уже имеющимися инструментами. Ранее для сунитиниба уже была разработана номограмма, позволяющая прогнозировать 12-месячную ВБП [8]. Эта модель была основана на данных рандомизированного исследования III фазы, в котором проводилось сравнение сунитиниба с интерфероном альфа у пациентов с метастатическим раком почки; для создания номограммы использовали исходные характеристики и клинические исходы у пациентов в группе сунитиниба ($n = 375$). В этом анализе

значимыми предикторами, достоверно коррелировавшими с ВБП, оказались повышение лактатдегидрогеназы и уровни кальция после коррекции, а также количество локализаций метастазирования и время между постановкой диагноза и началом лечения ($p \leq 0,01$).

Поскольку для пазопаниба и сунитиниба характерны общий механизм действия и схожая эффективность в лечении распространенного рака почки [12], важно принять во внимание потенциальную значимость номограммы, специфичной для пазопаниба. В обе номограммы, как для пазопаниба, так и для сунитиниба, включено время (в месяцах) от постановки диагноза до начала лечения, а также уровни щелочной фосфатазы. Предикторы, являющиеся уникальными применительно к номограмме для пазопаниба, — нейтрофилы, наличие костных метастазов, а также альбумин; предикторы, являющиеся уникальными применительно к номограмме для сунитиниба, — кальций, печеночные метастазы, легочные метастазы, количество локализаций метастатического распространения, гемоглобин, нефрэктомия в анамнезе, тромбоцитоз, функциональный статус по ECOG и лактатдегидрогеназа. В номограмме, разработанной применительно к пазопанибу, наиболее выраженным потенциальным прогностическим эффектом обладает альбумин, в то время как в номограмме, разработанной применительно к сунитинибу, это лактатдегидрогеназа. Обе номограммы были разработаны независимо друг от друга и не были предназначены для сравнения прогноза ВБП у конкретных пациентов, получающих различные виды терапии. Более того, выбор лечения лишь на основании ожидаемого превосходства по ВБП не позволил бы в полной мере учесть все возможные благоприятные эффекты и риски. Таким образом, при обсуждении с пациентами, которым потенциально подходит терапия пазопанибом, имеет смысл использовать номограмму, специфично разработанную для данной популяции и позволяющую оценивать ВБП в ней, вместо модели, разработанной для сунитиниба.

Модель групп риска, разработанная D.Y. Heng и соавт. [7], широко используется в клинической практике, однако прямое сравнение между данной номограммой и критериями Heng не представляется возможным, поскольку последние используются для прогноза общей выживаемости, а не ВБП. Номограмма, описанная в данной работе, предлагает модель, которую можно использовать совместно с прогностическими критериями Heng [7].

В заключение можно отметить, что данная номограмма позволяет с достаточной точностью прогнозировать 12-месячную ВБП у пациентов, получающих пазопаниб по поводу распространенного рака почки. Она может оказаться полезным инструментом как для клиницистов, так и для пациентов при рассмо-

тренинги пазопаниба в качестве возможного варианта терапии с учетом общей оценки соотношения пользы и риска подобного лечения. Данная модель будет

представлена на нашем специализированном веб-сайте, посвященном инструментам количественной оценки риска (<http://rccalc.ccf.org>).

Выражения признательности

Авторы благодарят William Sinkins, PhD, сотрудника компании ProEd Communications, Inc., за помощь в редактировании медицинского текста данной статьи. Компания GlaxoSmithKline Pharmaceuticals предоставляла финансовую поддержку как при проведении данной работы, так и при редактировании медицинского текста.

Разглашение финансовых интересов

Ф. М., К. В. и Л. М. являются сотрудниками и акционерами компании «ГлаксоСмитКляйн». М. В. К. выступал в качестве консультанта для компаний «ГлаксоСмитКляйн», «Мерк» и «Новартис». Р. Дж. М. получал выплаты или гонорары от компаний «Пфайзер», «Дженентек» и AVEO Oncology за консультационные услуги; возмещение транспортных расходов от компании «ГлаксоСмитКляйн», а также гранты от компаний «Пфайзер», «Новартис», AVEO Oncology, «Дженентек» и «ГлаксоСмитКляйн» для своего учреждения. С. Н. С. получала выплаты или гонорары от компаний «Новартис», «ГлаксоСмитКляйн» и «Пфайзер» за консультационные услуги, а также возмещение транспортных расходов от компании «ГлаксоСмитКляйн».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. American Cancer Society: Kidney Cancer (Adult) — Renal Cell Carcinoma (revised February 2014). <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003107-pdf.pdf> (accessed November 7, 2014).
2. Nelson E.C., Evans C.P., Lara P.N. Jr. Renal cell carcinoma: current status and emerging therapies. *Cancer Treat Rev* 2007;33:299–313.
3. Choueiri M., Tannir N., Jonasch E. Adjuvant and neoadjuvant therapy in renal cell carcinoma. *Curr Clin Pharmacol* 2011;6:144–50.
4. Cho D.C. Therapeutic challenges in advanced renal cell carcinoma. *Clin Pract (Lond)* 2013;10:39–46.
5. National Comprehensive Cancer Network: Kidney Cancer Guidelines Version 1.2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (accessed November 7, 2014).
6. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J., Berg W. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2530–40.
7. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794–9.
8. Motzer R.J., Bukowski R.M., Figlin R.A. et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;113:1552–8.
9. Jung H.A., Adenis A., Lee J. et al. Nomogram to predict treatment outcome of fluoropyrimidine/platinum-based chemotherapy in metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res Treat* 2013;45:285–94.
10. Galsky M.D., Moshier E., Krege S. et al. Nomogram for predicting survival in patients with unresectable and/or metastatic urothelial cancer who are treated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 2013;119:3012–9.
11. Apolo A.B., Ostrovnaya I., Halabi S. et al. Prognostic model for predicting survival of patients with metastatic urothelial cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:499–503.
12. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722–31.
13. Choueiri T.K., Garcia J.A., Elson P. et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer* 2007;110:543–50.
14. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–8.
15. Harrell F.E. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York, Springer, 2001.
16. Kattan M.W. Evaluating a new marker's predictive contribution. *Clin Cancer Res* 2004;10:822–4.

Современные возможности лечения несветлоклеточного почечно-клеточного рака

И. В. Тимофеев

Бюро по изучению рака почки, Российское общество клинической онкологии;
Россия, 109147, Москва, пер. Маяковского, 2

Контакты: Илья Валерьевич Тимофеев office@kidneytumor.org

Несветлоклеточный почечно-клеточный рак представлен несколькими гистологическими вариантами. Биология опухоли существенно влияет на течение заболевания. Несмотря на единство хирургического лечения светлоклеточного и несветлоклеточного рака почки, прогноз пациентов с формально одинаковыми стадиями может отличаться. Чувствительность опухоли к лекарственной терапии также зависит от гистологического подтипа. В статье подробно рассматриваются современные возможности лечения папиллярного, хромофобного и других видов почечно-клеточного рака.

Ключевые слова: несветлоклеточный почечно-клеточный рак, классификация, прогноз, хирургическое лечение, таргетная терапия

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-24-33

Current treatment approach to non-clear cell renal carcinoma

I. V. Timofeev

Kidney Cancer Research Bureau, Russian society of clinical oncology;
2 Mayakovskogo pereulok, Moscow, 109147, Russia

Non-clear cell renal cell carcinoma has various histologic subtypes. Tumor biology plays significant role in the disease development. However, despite the one surgical approach both to clear cell and non-clear cell renal carcinoma, patients' outcomes within one stage of the disease may vary. Furthermore, tumor sensitivity and its response to therapy are highly dependent on the same histologic subtype. The article gives detailed data on the current treatment of papillary, chromophobe and other histologic subtypes of renal cell carcinoma.

Key words: non-clear cell renal cell carcinoma, classification, prognosis, surgery, targeted therapy

Введение

Долгие годы проблеме несветлоклеточного почечно-клеточного рака (нПКР) уделялось существенно меньшее внимание, чем другим опухолям почки. Небольшой интерес исследователей был связан с потенциально невысокой заболеваемостью нПКР, доля которого в структуре всего почечно-клеточного рака (ПКР) не превышает 8–20 % [1, 2]. Тем не менее абсолютное число заболевших нПКР в мире исчисляется тысячами пациентов, нуждающихся в эффективном лечении.

Определение и классификация

нПКР объединяет большую разнородную группу опухолей. Под светлоклеточным типом подразумевается ПКР, состоящий из 50 % и более светлых клеток. Все остальные варианты ПКР были отнесены к нПКР. Данное определение использовалось в рандомизированных исследованиях лекарственных препаратов и затем закрепилось в рекомендациях и практике.

Между тем опухоли, относящиеся к группе нПКР, имеют мало общего — кардинально различаются по строению и биологии, что отражается на течении заболевания. Отличия в биологии роста могут быть внутри подтипа. Например, хорошо известно, что папиллярный ПКР 2-го типа имеет более агрессивное развитие, чем папиллярный ПКР 1-го типа.

Кроме хорошо известных видов нПКР, таких как папиллярный, хромофобный, медуллярный ПКР и рак из собирательных трубочек, Международное общество урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP) выделяет более 10 гистологических типов, относящихся к нПКР. Согласно Ванкуверской классификации злокачественных опухолей почки [3], в 2013 г. к нПКР были отнесены 5 новых типов: тубулярно-кистозный ПКР, светлоклеточный папиллярный ПКР, приобретенная кистозная болезнь, ассоциированная с ПКР, ПКР с транслокацией в семействе MiT (в частности, t(6;11) ПКР) и наследственный лейомиоматоз, ассоциированный

с ПКР. Эксперты выделили еще 3 редкие опухоли, которые могут войти в классификацию: ПКР с транслокацией ALK, фолликулярный ПКР, подобный раку щитовидной железы, и ПКР, ассоциированный с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы В. Ванкуверская классификация в ближайшее время ляжет в основу очередного пересмотра классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения.

Отличий в классификации TNM между светлоклеточным ПКР и нПКР нет [4]. Известно, что разделение ПКР по стадиям TNM основывается на прогнозе пациентов, на который влияют размер опухоли, вовлеченность лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов. Прогноз больных нПКР может отличаться по этим параметрам. Например, в нескольких ретроспективных исследованиях авторы продемонстрировали отсутствие влияния метастазов в региональные лимфатические узлы (N0 по сравнению с N1–N2) на опухолевоспецифическую выживаемость (ОСВ) у пациентов с различными подтипами папиллярного ПКР [5], существенные различия в ОСВ пациентов с кистозным и светлоклеточным ПКР со стадией pT1b/T2 [6], достоверное повышение частоты синхронного метастазирования у больных светлоклеточным ПКР по сравнению с папиллярным ($p = 0,002$) и хромофобным ($p = 0,02$) ПКР независимо от размера первичной опухоли [7] или наличие только 1 независимого фактора, влияющего на общую выживаемость (ОВ) больных медуллярным ПКР, — метастазов на момент постановки диагноза [8]. В многоцентровом ретроспективном исследовании, объединившем 4941 пациента со светлоклеточным и папиллярным ПКР, было отмечено значимое влияние гистологического подтипа рака почки независимо от других факторов многофакторного анализа (пол, возраст, стадия T, степень дифференцировки) на ОСВ у пациентов со стадией pT1–4, N/M0 [9]. Пятилетняя ОСВ составила 94,5 % в группе пациентов с папиллярным ПКР и 86,9 % в группе светлоклеточного ПКР (отношение рисков (ОР) 0,45; $p < 0,001$). Также авторы выявили отличия в 5-летней ОВ: 90,0 % по сравнению с 81,2 % ($p < 0,001$) соответственно. Напротив, пациенты с метастатическим папиллярным ПКР имели худшие результаты выживаемости, чем пациенты со светлоклеточным ПКР: 5-летняя ОСВ составила 17,9 и 23,5 % ($p = 0,05$), 5-летняя ОВ — 15,9 и 22,1 % ($p = 0,035$).

Небольшое количество наблюдений и проспективных исследований ограничивает возможность проведения полноценного метаанализа, который позволил бы составить представление о различиях в классификации TNM светлоклеточного и несветлоклеточного рака почки.

Хирургическое лечение нПКР

Принципы хирургического лечения являются едиными для ПКР [10]. В рандомизированном исследова-

нии III фазы EORTC сравнивали эффективность радикальной нефрэктомии (РНЭ) и органосохраняющего лечения у больных ПКР [11]. Группы были сопоставимы по гистологическому типу рака почки. Светлоклеточный ПКР в группах РНЭ и органосохраняющего лечения имели соответственно 59,7 и 66 % больных. Оценку влияния гистологического типа опухоли на ОВ, как главный критерий эффективности, не проводили. Следовательно, выводы этого исследования распространяются на всю популяцию больных ПКР, что находит отражение в реальной практике. Так, в 2 крупных ретроспективных анализах ($n = 2675$ [12] и $n = 4824$ [9]) было показано, что резекция почки выполняется достоверно чаще, чем РНЭ ($p < 0,001$) у пациентов с нПКР и стадией $\leq T3a$. В первом исследовании отличий по ОВ между гистологическими типами ПКР не наблюдалось (ОР 0,90; $p = 0,25$) [12]. В другом исследовании, как было описано выше, авторы выявили преимущества в выживаемости у больных нПКР [9]. У пациентов с локализованным кистозным ПКР (T1–2) РНЭ выполняли чаще — в 60 % случаев, а резекцию почки — в 40 % ($p < 0,001$). Отличия в выборе РНЭ в группе кистозного ПКР были достоверны по сравнению со светлоклеточным ПКР ($p < 0,001$), несмотря на то, что в этом исследовании частота встречаемости маленьких опухолей, стадии T1a была достоверно выше в группе кистозного ПКР [6].

Если для локализованного рака почки выживаемость пациентов с различными гистологическими типами после хирургического лечения не отличается или даже лучше для нПКР, то в группе больных с опухолями $\geq T3a$ тенденция обратная. нПКР расценивается как неблагоприятный прогностический фактор, особенно у пациентов с опухолевым тромбом. В многофакторном анализе K. Zargar-Shoshtari и соавт. [13] отметили отрицательное влияние несветлоклеточного гистологического типа на безрецидивную выживаемость (ОР 2,98; $p = 0,02$) и ОВ (ОР 4,03; $p = 0,01$) пациентов, перенесших РНЭ с тромбэктомией. В другом ретроспективном многоцентровом анализе с включением 465 больных ПКР с опухолевым тромбом нПКР был среди независимых факторов, влияющих на риск рецидива после операции (ОР 2,13) [14]. Негативное влияние нПКР на исходы хирургического лечения больных с тромбом подтверждает крупный анализ D. Tilki и соавт. [15]. В 22 центрах США и Европы 1774 пациента с ПКР и опухолевым тромбом после нефрэктомии и тромбэктомии были включены в анализ. Общая 5-летняя ОСВ составила 53,4 %. По классификации клиники Mayo I уровень тромба был у 38,5 % больных, II — у 30,6 %, III — у 17,3 % и IV — у 13,5 %. Светлоклеточный ПКР имели 89,9 % пациентов, папиллярный — 8,5 %, хромофобный — 1,6 %. В однофакторном анализе наличие папиллярного ПКР было связано с ухудшением ОСВ в сравнении

со светлоклеточным ПКР ($p < 0,001$). В многофакторном анализе было подтверждено, что папиллярный ПКР является независимым прогностическим фактором, влияющим на выживаемость (ОР 1,62; $p < 0,05$). Другими независимыми неблагоприятными факторами были высокий уровень тромбоцитов, наличие метастазов в лимфатических узлах и отдаленных метастазов, а также вовлечение жировой клетчатки.

В настоящее время адъювантная терапия нПКР, снижающая риск прогрессирования, не разработана. Наблюдение и участие в клинических исследованиях остаются единственными возможными опциями после хирургического лечения.

Лекарственное лечение нПКР

Лекарственное лечение проводится пациентам с метастатическим нПКР. Также как для выбора 1-й линии терапии метастатического светлоклеточного ПКР, оценка прогноза является принципиальной для назначения терапии больным нПКР [16].

В процессе изучения эффективности лекарственных препаратов появлялись различные модели стратификации риска и разделения пациентов на прогностические группы. При изучении эффективности иммунотерапии была создана модель MSKCC [17]. При изучении темсиrolимуса в рандомизированном исследовании ARCC появилась адаптированная модель, предложенная G. Hudes и соавт. [18]. Наконец, при изучении селективных ингибиторов VEGFR 2-го поколения (акситиниб) появилась модель IMDC, предложенная Heng и соавт. [19].

В практическом здравоохранении оценка прогноза требуется для выделения группы плохого (неблагоприятного) прогноза пациентов с нПКР, не получавших ранее терапию. При отнесении пациента в группу плохого прогноза единственной опцией лекарственного лечения с максимальным уровнем доказательности является темсиrolимус. Следовательно, прогноз пациента необходимо оценивать по критериям исследования ARCC (G. Hudes и соавт.), в котором изучался этот препарат.

Факторы риска, негативно влияющие на продолжительность жизни, в модели ARCC включают:

- высокую активность лактатдегидрогеназы сыворотки (превышающую верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза);
- высокий уровень кальция сыворотки (скорректированный уровень > 10 мг/дл или $2,5$ ммоль/л);
- уровень гемоглобина ниже нормы;
- время с момента постановки диагноза до появления показаний к системному лечению < 1 года;
- индекс по шкале Карновского ≤ 70 ;
- метастатическое поражение 2 и более органов.

Пациенты с 0–2 факторами риска относятся к группе благоприятного/промежуточного прогноза.

Больные с 3 и более факторами риска относятся к группе плохого прогноза.

Пациентам в удовлетворительном состоянии, являющимся кандидатами для таргетной терапии, должна выполняться паллиативная нефрэктомия [20] или некоторым пациентам с хорошим прогнозом и маленькими опухолями — циторедуктивная абляция [21].

Ингибиторы mTOR

Ингибиторы mTOR используют в терапии различных опухолей, в том числе метастатического ПКР [22, 23]. Согласно международным рекомендациям [24, 25] пациентам с метастатическим нПКР и плохим прогнозом показано назначение ингибитора mTOR темсиrolимуса. Мнение экспертов основывается на результатах крупного рандомизированного исследования III фазы ARCC [18]. Все пациенты ($n = 626$) были рандомизированы в группу интерферона (ИФН) ($n = 207$), темсиrolимуса в дозе 25 мг ($n = 209$) или комбинации темсиrolимуса в дозе 15 мг и ИФН ($n = 210$). При стратификации учитывали наличие нефрэктомии в анамнезе и географический регион. Число пациентов с нПКР в группах было одинаковым и составило 20 % ($n = 124$) в общей популяции, что было достаточным для статистически обоснованного вывода об эффективности препарата в этой когорте больных. Темсиrolимус вводили внутривенно в течение 30–60 мин еженедельно до развития прогрессирования или неприемлемой токсичности. Главным критерием эффективности в исследовании была ОВ.

В группе пациентов, получавших только темсиrolимус, отмечено статистически значимое увеличение ОВ ($p = 0,008$). Медиана ОВ больных нПКР в группе темсиrolимуса составила 11,6 мес, а в группе ИФН — 4,3 мес [26]. Различия оказались статистически достоверными (ОР 0,49). Если эффективность темсиrolимуса у пациентов с различными гистологическими вариантами оставалась одинаковой (медиана ОВ в группе больных светлоклеточным ПКР 10,7 мес), эффективность ИФН у больных нПКР значительно снижалась (медиана ОВ в группе больных светлоклеточным ПКР 8,2 мес). Следовательно, использовать иммунотерапию у пациентов с нПКР представляется нецелесообразным.

Дополнительным критерием эффективности в данном исследовании была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Медиана ВБП в группе темсиrolимуса у больных нПКР составила 7 мес и только 1,8 мес — в группе ИФН (ОР 0,38). Назначение темсиrolимуса приводило к статистически значимому повышению частоты контроля над болезнью в течение ≥ 24 нед по сравнению с ИФН (40,5 % против 8,3 %, $p = 0,002$). Авторы сделали вывод об эффективности темсиrolимуса у пациентов с нПКР. Эффективность другого ингибитора mTOR, эверолимуса, также изуча-

ли у больных метастатическим нПКР. На конгрессе ASCO 2014 были представлены результаты рандомизированного исследования II фазы ESPN, в котором сравнивали эффективность эверолимуса и сунитиниба в группе больных нПКР преимущественно с хорошим и промежуточным прогнозом, не получавших ранее лечение [27]. Папиллярный ПКР имели 27 больных, хромофобный — 11, неклассифицируемый ПКР — 9. На момент первого анализа 73 пациента были рандомизированы в группу эверолимуса или в группу сунитиниба. При прогрессировании предусматривался кроссовер. Первичной конечной точкой оценки была ВБП в 1-й линии терапии. Статистическая гипотеза предусматривала улучшение ВБП до 20 нед при использовании эверолимуса при сравнении с 12 нед для сунитиниба. Вторичные конечные точки включали ВБП во 2-й линии, безопасность и ОВ.

Медиана ВБП в 1-й линии была 6,1 мес в группе сунитиниба и 4,1 мес в группе эверолимуса ($p = 0,25$). Частота объективных ответов составила 12 % для сунитиниба и 0 % для эверолимуса. Перекрестно получить 2-ю линию терапии смогли 38 пациентов (по 19 пациентов из каждой группы). Медиана ВБП во 2-й линии составила 1,8 и 4,3 мес для сунитиниба и эверолимуса соответственно. При использовании сунитиниба в 1-й линии ОВ была достоверно лучше ($p = 0,01$). Неожиданной токсичности не отмечено. Авторы сделали вывод, что эверолимус не может быть рекомендован в качестве 1-й линии терапии несветлоклеточного рака почки, поэтому дальнейший набор в исследование был преждевременно закрыт.

Результаты рандомизированного исследования II фазы ASPEN также оказались неудовлетворительными для эверолимуса [28]. Так, 108 пациентов с метастатическим папиллярным (66 %), хромофобным (15 %) или неклассифицируемым (15 %) ПКР, не получавшие ранее терапию, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу эверолимуса ($n = 57$) или в группу сунитиниба ($n = 51$). Главным критерием эффективности была ВБП.

ВБП увеличилась на фоне сунитиниба до 8,3 мес по сравнению с 5,6 мес при применении эверолимуса (ОР 1,41). При этом 27, 59 и 14 % больных имели соответственно благоприятный, промежуточный и плохой прогноз по критериям MSKCC. Сунитиниб оказался лучше эверолимуса в группе благоприятного прогноза (медиана ВБП 14,0 и 5,7 мес соответственно), промежуточного прогноза (6,5 и 4,9 мес), у пациентов с папиллярным (8,1 и 5,5 мес) и неклассифицируемым ПКР (11,5 и 5,6 мес). Эверолимус увеличивал ВБП в группе пациентов с плохим прогнозом (6,1 мес по сравнению с 4,0 мес для сунитиниба) и хромофобным ПКР (11,4 и 5,5 мес). Медиана ОВ составила 13,2 мес в группе эверолимуса и 31,5 мес в группе су-

нитиниба (ОР 1,17). Частота нежелательных побочных явлений выше III степени токсичности была больше в группе сунитиниба, чем в группе эверолимуса, — 65 % по сравнению с 47 %. Таким образом, в исследовании ASPEN была продемонстрирована положительная тенденция во влиянии сунитиниба на ВБП и ОВ больных нПКР по сравнению с эверолимусом. Между тем, впервые исследователи продемонстрировали возможную эффективность эверолимуса в группе пациентов с хромофобным ПКР и плохим прогнозом.

Эффективность эверолимуса в терапии папиллярного рака почки оценивали в исследовании II фазы RAPTOR, в котором приняли участие 92 пациента [29]. Папиллярный ПКР был подтвержден у 76 % больных, в том числе 2-й тип — в 59 % случаев, 1-й — в 33 % случаев. У 9 % больных данные отсутствовали. Шестимесячная ВБП составила 34,1 %. Медиана ВБП во всей группе больных была 3,7 мес, а медиана ОВ — 21,1 мес. Ожидается, что больные папиллярным ПКР 1-го типа имели лучшие показатели как ВБП (7,6 мес по сравнению с 3,7 мес для 2-го типа), так и ОВ (28,0 и 20,3 мес соответственно). Несмотря на то, что в исследовании подтверждена первичная конечная точка, результаты ВБП являются достаточно скромными, учитывая назначение препарата в 1-й линии терапии.

В табл. 1 обобщены результаты исследований ARCC, ESPN, ASPEN и RAPTOR.

Выбор терапии светлоклеточного ПКР зависит от предшествующего лекарственного лечения [24]. В настоящее время получены убедительные доказательства эффективности терапии светлоклеточного ПКР в 1, 2 и 3-й линиях [30,31]. В частности, ингибиторы mTOR могут использоваться в качестве терапии 2-й и 3-й линий. Однако остается вопрос, являются ли они эффективными в последовательной терапии нПКР. К сожалению, крупные исследования, отвечающие на этот вопрос, не проводились.

В исследование II фазы Y. Koh и соавт. включили 49 пациентов с метастатическим нПКР, из которых 46,9 % получали ранее ингибиторы VEGFR [32]. Больным назначался эверолимус 10 мг ежедневно до прогрессирования или до развития выраженной токсичности. Медиана ВБП в общей популяции составила 5,2 мес. Достоверных различий в ВБП по фактору предшествующего лечения не было. Так, медиана ВБП в группе пациентов, не получавших и получавших в 1-й линии терапию, была соответственно 5,3 и 3,7 мес ($p = 0,110$). ОВ также не различалась между группами ($p = 0,740$). Ее медиана была 14 мес. Большее влияние на ВБП оказывал гистологический подтип. Пациенты с хромофобным ПКР имели тенденцию к продолжительной ВБП (13,1 мес), хотя этот вариант не влиял на увеличение продолжительности жизни ($p = 0,393$). В целом это небольшое исследование подтверждает известные для светлоклеточного ПКР дан-

Таблица 1. Результаты исследований ингибиторов *mTOR* в 1-й линии терапии метастатического нПКР

Показатель	ARCC	ESPN	ASPEN	RAPTOR
Число оцененных пациентов с нПКР, <i>n</i>	124	73	108	86
Препарат	темсиrolимус	эверолимус	эверолимус	эверолимус
Прогноз	неблагоприятный	преимущественно благоприятный/промежуточный	любой	любой
ВБП, мес	7,0	4,1	5,6	3,7
ОВ, мес	11,6	10,5	13,2	21,1
Частота объективных ответов, %	5,4	0	5,0	нет данных

ные об эффективности эверолимуса во 2-й линии терапии.

В исследовании INTORSECT темсиrolимус сравнивали с сорафенибом в качестве 2-й линии терапии метастатического ПКР [33]. Из 512 пациентов 90 (18 %) имели нПКР. Медиана ВБП для темсиrolимуса (4,3 мес) и сорафениба (3,9 мес) была сопоставимой ($p = 0,19$). Эксплораторный подгрупповой анализ ОВ показал, что сорафениб эффективнее темсиrolимуса у больных с нефрэктомией в анамнезе ($p = 0,002$), более долгим периодом предшествующей терапии сунитинибом (> 180 дней, $p = 0,02$), промежуточным прогнозом ($p = 0,002$) и светлоклеточным вариантом ($p = 0,002$), однако у пациентов с нПКР сорафениб не оказался лучше темсиrolимуса (ОР 1,42).

Эффективность темсиrolимуса в ежедневной реальной практике оценивали проспективно в многоцентровом исследовании STARTOR [34], в ходе которого 386 пациентов получали темсиrolимус в стандартной дозе 25 мг. Из них 56 (15 %) больных имели папиллярный и хромофобный метастатический ПКР. По критериям Nudes 1,3; 27,7 и 31,3 % больных относились к группам благоприятного, промежуточного и плохого прогноза соответственно. У 39,6 % пациентов прогноз не был определен. В 1-й линии терапии темсиrolимус был назначен 162 (42 %) больным; 90 (23,3 %) и 134 (35,7 %) участников получили препарат во 2-й, 3-й и последующих линиях. Гистологический тип опухоли не влиял на частоту контроля темсиrolимуса над болезнью (42 и 36 % соответственно у больных со светлоклеточным и несветлоклеточным раком почки, $p = 0,38$), на ВБП (медиана 5,4 и 4,9 мес соответственно, $p = 0,56$) или на ОВ (медиана 10,5 и 9,8 мес соответственно, $p = 0,24$). Интересным представляется отсутствие различий в ВБП и ОВ при назначении темсиrolимуса в 1-й или последующих линиях терапии. Медиана ВБП составила 5,3 мес в группе пациентов, не получавших ранее лечение, и 4,5 мес в группе пациентов с прогрессированием на фоне предшествующих линий терапии ($p = 0,27$).

Медиана ОВ в этих группах составила 10,5 и 13,7 мес ($p = 0,62$) соответственно. Следовательно, по данным исследования STARTOR, темсиrolимус оказался эффективным препаратом в реальной практике независимо от гистологического варианта ПКР и числа линий предшествующей терапии.

Ингибиторы тирозинкиназы

Ингибиторы тирозинкиназы широко применяются у пациентов со светлоклеточным метастатическим ПКР в 1-й и последующих линиях терапии [35–37]. Рандомизированных исследований, спланированных так, чтобы доказать преимущество ингибиторов тирозинкиназы в терапии нПКР, не проводили. Как было отмечено выше, сунитиниб продемонстрировал положительные результаты в рандомизированных исследованиях ESPN и ASPEN, в которых его использовали в качестве препарата сравнения.

На сегодняшний день самая полная информация об эффективности сунитиниба у больных нПКР была получена в глобальном исследовании расширенного доступа, окончательные результаты которого опубликованы в 2015 г. в British Journal of Cancer [38]. Главной целью программы было предоставить доступ к препарату пациентам, которые по каким-либо причинам не могут его получить. Кроме того, ставилась задача оценить эффективность сунитиниба в реальной жизни в большой когорте больных. В исследование было включено 4543 пациента, получавших сунитиниб в 50 странах. Из них 532 пациента (12 % от общего числа) имели нПКР. В группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза по критериям IMDC были соответственно 22, 48 и 20 % больных. У 324 больных были выявлены метастазы в головной мозг до начала терапии сунитинибом. Большинство (78 %) пациентов получали ранее лечение, из них 68 % – цитокины и 10 % – таргетную терапию. Частота объективных ответов составила 16 % (660 из 4219). Ответ на лечение наблюдался у 8 % больных нПКР, и контроль над болезнью был достигнут в 51 % случа-

ев. Несветлоклеточный гистологический вариант негативно повлиял на результаты ВБП и ОВ. Медиана ВБП в группе больных нПКР составила 6,0 мес в сравнении с 9,4 мес в общей популяции; медиана продолжительности жизни — 12,2 и 18,7 мес в группе больных нПКР и в общей когорте. Различий по переносимости лечения не выявлено. Отметим, что более 20 % больных, получавших лечение сунитинибом, прожили 5 лет и дольше. Такие показатели выживаемости в достаточно неблагоприятной прогностической группе представляются удовлетворительными. Что касается нПКР, в исследовании расширенного доступа были подтверждены его негативная предиктивная роль у больных метастатическим раком почки и снижение эффективности сунитиниба. Тем не менее показатели ВБП 6 мес и ОВ 12 мес могут быть сопоставимыми с эффективностью ингибиторов mTOR в терапии нПКР.

Также сунитиниб изучали в нескольких небольших исследованиях II фазы. На конгрессе ESMO 2012 A. Ravaud и соавт. представили результаты исследования II фазы SUPAR, в котором оценивали эффективность сунитиниба в 1-й линии терапии больных папиллярным ПКР [39]. Из участников 15 и 46 пациентов имели соответственно 1-й и 2-й типы папиллярного рака. В группах благоприятного, промежуточного и плохого прогноза было соответственно 19, 54 и 14 % больных. В среднем число циклов терапии составило 4 (от 1 до 30), снижение дозы потребовалось у 37,7 % больных. Объективные ответы в общей популяции достигнуты у 12 % пациентов без существенных различий в группах 1-го и 2-го типов (13 и 11 % соответственно). Медиана ВБП также кардинально не различалась и составила 5,6 мес (6,6 и 5,5 мес). Тем не менее в исследовании наблюдалась тенденция к увеличению ОВ у больных папиллярным ПКР 1-го типа — 17,8 мес по сравнению с 12,4 мес для 2-го типа. Авторы считают, что сунитиниб показал умеренную активность в этой группе пациентов и может использоваться вне рамок клинических исследований.

В многоцентровое корейское исследование II фазы включили 31 пациента, которые получили сунитиниб в стандартном режиме 4/2 [40]. Распределение по гистологическому варианту было следующим: 71 % — папиллярный ПКР (55 % — 2-й тип), 10 % — хромофобный ПКР, 3 % — с транслокацией в хромосоме Xp11.2 и 16 % — неклассифицируемый ПКР. При этом 26 % больных имели неблагоприятный прогноз. Главным критерием эффективности была частота объективных ответов, составившая 35 %. Контроль над болезнью был получен у 90 % больных. Различий по этому показателю между гистологическими подтипами не отмечено. При медиане наблюдения 18,7 мес медиана ВБП составила 6,4 мес, а 1-летняя ВБП — 40 %. Медиана ОВ была ожидаема на уровне

25,6 мес. Учитывая соответствие главному критерию в исследовании, авторы сделали вывод об эффективности сунитиниба.

М.А. Vilen и соавт. представили результаты исследования II фазы, в котором оценивали зависимость эффективности сунитиниба от развития гипертензии, а также циркулирующих цитокинов и ангиогенных факторов у больных нПКР [41, 42]. Сунитиниб получали 57 пациентов с папиллярным, хромофобным, медуллярным, неклассифицируемым ПКР и раком из собирательных трубочек. Медианы ВБП и ОВ составили соответственно 2,9 и 16,8 мес. ВБП была хуже при папиллярном раке (1,6 мес) в сравнении с хромофобным ПКР (12,7 мес). Однолетняя выживаемость была 61 %. Частота контроля над болезнью составила 58 %; у 5 % больных зарегистрирован ответ на лечение. У 33 (60 %) больных развилась гипертензия. Ассоциации повышения артериального давления с ВБП ($p = 0,25$) и ОВ ($p = 0,09$) исследователи не выявили. Однако увеличенные исходные концентрации рецептора 1-го типа фактора некроза опухоли, интерлейкина-8, факторов сигнального пути CXCR1/2, трансформирующего фактора роста α и VEGFR2 были связаны с достоверным увеличением риска смерти в многофакторном анализе. Эти факторы должны быть изучены в дальнейших исследованиях нПКР.

Сорафениб также изучался в 3 крупных исследованиях расширенного доступа, однако число пациентов с нПКР было небольшим.

В американское исследование расширенного доступа ARCCS были включены 2504 пациента, получающих сорафениб до его официальной регистрации в США и Канаде [43]. В этом исследовании число пациентов с нПКР было самым значительным ($n = 202$). Большинство больных до включения в протокол получали терапию (цитокины, сунитиниб, бевацизумаб, талидомид и др.). Частота объективных ответов составила 3 % (3 из 107) у больных папиллярным раком и 5 % (1 из 20) у больных хромофобным ПКР. Контроль над болезнью был достигнут в 84 и 90 % случаев соответственно. Медиана ВБП в группе нПКР составила 34,5 нед [44].

В европейское проспективное исследование расширенного доступа EU-ARCCS были включены 1159 больных метастатическим ПКР [45]. Только 10 (< 1 %) больных имели нПКР. Остальные пациенты были со светлоклеточным раком почки. Часть пациентов имели светлоклеточные опухоли с несветлоклеточным компонентом (112 — с папиллярным и 66 — с остальными типами ПКР). В исследовании прослеживалась тенденция уменьшения ВБП при лечении сорафенибом пациентов с несветлоклеточным компонентом. Частота серьезных нежелательных явлений, связанных с терапией, составила 8 % у больных светлоклеточным ПКР, 11 % — при наличии папилляр-

Таблица 2. Результаты исследований ингибиторов тирозинкиназы в терапии метастатического нПКР (исследования с включением > 5 % больных нПКР)

Показатель	ESPN	ASPEN	Gore и соавт.	SUPAP	Lee и соавт.	ARCCS	SWOG S0317
Число оцененных пациентов с нПКР, <i>n</i>	73	108	532	61	31	202	45
Препарат	сунитиниб	сунитиниб	сунитиниб	сунитиниб	сунитиниб	сорафениб	эрлотиниб
Линия терапии	1-я	1-я	последующие	1-я	последующие	последующие	1-я
Прогноз	преимущественно благоприятный/промежуточный	любой	любой	любой	любой	любой	любой
ВБП, мес	6,1	8,3	6,0	5,6	6,4	8,6	нет данных
ОВ, мес	медиана не достигнута ($p = 0,01$)	32,0	12,2	12,4–17,8	25,6	нет данных	27,0
Частота объективных ответов, %	12	4	8	12	35	3–5	11

ного компонента и 14 % у больных с компонентом, представленным другими гистологическими подтипами.

В исследовании PREDICT [46] приняли участие 2599 больных. Оценка эффективности проводилась у 2311 пациентов, 63 % из которых получали лечение до назначения сорафениба. При этом 1923 (83 %) больных имели чисто светлоклеточный вариант, 252 — преимущественно светлоклеточные опухоли и только 60 (< 3 %) — нПКР. Продолжительность терапии сорафенибом была меньше в группе больных нПКР: медиана составила 4,8 мес в сравнении с 7,7 мес для светлоклеточного ПКР.

Эффективность эрлотиниба, ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), изучали у больных папиллярным ПКР, не получавших ранее лекарственную терапию [47]. В исследование II фазы SWOG S0317 были включены 52 пациента, из них 45 больных подлежали оценке. Частота объективных ответов на терапию составила 11 %. Контроль над болезнью был достигнут у 64 % больных. Медиана ОВ составила 27 мес, 6-месячная ОВ — 87 %. Эксперты предположили, что ингибиторы EGFR могут быть эффективными у больных нПКР, однако требуется более тщательное их изучение. В частности, интересным представляется изучение эффективности ингибиторов тирозинкиназы у больных нПКР с мутацией в гене *EGFR* по аналогии с немелкоклеточным раком легкого. Отдельные клинические случаи демонстрируют эффективность gefitiniba в этой группе пациентов [48].

Другие ингибиторы тирозинкиназы не изучались в проспективных исследованиях у пациентов с нПКР.

Химиотерапия

Хорошо известно, что светлоклеточный ПКР является нечувствительным к химиотерапии [49,50]. Биология различных вариантов нПКР отличается от светлоклеточного рака, поэтому попытки изучения химиотерапии у больных нПКР периодически предпринимаются.

В исследование II фазы мы включили 51 пациента с метастатическим нПКР, из которых 76,5 % имели папиллярный ПКР, 13,7 и 9,8 % — соответственно хромофобный ПКР и рак из собирательных трубочек [51]. Благоприятный и промежуточный прогноз был у большинства (98 %) пациентов. В 92 % случаев лечение по поводу метастатического рака ранее не проводилось. В рамках исследования пациенты получали капецитабин 1250 мг/м² перорально 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 2-недельным перерывом. Частота объективных ответов была главным критерием эффективности и составила 26 % (13 из 51). Медиана ВБП составила 10,1 мес, медиана продолжительности жизни — 18,3 мес. С учетом соответствия первичной конечной точке был сделан вывод об эффективности капецитабина в группе больных нПКР и о необходимости проведения дополнительного рандомизированного исследования.

В многоцентровом исследовании II фазы изучали эффективность комбинации гемцитабина с препаратами платины у больных раком из собирательных трубочек [52]. Гемцитабин назначали внутривенно в 1-й и 8-й дни в дозе 1250 мг/м², цисплатин 70 мг/м² или карбоплатин (AUC5) — в 1-й день цикла. Частота объективных ответов составила 26 %. У 1 пациента

был отмечен полный ответ, у 5 — частичный. Медиана ВБП составила 7,1 мес, медиана ОВ — 10,5 мес. Токсичность III–IV степени отмечена у 52 % (нейтропения) и 43 % (тромбоцитопения). Авторы сделали вывод об эффективности комбинации гемцитабина и платины у больных с агрессивным типом ПКР — раком из собирательных трубочек — и рекомендовали режим для практического использования в отсутствие клинических исследований.

Еще в I исследовании продемонстрирован полный ответ на лечение у больного раком из собирательных трубочек [53]. В исследование II фазы были включены 17 пациентов с нПКР, которые получали карбоплатин (AUC6) и паклитаксел (225 мг/м²) каждый 21 день. Ответов на терапию у 16 больных папиллярным ПКР не было, в связи с чем исследование прекращено преждевременно.

Комбинацию пеметрекседа и гемцитабина изучали у пациентов с местно-распространенным или метастатическим нПКР [54]. В исследование было включено 16 пациентов, после чего набор был остановлен из-за неэффективности комбинации по частоте ответов (0 %). Медиана ВБП составила 3,2 мес, 16-недельная ВБП — 46,7 %. Медиана ОВ приблизилась к 2 годам (23,2 мес).

Таким образом, химиотерапия имеет ограниченное значение в лечении нПКР и может использоваться только у некоторых пациентов [55].

Заключение

Пациенты с нПКР требуют особого внимания и персонализированного подхода. Гистологическая верификация типов нПКР поможет оценить прогноз

больного и определить тактику лекарственного лечения. Появление новых вариантов нПКР с транслокациями вносит изменения в традиционный диагностический алгоритм, который должен быть дополнен в некоторых случаях молекулярно-генетическим тестированием.

Несмотря на единство хирургического пособия при светлоклеточном и несветлоклеточном раке почки, прогноз пациентов с формально одинаковыми стадиями различается. Дальнейшие исследования помогут выделить подгруппы пациентов и оценить тактику лечения. Нельзя исключить, что у некоторых больных с маленькими опухолями и неагрессивным подтипом нПКР активное наблюдение вместо хирургического лечения может использоваться чаще, чем у больных светлоклеточным ПКР.

В отличие от локализованного нПКР метастатический несветлоклеточный рак имеет злокачественное течение по сравнению со светлоклеточным ПКР и является неблагоприятным фактором, влияющим на продолжительность жизни. Иммунотерапия не показала положительные результаты в этой группе пациентов. Таргетная терапия достоверно влияет на ОВ. У больных нПКР с плохим прогнозом темсиrolimus остается единственным стандартом терапии. В других прогностических группах независимо от линии терапии могут использоваться ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб, сорафениб), ингибиторы mTOR (темсиrolimus, эверолимус) или ингибиторы EGFR (эрлотиниб). Текущие исследования одобренных таргетных препаратов и молекул против новых мишеней (с-Met [56], FGFR [57], ангиопозтин [58] и др.) расширят представления онкологов о чувствительности нПКР к лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеев Б.Я., Анжиганова Ю.В., Лыков А.В. и др. Особенности диагностики и лечения рака почки в России: предварительные результаты многоцентрового кооперированного исследования. Онкоурология 2012;(3):24–30. [Alekseyev B.Ya., Anzhiganova Yu.V., Lykov A.V. et al. Some specific features of the diagnosis and treatment of kidney cancer in Russia: preliminary results of a multicenter cooperative study. Onkourologiya = Oncourology 2012;(3):24–30. (In Russ.)].
2. Tsimafeyev I., Aksel E. Renal cell carcinoma in the Russian Federation in 2008. Malign Tumours 2010;1:1–4.
3. Srigley J.R., Delahunt B., Eble J.N., Egevad L. et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. Am J Surg Pathol 2013;37(10):1469–89.
4. Moch H., Artibani W., Delahunt B. et al. Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. Eur Urol 2009;56(4):636–43.
5. Yamashita S., Ioritani N., Oikawa K. et al. Morphological subtyping of papillary renal cell carcinoma: clinicopathological characteristics and prognosis. Int J Urol 2007;14(8):679–83.
6. Winters B.R., Gore J.L., Holt S.K. et al. Cystic renal cell carcinoma carries an excellent prognosis regardless of tumor size. Urol Oncol 2015 Aug 26. pii: S1078-1439(15)00360-9.
7. Lughezzani G., Jeldres C., Isbarn H. et al. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. J Urol 2009;182(4):1287–93.
8. Iacovelli R., Modica D., Palazzo A. et al. Clinical outcome and prognostic factors in renal medullary carcinoma: A pooled analysis from 18 years of medical literature. Can Urol Assoc J 2015;9(3–4):172–7.
9. Steffens S., Janssen M., Roos F.C. et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma—a multicentre study. Eur J Cancer 2012;48(15):2347–52.
10. Bratslavsky G., Boris R.S. Emerging strategies of nephron sparing surgery in patients with localized and recurrent renal cell carcinoma. Malign Tumours 2010;1:5–14.
11. van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W. et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol 2011;59(4):543–52.

12. Roos F.C., Steffens S., Junker K. et al. Survival advantage of partial over radical nephrectomy in patients presenting with localized renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14:372.
13. Zargar-Shoshtari K., Sharma P., Espiritu P. et al. Caval tumor thrombus volume influences outcomes in renal cell carcinoma with venous extension. *Urol Oncol* 2015;33(3):112.e23–9.
14. Abel E.J., Margulis V., Bauman T.M. et al. Risk factors for recurrence after surgery in non-metastatic RCC with thrombus; a contemporary multicenter analysis. *BJU Int* 2015. doi: 10.1111/bju.13268.
15. Tilki D., Nguyen H.G., Dall'Era M.A. et al. Impact of histologic subtype on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus. *Eur Urol* 2014;66(3):577–83.
16. Padrik P. Treatment of non-clear cell renal carcinoma. *Malign Tumours* 2010;1:35–8. doi: 10.18027/2224-5057-2011-1-40-44.
17. Motzer R.J., Bacik J., Schwarz L. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(3):454–63.
18. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81.
19. Kroeger N., Xie W., Lee J.L., Bjarnason G.A. et al. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma treated with targeted therapy agents: characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium criteria. *Cancer* 2013;119(16):2999–3006.
20. Волкова М.И., Климов А.В. Роль паллиативной нефрэктомии в лечении диссеминированного рака почки в эру таргетной терапии. *Злокачественные опухоли* 2012;2(2):58–60. [Volkova M.I., Klimov A.V. The role of palliative nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted agents. *Malignant tumours* 2012;2(2):58–60. (In Russ.)].
21. Tsimafeyev I., Zart J.S., Chung B. Cytorreductive radiofrequency ablation in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) with small primary tumours treated with sunitinib or interferon- α . *BJU International* 2013;112 (1):32–8.
22. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116(18):4256–65.
23. Tsimafeyev I., Snegovoy A., Varlamov S. et al. Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T. *Target Oncol* 2015;10(3):423–7.
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, version 1.2016.
25. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii49–56.
26. Dutcher J.P., de Souza P., McDermott D. et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26(2):202–9.
27. Tannir N.M., Jonasch E., Altinmakas E. et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (The ESPN Trial): A multicenter randomized phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:5 (suppl; abstr 4505).
28. Armstrong A.J., Broderick S., Eisen T. et al. Final clinical results of a randomized phase II international trial of everolimus vs. sunitinib in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN). *J Clin Oncol* 2015;33 (suppl; abstr 4507).
29. Escudier B.J., Bracarda S., Rey J.P. et al. Open-label, phase II raptor study of everolimus (EVE) for papillary mRCC: Efficacy in type 1 and type 2 histology. *J Clin Oncol* 2014;32 (suppl 4; abstr 410).
30. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients. *J Clin Oncol* 2009;7(22):3584–90.
31. Иванов С.А., Клименко А.А., Добровольская Н.Ю. Длительное применение бевацизумаба с интерфероном альфа в качестве первой линии таргетной терапии распространенного рака почки. *Злокачественные опухоли* 2014;2(9):37–42. [Ivanov S.A., Klimenko A.A., Dobrovolskaya N.U. Long-term treatment of bevacizumab combined with interferon alfa in the first-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Malignant tumours* 2014;2(9):37–42. (In Russ.)].
32. Koh Y., Lim H.Y., Ahn J.H. et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(4):1026–31.
33. Hutson T.E., Escudier B., Esteban E. et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32(8):760–7.
34. Schrader A.J., Seseke S., Keil C. et al. Temsirolimus in daily use: results of a prospective multicentre noninterventional study of patients with metastatic kidney cancer. *Eur Urol* 2014;66(2):275–81.
35. Каприн А.Д., Иванов С.А., Клименко А.А., Добровольская Н.Ю. Пример применения ингибитора тирозинкиназ в качестве таргетной терапии при светлоклеточном варианте рака почки. *Злокачественные опухоли* 2015;1(12):49–52. [Kaprin A.D., Ivanov S.A., Klimenko A.A., Dobrovolskaya N.U. Example of the first-line targeted therapy with tyrosine kinase inhibitor in the treatment of clear cell renal cell carcinoma. *Malignant tumours* 2015;1(12):49–52. (In Russ.)].
36. Tsimafeyev I., Demidov L. Treatment options for renal cell carcinoma in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Cancer Res Ther* 2010;6(4):575–7.
37. Česas A., Mikutaitė V. Successful Treatment of metastatic renal cell carcinoma with sunitinib. *Malign Tumours* 2010;1:39–40.
38. Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2015;113(1):12–9.
39. Ravaud A., Oudard S., De Fromont M. et al. First line sunitinib in type I and II papillary renal cell carcinoma (PRCC): SUPAP - a phase II study of the French Genito-Urinary Group (GETUG) and the Group of Early Phase Trials (GEP). *Ann Oncol* 2012;23(suppl 9):ix258–ix293.
40. Lee J.L., Ahn J.H., Lim H.Y. et al. Multicenter phase II study of sunitinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23(8):2108–14.
41. Bilen M.A., Zurita A.J., Ilias-Khan N.A. et al. Hypertension and circulating cytokines and angiogenic factors in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma treated with sunitinib: results from a phase II trial. *Oncologist* 2015;20(10):1140–8.
42. Tannir N.M., Plimack E., Ng C. et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2012;62(6):1013–9.
43. Stadler W.M., Figlin R., McDermott D. et al. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer* 2010;116:1272–80.
44. Stadler W.M., Figlin R.A., Ernstoff M.S. et al. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial: Safety and efficacy in patients (pts) with non-clear cell (NCC) renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007;25(18): suppl 5036.
45. 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.
46. Jäger D., Ma J.H., Mardiak J. et al. Sorafenib treatment of advanced renal cell carcinoma patients in daily practice: the large international PREDICT study. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(2): 156–64.
47. Gordon M.S., Hussey M., Nagle R.B. et al. Phase II study of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic papillary histology renal cell cancer: SWOG S0317. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5788–93.
48. Iyevlev A.G., Novik A.V., Moiseyenko V.M., Imyanitov E.N. EGFR mutation in kidney carcinoma confers sensitivity to gefitinib treatment: a case report. *Urol Oncol* 2009;27(5):548–50.

49. Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Шихлярова А.И. Метаболическая модуляция противоопухолевого эффекта цитостатиков в эксперименте и клинике. Злокачественные опухоли 2014;3(10):42–7. [Vladimirova L.U., Abramova N.A., Shihlyarova A.I. Metabolic modulation of the antitumor cytostatic activity in vitro and in vivo. Malignant tumours 2014;3(10):42–7. (In Russ.)].
50. Насхлеташвили Д.Р. Современные возможности лекарственной терапии больных раком почки с метастатическим поражением головного мозга. Злокачественные опухоли 2012;2(2):61–7. [Naskhletashvili D.R. Current therapeutic approaches in renal cell cancer patients with brain metastases. Malignant tumours 2012;2(2):61–7. (In Russ.)].
51. Tsimafeyev I., Demidov L., Kharkevich G. et al. Phase II, multicenter, uncontrolled trial of single-agent capecitabine in patients with non-clear cell metastatic renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2012;35:251–4.
52. Oudard S., Banu E., Vieillefond A. et al. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales) study. J Urol 2007;177:1698–702.
53. Bylow K., Atkins M., Posadas E. et al. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in papillary renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2009;7:39–42.
54. Richey S.L., Tamboli P., Ng C.S. et al. Phase II trial of pemetrexed plus gemcitabine in patients with locally advanced and metastatic nonclear cell renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2013;36(5):450–4.
55. Федянин М.Ю. Персонализированная терапия в онкологии: настоящее и будущее. Злокачественные опухоли 2012;8(3):24–30. [Fedyanin M.U. Personalized medicine in oncology: current and future. Malignant tumours 2012;8(3):24–30. (In Russ.)].
56. Golovine K., Makhov P., Naito S. et al. Piperlongumine and its analogs down-regulate expression of c-Met in renal cell carcinoma. Cancer Biol Ther 2015;16(5):743–9.
57. Tsimafeyev I., Wynn N., Gordiyev M., Khasanova A. FGFR2 expression and mutation are rare in papillary renal cell carcinoma [abstr]. In: Proceedings of the 104th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2013 Apr 6–10; Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2013;73(8 Suppl): abstr 4069. doi:10.1158/1538-7445.AM2013-4069.
58. Atkins M.B., Gravis G., Drosik K. et al. Trebananib (AMG 386) in combination with sunitinib in patients with metastatic renal cell cancer: an open-label, multicenter, phase II study. J Clin Oncol 2015 [epub ahead of print]. doi: 10.1200/JCO.2014.60.6012.

Факторы прогноза эффективности терапии ингибиторами mTOR и VEGFR у больных метастатическим почечно-клеточным раком

Е.А. Ворошилова, Н.В. Апанович, Д.А. Носов, А.В. Карпукхин, И.Н. Соколова, М.Ю. Федянин
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Екатерина Александровна Ворошилова Voroshilova_ea@mail.ru

Введение. В результате изучения молекулярно-генетических нарушений у больных спорадическими и наследственными формами почечно-клеточного рака (ПКР) были выделены потенциальные мишени для противоопухолевого воздействия — фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), рецепторы к ростовым факторам (VEGFR, PDGFR, EGFR, FGFR), сигнальный белок mTOR. С появлением в клинической практике новых лекарственных препаратов возникла проблема их рационального использования с целью повышения эффективности терапии. Выделение независимых клинико-лабораторных факторов прогноза в сочетании с молекулярными маркерами, способными предсказать эффективность таргетных лекарственных подходов, являются основным инструментом для решения данной проблемы.

Цель исследования — оптимизация таргетной терапии больных ПКР за счет использования молекулярно-генетических факторов прогнозирования эффективности лекарственного лечения.

Материалы и методы. Больным метастатическим ПКР ($n = 43$) выполнен анализ уровня экспрессии мРНК 13 потенциальных генов-мишеней в ткани первичной опухоли и в ткани метастаза и оценено влияние уровня экспрессии мРНК данных генов на эффективность терапии ингибитором mTOR и ингибиторами VEGFR.

Заключение. Гиперэкспрессия мРНК VEGFR1 в ткани метастаза и гиперэкспрессия мРНК mTOR и/или PI3K могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров, прогнозирующих эффективность терапии ингибиторами VEGFR и ингибиторами mTOR соответственно. Гиперэкспрессия мРНК RAF1 и гиперэкспрессия мРНК генов mTOR-зависимого сигнального пути — взаимоисключающие молекулярные нарушения у больных метастатическим ПКР. Гиперэкспрессия мРНК RAF1 в ткани метастаза и соответственно активация альтернативного сигнального пути (RAS-RAF-MAPK) в опухолевой клетке являются факторами, которые имеют отрицательное прогностическое значение при проведении таргетной терапии. Вероятно, активация сигнального пути RAS-RAF-MAPK в опухолевых клетках служит альтернативным самостоятельным «драйверным» механизмом развития опухоли у отдельных больных.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, таргетная терапия, фактор роста эндотелия сосудов, тромбоцитарный фактор роста, рецепторы к ростовым факторам, сигнальный белок mTOR, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, тивозаниб, бевацизумаб, эверолимус

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-34-41

Prognostic factors of the therapeutic efficacy of mTOR and VEGFR inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma

E.A. Voroshilova, N.V. Apanovich, D.A. Nosov, A.V. Karpukhin, I.N. Sokolova, M. Yu. Fedyanin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Background. Thorough study of the molecular genetic alterations in patients with hereditary and sporadic renal cell carcinoma (RCC) enabled to reveal potential therapeutic targets - vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF), growth factor receptors (VEGFR, PDGFR, EGFR, FGFR), mTOR signaling protein. Advances in targeted therapy treatment in the current therapeutic practice have brought a problem of its rational use and ultimately effective outcomes. The main solution of solving this problem is to establish independent clinical and laboratory prognostic factors and molecular markers which could predict the efficacy of targeted therapy.

Objective — optimization of targeted therapy in patients with RCC by using both molecular and genetic prognostic factors as predictors of the treatment efficacy.

Materials and methods. We assessed the level of mRNA expression of 13 potential target genes in primary tumor and metastatic site of patients suffering from metastatic RCC ($n = 43$) and evaluated the influence of the selected genes' expression on the therapeutic efficacy of mTOR inhibitors and VEGFR inhibitors.

Conclusion. VEGFR1 mRNA overexpression in metastatic site as well as mTOR and/or PI3K mRNA overexpression could be assessed as potential biomarkers in predicting the treatment efficacy of VEGFR inhibitors and mTOR inhibitors respectively. The higher expression of RAF1 mRNA and mTOR signaling pathway are not typical molecular alterations in patients with mRCC. RAF1 mRNA overexpression in metastatic site as well as activation of the alternative signaling pathway (RAS-RAF-MAPK) in tumor cell are negative prognostic factors of the efficacy of targeted therapy. Activation of the signaling RAS-RAF-MAPK pathway in tumor cells is probably an alternative independent mechanism that “drives” tumor development in certain groups of patients.

Key words: renal cell carcinoma, targeted therapy, vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, growth factor receptors, mTOR signaling protein, sorafenib, sunitinib, pazopanib, tivozanib, bevacizumab, everolimus

Введение

Лечение больных метастатическими формами почечно-клеточного рака (ПКР) остается актуальным вопросом современной клинической онкологии. В течение последних 18 лет отмечается постепенное повышение заболеваемости раком почки в России. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России данная нозология занимает 8-е и 11-е место у мужчин и женщин соответственно, а по темпам прироста онкологической заболеваемости в России выходит на ведущее место [1]. Приблизительно 50 % всех заболевших ПКР на тех или иных этапах развития заболевания нуждаются или будут нуждаться в системном лекарственном лечении [2].

За последние 10 лет существенно изменились представления о биологических механизмах, лежащих в основе развития ПКР. В результате изучения молекулярно-генетических нарушений у больных спорадическими и наследственными формами ПКР были выделены потенциальные мишени для противоопухолевого воздействия — фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), рецепторы к ростовым факторам (VEGFR, PDGFR, EGFR, FGFR), сигнальный белок mTOR (центральный элемент клеточного сигнального пути PI3K-AKT-mTOR-S6/4EBP1, регулирующий процессы клеточного роста, пролиферации, ангиогенеза и внутриклеточного метаболизма). Использование таргетных препаратов, направленных против данных мишеней, позволило увеличить частоту объективных эффектов с 10 до 30 %, а медиану времени до прогрессирования с 6 до 12 мес. Несмотря на улучшение показателей общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим ПКР (мПКР), медиана продолжительности жизни в данной популяции, как правило, не превышает 24 мес [3].

В настоящее время для клинического использования одобрены 7 таргетных препаратов, которые условно можно разделить на 2 основные группы:

- 1) ингибиторы VEGF/VEGFR: бевацизумаб, акситиниб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб;
- 2) ингибиторы mTOR: темсиролимус и эверолимус.

Еще 1 ингибитор VEGFR тивозаниб, обладающий высокой специфичностью и блокирующей способностью по отношению к семейству VEGFR, в исследованиях II и III фазы продемонстрировал эффективность, сопоставимую с другими VEGFR-ингибиторами [4, 5].

Используемые в практике клинко-прогностические модели MSKCC (Motzer) и IDMC (Heng) позволяют лишь стратифицировать больных в прогности-

ческие группы, поскольку основаны на клинических и лабораторных факторах, отражающих в большей степени естественное течение опухолевого процесса, т.е. его агрессивность или индолентность.

В то же время на современном этапе отсутствуют четкие молекулярно-генетические критерии, которые позволили бы достоверно прогнозировать эффективность определенного варианта таргетной терапии при мПКР.

Теоретически исходный уровень экспрессии ростовых факторов, соответствующих рецепторов, а также сигнальных белков и их динамика в процессе лечения могут рассматриваться в качестве потенциальных предикторов эффективности таргетной терапии. Результаты немногочисленных ретроспективных исследований, в которых изучали прогностическую роль биомаркеров (VEGF/VEGFR, различных элементов сигнального пути PI3K-AKT-mTOR-S6/4EBP1) и их корреляцию с эффективностью терапии у больных мПКР, продолжают оставаться противоречивыми [6–12].

Отсутствие четкой связи между результатом таргетной терапии и потенциальными биомаркерами может объясняться различными причинами. Во-первых, у одного и того же больного молекулярные нарушения, выявляемые в ткани первичной опухоли и отдаленных метастазов, могут существенно различаться, что является следствием клональной эволюции опухолевых клеток в процессе развития заболевания. Соответственно их идентификация в ретроспективном опухолевом материале не всегда имеет предиктивное значение на момент начала таргетной терапии. Во-вторых, спектр молекулярных нарушений настолько широк, что может существенно варьировать даже в пределах одного и того же опухолевого образования, обуславливая внутриопухолевую гетерогенность [13]. Таким образом, межопухолевая и внутриопухолевая гетерогенность не позволяет идентифицировать доминирующие патогенетически значимые молекулярные нарушения и выявить их корреляцию с эффективностью таргетных подходов в 1 образце опухолевой ткани или в опухолевом материале, полученном на одном из этапов развития опухолевого процесса [14]. Еще одна причина, ограничивающая внедрение молекулярных биомаркеров в клиническую практику, — отсутствие единых и надежных методик оценки молекулярно-генетических нарушений в опухолевой ткани больных ПКР.

Цель исследования — оптимизация таргетной терапии больных ПКР за счет использования молекуляр-

но-генетических факторов прогнозирования эффективности лекарственного лечения.

Материалы и методы

Из 163 больных, получавших различные виды таргетной терапии в отделении клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина за период с 2009 по 2015 г., нами была отдельно выделена группа из 43 пациентов с образцами опухолевой ткани, доступной для проведения молекулярного исследования.

Оценка уровня экспрессии мРНК потенциальных генов-мишеней

В группе из 43 пациентов мы изучили уровень экспрессии мРНК потенциальных генов-мишеней (*VEGFR1* и *VEGFR 2*, *VEGFA*, *PDGFR α* , *PDGFR β* , *PI3K*, *AKT*, *mTOR*, *S6RP*, *PTEN*, *STAT3*, *EGFR*, *RAFI*) в опухолевой ткани (первичная опухоль + метастатическая ткань), а также оценили значение уровня экспрессии данных генов в прогнозировании эффективности ингибиторов VEGF/VEGFR и ингибиторов mTOR в качестве таргетной терапии 1-й и 2-й линии соответственно.

Уровень экспрессии мРНК генов оценивался методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Гистологическое исследование и анализ серийных срезов с парафиновых блоков, содержащих опухолевую и прилежащую нормальную ткань, выполняли в отделе патологической анатомии опухолей человека РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Молекулярно-генетическую диагностику проводили в лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний Медико-генетического научного центра (Москва). Тотальную РНК из парафиновых блоков выделяли с помощью набора RNeasy FFPE Kit (США), предназначенного для материала, зафиксированного парафином или формалином.

Для проведения реакции использовали наборы TaqMan Gene Expression Master Mix (2-кратная универсальная реакционная смесь для исследования уровня экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени) и TaqMan Gene Expression Assay (реакционная смесь праймеров и флуоресцентно-меченого олигонуклеотида) для каждого определяемого гена.

При определении относительного количества мРНК исследуемого гена измеряли отношение уровня его экспрессии в опухолевом материале к уровню экспрессии в контроле (нормальная ткань почки). Исходя из полученных данных, опухолевые образцы были распределены в 3 группы: 1) опухоли с низкой экспрессией (гипоэкспрессия) — отношение числа копий ДНК в опухолевой ткани к числу копий в контроле $< 0,5$; 2) опухоли с неизменной экспрессией (нормоэкспрессия) — $0,5-1,5$; 3) опухоли с высокой экспрессией

(гиперэкспрессия) — отношение числа копий ДНК в опухолевой ткани к числу копий в контроле $> 1,5$.

Статистический анализ

Критериями оценки эффективности лечения являлись: сокращение размеров измеряемых опухолевых очагов, частота объективных эффектов (RECIST 1.1), ОВ и время до прогрессирования (ВДП). ОВ рассчитывали со дня начала таргетной терапии до даты последнего наблюдения/смерти. Показатели для выбывших из-под наблюдения пациентов оценивали по дате их последнего визита к врачу. ВДП определяли от даты начала таргетной терапии до даты прогрессирования. Выживаемость анализировали методом Каплана—Майера, непараметрические данные в зависимости от количества наблюдений оценивали с использованием теста χ^2 или точного критерия Фишера. При неправильном распределении для нормализации проводили логарифмирование параметров. Применялся 95 % доверительный интервал (ДИ) и двусторонний показатель p .

Характеристика больных

Средний возраст больных составил 55 (46–65) лет. В зависимости от сроков появления отдаленных метастазов все больные были распределены в группу синхронного метастазирования (< 1 года от диагностирования заболевания до появления метастазов), в которую вошли 32 (74,4 %) пациента, и метастазирования (> 1 года), которую составили 11 (25,6 %) больных. Большинство пациентов относились к промежуточному прогнозу по шкалам MSKCC и IDMC (72 и 53,5 % соответственно) (табл. 1).

Всем пациентам ($n = 43$) до начала противоопухолевого лечения была выполнена паллиативная или радикальная нефрэктомия. Из общего числа 28 (65 %) больных на различных этапах также было выполнено хирургическое удаление метастазов с диагностической или лечебной целью. В структуре морфологических подтипов преобладал светлоклеточный вариант — 41 больной (95 %).

В качестве 1-й линии таргетной терапии все 43 пациента получали противоопухолевое лечение одним из ингибиторов VEGFR — сунитинибом, сорафенибом, пазопанибом или тивозанибом. Всем выполнен анализ молекулярных нарушений в ткани первичной опухоли, при этом 28 (65,1 %) пациентам также проведен анализ данных нарушений в ткани удаленного метастаза.

После прогрессирования заболевания 13 больных в последующем получили терапию ингибитором mTOR (эверолимусом) в качестве 2-й линии. Данная подгруппа пациентов также была выделена для анализа, всем им проведено исследование молекулярных нарушений в первичной опухоли, из них у 6 данное

Таблица 1. Характеристика пациентов с мПКР, которым проведен молекулярный анализ опухолевого материала

Показатель	Значение
Всего пациентов, <i>n</i> (%)	43 (100)
мужчины	30 (69,8)
женщины	13 (30,2)
Медиана возраста (разброс значений), лет	55 (46–65)
Метастазирование*, <i>n</i> (%):	
синхронное	32 (74,4)
метахронное	11 (25,6)
Прогноз по классификации MSKCC, <i>n</i> (%):	
благоприятный	8 (18,6)
промежуточный	31 (72,1)
неблагоприятный	4 (9,3)
Прогноз по классификации IDMC, <i>n</i> (%):	
благоприятный	8 (18,6)
промежуточный	23 (53,5)
неблагоприятный	9 (20,9)
неизвестен	3 (7)
Хирургическое удаление первичной опухоли, <i>n</i> (%):	43 (100)
Хирургическое удаление метастаза, <i>n</i> (%):	28 (65,1)
Медиана времени от выполнения нефрэктомии до удаления метастаза, мес	15,1 (0–75)
Морфологический вариант, <i>n</i> (%):	
светлоклеточный	41 (95,3)
светлоклеточный + папиллярный	2 (4,7)
Локализация удаленных метастазов, <i>n</i> (%):	
легкие	9 (32,1)
лимфатические узлы	5 (17,9)
кости	5 (17,9)
головной мозг	5 (17,9)
надпочечник	4 (14,2)
Проведение таргетной терапии, <i>n</i> (%):	
анти-VEFG/VEGFR-терапия в 1-й линии;	43 (100)
ингибитор mTOR во 2-й линии	13 (30,2)

* Синхронное метастазирование: < 1 года от диагностирования заболевания до появления метастазов; метахронное метастазирование: > 1 года от диагностирования до появления метастазов.

исследование также было выполнено и в ткани метастаза (табл. 2).

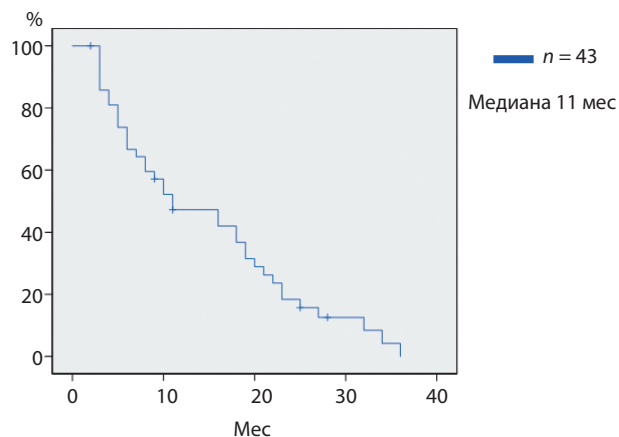
Результаты

Эффективность терапии

Среди 43 (100 %) больных полный эффект не зарегистрирован, частичная регрессия наблюдалась у 21 (48,8 %) больного. У 22 (51,2 %) больных достигнута стабилизация заболевания, сохранявшаяся по крайней мере на протяжении 8 нед лечения, из них длительная стабилизация (более 6 мес) зарегистрирована у 39,5 % пациентов.

Объективный эффект (частичная регрессия) в группе больных, получавших терапию ингибитором mTOR (*n* = 13), не зарегистрирован. Стабилизация опухолевого процесса зафиксирована у 11 (85 %) пациентов, прогрессирование – у 2 (15 %).

Медиана ВДП для всей группы больных (*n* = 43) на фоне терапии ингибиторами VEGFR в 1-й линии составила 11 мес (рис. 1), в группе больных, получивших терапию ингибитором mTOR (эверолимус) после ингибиторов VEGFR (*n* = 13) – 6 мес. Медиана ОВ для всей группы больных, получивших терапию ингибиторами VEGFR, не достигнута при медиане времени наблюдения 21 мес (рис. 2).

**Рис. 1.** Кривая ВДП для 43 пациентов, получавших ингибиторы VEGFR в качестве 1-й линии таргетной терапии**Таблица 2.** Распределение больных в зависимости от проведенного молекулярного анализа и таргетной терапии

Таргетная терапия	Число больных (%)	
	исследование первичной опухоли	исследование первичной опухоли и ткани метастаза
Тирозинкиназный ингибитор:	43 (100)	28 (65,1)
пазопаниб	16 (37,2)	11 (39,3)
сунитиниб	13 (30,2)	10 (35,7)
сорафениб	8 (18,6)	4 (14,3)
тивозаниб	6 (14)	3 (10,7)
Ингибитор mTOR (эверолимус)	13 (100)	6 (46,2)

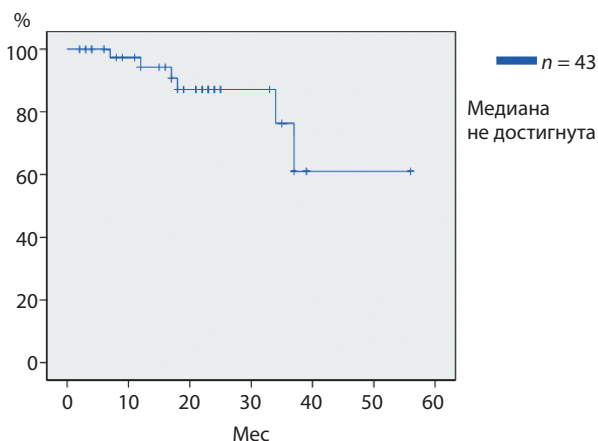


Рис. 2. Кривая ОВ для 43 пациентов, получавших ингибиторы VEGFR в качестве 1-й линии таргетной терапии

Взаимосвязь молекулярных нарушений с эффективностью лечения и показателями выживаемости больных, получавших антиангиогенную терапию

При анализе взаимосвязи молекулярных нарушений в ткани первичной опухоли ($n = 43$) и ткани отдаленных метастазов ($n = 28$) с непосредственной эффективностью анти-VEGFR-терапии была отмечена четкая прямая корреляция ($p = 0,05$) между гиперэкспрессией мРНК *VEGFR1* в ткани метастаза и сокращением размеров измеряемых опухолевых очагов на фоне терапии ингибиторами VEGFR (рис. 3). Гиперэкспрессия, нормоэкспрессия и гипоэкспрессия мРНК *VEGFR1* в ткани отдаленных метастазов наблюдалась у 12 (43 %), 11 (39 %) и 5 (18 %) из 28 больных соответственно. У всех больных с гиперэкспрессией мРНК *VEGFR1* наблюдался объективный эффект. В то же время уровень экспрессии мРНК *VEGFR1* в ткани первичной опухоли не коррелировал с непо-

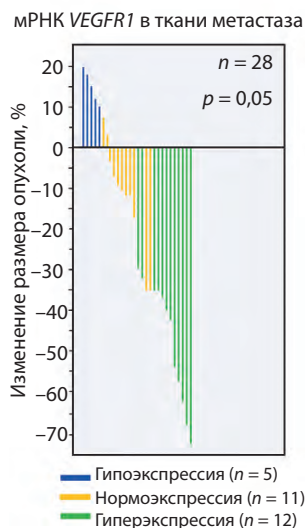


Рис. 3. Взаимосвязь изменения размеров метастазов и уровня экспрессии мРНК *VEGFR1* в ткани метастаза

Таблица 3. Корреляция между ВДП и молекулярными изменениями в ткани первичной опухоли и ткани отдаленных метастазов у больных, получавших ингибиторы VEGFR (данные однофакторного анализа)

Экспрессия мРНК	Число больных	p	ОР (95 % ДИ)
мРНК <i>VEGFR2</i> в ткани первичной опухоли	43	0,05	1,72 (0,96–3,09)
мРНК <i>RAF1</i> в ткани метастаза	28	0,069	2,12 (0,94–4,8)

Примечание. ОР – отношение рисков.

средственной эффективностью терапии ингибиторами VEGFR.

Мы не выявили достоверной взаимосвязи между уровнем экспрессии мРНК других генов и изменением размеров опухолевых очагов в процессе лечения, за исключением гиперэкспрессии мРНК *PDGFRβ* в ткани первичной опухоли, которая ассоциировалась ($p = 0,081$) с непосредственной эффективностью анти-VEGFR-терапии.

При анализе корреляции между ВДП и молекулярными изменениями в опухолевой ткани только гиперэкспрессия мРНК *VEGFR2* в первичной опухоли и гиперэкспрессия мРНК *RAF1* в ткани метастаза ассоциировались с повышением риска прогрессирования при проведении терапии ингибиторами VEGFR (табл. 3). При этом гиперэкспрессия мРНК *VEGFR2* первичной опухоли наблюдалась у 17 (39,5 %) и мРНК *RAF1* в ткани метастаза у 8 (28 %) пациентов. Уровень экспрессии мРНК других генов в опухолевой ткани не коррелировал с ВДП. К сожалению, ограниченное число больных с определенными молекулярными изменениями в каждой подгруппе не позволило определить медиану беспрогрессивной выживаемости с помощью метода Каплана–Майера.

Взаимосвязь молекулярных нарушений с эффективностью лечения и показателями выживаемости больных, получавших терапию ингибитором mTOR (эверолимус)

В нашей работе мы также проанализировали взаимосвязь молекулярных нарушений с эффективностью лечения и показателями выживаемости у 13 больных, получавших терапию эверолимусом в качестве 2-й линии таргетной терапии (после прогрессирования на фоне терапии ингибиторами VEGFR). В данной подгруппе 6 пациентам ранее на различных этапах лечения была выполнена метастазэктомия.

Увеличение уровня экспрессии мРНК *mTOR* в ткани первичной опухоли коррелировало с уменьшением размера метастазов на фоне терапии эверолимусом ($p = 0,008$). Гиперэкспрессия мРНК *mTOR*

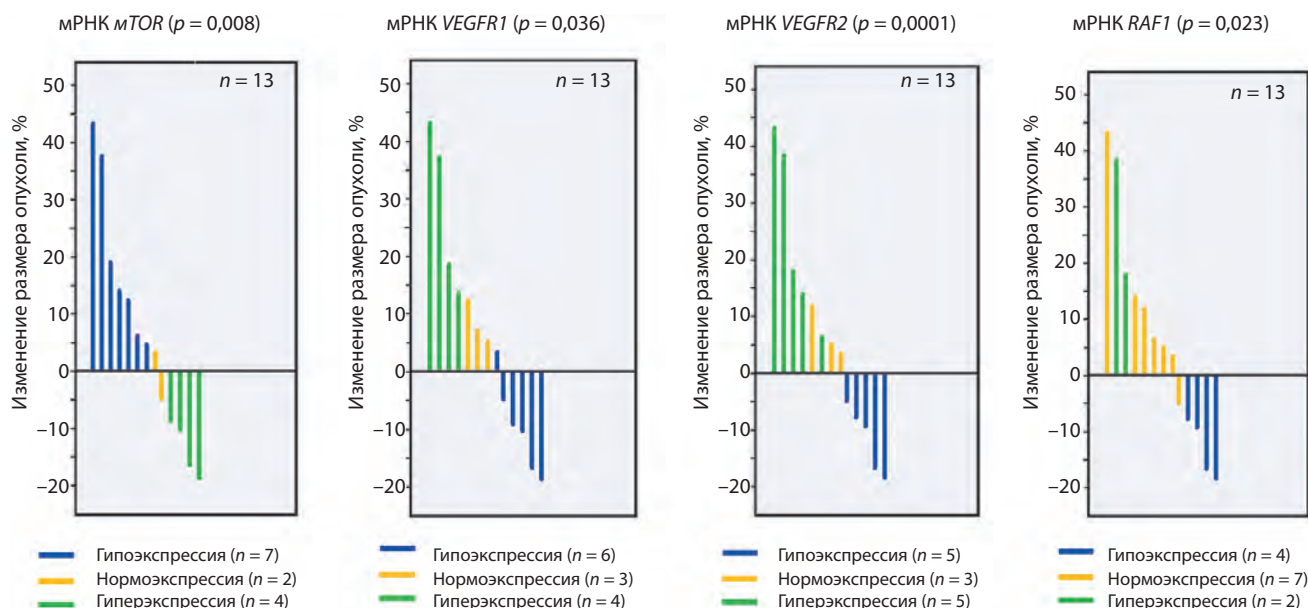


Рис. 4. Взаимосвязь уровня экспрессии мРНК исследуемых генов и изменения размеров метастазов на фоне терапии эверолимусом

наблюдалась у 4 (31 %) из 13 больных, и во всех случаях отмечалось сокращение ($> 10\%$) размеров измеряемых опухолевых очагов. При наличии гиперэкспрессии мРНК *VEGFR1*, *VEGFR2*, *RAF1* в ткани первичной опухоли достоверно чаще регистрировалось увеличение размеров метастазов на фоне терапии эверолимусом, что свидетельствовало о его неэффективности (рис. 4). Недостаточное число наблюдений не позволило нам провести многофакторный анализ для понимания того, какой из этих факторов, обладает независимым предиктивным значением при назначении ингибиторов VEGFR. При этом наличие гиперэкспрессии мРНК *mTOR* исключало гиперэкспрессию мРНК *RAF1* в ткани первичной опухоли, т.е. данные молекулярные изменения были взаимоисключающими.

При анализе молекулярных нарушений в ткани первичной опухоли больных, получавших терапию эверолимусом, отмечалось достоверное снижение риска прогрессирования и увеличение ВДП при наличии гиперэкспрессии мРНК *PI3K* (ОР 0,4; 95 % ДИ 0,16–0,98; $p = 0,045$). Проведенный нами дополнительный анализ продемонстрировал прямую корреляцию между экспрессией мРНК *mTOR* и *PI3K* в первичной опухоли (данные не представлены).

В результате однофакторного анализа среди всех оцененных молекулярных маркеров нами не выявлен показатель, который оказывал бы значимое влияние на ОВ как в группе больных, получавших антиангиогенную терапию, так и в группе больных, получавших терапию ингибитором mTOR. Данный факт можно объяснить как ограниченным числом больных, так и тем, что 58 % пациентов ($n = 25$) получили 2 и более

линий таргетной терапии, а 27 % больных ($n = 12$) – более 3 линий, что могло повлиять на общую продолжительность жизни больных.

Обсуждение

С появлением в клинической практике новых лекарственных препаратов возникла проблема их рационального использования с целью повышения эффективности терапии. Выделение независимых клиничко-лабораторных факторов прогноза в сочетании с молекулярными маркерами, способными предсказать эффективность таргетных лекарственных подходов, является основным инструментом для решения данной проблемы.

В серии наших наблюдений повышенный уровень экспрессии мРНК *VEGFR1* в ткани метастаза служил фактором, определяющим вероятность максимального сокращения размеров метастазов на фоне анти-VEGFR-терапии. У всех 12 (100 %) пациентов с гиперэкспрессией мРНК *VEGFR1* в ткани метастаза отмечалось уменьшение метастатических очагов $> 10\%$ от исходных размеров при проведении антиангиогенной терапии. Отсутствие подобной корреляции при определении уровня экспрессии мРНК *VEGFR1* в ткани первичной опухоли может объясняться тем, что экспрессия данного биомаркера в опухоли способна изменяться в процессе развития заболевания, тем более, что у 25 % больных отдаленные метастазы были выявлены метакронно, т.е. через 1 год и более после радикальной нефрэктомии.

Гиперэкспрессия мРНК *VEGFR2* в первичной опухоли и гиперэкспрессия мРНК *RAF1* в ткани метастаза ассоциировались с повышением риска про-

грессирования и снижением беспрогрессивной выживаемости при проведении терапии ингибиторами VEGFR. Нам сложно объяснить наличие обратной корреляции между уровнем экспрессии мРНК *VEGFR2* только в ткани первичной опухоли и беспрогрессивной выживаемостью при отсутствии подобной корреляции в ткани метастаза. Возможно, ограниченное число больных, которым выполнялась метастазэктомия, не позволило выявить эту взаимосвязь. Также нельзя исключить, что гиперэкспрессия данного маркера в первичной опухоли в большей степени является прогностическим параметром, характеризующим агрессивность опухоли и, соответственно, неблагоприятное течение процесса на этапе метастазирования. Но для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение дополнительного исследования с участием группы больных, не получающих противоопухолевого лечения.

Гиперэкспрессия мРНК *RAF1* в ткани метастаза и, соответственно, активация альтернативного сигнального пути (RAS-RAF-MAPK) в опухолевой клетке, по всей видимости, также является фактором, который имеет негативное прогностическое значение при проведении терапии ингибиторами VEGFR. Относительный риск прогрессирования процесса при наличии данного нарушения увеличивался практически в 2 раза (ОР 2,12). Возможно, что в этих случаях назначение соответствующего тирозинкиназного ингибитора — сорафениба, воздействующего в том числе на гиперэкспрессированные серин-треониновые RAF-киназы, было бы более эффективным. Но ни один из 8 пациентов с гиперэкспрессией мРНК *RAF1* не получал терапию данным тирозинкиназным ингибитором.

В то же время при наличии гиперэкспрессии мРНК *mTOR* в ткани первичной опухоли у 100 % больных наблюдался клинический эффект в виде уменьшения размеров метастатических очагов на фоне терапии эверолимусом. И, наоборот, у всех пациентов с гиперэкспрессией мРНК *VEGFR1*, *VEGFR2*, *RAF1* в ткани первичной опухоли достоверно чаще регистрировалось увеличение размеров метастазов на фоне терапии эверолимусом. В этой же группе из 13 больных гиперэкспрессия мРНК *PI3K* — другого элемента того же сигнального пути PI3K-mTOR-AKT, — коррелировала с увеличением беспрогрессивной вы-

живаемости. Причем в данной подгруппе наличие гиперэкспрессии мРНК *RAF1* в ткани первичной опухоли практически исключало повышение экспрессии мРНК других генов альтернативного сигнального пути PI3K-mTOR-AKT. Дополнительный анализ продемонстрировал, что частота гиперэкспрессии мРНК *RAF1* в ткани первичной опухоли составила 25 % (11/43) случаев, в ткани метастаза — 28 % (8/28). Можно сделать вывод о том, что активация сигнального пути RAF-MAPK в опухолевых клетках является альтернативным самостоятельным «драйверным» механизмом развития опухоли у отдельных больных. Ни у одного больного с данным молекулярным нарушением мы не наблюдали объективного эффекта или сокращения размеров метастазов на фоне терапии ингибиторами VEGFR или ингибиторами mTOR.

Одно из преимуществ нашей работы заключается в использовании метода ПЦР в реальном времени, который позволяет не только качественно, но и количественно определить специфическую последовательность мРНК в образце ткани. В то же время одним из недостатков метода является оценка уровня экспрессии только мРНК — матрицы для синтеза белка, без учета уровня самого белка и/или его активной (фосфорилированной) формы. Количественное определение мРНК генов не всегда отражает уровень экспрессии самого белка и степень его активации. К сожалению, мы не располагаем данными исследований, в которых бы сопоставлялся уровень экспрессии мРНК с уровнем экспрессии соответствующего белка в ткани ПКР. В то же время опубликованные результаты изучения степени выраженности экспрессии одних и тех же сигнальных белков разными методами оказались противоречивыми — не было выявлено ни одного белка, гиперэкспрессия которого была бы зафиксирована одновременно всеми методами [15].

Заключение

Таким образом, гиперэкспрессия мРНК *VEGFR1* в ткани метастаза и мРНК *mTOR* и/или *PI3K* может рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров, прогнозирующих эффективность терапии ингибиторами VEGFR и ингибиторами mTOR соответственно. Для валидации данных биомаркеров необходимо проведение более крупного проспективного клинического исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ. 2014.

[Statistical data on malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. Ed. by M.I. Davydov, E.M. Axel. Moscow: of N.N. Blokhin RCRC. (In Russ.)].

2. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак почки. Русский медицинский журнал 2007;14:1094–9. [Matveyev V.B., Volkova M.I. Renal cell carcinoma. Russkiy meditsinskiy

- zhurnal = Russian Journal of Medicine 2007;14:1094–9. (In Russ.)].
3. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:454–63.
4. Motzer R.J., Nosov D., Eisen T. et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31(30):3791–9.
5. Nosov D., Esteves B., Lipatov O.N. et al. Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30:1678–85.
6. Pantuck A., Seligson D., Klatte T. et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. *Cancer* 2007;11:2257–67.
7. Rini B.I., Michaelson M.D., Rosenberg J.E. et al. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab refractory metastasis renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3743–8.
8. Haddad A.Q., Kapur P., Singla N. et al. Validation of mammalian target of rapamycin biomarker panel in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2015;121(1):43–50.
9. Li S., Kong Y., Si L. et al. Phosphorylation of mTOR and S6RP predicts the efficacy of everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14:376. doi: 10.1186/1471-2407-14-376.
10. You D., Song S.H., Cho Y.M. et al. Predictive role of tissue-based molecular markers in patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* 2015;33:111–8.
11. Motzer R.J., Hutson T.E., Hudes G.R. et al. Investigation of novel circulating proteins, germ line single-nucleotide polymorphisms, and molecular tumor markers as potential efficacy biomarkers of first-line sunitinib therapy for advanced renal cell carcinoma. *Canc Chemother Pharmacol* 2014;74:739–50.
12. Dornbusch J., Zacharis A., Meinhardt M. et al. Analyses of potential predictive markers and survival data for a response to sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *PLoS One* 2013;8:1–16.
13. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;10:883–92.
14. Nassar A., Radhakrishnan A., Cabrero I.A. et al. Intratumoral heterogeneity of immunohistochemical marker expression in breast carcinoma: a tissue microarray-based study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18:433–41.
15. Fiorini C., Massari F., Pedron S. et al. Methods to identify molecular expression of mTOR pathway: a rational approach to stratify patients affected by clear cell renal cell carcinoma for more likely response to mTOR inhibitors. *Am J Cancer Res* 2014;4:907–15.

Роль собственной мышечной пластинки слизистой оболочки в прогнозе рецидивирования и прогрессирования при поверхностном раке мочевого пузыря

М.Ю. Ульянин^{1, 2}, Г.Т. Басиашвили¹, Р.Ш. Хасанов^{1, 2},
И.Г. Гатауллин¹, М.В. Бурмистров^{1, 2}, Г.Р. Хайруллина³

¹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ»; Россия, 420029, Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

² Поволжский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 420029, Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

³ ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»; 420012, Казань, ул. Бутлерова 49

Контакты: Михаил Юрьевич Ульянин Mikhail_ulyanin@mail.ru

Введение. В связи с принятой в настоящее время оперативной техникой трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря (МП) гистологический материал, получаемый во время операции, представляет собой множественные кусочки ткани экзофитной части опухоли, основания и стенки МП, ориентироваться в которых специалисту-гистологу возможно только при тщательной маркировке, а правильный патологоанатомический диагноз возможен только при наличии в препарате всех слоев стенки МП. Выполнение ТУР МП единым блоком позволило визуализировать в препарате дополнительный морфологический признак — собственную мышечную пластинку слизистой оболочки (СМПС).

Цель исследования — оценка эффективности трансуретрального хирургического лечения больных поверхностным раком мочевого пузыря (РМП) путем сравнения непосредственных и отдаленных результатов стандартной ТУР и ТУР стенки МП с опухолью единым блоком и оценка роли опухолевой инвазии СМПС в прогнозе рецидивирования и прогрессирования при поверхностном РМП.

Материалы и методы. Были оценены результаты обследования и лечения 270 пациентов с впервые установленным диагнозом РМП, проходившие лечение в период с 2003 по 2012 г. Все пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (n = 94), которым проведена ТУР стенки МП с опухолью единым блоком, и группа сравнения (n = 176), которым проведена стандартная ТУР. Была оценена роль опухолевой инвазии СМПС в прогнозе рецидивирования и прогрессирования при поверхностном РМП.

Результаты и выводы. Методика операции влияет на частоту рецидивов, снижая с 47,7 % при стандартной ТУР до 34 % при ТУР единым блоком ($p < 0,05$), и незначительно на сроки до появления рецидивов ($p > 0,05$). Применение ТУР единым блоком снижает частоту прогрессирования в 4 раза ($p < 0,001$) и увеличивает сроки до прогрессирования почти в 2 раза ($p < 0,05$), позволяет свести рецидивы в зоне резекции до минимальных значений и увеличить время до возникновения рецидива. Наличие поражения СМПС (врастание или прорастание, категории T1b и T1c) более чем в 2 раза увеличивает частоту рецидивов, а выход опухоли за пределы слоя СМПС в 2,5 раза сокращает время рецидива, увеличивается частота прогрессирования с 2 до 22,7 и 18,5 % и уменьшается среднее время до прогрессирования с 41,5 до 26,0 и 17,1 мес по мере увеличения глубины прорастания опухоли с категориями T1a, T1b и T1c соответственно.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, поверхностный рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция мочевого пузыря, трансуретральная резекция мочевого пузыря единым блоком, рецидив рака мочевого пузыря, осложнения после трансуретральной резекции, собственная мышечная пластинка слизистой оболочки, стадии T1a, T1b, T1c

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-42-50

Significance of muscularis mucosae on the risk of recurrence and progression in patients with superficial bladder cancer

M. Yu. Ulyanin^{1, 2}, G. T. Basiashvili¹, R. Sh. Khasanov^{1, 2}, I. G. Gataullin¹, M. V. Burmistrov^{1, 2}, G. R. Khayrullina³

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan;
29 Sibirskiy Tract St., Kazan, 420029, Russia

² Volga Region branch of RCRC named after N. N. Blokhin Russian Ministry of Health; 29 Sibirskiy Tract St., Kazan, 420029, Russia

³ Kazan State Medical University; 49 Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Background. Due to the currently accepted operative technique of the transurethral resection (TUR) of bladder, during the surgery we obtain a histological material that is multiple pieces of the tissue of exophytic area of tumor, the bladder base and the bladder wall, in which a specialist histologist can be guided only with careful labeling, and the correct pathologic diagnosis is possible only in case of the presence of all layers of the bladder wall in the preparation. The performance of TUR of bladder en bloc has allowed visualizing an additional morphological feature in the preparation — its own muscularis mucosa.

Objective. The evaluation of effectiveness of the transurethral surgical treatment of the patients with superficial bladder cancer by comparing the immediate and long-term results of the standard TUR and the TUR of bladder wall tumor en bloc. The assessment of the role of the tumor invasion of proper muscularis mucosa in the prediction of recurrence and progression of superficial bladder cancer.

Materials and methods. We analyzed the results of the examination and treatment of 270 patients with newly diagnosed «bladder cancer» who were treated between 2003 and 2012. All patients were divided into 2 groups: the main group ($n = 94$) who underwent the transurethral resection of the wall bladder tumor en bloc, and the compared group ($n = 176$) who underwent the standard transurethral resection. As a result we have evaluated the role of the tumor invasion of proper muscularis mucosa in the prediction of recurrence and progression of superficial bladder cancer.

Results and conclusions. The technique of the operation affects the recurrence rate by reducing it from 47.7 % in cases of the standard TUR to 34 % in cases of the TUR en bloc ($p < 0.05$), and also affects imperceptibly the terms before the recurrence ($p > 0.05$). The application of the TUR en bloc reduces the frequency of progression by 4 times ($p < 0.001$) and increases the terms before the progression by almost 2 times ($p < 0.05$). It allows to reduce the recurrences in the area of the resection to a minimum and to increase the periods before the occurrence of relapse. The presence of the damage of proper muscularis mucosa (the in-growth or invasion, the categories T1b and T1c) increases the frequency of relapses for more than 2 times, and the way out of the tumor outside the layer of proper muscularis mucosa reduces the term of relapse by 2.5 times, the progression rate increases from 2 % to 22.7 % and 18.5 %, and the average time before progression reduces from 41.5 to 26.0 and 17.1 with increase of the depth of tumor invasion with categories T1a, T1b and T1c respectively.

Key words: bladder cancer, superficial bladder cancer, transurethral resection of bladder, transurethral resection of bladder en bloc, recurrence of bladder cancer, complications after transurethral resection, proper muscularis mucosa, T1a, T1b, T1c

Введение

Заболеваемость раком мочевого пузыря (РМП) постоянно растет. Комплексный анализ ее динамики за 2002–2012 гг. у мужчин и женщин в России показал увеличение заболеваемости с 8,49 до 9,93 на 100 тыс. населения, общий прирост составил 16 % [1].

По данным многих зарубежных клинических исследований, наиболее распространенную клиническую форму заболевания (около 70 %) составляет группа так называемого поверхностного РМП. Также отмечено ее увеличение в Западной Европе до 80 % за последние 5 лет [2, 3].

По мнению Z. Ну и соавт., почти у каждого 4-го пациента рецидив разовьется в течение 1-го года [4]. При этом необходимо учитывать, что, по данным литературы, показатель прогрессии при TaG₁ составляет < 5 %, а для T1G₃—45 %. В связи с этим было предложено деление поверхностных переходно-клеточных карцином на группы по риску рецидивирования и прогрессирования [5, 6].

Распространенность поверхностного РМП, гетерогенность больных с данным заболеванием по частоте рецидивирования и прогрессирования делает необходимыми регулярное пожизненное наблюдение пациентов, постоянное осмысление стадии болезни с учетом морфологических, а также всех дополнительных, в том числе новых, факторов прогноза заболевания, выбор и применение оптимального метода лечения в конкретный момент жизни пациента.

Некоторые исследователи рассматривают инвазию в собственную мышечную пластинку слизистой оболочки (СМПС) важным фактором, влияющим на частоту прогрессии, и предлагают разделять стадию T1 на T1a и T1b, T1c. Опухоли, не поражающие СМПС, относятся к T1a, врастающие в СМПС — к T1b и прорастающие глубже — к T1c [7–9].

Если опухоль врастает или прорастает в собственную пластинку (стадии T1b — T1c), риск прогрессии увеличивается и составляет 50 % по сравнению

с 7 % риском у больных без инвазии в СМПС (T1a) [10].

Отмечено, что опухоли со степенью анаплазии G₁ инвазировали СМПС (T1b) в 6 % случаев, тогда как G₂-опухоли — в 52 %, а G₃ — в 82 % случаев, т.е. у низкодифференцированного поверхностного РМП инвазивный потенциал больше, чем у высокодифференцированного. У больных РМП T1G₃ чаще наблюдается инвазия за пределы мышечной пластинки слизистой (T1b — T1c), нежели при отсутствии ее инвазии (T1a) [11].

Противораковый комитет Французской ассоциации урологов (2013), А. Orsola и соавт. (2005), М. Younes и соавт. (1990), Y. Hasui и соавт. (1994), J. Rigaud и соавт. (2002) изучали прогноз течения заболевания в зависимости от глубины прорастания опухоли в СМПС. Пациенты были разделены в зависимости от стадии: недостигающие, врастающие и прорастающие за пределы СМПС (T1a, T1b, T1c соответственно). У пациентов без инвазии в СМПС прогрессирование наступило в 6–11 % случаев, а при наличии инвазии в СМПС зафиксировано в 34–75 %. По количеству рецидивов группы не различались. По мнению исследователей, опухолевое поражение СМПС является признаком, который может помочь в спорной ситуации о принятии решения при выборе дальнейшей тактики лечения между консервативной терапией и радикальной цистэктомией [12, 13].

Нередко патоморфолог не может дать гистологическое заключение относительно глубины инвазии опухоли в стенку мочевого пузыря (МП). Одним из путей решения проблемы качества гистологического материала после трансуретральной резекции (ТУР) является выполнение операции ТУР единым блоком.

Несмотря на то, что существует явный консенсус о целях ТУР МП, нет согласия в том, как выполнить ее для достижения этой цели [14].

Т. Kawada и соавт. первыми описали случай ТУР МП единым блоком с опухолью диаметром 2,5 см при помощи оригинальной абочной петли [15].

А. Naselli и соавт. представили данные 26 пациентов, которым выполнили удаление опухолей МП размером до 4,5 см единым блоком через уретру. Суть метода заключается в том, что опухоль единым блоком резецируется с помощью специальной петли Коллинса до мышечного слоя стенки МП, исключая сквозную резекцию до паравезикальной клетчатки. На следующем этапе аккуратно осуществляют электрорезекцию мышечного слоя стенки МП в виде кусочков. Затем захватывают удаленную опухоль с помощью 5 мм лапароскопических щипцов, введенных в рабочий канал резектоскопа. Далее удаляют опухоль вместе с тубусом резектоскопа по уретре, визуальную контролируя процесс [16].

Р. Upadhyay и соавт. представили данные лечения 21 пациента, которым была выполнена ТУР единым блоком. Суть метода заключается в том, что пациентам была выполнена ретроградная ТУР стенки МП с опухолью единым блоком монополярной петлей. После полного отсечения опухоли от стенки МП ее размещали основанием в области треугольника Лъето и производили электрорассечение на 2–3 части до размера, который позволил эвакуировать фрагменты из МП по уретре. Данный способ ТУР единым блоком дал возможность из 21 у 20 пациентов получить в препарате все слои стенки МП, доступные для исследования патоморфологу [17].

Г. Muto и соавт. описали технику выполнения ТУР блоком с помощью лазерной техники. Эту процедуру авторы выполнили у 55 пациентов, отметив, что при наблюдении в сроки 8–25 мес не зарегистрировано ни одного рецидива в зоне резекции [5].

С. Saito и соавт. представили данные 35 пациентов, которым была выполнена ТУР единым блоком. По результатам операции констатируется, что во всех случаях в удаленном препарате присутствует детрузор. Во время операции не было ни одного случая неконтролируемых кровотечений или перфорации стенки МП. Из этих данных сделаны выводы, что метод является безопасным и позволяет получать слизистый и мышечный слой МП в препарате [18].

М. Lodde и соавт. описали 37 случаев лечения поверхностного РМП с использованием техники ТУР единым блоком, указав при этом, что у данной опухоли есть ограничения в использовании метода. По их мнению, данную технику можно применять только при расположении опухоли на задней стенке и при размерах < 25 мм, объясняя это риском неконтролируемой перфорации МП и невозможностью эвакуации из МП опухолей большего размера [19].

А.Г. Мартон и соавт. представили сравнительные результаты лечения больных поверхностным РМП, которым было проведено трансуретральное удаление опухолей МП единым блоком с использованием мо-

нополярной и биполярной резекции, гольмиевого лазера и водоструйного гибридного ножа [20].

Несмотря на разнообразие методик, все авторы отмечают значительные ограничения в возможности ТУР всем пациентам. Обобщая данные литературы, подчеркнем, что основным ограничивающим фактором является размер опухоли.

Цель исследования — улучшение результатов диагностики и лечения больных поверхностным РМП методом ТУР МП единым блоком и оценка роли СМПС в прогнозе рецидивирования и прогрессирования у больных поверхностным РМП.

Материалы и методы

В исследование по изучению роли ТУР МП единым блоком и влияния СМПС на течение заболевания были включены 270 пациентов, проходившие лечение с 2003 по 2012 г. в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (Казань) с впервые выявленным поверхностным РМП.

Критериями включения были:

- вид оперативного лечения — ТУР МП;
- гистологический тип опухоли — переходно-клеточный РМП;
- стадия заболевания Та, Т1, Тis.

Пациенты после оперативного лечения получали раннюю внутривузырную химиотерапию и последующую внутривузырную иммунотерапию через 1 мес.

Срок наблюдения составил более 12 мес.

Для анализа все пациенты были разделены на 2 группы. В основной группе ($n = 94$) пациентам была проведена ТУР стенки МП с опухолью единым блоком, в группе сравнения ($n = 176$) — стандартная ТУР.

Общая характеристика групп представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, обе группы сопоставимы по сравниваемым параметрам.

Всем пациентам была выполнена ТУР МП. Для выполнения ТУР стенки МП с опухолью единым блоком после обзорной цистоскопии, визуализации опухоли и планирования границ резекции стенки МП мы применяли собственные конструкции и метод операции, защищенные патентом на изобретение

Таблица 1. Общая характеристика групп

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Абсолютное число больных (%)	94 (34,8)	176 (65,2)
Средний возраст, лет	69,13 ± 11,98	68,25 ± 10,85
Распределение по полу, n (%)		
мужчин (всего 206)	70 (62,5)	136 (66,0)
женщин (всего 64)	24 (37,5)	40 (34,0)
Среднее время наблюдения, мес	31,5 ± 1,5	36,9 ± 1,7

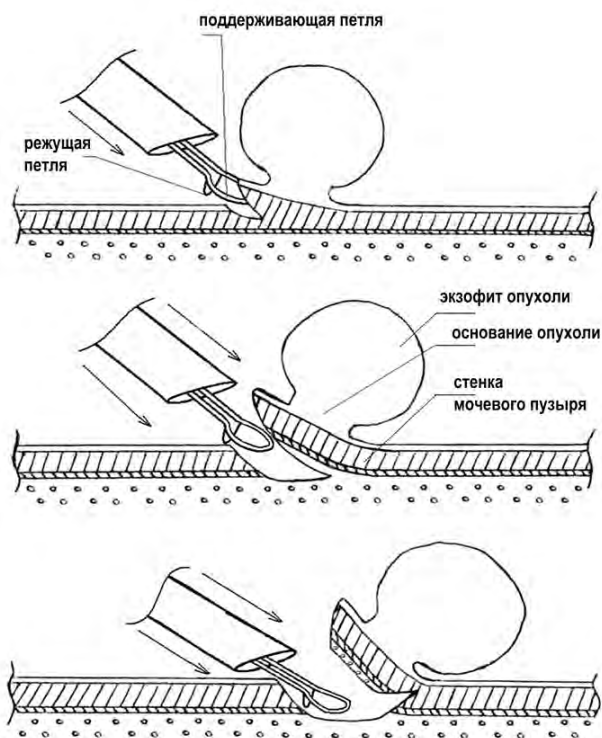


Рис. 1. Схема операции ТУР стенки МП с опухолью единым блоком (опухоль < 3 см)

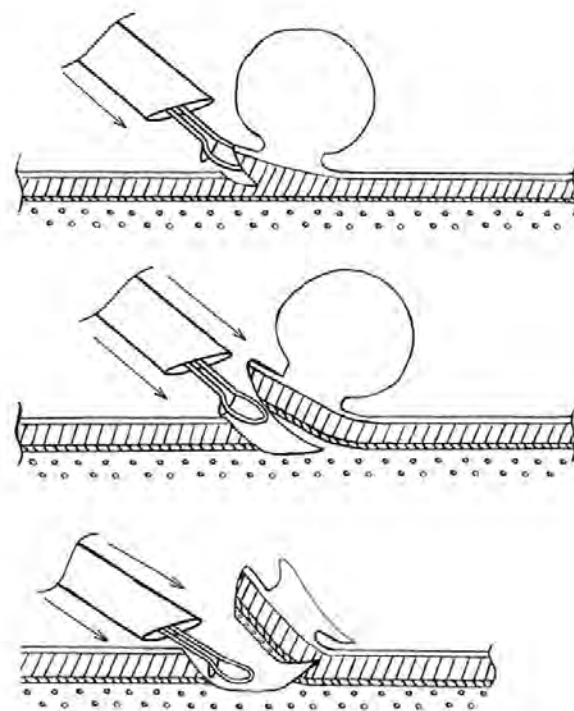


Рис. 3. Схема проведения ТУР стенки МП с опухолью единым блоком при размере новообразования > 3 см

№ 2417775 «Способ трансуретральной резекции (ТУР) опухоли мочевого пузыря и инструмент для его осуществления».

Суть метода заключается в том, что ТУР выполняется единым блоком с опухолью и стенкой МП ретроградными движениями электрода-петли. При этом резецируемая ткань поддерживается рамочным концом ветвей инструмента, обеспечивая визуальное наблюдение за положением электрода-петли. Осуществляли резекцию стенки МП до полного ее окончания и последующую эвакуацию отсеченной ткани из МП через просвет тубуса резектоскопа или по уретре, захватывая щипцами для передачи на гистологическое исследование (рис. 1).

Для проведения стандартной ТУР стенки МП мы применяли стандартную петлю для монополярной ТУР. При выполнении стандартной операции производили поэтапную послойную электрорезекцию антеградными движениями электрода петли экзофитной части и основания опухоли (рис. 2).

При резекции опухолей большого размера предварительно осуществляли электрорезекцию части экзофита, для того чтобы иметь возможность эвакуировать опухоль по уретре, а затем выполняли ТУР стенки МП с основанием опухоли единым блоком (рис. 3).

Непосредственно после операции всем пациентам внутривезикулярно вводили 40 мг митомицина, разведенного в 50 мл физиологического раствора, время экспозиции 2 ч.

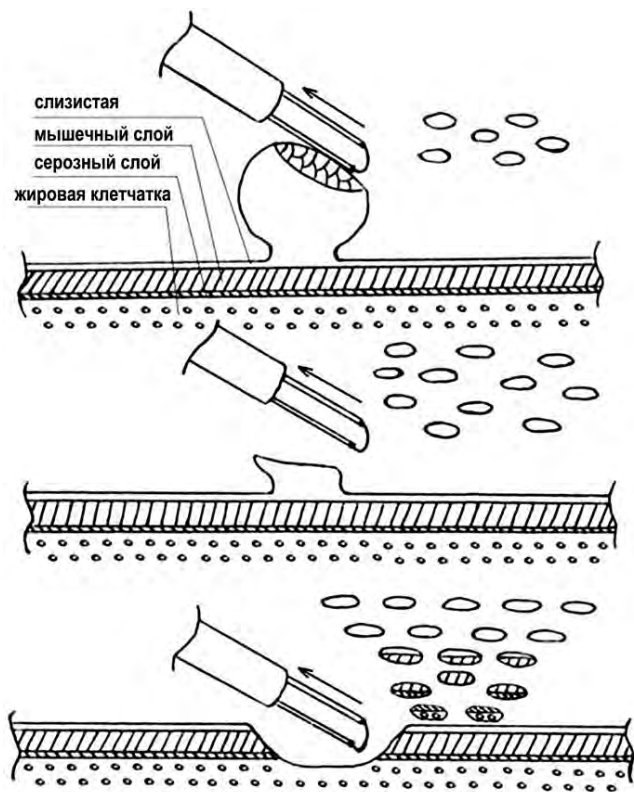


Рис. 2. Схема проведения стандартной ТУР

В дальнейшем, через 1 мес проводили внутривезикулярную иммунотерапию всем больным с целью предупреждения развития рецидива и прогрессирования. Следует отметить, что пациентам с низким риском рецидивирования и прогрессирования (одиночная опухоль, < 3 см, стадия TaG₁) согласно рекомендациям Европейского общества урологов адъювантная терапия не показана. В нашем исследовании БЦЖ-терапия проведена всем пациентам с целью создания одинаковых условий лечения. Схема лечения включала 6 еженедельных внутривезикулярных инстилляций 100 мг вакцины БЦЖ, разведенной в 50 мл физиологического раствора. Больных просили удерживать препарат в течение 2 ч.

Получение качественного, целостного материала, а также совместная работа клинициста и патолога позволила в гистологическом заключении добавить еще один критерий оценки опухоли — глубину инвазии в СМПС.

При расположении опухоли в проекции устья мочеточников и при их резекции осуществляли стентирование мочеточников катетером типа J-J 5 или 6 Шр.

В литературе о применении методов оперативной техники с использованием глубокой, сквозной, до паравезикального жирового слоя ТУР данные о рецидиве или продолженном росте опухоли в ложе отсутствуют, в связи с чем повторная ТУР не выполнялась даже в группах высокого риска [21].

Результаты и обсуждение

Все удаленные во время стандартной операции ткани должны быть исследованы патоморфологом. Раздельно исследуют экзофитную часть и основание опухоли, так как это очень важно для правильного установления стадии Т.

Гистолог получает и проводит исследование очень большого количества (до 100 и более) фрагментов удаленной ткани (рис. 4).

Иногда гистолог не может дать окончательный ответ относительно прорастания опухолью мышечного слоя стенки МП вследствие термического повреждения ткани во время электрорезекции.

После выполнения операции ТУР стенки с опухолью единым блоком гистолог получает целостный препарат для исследования (рис. 5).

В нашем исследовании после операции ТУР единым блоком в 100 % случаев патоморфолог описал наличие в препарате опухоли в слизистом слое, мышечной стенке и без затруднений определил глубину прорастания опухоли. После стандартной операции ТУР диагноз по категории Т в ряде случаев не был поставлен по причине того, что патоморфолог отмечал термическое повреждение слизистого слоя, при этом опухолевого роста в мышечном слое не обнаружено.

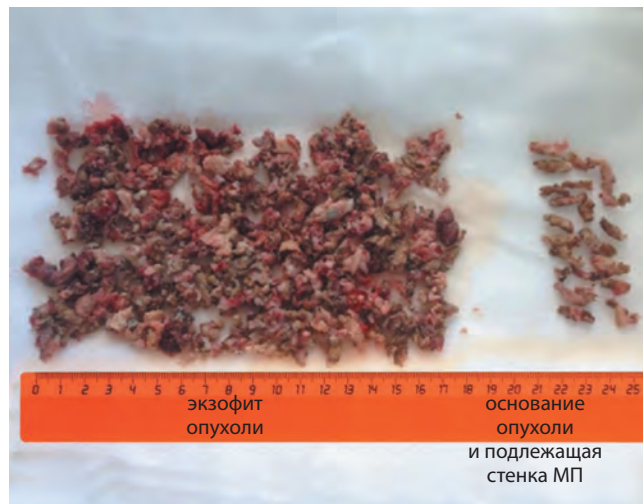


Рис. 4. Удаленный материал после стандартной ТУР

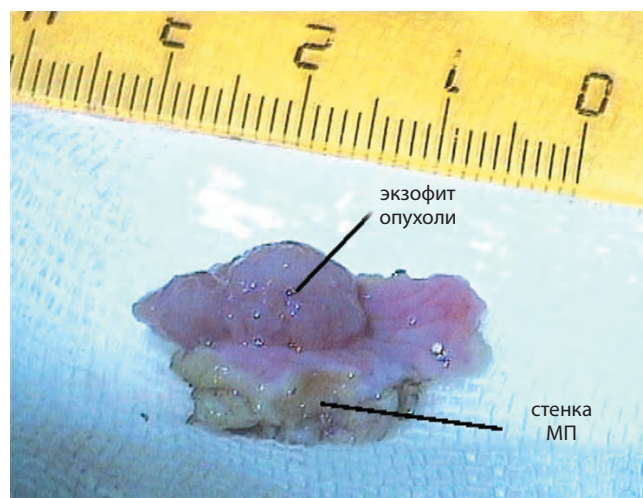


Рис. 5. Удаленная опухоль после выполнения ТУР стенки МП с опухолью единым блоком

Нами проанализирована частота рецидивирования и прогрессии опухолей МП при применении стандартной ТУР и ТУР стенки МП с опухолью единым блоком (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что применение ТУР единым блоком снижает частоту прогрессирования заболевания в 4 раза ($p < 0,001$) и увеличивает сроки до прогрессирования почти в 2 раза ($p < 0,05$), позволяет свести рецидивы в зоне резекции до минимальных значений и увеличить время до возникновения рецидива. Методика операции влияет на частоту рецидивов, снижая в 1,4 раза при выполнении ТУР единым блоком ($p < 0,05$) и незначительно влияя на сроки до появления рецидивов ($p > 0,05$).

В обеих группах достоверных различий частоты рецидивирования в зависимости от возраста не выявлено. Рецидив отмечен у 21,9 % пациентов моложе 60 лет и у 28,6 % больных старше 60 лет ($p > 0,05$).

Таблица 2. Рецидивирование и прогрессия опухолей при применении стандартной ТУР и ТУР стенки МП с опухолью единым блоком

Показатель	Стандартная ТУР, n = 176	ТУР единым блоком, n = 94	p
Пациенты с рецидивами, n (%)	84 (47,7)	32 (34,0)	< 0,05
Среднее время появления рецидива, мес	11,4 ± 1,2	17,1 ± 1,9	> 0,05
Пациенты с прогрессированием, n (%)	15 (8,5)	2 (2,1)	< 0,001
Среднее время до прогрессирования, мес	16,1 ± 3,1	32,5 ± 7,5	< 0,05
Рецидив в зоне резекции, n (%)	2 (1,1)	0	

Частота появления рецидива при поражении дна МП, передней, задней, боковой стенок, треугольника Льео и шейки МП составила 42,9; 45,0; 29,7; 22,0; 28,9 и 30,0 % соответственно, в то время как в целом было выявлено 27,0 % пациентов с рецидивами.

В обеих группах достоверно отмечена тенденция к увеличению частоты рецидивирования у пациентов с множественными опухолевыми образованиями (42,5 %) по сравнению с подгруппой больных, у которых имелись одиночные опухоли (21,3 %) ($p = 0,001$).

У больных, перенесших ТУР по обеим методикам, размеры новообразования МП оказывали влияние на частоту рецидивов. Рецидивы зарегистрированы у 19,5 % пациентов с опухолями < 3 см в диаметре и у 34,3 % больных с опухолевым образованием диаметром > 3 см ($p = 0,009$).

Статистически достоверного влияния гистопатологической дифференцировки опухоли на риск рецидивирования не выявлено. При G₁ выявлено 26,3 % рецидивов, при G₂—22,9 %, при G₃—32,9 % рецидивов ($p > 0,05$).

Умерли за период наблюдения 25 (9,3 %) больных: от причин, связанных с основным заболеванием, — 9 (3,3 %), из них после стандартной ТУР — 7 (4,0 %), после ТУР единым блоком — 2 (2,1 %) пациента. Статистически достоверных различий в показателях выживаемости, связанных с основным заболеванием (скорректированной), в зависимости от вида операции не выявлено ($p = 0,465$).

Медиана общей выживаемости не достигнута ни при одном из видов операции (рис. 6).

Средняя продолжительность операции ТУР единым блоком и стандартной ТУР составила 31 и 42 мин, кровопотеря 11,6 ± 6,1 мл и 34,0 ± 31,9 мл соответственно.

Во время проведения операций, в раннем и позднем послеоперационном периоде в обеих группах больных отмечены осложнения (табл. 3).

Нами получены данные, подтверждающие, что ТУР стенки МП с опухолью единым блоком является безопасным методом лечения. Интраоперационных осложнений не наблюдалось. В то же время при выполнении стандартной ТУР во время операции

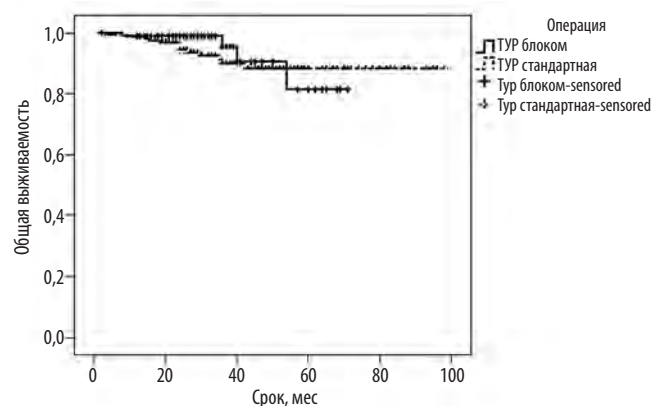


Рис. 6. Кривые общей выживаемости при сравнимых видах операции

и в раннем послеоперационном периоде у 10 больных отмечены осложнения. Из них у 3 (1,7 %) отмечена внутрибрюшная перфорация стенки МП. В этом случае проводили лапаротомию, ушивание стенки МП, дренирование брюшной полости. У 7 (4 %) пациентов были выявлены внутрипузырные кровотечения в ран-

Таблица 3. Осложнения, развившиеся у пациентов исследуемых групп

Осложнение, летальность	Стандартная ТУР, n = 176	ТУР единым блоком, n = 94
Внутрибрюшная перфорация, n (%)	3 (1,7)	0
Кровотечение из ложа опухоли, n (%)	7 (3,9)	0
Острый орхит, n (%)	1 (0,6)	0
Стриктура устья мочеточника, n (принятые меры)	1 (пересадка мочеточника), 1 (холодное рассечение стриктуры, стентирование мочеточника)	7 (пересадка мочеточника), 2 (холодное рассечение стриктуры, стентирование мочеточника)
Летальность, n (%), причина	1 (0,6), тромбоэмболия легочной артерии	0

нем послеоперационном периоде, не купирующиеся консервативными методами лечения и потребовавшие повторной операции: 6 (3,4 %) пациентам выполнена гемостатическая ТУР, 1 (0,56 %) пациенту — цистотомия и прошивание кровоточащего сосуда для остановки кровотечения.

Частота поздних осложнений после операции ТУР единым блоком была большей и заключалась в формировании рубца, нарушающего отток мочи в месте выполнения резекции устья мочеточника, несмотря на то, что в конце операции устанавливали мочеточниковый стент. После выполнения операции ТУР стенки МП с опухолью единым блоком стриктура возникла у 9 из 12 пациентов, после выполнения стандартной ТУР — у 2 из 13 пациентов. Единственным объяснением возникновения меньшей частоты стриктур во время стандартной ТУР может быть меньшая глубина резекции стенки МП, которая, по нашему мнению, может быть оправдана только при неинвазивной папиллярной карциноме (стадия Ta).

По мнению А.Г. Мартова и соавт., локализация опухоли вызывает определенные технические трудности и неудобства при применении техники удаления опухоли единым блоком по описанным методикам, а риск развития стриктуры мочеточника после электроотравы возможен и после традиционной ТУР [20]. Конечная цель и вид операционного поля после выполнения ТУР единым блоком по разработанной нами методике аналогичны таковым при выполнении стандартной ТУР, поэтому, по нашему мнению, при наличии опыта трансуретральных операций хирург не должен испытывать затруднения во время операции, так как инструмент в полости МП должен находиться в тех же пространственных точках, что и при стандартной ТУР. Таким образом, ограничения в выполнении ТУР единым блоком и стандартной ТУР одинаковы.

S. Holmang и соавт. представили данные анализа результатов лечения РМП в зависимости от опухолевой инвазии СМПС. К этой теме неоднократно возвращались и другие зарубежные авторы, при этом авторы исследований показали, что СМПС невозможно визуализировать в 10–32 % случаях, и причиной единогласно называли качество гистологического материала [11–13].

Выполнение операции ТУР стенки МП с опухолью единым блоком позволило получить более качественный гистологический материал, что дало возможность визуализировать СМПС в препарате.

На основании инвазии в СМПС пациенты были разделены на группы по стадиям: T1a ($n = 53$), T1b ($n = 16$), T1c ($n = 19$).

На рис. 7–9 представлены данные микроскопии гистологического среза стенки МП с переходно-клеточным РМП, границы опухолей обозначены голубой линией. На рис. 7 — опухоль не врастает в СМПС

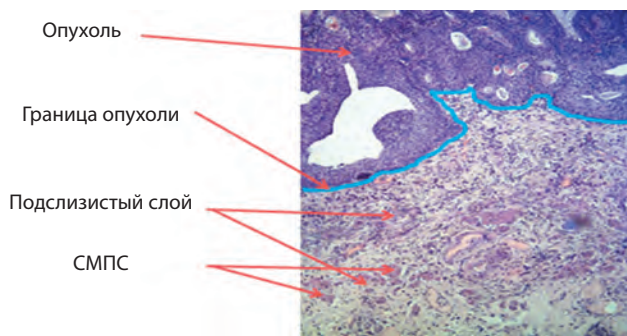


Рис. 7. Гистологический препарат. Вростание опухоли в субэпителиальную соединительную ткань (без поражения СМПС), pT1a. Окрашка гематоксилин-эозином, × 300

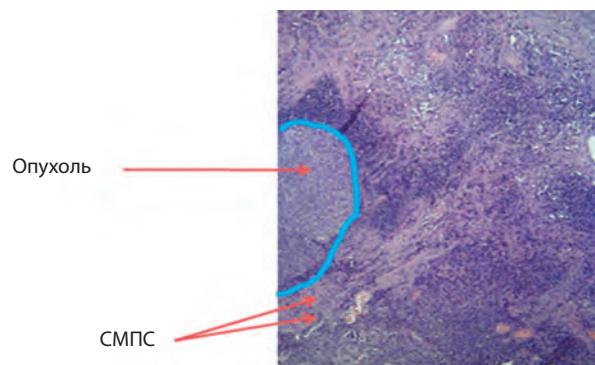


Рис. 8. Гистологический препарат. Вростание опухоли в субэпителиальную соединительную ткань (с началом врастания СМПС), pT1b. Окрашка гематоксилин-эозином, × 300

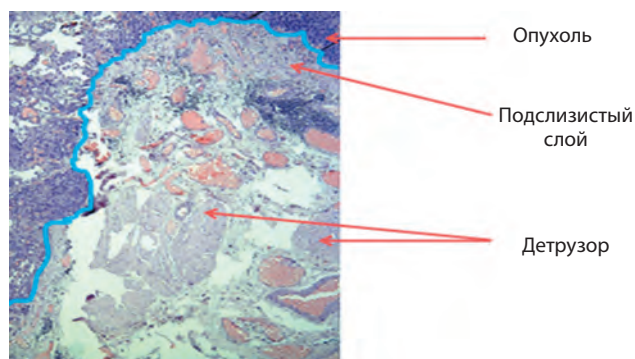


Рис. 9. Гистологический препарат. Опухоль прорастает всю толщу подслизистого слоя (с полным поражением СМПС) без врастания в собственно мышечный слой, pT1c. Окрашка гематоксилин-эозином, × 300

(T1a), на рис. 8 — опухоль поражает часть СМПС (T1b), на рис. 9 показана опухоль, полностью поражающая СМПС без врастания в детрузор.

Проведение операции ТУР стенки МП с опухолью единым блоком позволило установить глубину инвазии опухоли у всех больных, а значит, и правильно поставить диагноз, СМПС не была визуализирована у 2 пациентов, т.е. описана в 92 (98 %) из 94 случаев. При анализе 2 случаев, в которых СМПС не визуализирована, выяснилось, что опухоль располагалась в области треугольника Льюто.

Таблица 4. Рецидивирование и прогрессия опухолей в зависимости от глубины прорастания СМПС при проведении стандартной ТУР и ТУР стенки МП с опухолью единым блоком

Показатель	T1a, n = 99	T1b, n = 22	T1c, n = 27
Количество рецидивов, n (%)	24 (24,2)	12 (54,5)*	15 (55,5)*
Среднее время появления рецидива, мес	11,4 ± 1,2	19,1 ± 3,8	9,6 ± 2,0**
Прогрессирование, n (%)	2 (2)	5 (22,7)	5 (18,5)
Среднее время до прогрессирования, мес	41,5 ± 1,5	26,0 ± 12,2***	17,1 ± 6,4***

* $p < 0,05$ относительно T1a, ** $p < 0,05$ относительно T1b, *** $p < 0,001$ относительно T1a

В 1,1 % случаев после стандартной операции ТУР диагноз по категории Т не был установлен по причине того, что патоморфолог отмечал термическое повреждение слизистого слоя, однако в мышечном слое опухолевого роста не было. Описать СМПС в гистологическом препарате удалось только в 92 (53 %) случаях.

Общее число наблюдений с выявленной в препарате СМПС (Ta+T1) — 184 (68,9 %) из 270 случаев, из них 92 после стандартной ТУР и 92 после ТУР стенки МП с опухолью единым блоком.

Общее число наблюдений с выявленной СМПС при категории Т1 составило 148: в группе стандартной ТУР — 60 (34 %), в группе ТУР блоком — 88 (93,6 %) (табл. 4).

Из табл. 4 видно, что наличие поражения СМПС (врастание или прорастание, категории T1b и T1c) более чем в 2 раза увеличивает частоту рецидивов ($p < 0,05$), а выход опухоли за пределы слоя СМПС в 2,5 раза сокращает время до наступления рецидива ($p < 0,05$).

Получены данные о том, что увеличивается частота прогрессирования с 2 до 22,7 и 18,5 % ($p > 0,05$) и уменьшается среднее время до прогрессирования с 41,5 до 26,0 и 17,1 мес ($p < 0,001$) по мере увеличения

глубины прорастания опухоли с категориями T1a, T1b и T1c соответственно.

Выводы

- Модифицированная техника трансуретрального удаления опухоли при поверхностном РМП с прилежащей стенкой единым блоком позволяет снизить количество интраоперационных осложнений.

- При проведении операции ТУР стенки МП с опухолью единым блоком по сравнению со стандартной ТУР частота рецидивирования снизилась в 1,4 раза, время до появления рецидивов увеличилось в 1,5 раза, частота прогрессирования снизилась в 4,1 раза, время до проявления прогрессирования увеличилось в 2 раза.

- Проведение операции ТУР стенки МП с опухолью единым блоком позволило установить глубину инвазии опухоли у всех больных.

- Наличие поражения СМПС (врастание или прорастание, категории T1b и T1c) более чем в 2 раза увеличивает частоту рецидивов, а выход опухоли за пределы слоя СМПС в 2,5 раза сокращает время рецидива, увеличивается частота прогрессирования с 2 до 22,7 и 18,5 % и уменьшается среднее время до прогрессирования с 41,5 до 26,0 и 17,1 мес по мере увеличения глубины прорастания опухоли с категориями T1a, T1b и T1c соответственно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. [Incidence of malignant neoplasms in Russia in 2012. Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, Moscow, 2013. (In Russ.)].
2. Kausch von Schmeling I. Diagnosis of and therapy for non-muscle-invasive bladder cancer — state of the art. Aktuelle Urol 2010;41(5):307–15.
3. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage

- Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006;49:466–77.
4. Hu Z., Mudaliar K., Quek M.L. et al. Measuring the dimension of invasive component in pT1 urothelial carcinoma in transurethral resection specimens can predict time to recurrence. Ann Diagn Pathol 2014;18(2):49–52.
5. Bobiński J., Lipiński M. EORTC risk tables—a new diagnostic tool in urology. Pol Merkur Lekarski 2009;27: 524–8.

6. Zehnder P., Thalmann G.N. Timing and outcomes for radical cystectomy in nonmuscle invasive bladder cancer. Curr Opin Urol 2013;23(5):423–8.
7. Hermann G.G., Horn T., Steven K. The influence of the level of lamina propria invasion and the prevalence of p53 nuclear accumulation on survival in stage T1 transitional cell bladder cancer. J Urol 1998;159(1):91–4.
8. Platz C.E., Cohen M.B., Jones M.P. et al. Is microstaging of early invasive cancer of the urinary bladder possible or useful? Mod Pathol 1996;9:1035–9.

9. Cheng L., Weaver A.L., Neumann R.M. et al. Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: a new proposal. *Cancer* 1999;86:1035–43.
10. Angulo J.C., Lopez J.I., Grignon D.J., Sanchezzapado M. Muscularis mucosa differentiates 2 populations with different prognosis in stage T1 bladder-cancer. *Urology* 1995;45:47–53.
11. Holmang S., Hedelin H., Anderstrom C. et al. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. *J Urol* 1997;157:800–4.
12. Orsola A., Trias I., Raventos C.X. et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol* 2005;48(2):231–8.
13. Rouprêt M., Seisen T., Compérat E. et al. Prognostic interest in discriminating muscularis mucosa invasion (T1a vs T1b) in nonmuscle invasive bladdercarcinoma: French national multicenter study with central pathology review. *J Urol* 2013;189(6):2069–76.
14. Epstein J.I., Amin M.B., Reuter V.R., Mostofi F.K. The world health organization/international society of urological pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998;22(12):1435–48.
15. KawadT., Ebihara K., Suzuki T. et al. A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode. *J Urol* 1997;157(6):2225–6.
16. Naselli A., Introini C. En bloc transurethral resection of bladder lesions: a trick to retrieve specimens up to 4.5 cm. *BJU Int* 2012;109:960–3.
17. Upadhyay R., Kapoor R., Srivastava A. et al. Does En-bloc transurethral resection of bladder tumor give a better yield in terms of presence of detrusor muscle in the biopsy specimen? *Indian J Urol* 2012;28(3):275–9.
18. Muto G., Collura D., Giacobbe A. et al. Thulium: yttrium-aluminum-garnet laser for en bloc resection of bladder cancer: clinical and histopathologic advantages. *Urology* 2014;83(4):851–5.
19. Lodde M., Lusuardi L., Palermo S. et al. En bloc transurethral resection of bladder tumors: use and limits. *Urology* 2003;62(6):1089–91.
20. Мартов А.Г., Ермаков Д.В., Байков Н.А. и др. Трансуретральное удаление опухолей мочевого пузыря единым блоком. *Онко-урология* 2015;11(2):41–50. [Martov A.G., Ergakov D.V., Baukov N.A. et al. Transurethral en bloc resection of bladder tumors. *Onkourologiya = Oncourologiya* 2015;11(2):41–50. (In Russ.).
21. Rodríguez-Alonso A., Pita-Fernández S., González-Carrero J., Nogueira-March J.L. Multivariate analysis of recurrence and progression in stage T1 transitional-cell carcinoma of the bladder. Prognostic value of p53 and Ki-67. *Actas Urol Esp* 2003;27(2):132–41.

Кистозный и железистый цистит: корреляция с уротелиальным раком мочевого пузыря

М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, О.А. Цыбуля, Н.В. Тупикина, И.В. Рева, Т.Б. Махмудов
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»;
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 2

Контакты: Наталия Владимировна Тупикина tatatu@yandex.ru

Введение. Кистозно-железистый цистит представляет собой кистозно расширенные «гнезда» уротелия, которые могут встречаться как при воспалительных состояниях, так и при опухолевых процессах.

Цель исследования — определить наличие взаимосвязи между кистозно-железистым циститом и карциномой мочевого пузыря.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 52 историй болезни пациентов, у которых в период с 2006 по 2014 г. был диагностирован кистозно-железистый цистит с кишечной метаплазией или без таковой. Проанализированы следующие показатели: возраст, пол пациента, тип исследованного материала (биопсия или трансуретральная резекция мочевого пузыря), урологический анамнез пациентов. Динамическое наблюдение включало выполнение цистоскопического исследования с биопсией мочевого пузыря и составило от 1 до 8 лет.

Результаты. Возраст пациентов с диагностированным кистозно-железистым циститом варьировал от 27 до 89 лет, соотношение пациентов мужского и женского пола составляло 2:1. Из 52 пациентов кишечная метаплазия была диагностирована у 7 (14 %), у 50 (96 %) в анамнезе отмечено хроническое воспаление мочевого пузыря. Наличие сопутствующей карциномы диагностировано в 6 (12 %) случаях: в 4 — уротелиальная карцинома и в 2 — железистая аденокарцинома кишечного типа. Динамическое наблюдение оставшихся 46 пациентов показало развитие уротелиальной карциномы только у 1 пациента через 6 мес после первичной биопсии, при этом в анамнезе у пациента была уротелиальная карцинома верхних мочевых путей.

Выводы. Результаты исследования показывают довольно частое сосуществование кистозно-железистого цистита и карциномы мочевого пузыря, тем не менее длительное наблюдение за пациентами с кистозно-железистым циститом не позволяет рассматривать это состояние как предраковое.

Ключевые слова: кистозно-железистый цистит, карцинома мочевого пузыря, цистоскопическое исследование, биопсия мочевого пузыря, динамическое наблюдение

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-51-53

Cystitis cystica and cystitis glandularis: its relationship to the development of urothelial bladder cancer

M.V. Kovylyina, E.A. Prilepskaya, O.A. Tsybulya, N.V. Tupikina, I.A. Reva, T.B. Makhmudov

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
Build. 2, 20 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Background. Cystic-glandular cystitis is defined as cystic formation of the urothelial nests which may be associated with inflammatory conditions as well as neoplastic processes.

Objective — to establish a relationship between cystic-glandular cystitis and bladder cancer.

Materials and methods. We conducted a retrospective study using data of 52 patients who'd been diagnosed with cystic-glandular cystitis of common or intestinal type in the period between 2006 and 2014. The patients' information regarding age, gender, type of histological material (biopsy or transurethral resection of bladder), urological anamnesis has been analyzed. Follow-up duration included cystoscopy performance with bladder biopsy and varied from 1 to 8 years.

Results. Patients suffering from diagnosed cystic-glandular cystitis were between the ages of 27 and 89 years old, with a higher prevalence rate, 2:1, in men to women. Intestinal metaplasia was revealed in 7 (14 %) out of 52 patients. Thorough study of the urological anamnesis revealed 50 (96 %) cases of chronic bladder inflammation. Concurrent cancer was diagnosed in 6 (12 %) cases: 4 patients with urothelial carcinoma and 2 — with intestinal type adenocarcinoma. Follow-up of the remained 46 patients revealed the development of urothelial carcinoma in 1 patient which happened 6 months after his primary biopsy. By the way, this patient has already had upper urinary tract urothelial carcinoma in his anamnesis.

Conclusions. Study results show that there is a relatively frequent coexistence of cystic-glandular cystitis and bladder cancer. However, long-term follow-up of patients with cystic-glandular cystitis don't allow us to consider this pathology as a preneoplastic.

Key words: cystic-glandular cystitis, bladder cancer, cystoscopy, bladder biopsy, follow-up

Введение

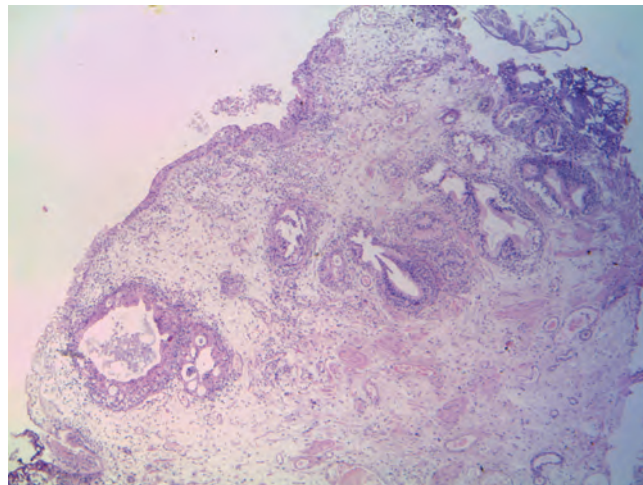
Кистозно-железистый цистит является довольно частой находкой в мочевом пузыре (МП) и представляет собой кистозно расширенные «гнезда» уротелия [1]. Как кистозный, так и железисто-кистозный цистит чаще всего ассоциируется с реактивной пролиферацией гнезд Брунна, которые становятся кистозно-расширенными. Все эти состояния могут сосуществовать и могут быть обнаружены как в нормальной слизистой оболочке МП, так и при воспалительных состояниях и опухолевых процессах. Первые данные о связи муцинозной аденокарциномы и кистозно-железистого цистита появились в печати в 1950 г. [2]. С течением времени были опубликованы и другие статьи, в которых железисто-кистозный цистит рассматривался, как «состояние, имеющее низкий, но очевидный риск развития рака мочевого пузыря». Таким пациентам рекомендовалось выполнение цистоскопического исследования с биопсией МП 1 раз в год.

«Кишечная метаплазия уротелия» — термин, часто используемый для описания фоновых изменений при аденокарциноме МП, патология может иметь место как отдельно, так и в совокупности с кистозным циститом. Микроскопически кишечная метаплазия представляет собой наличие гоблетовских клеток и морфологически похожих на слизистую оболочку толстой кишки. Наличие гоблетовских клеток среди клеток уротелия рассматривается как кишечная метаплазия и получило название кистозно-железистого цистита с метаплазией кишечного типа [3].

Клинически простой и флоридный кистозно-железистый цистит с кишечной метаплазией или без таковой может быть ассоциирован с ирритативными симптомами и гематурией [4]. При выполнении цистоскопического исследования кистозно-железистый цистит часто выглядит как подслизистый узел. Для установления возможной взаимосвязи между кистозно-железистым циститом и карциномой МП в нашей клинике было выполнено ретроспективное исследование.

Материалы и методы

Нами ретроспективно проанализированы 52 истории болезни пациентов, которым в период с 2006 по 2014 г. был диагностирован кистозно-железистый цистит с кишечной метаплазией или без таковой. Все микропрепараты были пересмотрены для подтверждения диагноза в лаборатории патоморфологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Также были проанализированы такие параметры, как возраст, пол пациента, тип исследованного материала (биопсия или трансуретральная резекция МП), урологический анамнез пациентов. Наблюдение включало выполнение цистоскопического исследования с биопсией МП.



Микропрепарат. Кистозный цистит. Окраска гематоксиллин-эозином

Результаты

Кистозно-железистый цистит (см. рисунок) был диагностирован у 52 пациентов в возрасте от 27 до 89 лет (средний возраст 64 года). Кишечная метаплазия была диагностирована у 14 % (7/52) пациентов. У 96 % (50/52) пациентов в анамнезе были хроническое воспаление МП и факторы, провоцирующие хроническую обструкцию: хроническую инфекцию мочевых путей ($n = 14$), мочекаменную болезнь ($n = 7$), острую и хроническую задержку мочи ($n = 29$), нейрогенный мочевой пузырь ($n = 2$). Соотношение пациентов мужского и женского пола составляло 2:1. Наличие сопутствующей карциномы было диагностировано в 12 % (6/52) случаев: у 4 пациентов — уротелиальная карцинома и у 2 — железистая аденокарцинома кишечного типа. Оставшиеся 46 пациентов находились на динамическом наблюдении, включавшем проведение цистоскопии с биопсией МП, выполнение анализа мочи и осмотр врача. Время наблюдения за пациентами составило от 1 года до 8 лет. В итоге только у 1 пациента через 6 мес после первичной биопсии была диагностирована уротелиальная карцинома, при этом в анамнезе у пациента была уротелиальная карцинома верхних мочевых путей.

Обсуждение

В ответ на воспалительный процесс уротелий подвергается изменениям. Эти изменения включают в том числе и развитие признаков кистозно-железистого цистита. Наличие гоблетовских клеток среди клеток уротелия рассматривается как кишечная метаплазия, которая получила название кистозно-железистого цистита с метаплазией кишечного типа. Несмотря на то, что кистозно-железистый цистит рассматривается как доброкачественное реактивное состояние, в ряде публикаций пишут о возможности ассоциации кистозно-железистого цистита и аденокарциномы МП.

Согласно данным литературы кистозно-железистый цистит рассматривался в качестве предракового состояния в 16 случаях, при этом в 10 из них речь шла о параллельном сосуществовании кистозно-железистого цистита и карциномы МП [1, 3]. Исследование Y.I. Xianlin и соавт. показывает наличие связи между кистозно-железистым циститом и раком мочевого пузыря в 21 % случаев, тем не менее такой ассоциации больше нигде не описано [4]. В противоположность этой работе при исследовании 125 аутопсийных случаев N. Ito и соавт. описали наличие кистозно-железистого цистита в 60 % нормальной слизистой оболочки МП, при этом наибольшая частота встречаемости была отмечена у пожилых женщин [5]. В то же время не отмечено связи со злокачественными заболеваниями МП.

В нашем исследовании мы провели ретроспективный анализ случаев кистозно-железистого цистита с кишечной метаплазией и без нее. Сопутствующая карцинома была диагностирована у 12 % пациентов

с кистозно-железистым циститом. Несмотря на то, что эти состояния могут сосуществовать в слизистой оболочке МП, связи между ними, по нашему мнению, нет. При динамическом наблюдении только у 1 пациента впоследствии была диагностирована уротелиальная карцинома. Однако у этого пациента в анамнезе была уротелиальная карцинома верхних мочевых путей. Интервал между этими диагнозами составил 6 мес. Мы считаем, что развитие этой опухоли связано с анамнезом пациента, а не с наличием у него кистозно-железистого цистита.

Заключение

Результаты проведенного исследования показывают довольно частое сосуществование кистозно-железистого цистита и карциномы МП, тем не менее длительное наблюдение за пациентами с кистозно-железистым циститом не позволяет рассматривать это состояние как предраковое.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МК-6070.2015.7 «Клинико-морфологическая характеристика рака мочевого пузыря. Поиск биологических маркеров прогноза».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Semins M.J., Schoenberg M.P. A case of florid cystitis glandularis. Nat Clin Pract Urol 2007;4(6):341–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551538>
2. Mitre A.I., Silveira CAP, Leite K.R. et al. Glandular cystitis: a rare benign condition presenting as a pseudo-tumor of bladder. Clinics (Sao Paulo). 2007;62(1):93–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Glandular+cystitis%3A+a+r>
3. Smith A.K., Hansel D.E., Jones J.S. Role of cystitis cystic et glandularis and intestinal metaplasia in development of bladder carcinoma. Urology 2008;71(5):915–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Role+of+cystitis+cystic+et+glandularis+and+intestinal+metaplasia+in+development+of+bladder+carcinoma/>
4. Xianlin Y.I., Haoyaun L.U., Yuexian W.U. et al. Cystitis glandularis: a controversial are+benign+condition+presenting+as+a+pseudo-tumor+of+bladder
5. Ito N., Hirose M., Shirai T. et al. Lesions of the urinary bladder epithelium in 125 autopsy cases. Acta Pathol Jpn 1981;31(4):545–57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lesions+of+the+urinary+bladder+epithelium+in+125+autopsy+cases>
- pre-malignant lesion. Oncol Lett 2014;8(4):1662–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cystitis+glandularis%3A+controversial+pre-malignant+lesion.>

Сравнительный анализ функциональных и онкологических результатов радикальной простатэктомии – позадилоной, лапароскопической и робот-ассистированной

Е.А. Прилепская, Е.Г. Мальцев, К.Б. Колонтарев, А.В. Говоров, П.И. Раснер,
А.О. Васильев, А.В. Садченко, В.В. Дьяков, Д.Ю. Пушкарь
ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»;
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 2

Контакты: Елена Анатольевна Прилепская prilepskayae@mail.ru

Радикальная простатэктомия (РПЭ) является «золотым стандартом» лечения пациентов с клинически локализованным раком предстательной железы (РПЖ) и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет.

В данной статье мы приводим обзор литературы, посвященной методам оперативного лечения РПЖ – позадилоной радикальной простатэктомии (РПП), лапароскопической (ЛРП) и робот-ассистированной (РАРП), а также сравнению их функциональных и онкологических результатов. Нами были отобраны и проанализированы 44 статьи, опубликованные в период с 1999 по 2013 г. Так, средняя кровопотеря во время проведения РПП, ЛРП, РАРП составила 935, 442 и 191 мл, гемотрансфузия потребовалась в 19,9; 6,3 и 4,6 % случаев соответственно. Говоря о функциональных результатах, отметим, что у пациентов после РАРП через 6 и 12 мес наблюдения полное удержание мочи отмечается в 89,1 и 92,7 % случаев соответственно.

Объективная оценка эректильной функции была затруднена в связи с малым объемом точных данных и отсутствием стандартного метода ее оценки. При оценке онкологических результатов имело место статистически достоверное различие в количестве наблюдений положительного хирургического края у пациентов, перенесших РПП и ЛРП, по сравнению с РАРП в пользу последней.

Однако серьезным ограничением данных исследований являются отсутствие в большинстве случаев рандомизированного подхода и относительно небольшой период наблюдений, что не позволяет сделать однозначные выводы о преимуществе той или иной техники выполнения РПЭ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная позадилоная простатэктомия, лапароскопическая техника, робот-ассистированная хирургия, кровопотеря, гемотрансфузия

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-54-58

Comparison of oncological results and functional outcomes of radical prostatectomy techniques – retropubic, laparoscopic and robot-assisted

E.A. Prilepskaya, E.G. Maltsev, K.B. Kolontarev, A.V. Govorov, P.I. Rasner,
A.O. Vasilyev, A.V. Sadchenko, V.V. Dyakov, D.U. Pushkar

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
Build. 2, 20 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Radical prostatectomy (RP) continues to be the «gold standard» in the treatment of localized prostate cancer (PC) for patients with a life expectancy of 10 years.

The purpose of this article is to review pertinent literature to the several surgical approaches for PC and compare both functional outcomes and oncological results of radical retropubic prostatectomy (RRP), laparoscopic radical prostatectomy (LRP) and robot-assisted radical prostatectomy (RARP). We chose and systematically reviewed 44 articles published between 1999 and 2013. Comparison analysis showed that the mean blood loss during RRP, LRP and RARP was 935, 442 and 191 ml respectively. Intraoperative transfusion required 19,9; 6,3 and 4,6 % patients respectively. We'd like to outline in our functional outcomes that within the 6-months and 12-months period of follow-up acute urinary retention experienced 89,1 and 92,7 % patients undergoing RARP.

However, lack of certain data and absence of standard assessment methods made objective evaluation of erectile function quite complex. Oncologic results revealed that positive surgical margin rates were higher for RARP in comparison to patients after RRP and LRP (the difference was statistically significant).

Nevertheless, the absence of randomized approach in an overwhelming majority of cases, as well as the short follow-up period are serious deterrents limiting the number of such trials. Therefore it's still impossible today to draw certain conclusions about the superiority of any surgical approach for RP.

Key words: prostate cancer, radical retropubic prostatectomy, laparoscopic approach, robot-assisted surgery, blood loss, transfusion

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у мужчин старше 50 лет. Ежегодно в мире регистрируют более 550 тыс. новых случаев. Наивысшей показатель отмечен в США, Канаде и странах Европы, где РПЖ занимает 1-е место в структуре онкологических заболеваний. В США ежегодно диагностируют около 232 тыс. новых случаев РПЖ, в Европе — около 238 тыс. случаев.

В России заболеваемость РПЖ также неуклонно растет. По величине прироста он занимает 2-е место после меланомы кожи (35,0 %) и значительно превосходит злокачественные заболевания легких (5,0 %) и желудка (10,2 %). Использование простатспецифического антигена (ПСА) как метода скрининга РПЖ привело к увеличению числа случаев его диагностики и выполняемых радикальных простатэктомий (РПЭ) [1].

РПЭ является «золотым стандартом» лечения пациентов с клинически локализованным РПЖ (T1c — T2c) и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. Радикальная позадилоная простатэктомия (РПП) до недавнего времени оставалась самым распространенным методом радикального лечения РПЖ. За последнее десятилетие отмечается успешное развитие минимально инвазивной техники оперативного лечения различных заболеваний.

В 1997 г. W. Schuessler и соавт. выполнили первую лапароскопическую радикальную простатэктомию (ЛРП) и указали на преимущества лапароскопической техники оперативного лечения РПЖ перед открытой РПЭ [2]. Впоследствии, в 1999 г., B. Guillonnet и G. Vallancien улучшили технику [3]. Несмотря на продемонстрированную эффективность лапароскопической хирургии, этот метод лечения полностью не вытеснил РПП. В основном это связано с длительным периодом обучения, возможностью 2D-изображения и ограниченной свободой движения инструментов [4–6].

Появление роботической техники оперативных вмешательств — еще один эволюционный шаг в развитии минимально инвазивной хирургии предстательной железы. 3D-визуализация, вращение инструментов робота Да Винчи во всех направлениях под углом 90°, а также 7 степеней свободы движения инструментов значительно уменьшают период обучения [7, 8]. Несмотря на распространение лапароскопической и роботической хирургии, лишь несколько исследований было проведено по сравнению этих инновационных методик с классическим открытым доступом.

Цель исследования — оценка онкологических и функциональных результатов выполнения РПП, ЛРП и робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРП).

Методы

Поиск литературы выполнен в декабре 2013 г. с использованием базы данных PubMed по запросу «радикальная простатэктомия». По данному запросу обнаружено 12877 ссылок. Были отобраны исследования, сравнивающие РПП с ЛРП, РПП с РАРП и ЛРП с РАРП.

Были проанализированы сравнительные статьи, опубликованные в период с 1999 по 2013 г. Исключены из анализа исследования, опубликованные в виде рефератов и докладов. Также были рассмотрены библиографические списки в статьях, в результате чего в конечный анализ были включены статьи, выявленные в ходе поиска в базе данных. В итоге были оценены следующие показатели: время операции, степень кровопотери, необходимость в гемотрансфузии, длительность пребывания в стационаре, время дренирования мочевого пузыря уретральным катетером Фолея и частота развития осложнений, а также функциональные и онкологические результаты: удержание мочи, восстановление потенции и наличие положительного хирургического края (ПХК).

Результаты

Были отобраны 44 статьи, из них в 19 проведено сравнение РПП с ЛРП, еще в 19 — РПП с РАРП, в 4 — ЛРП с РАРП и в 2 — сравнение всех хирургических техник. Средний возраст пациентов, перенесших РПП, ЛРП и РАРП, составил 61,3 (58–65), 62,9 (57,6–64,0) и 60,4 (59,2–63,5) года соответственно [9, 10].

Интраоперационные результаты и послеоперационные осложнения

Проанализированные работы позволили изучить и сравнить целый ряд интраоперационных показателей. Среднее время выполнения РПП составило 179,03 (105–253) мин, ЛРП — 236,54 (144–400) мин, РАРП — 187,91 (137–330) мин [11, 12]. Объем кровопотери в ходе проведения РПП, ЛРП и РАРП равнялся 935, 442 и 191 мл соответственно [13]. Средняя частота интра- и послеоперационной гемотрансфузии для РПП, ЛРП и РАРП составила 19,9; 6,3 и 4,6 % соответственно [14]. Средняя продолжительность пребывания в стационаре пациентов после перенесенной РПП составила 7,8 дня, после ЛРП — 6,09 дня и после РАРП — 3,85 дня соответственно. Среднее время дренирования мочевого пузыря уретральным катетером Фолея при РПП, ЛРП и РАРП составило 12,8 (1,23–16), 10,3 (1–12), и 6,9 (1–8) дня соответственно [15–17].

Средняя частота послеоперационных осложнений для РПП, ЛРП и РАРП составила 23,2 (6–68), 13,4 (2,9–37,0) и 18,5 (3–40) % соответственно [18–20].

Функциональные результаты

Удержание мочи. Способность пациента к удержанию мочи после перенесенной РПЭ является одним

из важнейших аспектов функциональной оценки эффективности выполнения оперативного лечения. Недержание мочи — серьезная социальная проблема, способная резко ухудшить качество жизни и снизить удовлетворенность проведенным лечением.

Сравнение показателей удержания мочи после оперативного лечения у пациентов с РПЖ резко затруднено. В основном это связано с отсутствием стандартизированного метода оценки данного показателя.

В анализ были включены работы с определением удержания мочи как «отсутствие необходимости использования прокладок». Было определено 14 исследований с сопоставимыми временными параметрами оценки удержания мочи (результаты через 6, 12 и 24 мес). Послеоперационный показатель удержания мочи у пациентов, перенесших РПП, составил 73,7 и 83,2 % через 6 и 12 мес наблюдения соответственно [21–23]. Лишь в 2 исследованиях была проведена оценка показателя удержания мочи спустя 24 мес наблюдения (82 %) [24]. Способность удерживать мочу у пациентов, перенесших ЛРП, составила 63,8 и 70,7 % через 6 и 12 мес наблюдения соответственно. Лишь в 1 исследовании оценивали удержание мочи спустя 24 мес (62 %) [25, 26]. Наконец, у пациентов после РАРП было также оценено удержание мочи через 6 и 12 мес наблюдения, составившее 89,1 и 92,7 % соответственно [27]. Лишь в 1 исследовании оценивали удержание мочи спустя 24 мес наблюдения в серии РАРП, и данный показатель составил 95,2 % [28].

Эректильная функция (ЭФ). Среди проанализированных 44 сравнительных исследований лишь в 8 обнаружены точные данные об ЭФ, и лишь в 2 работах была использована стандартизированная анкета МИЭФ (Международный индекс эректильной функции) [29]. Показатель восстановления ЭФ у пациентов, перенесших РПП через 3, 12 и 24 мес наблюдения составил 22,3; 55,8 и 54,5 % соответственно. Восстановление ЭФ у пациентов после выполненной ЛРП через 3 мес составил 35,1 %, а через 12 и 24 мес наблюдения ЭФ восстановилась у 81 и 56 % пациентов соответственно (данные лишь 1 исследования). Показатель восстановления ЭФ у пациентов после перенесенной РАРП через 3 и 12 мес составил 32,5 и 60,9 % соответственно. Только 1 статья включала 24-месячный период наблюдения (61 %) [30, 31]. К сожалению, отсутствие стандартного метода оценки восстановления ЭФ не позволяет оценить данный показатель более достоверно с привлечением большего количества работ. Более того, целый ряд работ содержал крайне незначительный период наблюдения, что послужило серьезным ограничением и не позволило включить указанные работы в анализ.

Онкологические результаты. Показатель частоты ПХК у пациентов, перенесших РАРП, составил 21,1 %, в то время как аналогичный показатель

для ЛРП и РПП составил 22 и 22,4 % соответственно. У пациентов с опухолью pT2, перенесших РАРП, ЛРП и РПП, частота ПХК составила 10,5; 17,4 и 16,6 % соответственно, в то время как у пациентов с опухолью pT3 частота ПХК составила 53,3; 49,6 и 46,7 % для РАРП, ЛРП и РПП соответственно [32–34]. Анализ указывает на то, что данный показатель был сравним для РПП с ЛРП, в то время как статистически достоверное различие показателей имело место у пациентов, перенесших РПП и ЛРП, по сравнению с РАРП в пользу последней. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью подтвердить преимущества какого-либо метода в отношении онкологических результатов.

Обсуждение

Трудно сравнивать РПП с ЛРП и РАРП, поскольку доступные клинические исследования имеют ряд ограничений. Почти все данные взяты из проспективных нерандомизированных или ретроспективных исследований низкого уровня достоверности. Проведение рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) — сложная задача, так как многие пациенты не могут быть рандомизированы в группы той или иной хирургической техники. Сегодня пациенты перед принятием решения должны быть полностью информированы о преимуществах и недостатках всех возможных вариантов терапии заболевания. Не случайно подписание информированного согласия резко затруднено, поскольку все больные хотят получить оперативное лечение наиболее современным и эффективным методом [35, 36].

Среди немногих РКИ отметим работу G. Guazzoni и соавт., которые показали, что ЛРП имеет преимущества перед РПП: уменьшение интраоперационной кровопотери и более высокий процент раннего удаления уретрального катетера и сопоставимые онкологические результаты с точки зрения ПХК [37]. F. Porpiglia и соавт. указали на преимущество РАРП перед ЛРП в показателях восстановления удержания мочи и ЭФ [38].

Центры, выполняющие лапароскопические или роботизированные операции, как правило, специализируются на малоинвазивных методах оперативного лечения, поэтому традиционные открытые операции выполняются ими крайне редко или вообще не проводятся. Кроме того, лапароскопические или роботизированные процедуры обычно выполняли специалисты из небольшого числа опытных хирургов [39, 40].

Заключение

Оценка и сопоставление техники РПЭ очень сложны. Мы можем констатировать, что ЛРП и РАРП имеют значительно более низкие показатели крово-

потери, частоты гемотрансфузии и продолжительности пребывания в стационаре, что является преимуществом минимально инвазивных процедур.

Несмотря на то, что результаты данного обзора указывают на преимущества РАРП в функциональных и онкологических аспектах, требуется проведение большего количества качественных сравнительных исследований. Проанализированные исследования имеют целый ряд ограничений, которые в настоящее время не позволяют сделать однозначных выводов в пользу той или иной техники выполнения РПЭ.

При этом работы G. Novara и соавт., опубликованные в 2012 г., позволяют четко утверждать о преимуще-

стве роботической техники перед открытой и лапароскопической в таких аспектах, как степень кровопотери, необходимость в анальгетических препаратах, продолжительность госпитализации и сохранение ЭФ [41].

Серьезным ограничением данных исследований являются отсутствие рандомизированного подхода в выполнении оперативных вмешательств в большинстве случаев и сравнительно небольшой период наблюдения. Со временем будет возможно оценить результаты роботических операций в отдаленном периоде наблюдения, что, по мнению ряда авторов, позволит выявить еще большее преимущество роботической техники перед традиционными техниками.

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента РФ (НШ-5428.2014.7).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Heidenreich A., Aus G., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease. *Eur Urol* 2011;59:61–71.
- Schuessler W., Sculam P., Clayman R., Kavoussi L. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997;50:854–7.
- Guillonnet B., Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique. *J Urol* 2000;163:1643–9.
- Rassweiler J., Hruza M., Teber D., Su L.M. Laparoscopic and robotic assisted radical prostatectomy – critical analysis of the results. *Eur Urol* 2006;49:612–24.
- Menon M., Shrivastava A., Tewari A. et al. Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. *J Urol* 2002;168:945–9.
- Ficarra V., Cavalleri S., Novara G. et al. Evidence from robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a systematic review. *Eur Urol* 2007;51:45–56.
- Artibani W., Cavalleri S., Iafrate M. et al. Learning curve of an experienced open surgeon with da Vinci-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Urol Int* 2008;80:237–44.
- Bolenz C., Freedland S., Hollenbeck B. et al. Costs of radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;65:316–24.
- Salomon L., Levrel O., de la Taille A. et al. Radical prostatectomy by the retropubic, perineal and laparoscopic approach: 12 years of experience in one center. *Eur Urol* 2002;42:104–11.
- Fracalanza S., Ficarra V., Cavalleri S. et al. Is robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy less invasive than retropubic radical prostatectomy? Results from a prospective, unrandomized, comparative study. *BJU Int* 2008;101:1145–9.
- Smith J.A. Jr, Chan R.C., Chang S.S. et al. A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. *J Urol* 2007;178:2385–9.
- Cagiannos I., Karakiewicz P., Eastham J.A. et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1798–803.
- Prasad S.M., Keating N.L., Wang Q. et al. Variations in surgeon volume and use of pelvic lymph node dissection with open and minimally invasive radical prostatectomy. *Urology* 2008;72:647–52.
- Remzi M., Klingler H.C., Tinzl M.V. et al. Morbidity of laparoscopic extraperitoneal versus transperitoneal radical prostatectomy versus open retropubic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2005;48:83–9.
- Jurczok A., Zacharias M., Wagner S. et al. Prospective non-randomized evaluation of four mediators of the systemic response after extraperitoneal laparoscopic and open retropubic radical prostatectomy. *BJU Int* 2007;99:1461–6.
- Touijer K., Eastham J.A., Secin F.P. et al. Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. *J Urol* 2008;179:1811–7.
- Close A., Robertson C., Rushton S. et al. Comparative cost-effectiveness of robot-assisted and standard laparoscopic prostatectomy as alternatives to open radical prostatectomy for treatment of men with localised prostate cancer: a health technology assessment from the perspective of the UK National Health Service. *Eur Urol* 2013;64:361–9.
- Anastasiadis A.G., Salomon L., Katz R. et al. Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional outcome. *Urology* 2003;62:292–7.
- Bhayani S.B., Pavlovich C.P., Hsu T.S. et al. Prospective comparison of short-term convalescence: laparoscopic radical versus open radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2003;61:612–6.
- Roumequere T., Bollens R., Vanden Bossche M. et al. Radical prostatectomy: a prospective comparison of oncological and functional results between open and laparoscopic approaches. *World J Urol* 2003;20:360–6.
- Artibani W., Grosso G., Novara G. et al. Is laparoscopic radical prostatectomy better than traditional retropubic radical prostatectomy? An analysis of perioperative morbidity in two contemporary series in Italy. *Eur Urol* 2003;44:401–6.
- Egawa S., Kuruma H., Suyama K. et al. Delayed recovery of urinary continence after laparoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol* 2003;10:207–12.
- Atallah F., Khedisi M., Seguin P. et al. Postoperative analgesia and recovery after open and laparoscopic prostatectomy. *Anesth Analg* 2004;99:1878–9.
- Brown J.A., Garlitz C., Gomella L.G. et al. Perioperative morbidity of laparoscopic radical prostatectomy compared with open radical retropubic prostatectomy. *Urol Oncol* 2004;22:102–6.
- Poulakis V., Witzsch U., de Vries R. et al. Laparoscopic radical prostatectomy

- in men older than 70 years of age with localized prostate cancer: comparison of morbidity, reconvalescence, and short-term clinical outcomes between younger and older men. *Eur Urol* 2007;51: 1341–9.
26. Silva E., Ferreira U., Silva G.D. et al. Surgical margins in radical prostatectomy: a comparison between retropubic and laparoscopic surgery. *Int Urol Nephrol* 2007;39:865–9.
27. Terakawa T., Miyake H., Tanaka K. et al. Surgical margin status of open versus laparoscopic radical prostatectomy specimens. *Int J Urol* 2008;15:704–7.
28. Fromont G., Guillonnet B., Validire P., Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy. Preliminary pathologic evaluation. *Urology* 2002;60:661–5.
29. Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822–30.
30. Rassweiler J., Seemann O., Schulze M. et al. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003;169:1689–93.
31. Salomon L., Anastasiadis A.G., Levrel O. et al. Location of positive surgical margins after retropubic, perineal, and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Urology* 2003;61:386–90.
32. Martorana G., Manferrari F., Bertaccini A. et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation in the early phase of the learning curve comparing to retropubic approach. *Arch Ital Urol Androl* 2004;76:1–5.
33. Menon M., Tewari A., Baize B. et al. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience. *Urology* 2002;60:864–8.
34. Tewari A., Srivasatava A., Menon M. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int* 2003;92: 205–10.
35. Farnham S.B., Webster T.M., Herrell S.D., Smith J.A. Jr. Intraoperative blood loss and transfusion requirements for robotic-assisted radical prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2006;67:360–3.
36. Nelson B., Kaufman M., Broughton G. et al. Comparison of length of hospital stay between radical retropubic prostatectomy and robotic assisted laparoscopic prostatectomy. *J Urol* 2007;177:929–31.
37. Guazzoni G., Cestari A., Naspro R. et al. Intra and perioperative outcomes comparing radical retropubic and laparoscopic radical prostatectomy: results from a prospective, randomised, single-surgeon study. *Eur Urol* 2006;50:98–104.
38. Porpiglia F., Morra I., Lucci Chiarissi M. et al. Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2013;63:606–14.
39. Krambeck A.E., DiMarco D.S., Rangel L.J. et al. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU Int* 2009;103:448–53.
40. Ahlering T.E., Woo D., Eichel L. et al. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. *Urology* 2004;63:819–22.
41. Novara G., Ficarra V., D'Elia C. et al. Preoperative criteria to select patients for bilateral nerve-sparing robotic-assisted radical prostatectomy. *J Sex Med* 2012;7: 839–45.

Разработка и внешняя валидизация прогностической классификации риска метастатического поражения тазовых лимфатических узлов у пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы

Е.А. Леусик, П.Д. Демешко, С.А. Красный

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

Контакты: Павел Дмитриевич Демешко pdemeshko@me.com

Цель исследования — оценить диагностическую значимость клинических, гистологических и биохимических факторов в предсказании наличия метастазов в тазовых лимфатических узлах (МТЛУ) у пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы с последующей разработкой и валидизацией прогностической классификации.

Материалы и методы. В исследование включено 1140 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию (РПЭ) со стандартной тазовой лимфаденэктомией по поводу аденокарциномы предстательной железы: 865 на этапе разработки классификации и 275 при ее валидизации.

Результаты. По данным мультивариантного регрессионного логистического анализа уровень простатспецифического антигена, критерий cT опухоли и сумма баллов по шкале Глисона явились независимыми предикторами выявления МТЛУ после РПЭ ($p < 0,05$). Указанные прогностические факторы были стратифицированы по баллам для проведения анализа выявления регионарных метастазов после РПЭ в зависимости от сочетания предикторов. В группе пациентов с оценкой факторов прогноза < 10 баллов частота выявления МТЛУ была существенно ниже, чем в группе с оценкой > 15 баллов, и составила 3,5 и 23,7 % соответственно ($p < 0,0001$). При валидизации полученных результатов по результатам РПЭ МТЛУ диагностировано у 40,0 % пациентов, набравших > 15 баллов, и только у 1,3 % мужчин с суммарной оценкой факторов прогноза < 10 баллов ($p < 0,0001$).

Ключевые слова: рак предстательной железы, прогностическая классификация, метастазы, тазовые лимфатические узлы

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-59-64

Devising and external validation of a prognostic classification of metastatic involvement risk to pelvic lymph nodes in patients with newly diagnosed prostate cancer

E.A. Leusik, P.D. Demeshko, S.A. Krasny

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

Objective — assessing the predictive significance of clinical, histologic and biochemical factors for prediction of metastases in pelvic lymph nodes (MPLN), devising and validating of prognostic classification.

Materials and methods. The study enrolled 1140 patients subjected to radical prostatectomy (RPE) with standard pelvic lymphadenectomy for prostate adenocarcinoma: 865 of them at the classification devising stage and 275 in the course of validation.

Results. According to the findings of multivariate logistic regression analysis, PSA level, the tumor cT stage and Gleason score are independent predictors of MPLN detection after RPE ($p < 0.05$). The prognostic factors were stratified by score for assessing the detection of regional metastases after RPE, depending on the combination of predictors. In the group of patients with a score estimate of prognostic factors < 10 , the MPLN detection rate was significantly lower than in the group of with a score estimate > 15 , accounting for 3.5 % and 23.7 % respectively ($p < 0.0001$). In the course of validating the obtained findings in clinic, metastatic involvement of pelvic lymph nodes found in the result of RPE was diagnosed in 40.0 % of the patients with a score estimate > 15 and only in 1.3 % of those with a total estimate of prognostic factors < 10 ($p < 0.0001$).

Key words: prostate cancer, prognostic classification, metastases, pelvic lymph nodes

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из основных методов лечения локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы (РПЖ), по своей эффективности не уступающим радикальной

простатэктомии (РПЭ). Однако успех лучевого лечения существенным образом зависит от точности оценки распространенности злокачественного процесса, которая напрямую влияет на выбор зоны лучевого воздействия, разовых и суммарных доз излучения. В частности, не-

обходимость включения в зону облучения регионарных лимфатических узлов (ЛУ), по некоторым данным, улучшает отдаленные результаты лечения пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования [1, 2]. Серьезным ограничением указанного подхода является повышение вероятности развития токсических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы при расширении зоны облучения, что связано с увеличением объемов прямой кишки и мочевого пузыря, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения [3].

Однако сложность решения данной клинической проблемы заключается в том, что томографические методы — компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) — недостаточно чувствительны в определении метастазов в тазовых лимфатических узлах (МТЛУ), поскольку основываются только на критериях размера ЛУ как предиктора его метастатического поражения [4, 5]. При этом чувствительность указанных методов лучевой диагностики отличается незначительно и составляет 42 % для КТ и 39 % для МРТ, специфичность — 82 % для обоих методов [6]. Проведение биопсии регионарных ЛУ также нецелесообразно из-за технических сложностей хирургического доступа к некоторым ЛУ таза [7, 8].

Описанные ограничения инструментальных методов выявления МТЛУ привели к появлению и широкому использованию расчетных формул прогноза риска метастатического поражения ЛУ таза. До настоящего времени наиболее часто используемым радиационными онкологами прогностическим инструментом остается формула Роача [9], эмпирически выведенная на основании ранних версий таблиц Партина [10] и использующая для расчета данные об уровне простатспецифического антигена (ПСА) и суммы баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) в биоптате предстательной железы. Однако в современной лите-

ратуре все чаще высказывается мнение о том, что сдвиг первично выявляемых случаев РПЖ в сторону более локализованных форм после широкого внедрения в клиническую практику скрининга уровня ПСА привел к снижению прогностической значимости данной формулы [11].

В дальнейшем было предложено еще несколько методов расчета вероятности наличия МТЛУ, среди которых формулы Nguyen [10] и Yu [12]. Основным недостатком формулы Nguyen заключается в том, что она является модификацией формулы Роача и, соответственно, не учитывает степень местной распространенности опухолевого процесса, хотя в обновленных таблицах Партина указывается на связь данных факторов [13]. Формула Yu учла данный критерий, однако применяется для расчета только при локализованных формах опухоли (T1c — T2c) и не применима при местно-распространенных процессах.

Цель исследования — оценка диагностической значимости клинических, гистологических и биохимических факторов в предсказании наличия МТЛУ у пациентов с впервые выявленным РПЖ с последующей разработкой и валидизацией прогностической классификации.

Материалы и методы

В исследование включено 1140 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом РПЖ. Для разработки прогностической классификации были использованы данные 865 мужчин, перенесших в 2005—2013 гг. РПЭ со стандартной тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ). Методика стандартной ТЛАЭ заключалась в удалении внутренних и наружных подвздошных ЛУ, а также ЛУ запирательной ямки от запирательного отверстия до бифуркации общей подвздошной артерии. Валидизация разработанной прогностической классификации была проведена на 275 пациентах, которым в 2014 г. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова была вы-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Обучающая выборка	Экзамениционная выборка
Число пациентов	865	275
Медиана возраста (разброс значений), лет	65 (42–79)	62 (46–75)
Медиана уровня ПСА (разброс значений), нг/мл	10,8 (1,0–165,1)	8,7 (0,7–170,0)
Клиническая стадия, n:		
cT1c — T2c	656	157
cT3a	138	84
cT3b	71	34
Индекс Глисона, абс. (%):		
≤ 6	680 (78,6)	181 (65,8)
7	93 (10,8)	73 (26,6)
8–10	92 (10,6)	21 (7,6)

полнена РПЭ со стандартной ТЛАЭ по поводу аденокарциномы предстательной железы.

Критериями включения в исследование на обоих этапах явились: наличие данных о дооперационном уровне ПСА, клинической стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона. В анализ не включались данные пациентов, получавших на дооперационном этапе длительную гормональную терапию. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В целях оценки предсказательной значимости клинических (стадия процесса), гистологических (индекс Глисона) и биохимических (уровень ПСА) факторов были проведены моно- и мультивариантный регрессионные логистические анализы. При этом уровень ПСА был категоризирован как < 10 , $10-20$ и > 20 нг/мл, степень местной распространенности — как cT1c–T2c, cT3a и cT3b, индекс Глисона — как 7 и < 7 , 8 и > 8 .

Также для указанных показателей вычислены отношения шансов (ОШ), их 95 % доверительные интервалы (ДИ) (метод Wald [14]) и статистическая значимость.

Точность модели оценена индексом конкордации (c-index), который в случае логистической регрессии определяется площадью под кривой операционных характеристик (area under the curve, AUC). Значение AUC, равное 1 соответствует абсолютному прогнозу, равное 0,5 эквивалентно случайному выбору.

Сравнение относительных частот в группах проводилось при помощи χ^2 -теста Пирсона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Анализ результатов исследования проводили с использованием программных пакетов Statistica 7 и SPSS 16.0.

Результаты

Разработка прогностической классификации

В обучающей выборке после выполнения послеоперационного гистологического исследования МТЛУ были обнаружены у 66 (7,6 %) пациентов.

По данным моновариантного регрессионного логистического анализа дооперационный уровень ПСА, степень местной распространенности опухоли и индекс Глисона явились предикторами выявления МТЛУ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2. Моновариантный анализ

Переменная	ОШ	95 % ДИ	p
Уровень ПСА до РПЭ, нг/мл: < 10 10–20 > 20	1 7,2 19,8	— 2,7–19,3 7,7–15,2	< 0,0001
Степень местной распространенности опухоли: cT1c–T2c cT3a cT3b	1 3,5 7,3	— 1,9–6,4 3,8–14,1	< 0,0001
Индекс Глисона: ≥ 8 против ≤ 7	3,8	1,8–7,8	0,0003

Таблица 3. Мультивариантный анализ

Переменная	В*	ОШ	95 % ДИ	p	Количество баллов
Уровень ПСА до РПЭ, нг/мл: < 10 10–20 > 20	— 1,856 2,542	1 6,4 12,7	— 2,4–17,2 4,7–34,4	< 0,001	1 6 13
Степень местной распространенности: cT1c–T2c cT3a cT3b	— 0,519 1,036	1 1,7 2,8	— 0,9–3,2 1,4–5,8	0,018	1 2 3
Индекс Глисона: ≤ 7 ≥ 8	— 0,810	1 2,2	— 1,0–4,9	0,043	1 2

* Коэффициент регрессии.

Таблица 4. Частота выявления МТЛУ по данным РПЭ со стандартной ТЛАЭ в зависимости от сочетания независимых предикторов (количества баллов)

Балльная оценка сочетания независимых предикторов	Частота выявления МТЛУ		p
	Число пациентов с N1/ общее число пациентов	% (95 % ДИ)	
< 10	23/650	3,5 (2,3–5,3)	< 0,0001
10–15	15/97	15,5 (9,5–24,1)	
> 15	28/118	23,7 (16,9–32,2)	

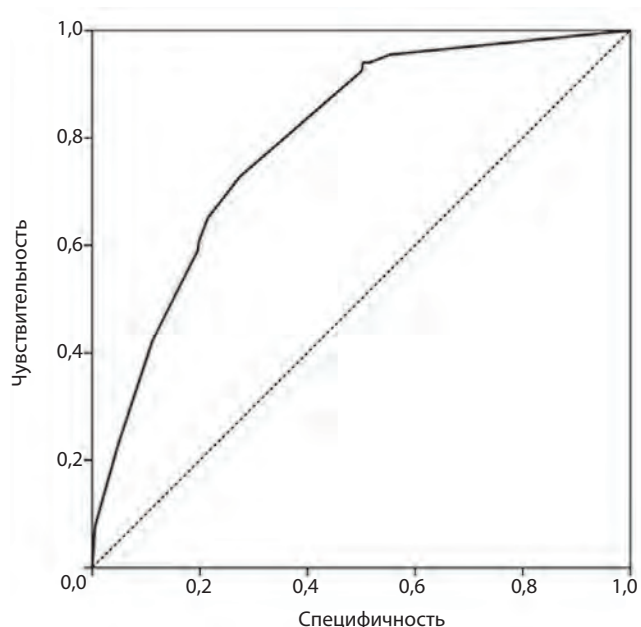


Рис. 1. ROC-кривая при разработке прогностической классификации

Далее все рассмотренные факторы прогноза были включены в мультивариантный анализ, в результате которого они также оказались независимыми предикторами выявления МТЛУ после РПЭ ($p < 0,05$). Для дальнейшего анализа прогностические факторы были стратифицированы по баллам, в качестве которых выступили округленные до целых значений ОШ (табл. 3).

Частота выявления МТЛУ была существенно ниже в группе пациентов с балльной оценкой факторов прогноза < 10 по сравнению с пациентами, набравшими > 15 баллов (табл. 4).

Для оценки диагностической информативности разработанного метода прогнозирования был проведен ROC-анализ (рис. 1), по результатам которого точность предложенной классификации в прогнозировании МТЛУ составила 0,796 (95 % ДИ 0,746–0,846), что по экспертной шкале для значений AUC расценивается как хорошее ($AUC > 0,7$ или 70 %) [15].

Валидизация прогностической классификации метастатического поражения тазовых ЛУ

Частота выявления МТЛУ после РПЭ с ТЛАЭ в экзаменационной группе составила 5,82 %.

Таблица 5. Частота выявления МТЛУ по данным РПЭ в зависимости от факторов прогноза

Признак	Частота метастазов (n) в тазовых ЛУ по данным РПЭ		p
	n/общее число пациентов	% (95 % ДИ)	
Уровень ПСА до РПЭ, нг/мл:			< 0,001
< 10	3/157	1,9 (4,0–5,7)	
10–20	2/85	2,4 (1,4–8,7)	
> 20	11/33	33,3 (19,7–50,5)	
Степень местной распространенности:			0,005
cT1c–T2c	5/157	3,2 (1,2–7,4)	
cT3a	5/84	6,0 (2,2–13,5)	
cT3b	6/34	17,7 (8,0–33,9)	
Индекс Глисона:			< 0,001
≤ 7	10/254	3,9 (2,1–7,2)	
≥ 8	6/21	28,6 (13,6–50,2)	
Всего	16/275	5,8 (3,6–9,3)	—

Таблица 6. Частота выявления МТЛУ в зависимости от суммарного количества баллов по разработанной классификации

Балльная оценка сочетания независимых предикторов	Частота выявления МТЛУ		p
	Число пациентов с N1/ общее число пациентов	% (95 % ДИ)	
< 10	3/230	1,3 (0,3–3,9)	< 0,0001
10–15	3/20	15,0 (4,4–36,9)	
> 15	10/25	40,0 (23,4–59,3)	

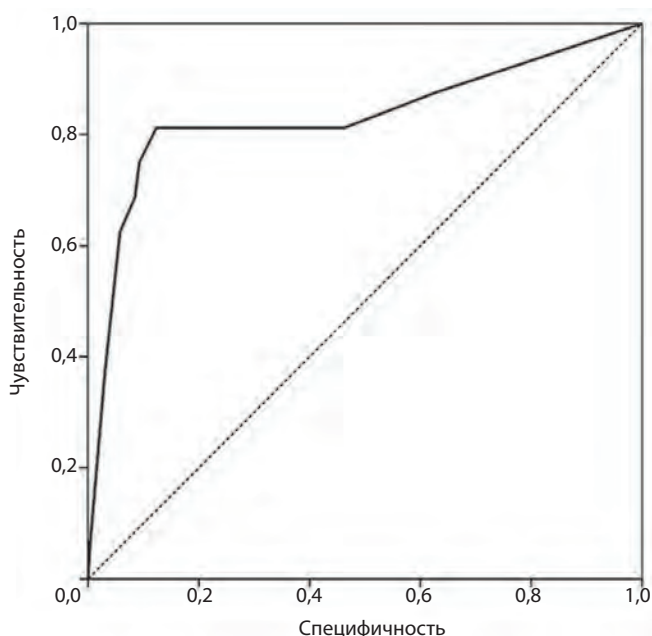


Рис. 2. ROC-кривая при валидации прогностической классификации

Анализ зависимости частоты обнаружения МТЛУ таза от сочетания прогностических признаков, использованных в разработанной классификации, выявил их статистически значимую корреляцию (табл. 5). Наибольшая частота МТЛУ наблюдалась при уровне ПСА > 20 нг/мл и составила 33,3 % (95 % ДИ 17,3–49,4), степени местной распространенности cT3b – 17,7 % (95 % ДИ 4,8–30,5) и индексе Глисона ≥ 8 –28,6 % (95 % ДИ 9,3–47,9).

Далее предикторы наличия МТЛУ были стратифицированы по баллам согласно разработанному методу и проведен расчет частоты выявления МТЛУ по данным гистологического исследования после РПЭ в каждой группе (табл. 6).

Как видно из табл. 6, по результатам валидации наблюдается статистически значимая прямая зависимость между суммой баллов и частотой обнаружения МТЛУ – в группе пациентов с балльной оценкой факторов прогноза менее 10 МТЛУ обнаружены у 1,3 % пациентов, в то время как при оценке > 15 баллов – у 40,0 %.

Диагностическая информативность предложенной прогностической классификации на этапе валидации также была оценена при помощи ROC-анализа (рис. 2). AUC составила 0,831 (95 % ДИ 0,694–0,968), что свидетельствует о воспроизводимости разработанной модели в экзаменационной выборке.

Обсуждение

Исторически формула Роача является основным методом прогнозирования наличия МТЛУ у пациентов, страдающих РПЖ, при выборе объема облучения. Однако появившиеся в последнее время исследования, доказывающие снижение прогностической значимости данной формулы при современном патоморфозе РПЖ [10, 11], привели к появлению новых методов расчета.

Современные инструменты прогнозирования вероятности МТЛУ также имеют существенные недостатки – формула Nguyen [10] не учитывает степень местной распространенности опухолевого процесса, а формула Yu [12] применяется для расчета только при локализованных формах опухоли.

С учетом вышеизложенного нами была разработана прогностическая классификация, основывающаяся расчет вероятности наличия МТЛУ на показателях индекса Глисона, уровня ПСА и категории cT опухоли (включая местно-распространенные формы).

В предлагаемой прогностической классификации риска наличия МТЛУ указанные основные факторы прогноза были оценены с помощью моно- и мультивариантного регрессионных анализов для выявления взаимосвязей между ними и учета полученных результатов при расчете. В модели мультивариантного анализа все оцениваемые переменные являлись независимыми предикторами выявления метастазов в регионарных ЛУ после РПЭ и были использованы для составления прогностической классификации.

В группе пациентов с балльной оценкой факторов прогноза < 10 частота выявления МТЛУ была статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группе с оценкой > 15 баллов, и составила 3,5 и 23,7 % соответственно.

Эффективность разработанной классификации подтвердилась результатами валидизации описанной прогностической классификации в клинической практике. При анализе клинических данных и гистологических заключений 275 пациентов, которым в 2014 г. была выполнена РПЭ со стандартной ТЛАЭ, было установлено, что при суммарной оценке факторов прогноза < 10 баллов МТЛУ обнаруживаются у 1,3 % пациентов, 10–15 баллов – у 15,0 % и > 15 баллов – у 40,0 %.

Обращает на себя внимание тот факт, что уже при оценке 10–15 баллов вероятность метастатического поражения ЛУ таза достаточно высока (15 %). Это позволяет рекомендовать проведение ЛТ на область всего таза при суммарной оценке прогностических факторов ≥ 10 баллов.

Метод ROC-анализа также подтвердил диагностическую эффективность предложенной классификации – AUC составила 0,796 (95 % ДИ 0,746–0,846) на этапе разработки методики и 0,831 (95 % ДИ 0,694–0,968) при ее валидизации.

Таким образом, разработанная нами прогностическая классификация риска наличия МТЛУ у пациентов с впервые выявленным РПЖ является легко вос-

производимой и может быть использована для выбора объема облучения при проведении ЛТ без существенного риска переоблучения у пациентов с непораженными тазовыми ЛУ.

Выводы

- Уровень ПСА до выполнения РПЭ, критерий cT опухоли, а также индекс Глисона являются независимыми предикторами выявления МТЛУ.

- При разработке прогностической классификации частота выявления МТЛУ в группе пациентов с оценкой > 15 баллов составила 23,7 %, что статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем при оценке < 10 баллов (3,5 %).

- При валидизации полученных результатов в клинике МТЛУ таза по результатам РПЭ диагностированы у 40,0 % пациентов, набравших > 15 баллов, и только у 1,3 % мужчин с суммарной оценкой факторов прогноза < 10 баллов ($p < 0,0001$).

- Эффективность предложенной классификации подтверждена методом ROC-анализа – при разработке метода прогнозирования AUC составила 0,796 (95 % ДИ 0,746–0,846), а при его валидизации – 0,831 (95 % ДИ 0,694–0,968).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aizer A.A., Yu J.B., McKeon A.M. et al. Whole pelvic radiotherapy versus prostate only radiotherapy in the management of locally advanced or aggressive prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1344–49.
2. Roach M. III, DeSilvio M., Lawton C. et al. Phase III trial comparing whole pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904–11.
3. Fonteyne V., De Neve W., Villeirs G. et al. Late radiotherapy-induced lower intestinal toxicity (RILIT) of intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: the need for adapting toxicity scales and the appearance of the sigmoid colon as co-responsible organ for lower intestinal toxicity. *Radiother Oncol* 2007;84:156–63.
4. Abuzallouf S., Dayes I., Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: A summary of the literature. *J Urol* 2004;171:2122–7.
5. Heeboll S., Solvig J., Borre M. Prostate cancer: To scan or not to scan for lymph node involvement? *Scand J Urol Nephrol* 2007;41:501–6.
6. Hövels A.M., Heesakkers R.A., Adang E.M. et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63(4):387–95.
7. Ganswindt U., Paulsen F., Corvin S. et al. Optimized coverage of high-risk adjuvant lymph node areas in prostate cancer using a sentinel node-based, intensity-modulated radiation therapy technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:347–55.
8. Wang D., Lawton C. Pelvic lymph node irradiation for prostate cancer: Who, why, and when? *Semin Radiat Oncol* 2008;18:35–40.
9. Roach M. III, Marquez C., Yuo H.S. et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:33–7.
10. Nguyen P.L., Chen M.H., Hoffman K.E. et al. Predicting the risk of pelvic node involvement among men with prostate cancer in the contemporary era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:104–9.
11. Rahman S., Cosmatos H., Dave G. et al. Predicting pelvic lymph node involvement in current-era prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):906–10.
12. Yu J.B., Makarov D.V., Gross C. A new formula for prostate cancer lymph node risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:69–75.
13. Makarov D.V., Trock B.J., Humphreys E.B. et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;59:1095–101.
14. Newcombe R.G. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Statist Med* 1998;17:857–72.
15. Hanley J.A., McNeil B.J. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *J Radiology* 1983;148:839–43.

Фармакоэкономическое обоснование применения препарата лейпрорелин (Элигард) 45 мг 1 раз в 6 месяцев при распространенном раке предстательной железы в Российской Федерации

М.Ю. Фролов¹, М.В. Авксентьева^{2, 3}

¹ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»; Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1;

² Российская академия народного хозяйства и государственной службы; Россия, 119571, Москва, пр-т Вернадского, 82, стр. 1;

³ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»;

Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Максим Юрьевич Фролов tufrolov66@gmail.com

Цель исследования — проведение фармакоэкономического анализа применения препарата лейпрорелин (Элигард) в дозе 45 мг 1 раз в 6 мес при распространенном раке предстательной железы (РПЖ) с позиции системы здравоохранения Российской Федерации. **Материалы и методы.** Проведены анализ минимизации затрат и анализ влияния на бюджет. Расчеты проводили в модели, построенной в Microsoft Excel. При анализе минимизации затрат сравнивали применение лейпрорелина 1 раз в 6 мес (Элигард 45 мг) с 7 другими препаратами группы аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). В анализе влияния на бюджет сравнивали сценарий текущей практики, подразумевающий применение 4 аналогов ГнРГ, с новым сценарием: замещение исходного аналога ГнРГ на Элигард 45 мг у 20 % пациентов. В обоих видах анализа учитывали расходы на аналоги ГнРГ, посещения онкологов и проведение инъекций. Временной горизонт модели в базовом анализе составил 5 лет для анализа минимизации затрат и 3 года для анализа влияния на бюджет. Число пациентов, получающих аналоги ГнРГ в динамике, рассчитывали на основе сведений о 5-летней выживаемости больных РПЖ. Проведен односторонний анализ чувствительности к колебаниям исходных значений ключевых параметров модели.

Результаты. Элигард 45 мг является самым экономичным вариантом лечения пациентов с распространенным РПЖ депо-формами аналогов ГнРГ. Применение Элигарда 45 мг вместо других аналогов ГнРГ у части пациентов приведет к сокращению расходов бюджета здравоохранения. Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость выявленной закономерности к колебаниям значений исходных параметров в рамках ± 25 % от исходного уровня.

Ключевые слова: лейпрорелин, трипторелин, гозерелин, депо-форма, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-65-71

Pharmacoeconomic analysis of leuprolide acetate (Eligard) 45 mg once in 6 months for advanced prostate cancer in Russian Federation

M. Yu. Frolov¹, M. V. Avksentyeva^{2, 3}

¹ Volgograd State Medical University; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia;

² Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration;

Build. 1, 82 prospect Vernadskogo, Moscow, 119571, Russia;

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119992, Russia

Objective — to conduct pharmacoeconomic study of leuprolide acetate 45 mg once in 6 months (Eligard) for advanced prostate cancer from the perspective of Russian health care system

Materials and methods. Cost minimization analysis (CMA) and budget impact analysis (BIA) were performed. All calculations were made in the MS Excel model. CMA compared leuprolide acetate once in 6 months (Eligard 45 mg) with 7 other prolonged gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs. BIA compared two scenarios: common practice consisting of 4 GnRH analogs; new practice that is leuprolide acetate once in 6 months in 20 % of patients. Costs of drugs, visits to oncologist and injections were calculated both in CMA and BIA. Time horizon was 5 years for CMA and 3 years for BIA. Number of patients treated with GnRH was defined taking into account 5 year survival rate. One-way sensitivity analysis was performed.

Results. Leuprolide acetate (Eligard) 45 mg is the most cost-saving option among all compared. Sensitivity analysis demonstrated that the results are sustainable if input parameters are varied in the range ± 25 % from baseline. Budget economy is expected when Eligard 45 mg is used in a part of patients population instead of other prolonged GnRH analogs.

Key words: leuprolide acetate, leuprorelin, triptorelin, goserelin, prolonged formulation, cost-minimization analysis, budget impact analysis

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является важной медико-социальной проблемой. В России РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужчин и 4-е место в структуре смертности. В 2013 г. 31 569 мужчин заболели и 11 111 умерли от РПЖ, стандартизированные показатели заболеваемости и смертности составили 34,62 и 11,78 на 100 тыс. населения. Доля больных, выявленных активно, за последние 10 лет существенно выросла — с 6,6 % в 2003 г. до 25 % в 2013 г., однако и в 2013 г. 31 % пациентов имели III, а 17,2 % — IV стадию заболевания [1, 2].

Лечение распространенного РПЖ включает гормонотерапию агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) [3]. Вначале применение такой формы гормонотерапии было связано с существенными неудобствами, болезненными ощущениями для пациентов и трудностями для врачей, поскольку требовало осуществления ежедневных инъекций в медицинской организации. Это снижало качество жизни пациентов и повышало частоту возникновения нежелательных явлений, таких как боль и реакции в месте инъекции [4, 5]. В настоящий момент на фармацевтическом рынке доступны препараты 1, 3, 4 и 6-месячных депо-форм аналогов ГнРГ с замедленным высвобождением, существенно повысившие приемлемость терапии для больных, одним из которых является лейпрорелин 45 мг, который назначается 1 раз в 6 мес. Уже проведены исследования, показавшие, что большинство больных предпочитают проведение инъекций аналогов ГнРГ с меньшей частотой, в том числе расценивают инъекции 1 раз в 6 мес как более удобный вариант лечения, чем 1 раз в 3 мес [6, 7].

Данные метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), опубликованные в 2000 г., показали, что 2-летняя выживаемость пациентов при применении 3 препаратов аналогов ГнРГ (лейпрорелин, бусерелин и гозерелин) сопоставима с таковой при хирургической кастрации. В этом метаанализе были обобщены РКИ аналогов ГнРГ, применяющихся ежедневно или 1 раз в 28 дней [8]. После 2000 г. метаанализов не проводили, однако в отдельных исследованиях сравнивали различные аналоги ГнРГ друг с другом или препараты с одним и тем же активным веществом в разных режимах дозирования. В основном в них не было выявлено статистически значимых и клинически важных различий в эффективности и безопасности [9, 10]. В обзоре исследований разных препаратов лейпрорелина с замедленным высвобождением отмечалась их сопоставимая эффективность и безопасность при большем удобстве для пациентов 6-месячной формы [11]. В обзоре, посвященном применению 6-месячных форм аналогов ГнРГ при РПЖ, все доступные препараты рассматривались

как обладающие сопоставимой эффективностью и безопасностью [12].

Однако выбор оптимального варианта ведения больного в системе здравоохранения, функционирующей в рамках фиксированных бюджетов, определяется не только сведениями о клинической эффективности и безопасности медицинских вмешательств. Очевидно, что затраты на терапию — важный фактор, определяющий доступность лечения. Фармакоэкономический анализ аналогов ГнРГ, в том числе лейпрорелина 45 мг 1 раз в 6 мес, проводился с позиции систем здравоохранения разных европейских стран. В России несколько лет назад были опубликованы результаты экономической оценки аналогов ГнРГ, однако среди сравниваемых альтернатив еще не было 6-месячной депо-формы лейпрорелина [13].

Цель настоящего исследования — проведение фармакоэкономического анализа применения препарата лейпрорелин (Элигард) в дозе 45 мг 1 раз в 6 мес при распространенном РПЖ с позиции системы здравоохранения Российской Федерации.

Материалы и методы

Исходя из клинических исследований, в ходе которых изучали различные аналоги ГнРГ и различные лекарственные формы этих препаратов, и их обзоров были определены оптимальные методы фармакоэкономического анализа для оценки экономической целесообразности применения препарата Элигард 45 мг в сравнении с другими препаратами: 1) анализ минимизации затрат; 2) анализ влияния на бюджет.

Оба вида экономического анализа в нашем исследовании проводили с позиции системы здравоохранения РФ и осуществляли в моделях, построенных в Microsoft Excel. Обе модели позволяют менять значения исходных параметров и проводить расчеты с позиции системы здравоохранения субъекта Федерации или медицинской организации.

Модель для анализа минимизации затрат

В модели для анализа минимизации затрат рассчитывались расходы на лекарственную терапию альтернативными аналогами ГнРГ с учетом выживаемости пациентов. В качестве альтернатив для сравнения выступали 8 агонистов ГнРГ, в настоящее время зарегистрированных в РФ:

- 1) лейпрорелин 1 раз в 6 мес (Элигард 45 мг);
- 2) лейпрорелин 1 раз в 3 мес (Элигард 22,5 мг);
- 3) лейпрорелин 1 раз в месяц (Элигард 7,5 мг);
- 4) трипторелин 1 раз в 3 мес (Диферелин 11,25 мг);
- 5) трипторелин 1 раз в месяц (Диферелин 3,75 мг);
- 6) гозерелин 1 раз в 3 мес (Золадекс 10,8 мг);
- 7) гозерелин 1 раз в месяц (Золадекс 3,6 мг);
- 8) лейпрорелин 1 раз в месяц (Люкрин депо 3,75 мг).

В модели рассчитывали затраты на рассматриваемые лекарственные препараты, посещение онколога и инъекцию препарата в амбулаторных условиях. Затраты на другие виды потребляемых ресурсов в модели не учитывали, поскольку в соответствии с выбранным методом анализа модель строится на основе допущения сопоставимой эффективности и безопасности всех исследуемых альтернатив лекарственного лечения РПЖ, соответственно, различия в общих затратах определяются лишь стоимостью самих препаратов и посещений врача для их введения.

Число посещений онколога и выполненных инъекций соответствует режиму дозирования препаратов: 12 визитов для 1-месячной формы, 4 визита для 3-месячной формы и 2 визита для 6-месячной формы.

Источником информации о цене аналогов ГнРГ послужил Государственный реестр предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (утвержденный Распоряжением Правительства РФ № 2782-р от 30 декабря 2014 г.). Стоимость визитов к онкологам и инъекций определяли в соответствии с Приложением 6 к тарифному соглашению для оплаты медицинских услуг, предоставляемых территориальной программой обязательного медицинского страхования в г. Москве на 2015 г. от 25.12.2014 г. Значения стоимостных параметров, заложенных в модель, приведены в табл. 1.

Период моделирования в базовом анализе составил 5 лет. Затраты 2-го и последующих годов дисконтировались с коэффициентом дисконтирования 5 %. При расчете затрат учитывали выбытие пациентов в связи со смертью. Число умерших рассчитывали на основе сведений о 5-летней выживаемости, равной, по данным [1], 34,5 %. Расчеты производили исходя из допущения, что выживаемость характеризуется экспоненциальным распределением и все случаи смерти наступают в середине года.

Был проведен анализ чувствительности результатов расчетов к колебаниям значений исходных пара-

метров ± 25 % от исходного. Варьировали стоимость Элигарда 45 мг, значение 5-летней выживаемости, коэффициент дисконтирования затрат, число посещений онколога при применении Элигарда 45 мг, стоимость посещения, стоимость инъекции.

Модель для анализа влияния на бюджет

Модель для анализа влияния на бюджет сравнивает 2 сценария: типичную практику (сценарий 1, без применения Элигарда 45 мг) и новый сценарий с замещением у части больных использующихся в типичной практике аналогов ГнРГ на Элигард 45 мг (сценарий 2). Сложившаяся типичная практика в модели подразумевает применение 4 разных препаратов аналогов ГнРГ. В новом сценарии Элигард 45 мг может заменить 20 % случаев применения каждого использующегося в типичной практике препарата.

Типичной практикой в базовом анализе считали применение препаратов: Золадекс 10,8 мг, Золадекс 3,6 мг, Диферелин 11,25 мг и Диферелин 3,75 мг в следующих долях: 41,2; 41,2; 8,8 и 8,8 % соответственно (допущение). Модель позволяет оценивать влияние на бюджет при использовании в типичной практике любых 4 препаратов с любым распределением (эти параметры могут задаваться пользователем).

По данным государственного статистического наблюдения, распространенность РПЖ в России составляла в 2013 г. 148987 пациентов, число новых случаев — 31569; 48,2 % вновь выявленных случаев рака являются случаями распространенного РПЖ, и 31,8 % этих пациентов получали терапию ГнРГ [1, 2]. Эти данные были положены в основу расчета числа пациентов, переходящих на терапию с применением препарата Элигард 45 мг.

Построенная модель позволяет использовать 2 подхода к прогнозированию влияния на бюджет: на основе первичной заболеваемости и распространенности.

В подходе на основе первичной заболеваемости моделируется влияние на бюджет в когорте пациентов, которым впервые был поставлен диагноз в текущем году, в течение всего временного горизонта модели. Соответственно, каждый год число пациентов сокращается в связи со смертью.

В подходе на основе распространенности моделируется влияние на бюджет с учетом общего числа пациентов, нуждающихся в терапии аналогами ГнРГ в течение всего временного горизонта данной модели. Наряду с ежегодным сокращением числа пациентов, исходя из показателя 5-летней выживаемости, к начальной когорте пациентов каждый год добавляются новые пациенты с впервые диагностированным заболеванием.

В базовом анализе использовали подход, основанный на распространенности. Расчетное число пациентов, получающих аналоги ГнРГ, приведено в табл. 2.

Таблица 1. Значения стоимостных параметров, заложенных в модель

Потребляемый ресурс	Стоимость, руб.
Упаковка препарата	
Элигард 45 мг	26 102,19
Элигард 22,5 мг	17 045,32
Элигард 7,5 мг	6 817,78
Диферелин 11,25 мг	18 600,00
Диферелин 3,75 мг	6 880,32
Золадекс 10,8 мг	18 550,10
Золадекс 3,6 мг	6 880,10
Люкрин депо 3,75 мг	7 222,66
Посещение онколога	342,30
Инъекция препарата	38,54

Таблица 2. Число пациентов, получающих различные аналоги ГнРГ в базовом анализе в текущей практике (исходные параметры для анализа влияния на бюджет)

Показатель	Золадекс 10,8 мг	Золадекс 3,6 мг	Диферелин 11,25 мг	Диферелин 3,75 мг	Всего
Доля пациентов, получающих препарат в сценарии 1	41,2	41,2	8,8	8,8	100,0
Абсолютное число пациентов	9 404	9 404	2 009	2 009	22 825
Число новых пациентов	1 994	1 994	426	426	4 839
Доля пациентов, которым препарат из сценария 1 замещается Элигардом 6	20	20	20	20	20

Примечание. Число пациентов рассчитано исходя из сведений государственного статистического наблюдения: число больных с впервые выявленным диагнозом 31 569, общее число больных РПЖ – 148 917; 48,2 % случаев относится к распространенному РПЖ [1, 2], 31,8 % таких пациентов получают аналоги ГнРГ. Доля больных, получающих Элигард 45 мг в сценарии 2, не меняется на протяжении всего моделируемого периода.

Для иллюстрации разброса ожидаемой экономии бюджета при применении у части пациентов Элигарда 45 мг был проведен анализ влияния на бюджет при гипотетическом использовании в типичной практике у 100 % пациентов самого дорогого из рассматриваемых препаратов (Люкрин депо 3,75 мг) и самого дешевого после Элигарда 45 мг (Элигард 22,5 мг).

Методика учета затрат была аналогичной использовавшейся в анализе минимизации затрат (учитывались затраты на те же виды ресурсов, использовались те же самые источники информации о ценах). Однако дисконтирование затрат при проведении анализа влияния на бюджет не проводилось в соответствии с рекомендациями по проведению данного вида анализа Международного общества фармакоэкономических исследований и оценки исходов [14].

Временной горизонт модели в базовом анализе составил 3 года.

Результаты

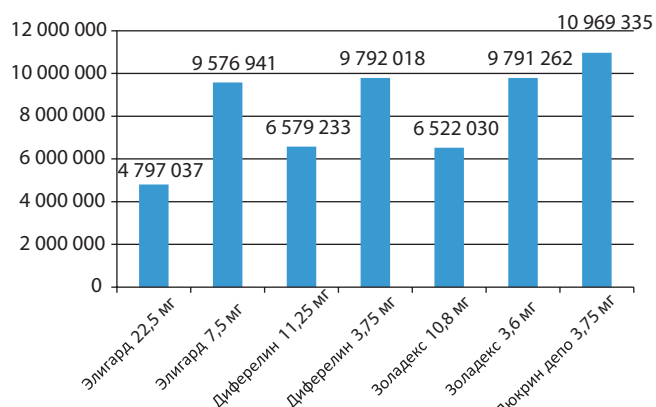
Результаты анализа минимизации затрат

Затраты на применение препарата Элигард 45 мг минимальны в сравнении с другими 7 препаратами аналогов ГнРГ (табл. 3). Экономия затрат при применении Элигарда 45 мг вместо альтернативных препаратов составляет от 5 до 11 млн руб. на 100 пациентов за 5 лет (см. рисунок), в том числе от 1,5 до 3,5 млн руб. за первый год. Самым дорогим является Люкрин депо 3,75 мг. Наибольшую долю занимают расходы на сами препараты: от 94,7 до 98,6 % в структуре общих затрат.

Анализ чувствительности показал, что результаты расчетов в наибольшей степени зависят от стоимости препарата Элигард 45 мг. Остальные параметры оказывали меньшее значение на результаты. Тем не менее в рамках колебаний стоимости ± 25 % от исходного сохранялась разница в общих затратах в пользу Элигарда 45 мг. Это позволяет считать результаты расчетов

Таблица 3. Результаты анализа минимизации затрат (затраты на 100 пациентов на 5 лет с учетом выбывания из-за смерти)

Аналог ГнРГ	Затраты, руб. (%)			
	Препарат	Посещения онколога	Инъекция	Всего
Элигард 45 мг	14 961 026 (98,6)	196 197 (1,3)	22 090 (0,1)	15 179 313 (100)
Элигард 22,5 мг	19 539 776 (97,8)	392 393 (2,0)	44 180 (0,2)	19 976 349 (100)
Элигард 7,5 мг	23 446 535 (94,7)	1 177 179 (7,2)	132 540 (1,9)	24 756 254 (100)
Диферелин 11,25 мг	21 321 972 (98,0)	392 393 (1,8)	44 180 (0,2)	21 758 545 (100)
Диферелин 3,75 мг	23 661 611 (94,8)	1 177 179 (4,7)	132 540 (0,5)	24 971 331 (100)
Золадекс 10,8 мг	21 264 770 (98,0)	392 393 (1,8)	44 180 (0,2)	21 701 343 (100)
Золадекс 3,6 мг	23 660 855 (94,8)	1 177 179 (4,7)	132 540 (0,5)	24 970 574 (100)
Люкрин депо 3,75 мг	24 838 928 (95,0)	1 177 179 (4,5)	132 540 (0,5)	26 148 648 (100)



Разница в затратах на применение Элигарда 45 мг в сравнении с другими аналогами ГнРГ, руб. на 100 пациентов за 5 лет

устойчивыми к возможным колебаниям значений исходных параметров.

Результаты анализа влияния на бюджет

Результаты анализа влияния на бюджет в базовом анализе согласно описанной выше методике приведены в табл. 4.

Если типичная практика заключается в применении препаратов Золадекс 10,8 мг, Золадекс 3,6 мг, Диферелин 11,25 мг и Диферелин 3,75 мг в соотношении 41,2; 41,2; 8,8 и 8,8 % соответственно, а в новом сценарии 20 % больных, ранее получавших один из этих препаратов, будут получать Элигард 45 мг, то расходы за 3 года сократятся с 5,1 до 4,8 млрд руб., т.е. на 359 млн руб., или на 7 %.

Как показал ранее анализ минимизации затрат, расходы на Элигард 45 мг меньше, чем на препараты сравнения. Соответственно, при любых вариантах сценария 1 (текущая практика) применение Элигарда 45 мг будет приводить к сокращению расходов бюджета, при этом абсолютный размер экономии будет зависеть от исходного сценария (набора препаратов, использующихся в типичной практике, распределения пациентов по видам терапии) и доли пациентов, которым будет назначен Элигард 45 мг в новом сценарии.

Если в типичной практике 100 % больных лечатся наиболее дорогим из рассматриваемых препаратов — Люкрином депо 3,75 мг, а в новом сценарии 20 % пациентов начинают получать Элигард 45 мг, экономия бюджета составит 483 млн руб. Если же в типичной практике все больные лечатся самым дешевым после Элигарда 45 мг препаратом — Элигард 22,5 мг, перевод 20 % больных на Элигард 22,5 мг позволит сэкономить 211 млн руб.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что применение депо-формы лейпрорелина 1 раз в 6 мес (Элигард 45 мг) требует меньших затрат в сравнении с другими препаратами аналогов ГнРГ замедленного высвобождения. Замещение у части пациентов других аналогов ГнРГ, использующихся в типичной практике, на Элигард 45 мг приведет к экономии расходов бюджета.

Таблица 4. Результаты анализа влияния на бюджет (подход, основанный на распространенности), руб.

Параметр	Золадекс 10,8 мг	Золадекс 3,6 мг	Диферелин 11,25 мг	Диферелин 3,75 мг
Сценарий 1. Текущая практика				
Аналог ГнРГ	1 928 605 485	2 145 918 124	413 043 263	458 366 100
Посещения онколога	35 588 038	106 764 113	7 601 328	22 803 985
Инъекция	4 006 903	12 020 710	855 843	2 567 530
Общие затраты	1 968 200 426	2 264 702 946	421 500 435	483 737 616
Всего на сценарий	5 138 141 422			
Сценарий 2. Применение Элигарда 45 мг у 20 % пациентов, ранее получавших другой аналог ГнРГ				
Аналог ГнРГ в типичной практике	1 542 884 388	1 716 734 499	330 434 610	366 692 880
Элигард 45 мг	271 377 657	271 377 657	57 964 160	57 964 160
Посещения онколога	32 029 234	88 970 094	6 841 196	19 003 321
Инъекции	3 606 213	10 017 258	770 259	2 139 609
Общие затраты	1 849 897 492	2 087 099 508	396 010 225	445 799 970
Всего на сценарий	4 778 807 194			

Наше исследование основывалось на положении о сопоставимой эффективности и безопасности всех включенных в анализ депо-форм аналогов ГнРГ, поэтому использовался анализ минимизации затрат. Следует признать, что это допущение, основанное на лучших из доступных данных. Оптимальным способом изучения сравнительной эффективности и безопасности альтернативных вариантов лечения являются РКИ с прямым сравнением возможных альтернатив. Если такие испытания не проводились, существует возможность непрямого сравнения — оценки относительных эффектов препаратов, полученных в отдельных РКИ, относительно их контролей с учетом вариабельности величины эффектов. Ни РКИ, ни непрямого сравнений, в которых сравнивали бы все доступные аналоги ГнРГ в разных режимах дозирования, не проводилось. Возможной причиной отсутствия непрямого сравнений является разнообразие характеристик РКИ, изучавших аналоги ГнРГ. Метаанализ 2000 г., продемонстрировавший сопоставимую эффективность аналогов ГнРГ с хирургической кастрацией и отсутствие различий между разными препаратами, не включал исследований 3- и 6-месячных депо-форм [8]. Единственным доступным источником обобщенных данных о сравнительной эффективности и безопасности аналогов различных ГнРГ являются на настоящий момент несистематические обзоры, авторы которых приходят к заключению о сходной эффективности препаратов этой группы [11, 12].

Зарубежные фармакоэкономические исследования аналогов ГнРГ в основном были посвящены сравнению разных форм лейпрорелина с замедленным высвобождением и исходили из допущения о равной эффективности сравниваемых препаратов. Так, J. Weh и соавт. провели анализ минимизации затрат применения депо-форм лейпрорелина 1 раз в месяц, 1 раз в 3 мес и 1 раз в 6 мес с позиции систем здравоохранения 9 европейских стран и показали, что 6-месячная

форма является наиболее экономичной и может рассматриваться как терапия выбора для подходящих пациентов в Европе [15]. К аналогичным выводам пришли авторы исследований, сравнивающих применение различных депо-форм лейпрорелина с позиции систем здравоохранения Германии [16] и Швейцарии [17].

Единственное фармакоэкономическое исследование, в ходе которого сравнивали разные аналоги ГнРГ, было выполнено с позиции службы здравоохранения Италии [18]. Оценивали затратную эффективность 3-месячных форм лейпрорелина 11,25 и 22,5 мг, трипторелина 11,25 мг, бусерелина 9,9 мг и гозерелина 10,8 мг. Расчеты проводили в марковской модели, построенной на основе сведений о снижении уровня тестостерона на фоне применения различных препаратов, полученных из данных клинических исследований. Моделировались общая выживаемость пациентов, выживаемость без прогрессирования и общие затраты, обусловленные РПЖ. Максимально выявленная разница в выживаемости при применении разных препаратов не превышала 2 мес. Лейпрорелин 22,5 мг оказался наиболее затратно-эффективным вариантом лечения. Косвенно результаты этого фармакоэкономического анализа подтверждают отсутствие важных клинических различий в эффективности между разными аналогами ГнРГ, а также экономические преимущества депо-форм с меньшей частотой назначения. Сказанное служит аргументом в пользу основной гипотезы нашего исследования.

Заключение

Применение 6-месячной формы лейпрорелина (Элигард 45 мг) является наиболее экономичным вариантом из аналогов ГнРГ с замедленным высвобождением. При назначении лейпрорелина 45 мг 1 раз в 6 мес части пациентов, нуждающихся в лечении аналогами ГнРГ, можно добиться сокращения расходов органов здравоохранения.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской деятельности Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов» (президент — акад. РАН В. И. Петров).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality rate). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. 250 p. (In Russ.)].

2. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 235 с. [Status of cancer care for people of Russia in 2013. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FSBE "P.A. Hertzen Moscow Cancer Research

Institute" of the Ministry of Health of Russia, 2014. 235 p. (In Russ.)].

3. Клинические протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований (проект). Ассоциация онкологов России. Москва, 2012. Электронный документ. URL: http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/archive/0512/001/038.pdf. [Clinical trials

- for diagnosis and treatment of malignant tumors (project). Association of Russian oncologists. Moscow, 2012. Electronic document. URL: http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/archive/0512/001/038.pdf (In Russ.).
4. Cox M.C., Scripture C.D., Figg W.D. Leuprolide acetate given by a subcutaneous extended-release injection: less of a pain? *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5:605–611.
5. Mcleod D.G. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61(2 Suppl 1):3–7.
6. Schulman C. Assessing the attitudes to prostate cancer treatment among European male patients. *BJU Int* 2007;100(Suppl 1): 6–11.
7. Montorsi F., Tomlinson P. Which luteinising hormone-releasing hormone agonist injection schedule do men with prostate cancer prefer? Results of a European patient survey. *European urology* 2014;67(1):177–9.
8. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(7):566–77.
9. Dias Silva É., Ferreira U., Matheus W. et al. Goserelin versus leuprolide in the chemical castration of patients with prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2012;44(4):1039–44.
10. Fujii Y., Yonese J., Kawakami S. et al. Equivalent and sufficient effects of leuprolide acetate and goserelin acetate to suppress serum testosterone levels in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;101(9): 1096–100.
11. Sethi R., Sanfilippo N. Six-month depot formulation of leuprorelin acetate in the treatment of prostate cancer. *Clinical interventions in aging* 2009;4:259–67.
12. Herranz Amo F. Comparative analysis of six months formulation of LHRH analogues for prostate cancer treatment. *Arch Esp Urol* 2010;63(4):275–81.
13. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Крысанов И.С. и др. Сравнительная клинико-экономическая оценка гормонотерапии рака предстательной железы с использованием аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (лейпрорелина, гозерелина, трипторелина). *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2012;4(10):52–8. [Omelyanovsky V.V., Avksentyeva M.V., Krysanov I.S. et al. Comparative clinical and economic evaluation of prostate cancer hormone therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues (leuprorelin, goserelin, triptorelin). *Medical technologies. Assessment and choice* 2012;4(10):52–8. (In Russ.).]
14. Sullivan S.D., Mauskopf J.A., Augustovski F. et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health* 2014;17(1):5–14.
15. Wex J., Sidhu M., Odeyemi I. Leuprolide acetate 1-, 3- and 6-monthly depot formulations in androgen deprivation therapy for prostate cancer in nine European countries: evidence review and economic evaluation. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2013;5:257–69.
16. Odeyemi I.A., Berges R., Bolodeoku J. Economic impact of different preparations of leuprolide acetate in the management of advanced prostate cancer. *J Med Econom* 2007;10(2):135–46.
17. Iannazzo S., Pradelli L., Carsi M., Perachino M. Cost-effectiveness analysis of LHRH agonists in the treatment of metastatic prostate cancer in Italy. *Value in Health* 2011;14(1):80–9.
18. Tundia N., Fuldeore M., Gruca D. et al. Cost effectiveness of treatment with new 6-month leuprorelin acetate formulation in patients with advanced prostate cancer. Paper presented at: ISPOR 15th Annual European Congress 2012; Berlin, Germany.

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике локального рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

Г.И. Ахвердиева¹, В.О. Панов^{1, 2}, И.Е. Тюрин^{1, 2}, Б.И. Долгушин¹,
В.Б. Матвеев¹, Б.Ш. Камолов¹, Е.В. Тарачкова², П.В. Булычкин¹

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;

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

Контакты: Гюля Ильгаровна Ахвердиева doctor_gulya@mail.ru

Среди мужского населения рак предстательной железы (РПЖ) — распространенное заболевание. Частота возникновения местного рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии (РПЭ) велика. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) является эффективным методом обнаружения местного рецидива РПЖ в ложе удаленной железы у пациентов после РПЭ. Эффективность ультразвукового исследования и других методов лучевой диагностики при малых размерах рецидивов слишком низкая. Мультипараметрическая МРТ в обнаружении местного рецидива РПЖ после РПЭ остается актуальной, особенно для пациентов, которым показана спасительная лучевая терапия.

Ключевые слова: рак предстательной железы, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, простатспецифический антиген, спасительная лучевая терапия

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-72-80

Multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrence of prostate cancer in patients after radical prostatectomy

G.I. Akhverdiyeva¹, V.O. Panov^{1,2}, I.E. Tyurin^{1,2}, B.I. Dolgushin¹,
V.B. Matveyev¹, B.Sh. Kamolov¹, E.V. Tarachkova², P.V. Bulychkin¹

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

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, at the Ministry of Health of Russia;
2/1 BARRIKADNAYA St., Moscow, 125993, Russia

Prostate cancer (PC) is the most common cancer among men. The risk of local recurrence of PC after radical prostatectomy (RP) remains significant. Multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) is an effective method of local PC recurrence detection in the prostatic bed in patients after RP. Sensitivity of ultrasound examination and other radiological methods for detecting a small-sized relapse is very poor. Use of mpMRI in improving diagnostic accuracy in local relapse detection of PC after RP is of current importance, primarily in patients suitable for salvage radiation therapy.

Key words: prostate cancer, multiparametric magnetic resonance imaging, prostate-specific antigen, salvage radiation therapy

Введение

В структуре онкологических заболеваний в Российской Федерации отмечается стойкая тенденция к увеличению заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) с начала 1990-х годов в средней возрастной группе [1]. В нашей стране среди мужчин РПЖ занимает 3-е место после рака легкого. Так, в 2012 г. зарегистрировано 27 046 новых случаев РПЖ, показатель заболеваемости составил 40,2 на 100 тыс. мужчин. Среднегодовой прирост заболеваемости со-

ставлял 9,83 %, что соответствует первому месту по темпам прироста данного показателя [2]. По уровню смертности среди мужчин заболевание занимает 2-е место [3].

В последние годы в онкоурологии радикальную простатэктомию (РПЭ) выполняют не только больным локализованными формами РПЖ, но и пациентам с местно-распространенными формами заболевания [4]. Частота рецидивов РПЖ после РПЭ достигает 25–66 %. Рецидивы РПЖ в ложе удаленной

предстательной железы (ПЖ) или поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ) после хирургического лечения возникают у пациентов с T1–T2 стадиями в 25–35 % случаев и у пациентов с T3 стадией в 33,5–66 % [4, 5].

Значительной части пациентов с выявленными локальными рецидивами РПЖ после РПЭ, о возможности появления которых судят по так называемому биохимическому рецидиву, проводят спасительную лучевую терапию (СЛТ) [6, 7]. Американская ассоциация урологов (American Urological Association, AUA) определяет биохимический рецидив как увеличение уровня простатспецифического антигена (ПСА) $> 0,2$ нг/мл в 3 последовательных измерениях с интервалами не менее 2 нед после проведенной РПЭ [8].

В настоящее время используется как конвенциональная, так и конформная лучевая терапия (ЛТ) у больных с рецидивами РПЖ, которую проводят в режиме стандартного фракционирования. В объем облучения включают зоны регионарного метастазирования (подвздошные, пресакральные ЛУ), а чаще — только ложе удаленной ПЖ, при гистологическом подтверждении местного рецидива — только непосредственно данную зону. Однако для эффективной СЛТ очень важно быть уверенным в наличии локального рецидива в ложе удаленной ПЖ и знать его точное расположение для адекватного планирования процедуры. Повышение уровня ПСА после РПЭ также может быть связано не с локальным рецидивом, а с наличием регионарных и/или отдаленных метастазов, что при отсутствии локального рецидива делает процедуру СЛТ нецелесообразной.

Очень часто возникают сложности при выявлении небольшого участка опухолевой ткани в зоне рецидива после РПЭ, что требует применения всего комплекса высокоточных и доступных диагностических технологий, которые позволят определить наиболее эффективный метод дальнейшего лечения. В каждом отдельном случае требуется точная информация о наличии опухолевой ткани в ложе удаленной ПЖ, ее локализации и распространенности, поражении регионарных ЛУ. Именно эта совокупность данных становится определяющей для планирования лечения и последующего мониторинга пациентов.

«Золотым стандартом» диагностики локального рецидива РПЖ была и по-прежнему остается биопсия подозрительного на неопластический процесс образования под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Внедрение в клиническую практику новых высокоинформативных методов диагностики повысило эффективность раннего выявления рецидивов РПЖ в ложе удаленной ПЖ после РПЭ. Среди методов лучевой диагностики одним из наиболее перспективных является магнитно-резонансная томография (МРТ) [9, 10], которая все чаще применяется в диагностике РПЖ, а также его рецидивов [11]. МРТ показала себя более точным методом исследования для выявления РПЖ [12], чем метод пальцевого ректального исследования и биопсия под контролем ТРУЗИ [13]. Данные МРТ являются определяющими при отборе больных РПЖ для радикального хирургического лечения [14–16]. Прицельное взятие материала из подозрительных участков ПЖ на основе данных МРТ повышает точность диагностики РПЖ [17, 18]. В связи с этим мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) может быть эффективным методом диагностики локального рецидива РПЖ в ложе удаленной железы после РПЭ.

Развитие технологий МРТ позволило расширить использование диффузионно взвешенных изображений (ДВИ) и применить этот метод в диагностике РПЖ [16, 19–23]. Использование ДВИ в комплексе с T2- взвешенными изображениями (ВИ) значительно улучшает точность диагностики РПЖ по сравнению с изолированным применением только T2-ВИ [24].

Дополнительную возможность повышения специфичности МРТ-диагностики РПЖ представляет динамическая МРТ с введением магнитно-резонансных контрастных веществ (МРКВ) или динамическая МРТ с контрастным усилением (ДМРТКУ). ДМРТКУ является одним из важных методологических подходов в МРТ, применяемых для диагностики заболеваний ПЖ, наравне с ДВИ и магнитно-резонансной спектроскопией (МРС), и может быть легко внедрена практически в любом подразделении. Этот метод также эффективен при мониторинге терапевтического ответа в процессе лечения заболеваний ПЖ. В ее основе лежит быстрая импульсная последовательность с получением серии T1-ВИ после внутривенного болюсного (или струйного) введения водорастворимых гадолинийсодержащих МРКВ. Это позволяет отследить накопление и вымывание МРКВ тканью по изменению магнитно-резонансного (МР) сигнала ткани до, во время и после введения МРКВ. Для опухолевой ткани характерны повышенный ангиогенез и физиологические характеристики, отличные от таковых в нормальных тканях за счет измененной гистогематической проницаемости [25].

Предложен целый ряд фармакокинетических моделей пассажа МРКВ через ткани, позволяющих анализировать информацию, полученную при ДМРТКУ [25]. Фармакокинетические параметры связаны с тканевой перфузией, сосудистой проницаемостью, которые, в свою очередь, зависят от объема интра- и экстраваскулярного пространства и скорости циркуляции контрастного вещества между этими пространствами [25]. Использование ДМРТКУ в диагностике РПЖ основано на теории ангиогенеза опухолевой ткани. В опухолевой ткани, как правило,

определяется повышенная экспрессия ряда ангиогенных факторов, таких как фактор сосудистой проницаемости и эндотелиальный фактор роста (VEGF). В результате в опухоли увеличивается количество капилляров, и они имеют большую проницаемость, чем нормальные сосуды [26–28]. К тому же возникает большая разница концентраций контрастного вещества между интерстицием и плазмой, что позволяет дифференцировать опухолевую и нормальную ткань [29].

ДМРТКУ играет важную роль в диагностике местных рецидивов после РПЭ. Как правило, критерием рецидива после РПЭ является повышенный уровень ПСА [30]. Изучение пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ, отобранных для проведения МРС и ДМРТКУ, показало, что комбинация МРС и ДМРТКУ была более точным методом определения местного рецидива опухоли [29]. Е. Casciani и соавт. [31] оценивали роль комбинирования нативного МРТ с эндоректальной катушкой и ДМРТКУ в определении местного рецидива после РПЭ. Общая чувствительность и специфичность комбинированной техники была выше, чем при проведении только нативной МРТ. В дальнейших исследованиях ДМРТКУ и T2-ВИ в определении местного рецидива РПЖ после РПЭ было показано, что чувствительность и специфичность нативных T2-ВИ и ДМРТКУ составили 61,4 % против 84,1 % и 82,1 % против 89,3 % соответственно [32].

При проведении ДМРТКУ также крайне желательно использование автоматических инъекторов, что позволит стандартизировать скорость введения и точно рассчитать фармакокинетические характеристики пассажа МРКВ через структуры ПЖ. Однако в условиях обычной клиники вполне достаточным может оказаться выявление участков быстрого локального накопления МРКВ в железе и сравнение кинетики хода кривых изменения МРТ сигнала на T1-ВИ после внутривенного введения МРКВ [33]. В последнем случае небольшие различия скорости введения не окажут решающего действия на диагностику и струйное «ручное» введение вполне может заменить автоматический инъектор при использовании более эффективных МРКВ. Так, замена 0,5 молярного МРКВ на 1,0 молярный позволит снизить объем вводимого препарата в 2 раза — с 15–20 до 7,5 мл, при той же контрастирующей эффективности, а значит ускорить струйное «ручное» введение препарата до параметров, присущих автоматическим инъекторам.

Таким образом, мпМРТ включает получение следующих МР-протоколов: T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани и без подавления как минимум в 3 ортогональных проекциях; ДВИ в аксиальной проекции с фактором b не менее 1000 и измеряемым ко-

эффициентом диффузии (ИКД); динамическое МРТ с внутривенным введением МРКВ с минимальным временным разрешением не более 10 с.

В этом ряду значимость метода в комплексе мпМРТ для повышения общей специфичности исследования возрастает.

Цель исследования — оптимизация диагностических результатов мпМРТ посредством использования мультиканальной многоэлементной поверхностной катушки при обнаружении и определении точной локализации рецидива РПЖ в ложе удаленной железы после РПЭ.

Морфологическая верификация точности мпМРТ-диагностики при локальных рецидивах РПЖ после РПЭ в большинстве случаев технически невозможна. Чувствительность и специфичность мпМРТ в этом случае приходится оценивать *ex juvantibus* по корреляции между МР-картиной и последствиями конформной ЛТ, а также динамическим наблюдением за пациентом в течение не менее 12 мес после проведения мпМРТ.

Материалы и методы

мп-МРТ были проведены на аппаратах Magnetom Espree 1,5 Т и Magnetom Skyra 3,0 Т (Германия) с использованием мультиканальной многоэлементной поверхностной приемной катушки «для тела». мпМРТ органов малого таза состояла из получения следующих МР-последовательностей:

1) T2-ВИ на основе импульсной последовательности Turbo Spin Echo (T2-ВИ TSE), без подавления сигнала жировой ткани и с подавлением, в 3 проекциях (сагиттальной, коронарной и косой аксиальной перпендикулярно вертикальной уретре): поле зрения 250 мм, матрица 256×512 , толщина срезов 3,0 мм, $TR/TE = 5300\text{--}6800\text{ мс}/117\text{--}118\text{ мс}$;

2) T1-ВИ на основе импульсной последовательности Turbo Spin Echo (T1-ВИ TSE) в аксиальной проекции для исследования ЛУ: поле зрения 340 мм, матрица 256×320 , толщина срезов 5,0 мм, $TR/TE = 561/14\text{ мс}$;

3) ДВИ с подавлением сигнала жировой ткани и построение на их основе карт ИКД в аксиальной проекции: поле зрения 240 мм, матрица 95×160 , толщина срезов 4,0 мм, $TR/TE = 4000/105\text{ мс}$, $b = 0, 1000, 2000$;

4) T1-ВИ на основе импульсной последовательности некогерентного градиентного эхо (в варианте 3D volumetric interpolated breath-hold sequence — 3D T1-ВИ vibe) с подавлением сигнала жировой ткани с высоким разрешением до введения МРКВ: поле зрения 240 мм, матрица 243×320 , толщина срезов 2,0 мм, $TR/TE/\text{flip angle} = 5,94/2,1\text{ мс}/10\text{--}12^\circ$;

5) T1-ВИ на основе импульсной последовательности сверхбыстрого градиентного эхо (3D T1-ВИ TWIST) с подавлением сигнала жировой ткани — 37 динамических серий с введением МРКВ по 8 с ка-

жая в аксиальной проекции с подавлением жира: поле зрения 260 мм, матрица 192 × 256, толщина срезов 2,5 мм, TR/TE/flip angle = 4,6/1,86 мс/100;

6) T1-ВИ на основе импульсной последовательности некогерентного градиентного эхо (3D T1-ВИ vibe) с подавлением сигнала жировой ткани с высоким разрешением после введения МРКВ: поле зрения (п/зр) 240 мм, матрица 243 × 320, толщина срезов 2,0 мм, TR/TE/flip angle = 5,94 мс/2,1 мс/10–120. При проведении динамического исследования внутривенно вводили водорастворимое экстрацеллюлярное 1,0 молярное МРКВ гадоутрол в дозе 7,5 мл со скоростью 2,5–3,0 мл/с. Общее время введения составляло не более 3 с.

Таким образом, МРТ малого таза включало получение T2-ВИ с подавлением и без подавления сигнала жировой ткани, ДВИ с вычислением ИКД-карты, получение серии динамических T1-ВИ с использованием внутривенного введения гадолинийсодержащего контрастного агента — ДМРКТУ.

Для проведения мпМРТ органов малого таза пациентам рекомендовали следующую подготовку к исследованию: 2-дневная диета с запретом на продукты, содержащие большое количество белка и клетчатки, газообразующие продукты. За день до исследования пациенты должны были разово принять слабительное средство в стандартной дозе и не менее чем за 12 ч до исследования — очищающую клизму. В день исследования — легкий завтрак, богатый углеводами, с минимальным количеством жидкости. За 10–15 мин до исследования при отсутствии в анамнезе запоров — антиперистальтическое средство (гиосцина бутилбромид) в дозе 10 мг, при наличии запоров — дротаверин в дозе 40–80 мг.

Были исследованы 106 пациентов с подозрением на местный рецидив РПЖ после РПЭ, которым планируется СЛТ. Медиана времени с момента операции до МРТ составила 455 (207–949) дней, медиана возраста — 63 (58–67) года, медиана уровня ПСА — 0,61 (0,18–1,42) нг/мл (см. таблицу).

У половины пациентов до операции сумма баллов по шкале Глисона составляла 6 (3+3) и выше. Всем пациентам до проведения мпМРТ было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов

малого таза и скintiграфия костей скелета. По результатам УЗИ практически у всех пациентов достоверных данных, подтверждающих наличие дополнительных очагов, характерных для специфического неопластического процесса в ложе удаленной ПЖ, не выявлено.

Характерными МР-признаками местного рецидива РПЖ в ложе удаленной ПЖ после РПЭ считали наличие в этой области дополнительной ткани, подозрительной в отношении рецидива РПЖ, с характерными для первичного РПЖ признаками при мпМРТ [18, 34]: понижение МР-сигнала на T2-ВИ; повышенный МР-сигнал на ДВИ при $b = 1000$ и/или $b = 1500$ и, соответственно, пониженный сигнал на ИКД-картах; активное увеличение МР-сигнала в 1-ю минуту после введения МРКВ (wash-in) с последующим снижением его на 3D T1-ВИ TWIST за счет вымывания препарата (wash-out) или увеличивающимся сигналом в подозрительном очаге в сравнении с остальной тканью в ложе удаленной ПЖ. Активность накопления МРКВ в ткани можно определить в сравнении с изменением МР-сигнала от питающих кровеносных сосудов: накопление при амплитуде изменения МР-сигнала от 15 до 50 % от изменения сигнала в просвете питающего сосуда следует считать активным.

По данным мпМРТ у 68 из 106 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ в ложе удаленной ПЖ были выявлены дополнительные образования с МР-критериями, характерными для специфического неопластического процесса. К «неподозрительным» или участкам, где местный рецидив РПЖ считался маловероятным, относили участки пониженного сигнала на T2-ВИ с отсутствием существенных изменений на ДВИ и ИКД-картах, с постепенным медленным или незначительным по амплитуде изменением МР-сигнала на всех сериях 3D T1-ВИ TWIST после введения МРКВ. Участки с подозрением на неопластический процесс имели малые размеры (от 2–3 мм и не более 8–9 мм, средние значения до 5–6 мм), в связи с чем выполнение биопсии в большинстве случаев технически не представлялось возможным.

Пациентам, у которых по данным мпМРТ были выявлены подозрительные в отношении неопластического

Характеристики пациентов

Показатель	С наличием рецидива РПЖ по данным мпМРТ	Без рецидива РПЖ по данным мпМРТ
Число пациентов	68	38
Медиана возраста (Q1; Q3), лет	63 (58; 68)	63 (58; 66)
Медиана ПСА (Q1; Q3), нг/мл	0,48 (0,18; 1,3)	0,75 (0,4; 1,46)
Медиана времени с момента операции до МРТ (Q1; Q3), дни	329 (207; 949)	580 (245; 915)

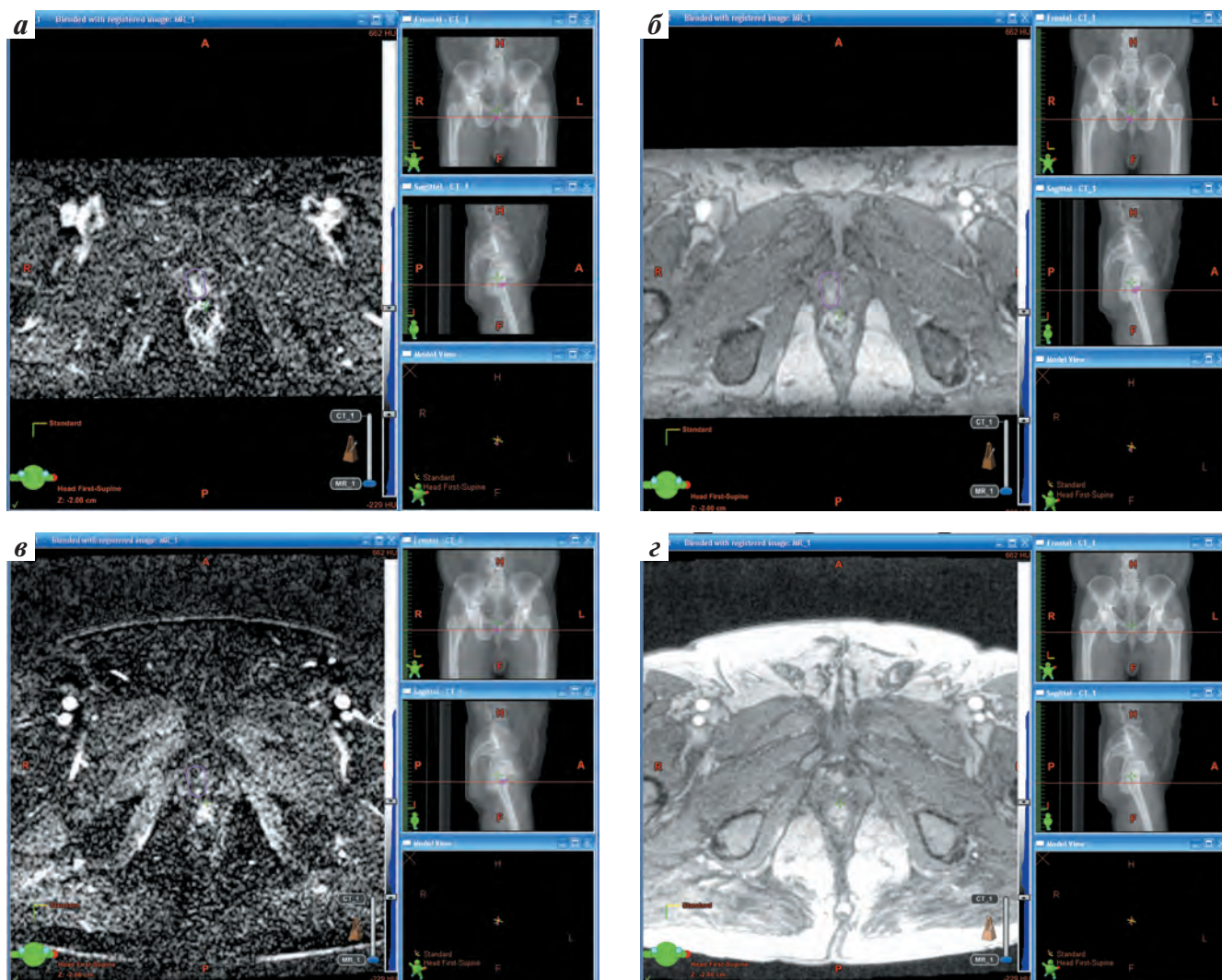


Рис. 1. Данные мпМРТ пациента К. В ложе удаленной ПЖ справа от уретры выявляется подозрительный очаг (обведен кружком) с активным накоплением МРКВ в сравнении с остальной тканью ложа удаленной ПЖ (а, б). После ЛТ в ложе удаленной ПЖ в ранее определяемой области (обведено кружком) достоверных данных, подтверждающих наличие очагов повышенного ангиогенеза, не выявлено (в, г).

ческого процесса участки (56 больных с местным рецидивом в ложе удаленной ПЖ после РПЭ), выполняли СЛТ. В отделе радиационной онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина разработана оригинальная запатентованная методика СЛТ пациентов с рецидивами РПЖ после РПЭ. Данная методика апробирована с января 2013 г. и предполагает проведение радиотерапии пациентам в режиме гипофракционирования дозы радиации с использованием технологии ЛТ с модуляцией интенсивности динамическими арками (volume modulated arc therapy, VMAT) по принципу «симультиантного интегрированного буста». При осуществлении представленной технологии лучевому воздействию на протяжении всего курса радиотерапии подвергаются зоны регионарного метастазирования в разовой очаговой дозе (РОД) 1,8 Гр, суммарной очаговой дозе (СОД) 46,8 Гр (44 иГр), ложе удаленной ПЖ в РОД 2,35 Гр, СОД 61,1 Гр (66 иГр), область вы-

явленного рецидива в РОД 2,5 Гр, СОД 65 Гр (72 иГр) за 26 фракций.

Данный режим фракционирования был разработан с использованием «линейно-квадратичной модели»: $D_{new} (\alpha/\beta + d_{new}) = D_{ref} (\alpha/\beta + d_{ref})$, где d_{new} – СОД при использовании предложенного режима фракционирования и предложенной РОД (d_{new}); d_{ref} – СОД при использовании режима стандартного фракционирования и РОД 2 Гр (d_{ref}); α/β ПЖ – 1,5 Гр.

Планирование курса СЛТ основывалось на данных многосрезовой компьютерной томографии (МКТ) с шагом 0,25 см, а локализация, размеры и границы рецидивной опухоли в ложе удаленной ПЖ или зонах регионарного метастазирования по данным, полученным при мпМРТ с динамическим внутривенным контрастированием препаратом гадолиний. Расчет дозиметрической программы радиотерапевтического

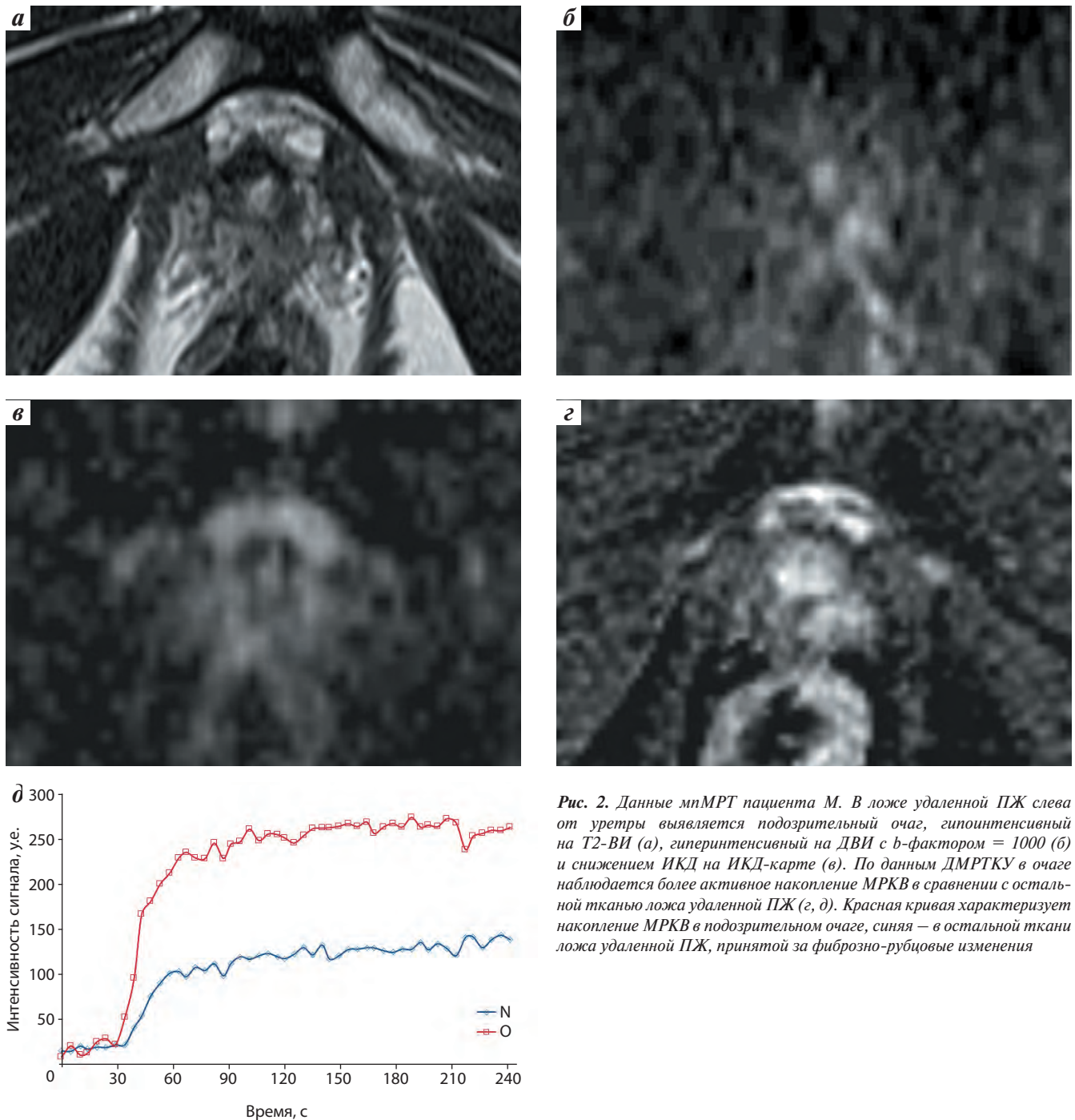


Рис. 2. Данные мпМРТ пациента М. В ложе удаленной ПЖ слева от уретры выявляется подозрительный очаг, гипоинтенсивный на T2-ВИ (а), гиперинтенсивный на ДВИ с b -фактором = 1000 (б) и снижением ИКД на ИКД-карте (в). По данным ДМРТКУ в очаге наблюдается более активное накопление МРКВ в сравнении с остальной тканью ложа удаленной ПЖ (г, д). Красная кривая характеризует накопление МРКВ в подозрительном очаге, синяя — в остальной ткани ложа удаленной ПЖ, принятой за фиброзно-рубцовые изменения

лечения осуществляли с помощью трехмерной компьютерной системы планирования (Eclipse) согласно рекомендациям протокола № 62 International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU) от 1999 г. [7]. Лечение проводили на линейных ускорителях электронов Clinac 2300 iX с использованием энергии фотонов 6 MV по технологии ЛТ с модуляцией интенсивности динамическими арками (VMAT, RapidArc). Симуляцию лечебного плана и верификацию положения пациента и облучаемого объема на столе линейного ускорителя электронов осуществ-

ляли системой киловольтной визуализации — компьютерной томографией в коническом пучке (Cone — Beam CT, CBCT) [35].

Результаты

По данным мпМРТ органов малого таза у 68 из 106 пациентов в ложе удаленной ПЖ были выявлены дополнительные образования с МР-признаками, характерными для неопластического процесса, и данные участки были расценены как подозрительные в отношении местного рецидива. В связи с тем, что размеры

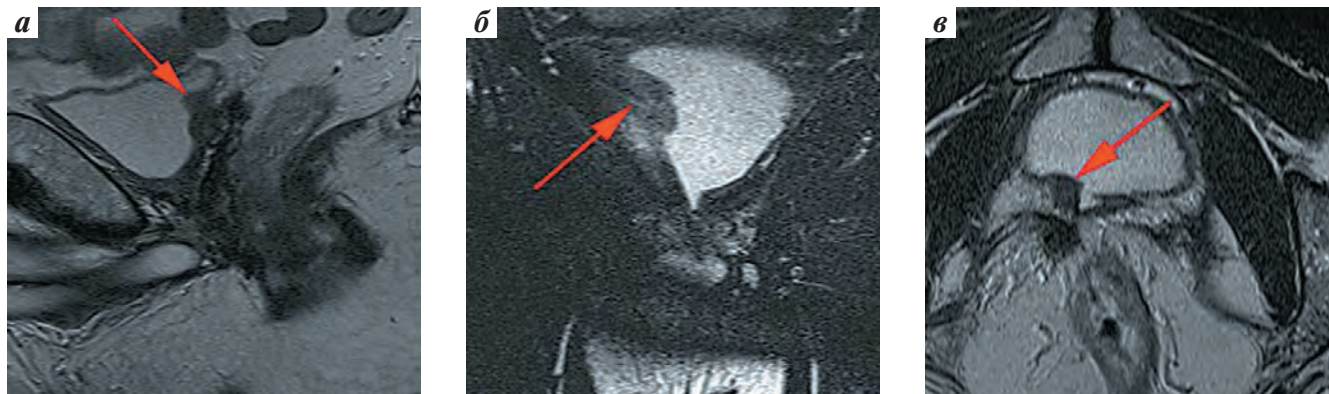


Рис. 3. Данные мпМРТ. На серии Т2-ВИ (а, б, в) в ложе удаленной ПЖ в области везикулоуретрального анастомоза справа отмечается объемное образование (стрелки) с гипоинтенсивным МР-сигналом, инфильтрирующее стенку мочевого пузыря справа

участков, вызывающих подозрение на неопластических процесс, были маленькие (в среднем 5–6 мм), технически выполнение биопсии в большинстве случаев не представлялось возможным.

СЛТ выполнялась 56 пациентам по специальной схеме, которая подразумевает большее наведение дозы облучения на область местного рецидива. После СЛТ у пациентов снижался уровень ПСА до 0, наблюдалась положительная динамика, что доказывает правильность данных мпМРТ.

Остальные 38 пациентов, у которых при мпМРТ в ложе удаленной ПЖ не выявлено достоверных данных, подтверждающих наличие дополнительного образования с МР-критериями, характерными для специфического неопластического процесса, находились под наблюдением в течение 2 лет. У 21 пациента из числа больных, у которых несмотря на рост ПСА по данным мпМРТ местный рецидив не был диагностирован, отмечались метастазы в костях скелета, и у 7 пациентов — поражение регионарных ЛУ по данным сцинтиграфии костей скелета и позитронно-эмиссионная томография с холином.

Клинические примеры

Пациент К., 70 лет. Уровень ПСА 1,33 нг/мл. Состояние после РПЭ. При ТРУЗИ достоверных данных о наличии местного рецидива не получено. При мпМРТ в ложе удаленной ПЖ справа от уретры отмечается дополнительное образование с МР-признаками, соответствующими неопластическому процессу (рис. 1). Была проведена конформная ЛТ, уровень ПСА снизился до 0,367 нг/мл через 1 мес и до 0,04 нг/мл через год после ЛТ. При этом через 6 мес после ЛТ по данным мпМРТ достоверных данных, подтверждающих наличие специфического неопластического процесса в ложе удаленной ПЖ, не получено.

Пациент М., 61 года. Уровень ПСА 0,62 нг/мл. Состояние после РПЭ. При ТРУЗИ достоверных данных о местном рецидиве не получено. При мпМРТ в ложе

удаленной ПЖ слева от уретры отмечается дополнительное образование с МР-признаками, соответствующими неопластическому процессу (рис. 2). Была проведена конформная ЛТ, достигнут уровень ПСА 0,0002 нг/мл.

Пациент Г., 68 лет. Состояние после РПЭ, выполненной в 2002 г. На момент исследования — уровень ПСА 2,52 нг/мл. По данным ТРУЗИ выявлено дополнительное образование в области везикулоуретрального анастомоза с инфильтрацией стенки мочевого пузыря справа. Пациенту была проведена мпМРТ, которая выявила местный рецидив опухоли в ложе удаленной ПЖ (рис. 3). Далее была проведена прицельная биопсия, подтвердившая рецидив опухоли; мпМРТ выполнена на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Т.

Обсуждение и выводы

Мультипараметрическая МРТ не имеет аналогов среди методов лучевой диагностики при обследовании пациентов с биохимическом рецидивом РПЖ после РПЭ, а также при оценке динамики локального рецидива РПЖ после проведения ЛТ у таких пациентов. При подозрении на наличии локального рецидива опухоли в ложе удаленной ПЖ мпМРТ позволяет выбрать правильную тактику лечения.

Рецидивы РПЖ характеризуются гипоинтенсивным МР-сигналом на Т2-ВИ, ДВИ и понижением коэффициента диффузии на ИКД, высокой скоростью накопления МРКВ и абсолютным максимумом интенсивности сигнала при ДМРКТУ. По результатам анализа работы можно сделать вывод о том, что использование в комплексе всех методов мпМРТ (рутинная МРТ, диффузионная МРТ и ДМРКТУ) повышает эффективность диагностики местного рецидива РПЖ после РПЭ.

Мультипараметрическая МРТ является методом выбора у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ для исключения местного рецидива РПЖ на ранних этапах его появления. мпМРТ не менее эф-

фективен при исследовании динамики местного рецидива опухоли в ложе удаленной ПЖ после проведения ЛТ у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ.

Мультипараметрическая МРТ обязательно должна применяться у больных с биохимическим реци-

дивом при подозрении на местный рецидив опухоли даже при отрицательных результатах комплексного ТРУЗИ. Наиболее предпочтительно использование данного метода при оценке динамики местного рецидива опухоли после проведения ЛТ у таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick et al. Campbell's urology. Vol. 4, 8 edn. Philadelphia: Saunders, 2002.
2. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России в 2013 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. М., 2014. [Incidence of malignant neoplasms in Russia in 2013. Under the editorship of Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Moscow, 2014. (In Russ.)].
3. DeSantis C., Siegel R., Jemal A. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta: American Cancer Society, 2008.
4. Joniau S., Hsu C.Y., Lerut E. et al. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51(2): 388–94.
5. Makarov D.V., Trock B.J., Humphreys E.B. et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69(6):1095–101.
6. Клиническая онкоурология. М.: ИД «АБВ-пресс», 2003. [Klinicheskaya onkourologiya = Clinical oncurology. Moscow: Publishing house «ABV-press», 2003. (In Russ.)].
7. Карякин О.Б. Лечение рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии. М.: АБВ-пресс, 2011. [Karyakin O.B. Treatment options for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy and distant radiation therapy. Moscow: Publishing house «ABV-press», 2011. (In Russ.)].
8. Cookson M.S., Aus G., Burnett A.L. et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 2007;177(2):540–5.
9. Mueller-Lisse U.G., Swanson M.G., Vigneron D.B., Kurhanewicz J. Magnetic resonance spectroscopy in patients with locally confined prostate cancer: association of prostatic citrate and metabolic atrophy with time on hormone deprivation therapy, PSA level, and biopsy Gleason score. *Eur Radiol* 2007; 17(2):371–8.
10. Волобуев А.И., Иванова Л.А., Кулабухова Е.А. Руководство по лучевой диагностике в гинекологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. [Volobuyev A.I., Ivanova L.A., Kulabukhova E.A. Guidelines for diagnostic radiology in gynecology. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2008. (In Russ.)].
11. Fuchsjager M., Akin O., Shukla-Dave A. et al. The role of MRI and MRSI in diagnosis, treatment selection, and post-treatment follow-up for prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7(3):193–202.
12. Мищенко А.В., Дубицкий Д.Л., Москаленко Е.А. Возможности магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике аденокарциномы предстательной железы. Лучевая диагностика и терапия 2010;4(1):62–7. [Mischenko A.V., Dubitskiy D.L., Moskalenko E.A. Value of magnetic resonance spectroscopic imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Luchevaya diagnostika i terapiya* = Diagnostic and therapeutic radiology 2010;4(1):62–7. (In Russ.)].
13. Mullerad M., Kastin A., Adusumilli P.S. et al. Comparison of nephron-sparing surgery in central versus peripheral renal tumors. *Urology* 2005;65(3):467–72.
14. D'Amico A.V., Whittington R., Schnall M. et al. The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer. *Cancer* 1995;75(9):2368–72.
15. Jager G.J., Ruijter E.T., van de Kaa C.A. et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR* 1996;166(4):845–52.
16. Рубцова Н.А., Алексеев Б.Я., Мамонтова И.С. и др. Возможности МРТ в диагностике локализованной формы рака предстательной железы. Медицинская визуализация 2014;(1):124–6. [Rubtsova N.A., Alekseyev B.Ya., Mamontova I.S. et al. Role of MRI in the diagnosis of localized prostate cancer. *Meditinskaya vizualizatsiya* = Medical imaging 2014;(1):124–6. (In Russ.)].
17. Carlan M., Mancino S., Bonanno E. et al. Combined morphological, [1H]-MR spectroscopic and contrast-enhanced imaging of human prostate cancer with a 3-Tesla scanner: preliminary experience. *La Radiologia medica* 2008;113(5):670–88.
18. Ахвердиева Г.И., Санай Э.Б., Панов В.О. и др. Роль мультипараметрической МРТ в выявлении и локализации раннего рака предстательной железы. Онкоурология 2013;(4):25–36. [Akhverdiyeva G.I., Sanay E.B., Panov V.O. et al. Role of multiparametric MRI in the detection and localization of early-stage prostate cancer. *Onkourologiya* = Oncurology 2013;(4): 25–36. (In Russ.)].
19. Castillo M., Smith J.K., Kwok L., Wilber K. Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. *AJNR* 2001;22(1):60–4.
20. Eis M., Els T., Hoehn-Berlage M. High resolution quantitative relaxation and diffusion MRI of three different experimental brain tumors in rat. *Magnetic resonance in medicine* 1995;34(6):835–44.
21. Eis M., Els T., Hoehn-Berlage M., Hossman K.A. Quantitative diffusion MR imaging of cerebral tumor and edema. *Acta neurochir Suppl* 1994, 60: 344–6.
22. Sugahara T., Korogi Y., Kochi M. et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *JMRI* 1999;9(1): 53–60.
23. Tien R.D., Felsberg G.J., Friedman H. et al. MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. *AJR* 1994;162(3):671–7.
24. Shimofusa R., Fujimoto H., Akamata H. et al. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer. *J Comp Assist Tomogr* 2005;29(2):149–53.
25. Ocak I., Bernardo M., Metzger G. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. *AJR* 2007;89(4):849.
26. Brawer M.K., Deering R.E., Brown M. et al. Predictors of pathologic stage

- in prostatic carcinoma. The role of neovascularity. *Cancer* 1994;73(3): 678–87.
27. Siegal J.A., Yu E., Brawer M.K. Topography of neovascularity in human prostate carcinoma. *Cancer* 1995;75(10): 2545–51.
28. Weidner N., Carroll P.R., Flax J. et al. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993;143(2):401–9.
29. Delorme S., Knopp M.V. Non-invasive vascular imaging: assessing tumour vascularity. *Eur Radiol* 1998;(4):517–27.
30. Sakai I., Harada K., Kurahashi T. et al. Usefulness of the nadir value of serum prostate-specific antigen measured by an ultrasensitive assay as a predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Urol Int* 2006;6(3):227–31.
31. Casciani E., Poletti E., Carminini E. et al. Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. *AJR* 2008;90(5):1187–92.
32. Cirillo S., Petracchini M., Scotti L. et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2009;9(3):761–9.
33. Китаев С.В. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии с использованием катушки для тела в определении стадии рака предстательной железы. *Онкоурология* 2008;(4):25–29. [Kitayev S.V. Diagnostic possibilities of magnetic resonance imaging body coil in the determining of prostate cancer stage. *Onkourologiya = Oncourology* 2008;(4): 25–29. (In Russ.)].
34. Мухомор А.И., Ахвердиева Г.И., Санай Э.Б. и др. Комплексное трансректальное ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским кодированием, доплерографией и соноэластографией в выявлении рака предстательной железы. *Онкоурология* 2013;(2):42–52. [Mukhomor A.I., Akhverdiyeva G.I., Sanay E.B. et al. Complex transrectal ultrasound with color flow mapping, Doppler sonography and sonoelastography in prostate cancer evaluation. *Onkourologiya = Oncourology* 2013;(2):42–52. (In Russ.)].
35. Ткачев С.И., Булычкин П.В., Бердник А.В. и др. Гипофракционированная «спасительная» лучевая терапия больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2014;(6):43–8. [Tkachev S.I., Bulychkin P.V., Berdnik A.V. et al. Hypofractionated salvage radiotherapy for recurrence prostate cancer after radical prostatectomy. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost = Medical radology and radiation safety* 2014;(6):43–8. (In Russ.)].

Биологическое и клиническое действие абиратерона на антирезорбтивную и анаболическую активность микроокружения костной ткани*

Мишель Иулиани¹, Франческо Пантано¹, Консуэло Буттиглиери², Марко Фиорамонти¹, Валентина Бертаглия², Бруно Винченци¹, Алиса Зокколи¹, Джулия Рибели¹, Марчелло Туччи², Франческа Виньяни², Альфредо Беррути³, Джорджо Витторио Скальотти², Джузеппе Тонини¹, Даниэле Сантини¹

¹ Трансляционная онкологическая лаборатория, Департамент медицинской онкологии, Римский университет Био-Медико, Рим, Италия;

² кафедра онкологии, Туринский университет, Больница Сан-Луиджи, Орбассано (Турин), Италия;

³ отделение оперативной онкологии, Гражданская больница Брешии, Брешиа, Италия

Контакты: Даниэле Сантини d.santini@unicampus.it

Применение абиратерона ацетата (АА) сопровождается не только значимым увеличением выживаемости пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), но также отдалением времени до развития рентгенологического прогрессирования заболевания. Эти преимущества относительно костных метастатических очагов могут быть связаны с непосредственным воздействием на метастатические клетки рака предстательной железы в костях или со специфическими механизмами, направленными на костное микроокружение. Чтобы проверить эти гипотезы, мы провели исследование *in vitro*, направленное на оценку потенциального действия АА на первичные остеокласты (ОКЛ)/остеобласты (ОБЛ); *in vivo* оценивали изменения уровней маркеров костного метаболизма, С-концевых телопептидов коллагена 1-го типа (СТХ, маркер костной резорбции) и щелочной фосфатазы (ЩФ) у 49 пациентов с мКРРПЖ, получавших АА.

Наши результаты показали, что АА оказывает статистически значимое ингибирующее действие на дифференцировку и активность ОКЛ, уменьшая экспрессию ОКЛ-маркерных генов TRAP (тартратрезистентная кислая фосфатаза), образование катепсина К и матриксной металлопротеиназы-9. Кроме того, АА способствовал дифференцировке ОБЛ и отложению костной матрицы, увеличивая экспрессию специфических для ОБЛ генов RUNX2 (фактор транскрипции-2, содержащий домен Runt), образование ЩФ и остеокальцина. Также мы наблюдали *in vivo* значимое снижение уровня СТХ в сыворотке и повышение уровня ЩФ у пациентов, получавших АА.

Эти данные позволяют предполагать новый биологический механизм действия АА, состоящий в прямом анаболическом и антирезорбтивном влиянии на костную ткань.

Ключевые слова: абиратерона ацетат, остеокласт, остеобласт, костный маркер

Введение

Существует несколько противоопухолевых лекарственных средств, которые непосредственно влияют на костное ремоделирование, воздействуя на специализированные клетки костной ткани, такие как остеокласты (ОКЛ), остеобласты (ОБЛ), остециты, что обуславливает анаболическое и антикатаболическое терапевтическое действие данных препаратов на костную ткань. В настоящее время лекарственные препараты, воздействующие на костную ткань, находятся на стадиях доклинических и клинических исследований, это, например ингибиторы c-Src, ингибиторы интегринов, ингибиторы катепсина-К, антагонисты рецепторов эндотелина и модуляторы сигнального пути Wnt [1].

Абиратерона ацетат (АА) является селективным ингибитором биосинтеза андрогенов, который актив-

но и необратимо блокирует CYP17. Он снижает продукцию андрогенов в надпочечниках, яичках и клетках предстательной железы, в результате чего уровень андрогенов в сыворотке и в опухоли снижается ниже границы выявления [2, 3]. В исследованиях III фазы у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) было показано, что лечение АА сопровождается не только значимой пользой для выживания [4–6], но также и лучшим контролем боли и отдалением времени до развития рентгенологического прогрессирования заболевания. Влияние АА на костные метастазы может быть следствием системного контроля заболевания в результате непосредственного противоопухолевого эффекта, который, в свою очередь, приводит к разрыву «порочного круга», включающего раковые

* Iuliani M., Pantano F., Buttiglieri C. et al. Biological and clinical effects of abiraterone on anti-resorptive and anabolic activity in bone microenvironment. *Oncotarget* 2015;6 (14):12520–8. Настоящая статья находится в открытом доступе и распространяется в соответствии с лицензией Creative Commons «С указанием авторства», которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение в любой среде при условии упоминания авторов и источника.

клетки/ОКЛ/ОБЛ, или, как вариант, специфического воздействия на костное микроокружение. Чтобы проверить эту гипотезу, было разработано трансляционное исследование, цель которого заключалась в изучении потенциального прямого воздействия АА на костную ткань в модели первичных ОКЛ/ОБЛ человека *in vitro* и в проспективной когорте пациентов с мКРРПЖ, у которых в ходе лечения АА определяли маркеры костного метаболизма.

Результаты

Экспрессия Сур17а1 и андрогенного рецептора в ходе дифференцировки ОКЛ и ОБЛ

Экспрессию Сур17а1 оценивали на разных этапах дифференцировки ОКЛ/ОБЛ с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Уровни мРНК ОКЛ оценивали в 3 различных временных точках в рамках протокола дифференцировки — в 0-й день (моноцит), 6-й день (пре-ОКЛ), 12-й день (зрелый ОКЛ), по аналогичной схеме определяли экспрессию ОБЛ: в 0-й день (мезенхимальные клетки), 14-й день (пре-ОБЛ) и 21-й день (зрелый ОБЛ). Сур17а1 экспрессировался на всех этапах дифференцировки ОКЛ/ОБЛ со значимым увеличением уровня матричной РНК (мРНК) на ранней стадии дифферен-

циации ОКЛ (моноциты в сравнении с пре-ОКЛ: $p < 0,001$; моноциты в сравнении с ОКЛ: $p < 0,0001$) (рис. 1). В процессе дифференцировки остеобластов уровни мРНК Сур17а1, напротив, оставались неизменными (см. рис. 1). Оценивали также уровни экспрессии андрогенного рецептора в ходе дифференцировки ОКЛ/ОБЛ, поскольку другие авторы продемонстрировали непосредственное воздействие стероидов на костные клетки [7–12]. Андрогенный рецептор экспрессировался на различных этапах дифференцировки ОКЛ со значимым снижением уровней транскриптов в зрелых ОКЛ (моноциты в сравнении с ОКЛ: $p < 0,001$). Как и в случае с Сур17а1, уровни мРНК андрогенного рецептора оставались стабильными в ходе всех фаз дифференцировки ОБЛ (см. рис. 1).

Влияние АА на дифференцировку и активность первичных ОКЛ при наличии или при отсутствии стероидов

Первичные клетки обрабатывали АА в 2 различных концентрациях — 5 и 10 мкмоль/л, как и в других доклинических исследованиях *in vitro*, в рамках которых концентрация величиной 10 мкмоль/л была максимальной [13–15]. Ни одна из доз не влияла на жизнеспособность ОКЛ. АА добавляли к клеточным культурам ОКЛ каждые 3 дня, дифференцировку ОКЛ оценивали по окончании протокола дифферен-

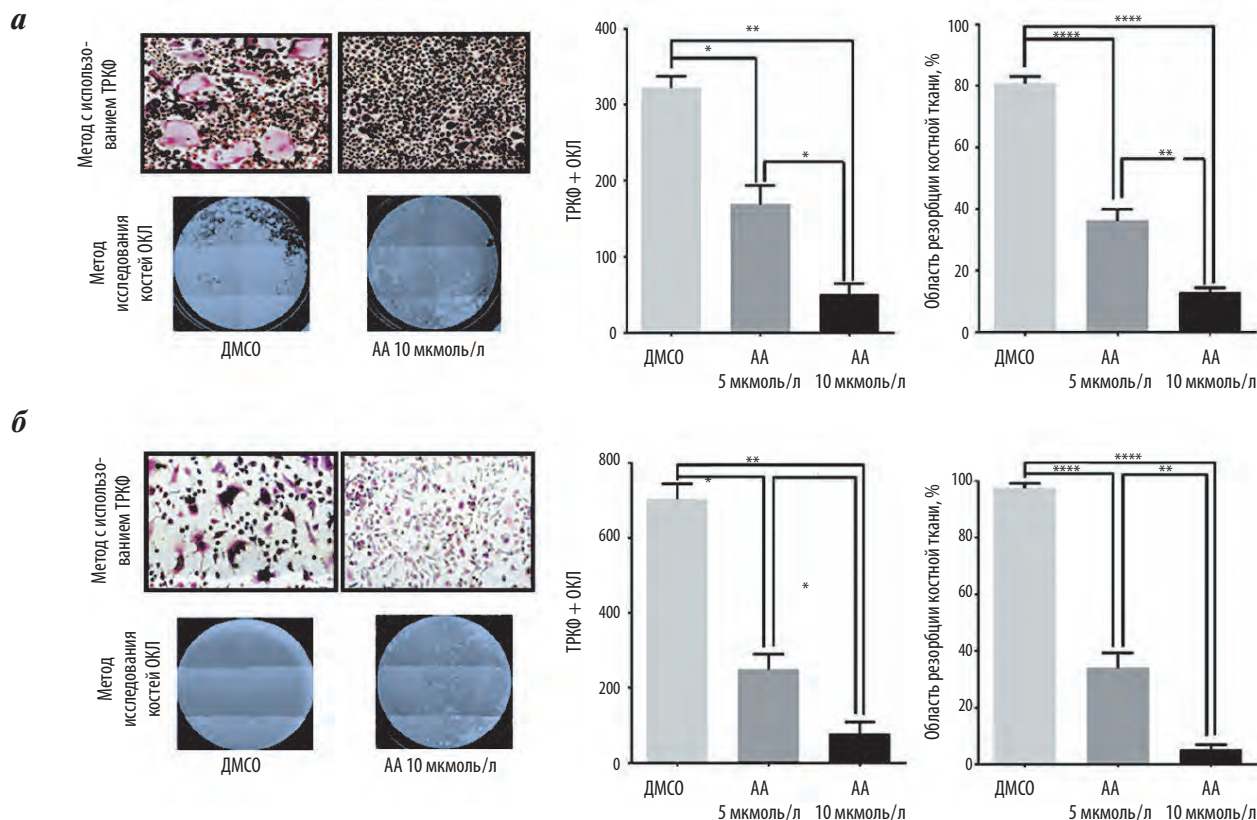


Рис. 1. Влияние обработки абиратероном на первичные ОКЛ. Результаты применения методов ТРКФ и Osteoassay с использованием обработанных и необработанных ОКЛ (ДМСО) при наличии (а) и при отсутствии (б) стероидов. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$; **** $p < 0,00001$. ТРКФ — тетрагидро-резистентная кислая фосфатаза; ДМСО — диметилсульфоксид

цировки (12-й день) с использованием метода определения кислой фосфатазы (МКФ). Обработка АА оказывала статистически значимое ингибирующее действие на созревание ОКЛ, что приводило к уменьшению количества зрелых ОКЛ в сравнении с контрольной группой (диметилсульфоксид, ДМСО) (ДМСО в сравнении с АА в концентрации 5 мкмоль/л: $p < 0,05$; ДМСО в сравнении с АА в концентрации 10 мкмоль/л: $p < 0,001$; АА в концентрации 5 мкмоль/л в сравнении с АА в концентрации 10 мкмоль/л: $p = 0,032$) (см. рис. 1а). Влияние АА на ОКЛ-активность изучали посредством посева моноцитов в лунки, покрытые неорганическим фосфатом кальция, чтобы имитировать костную матрицу, и оценки областей реабсорбции (ямки), образуемой ОКЛ по окончании протокола дифференцировки. АА значимо ингибировал резорбцию костной ткани, нарушая функцию остеокластов (ДМСО в сравнении с АА в концентрации 5 мкмоль/л: $p < 0,0001$; ДМСО в сравнении с АА в концентрации 10 мкмоль/л: $p < 0,0001$; АА в концентрации 5 мкмоль/л в сравнении с АА в концентрации 10 мкмоль/л: $p = 0,020$) (см. рис. 1а). Кроме того, влияние АА на дифференцировку ОКЛ и активность также оценивали с использованием сыворотки, которую с применением угля очищали от содержания стероидов в культуральной среде. В этой модели частота встречаемости зрелых ОКЛ значимо повышалась, как и способность этих кле-

ток реабсорбировать костную матрицу ($p < 0,001$) (рис. 2). В данной модели (с использованием МКФ и анализа резорбции) результаты также подтвердили значимое антирезорбтивное действие АА, что позволяет предполагать независимый от андрогенов ингибирующий механизм (см. рис. 1б).

Влияние АА на дифференцировку и активность первичных ОБЛ при наличии или при отсутствии стероидов

Влияние АА на дифференцировку ОБЛ оценивали как при наличии, так и при отсутствии стероидов посредством метода определения щелочной фосфатазы (МЩФ), который позволяет выявить экспрессию щелочной фосфатазы (ЩФ), основного маркера ОБЛ. После обработки АА в ОБЛ, культивированных в среде, содержащей стероиды, отмечалось значимое увеличение экспрессии ЩФ (ДМСО в сравнении с АА в концентрации 5 мкмоль/л: $p = 0,035$; ДМСО в сравнении с АА в концентрации 10 мкмоль/л: $p = 0,30$) (см. рис. 2а). Способность ОБЛ продуцировать костную матрицу анализировали только в присутствии андрогенов, так как депривация стероидов делала клетки неспособными индуцировать отложение фосфата кальция. АА значимо усиливал отложение костной матрицы, окрашиваемой ализариновым красным (ДМСО в сравнении с АА в концентрации 5 мкмоль/л: $p = 0,026$; ДМСО в сравнении с АА в концентрации 10 мкмоль/л: $p = 0,014$) (см. рис. 2а).

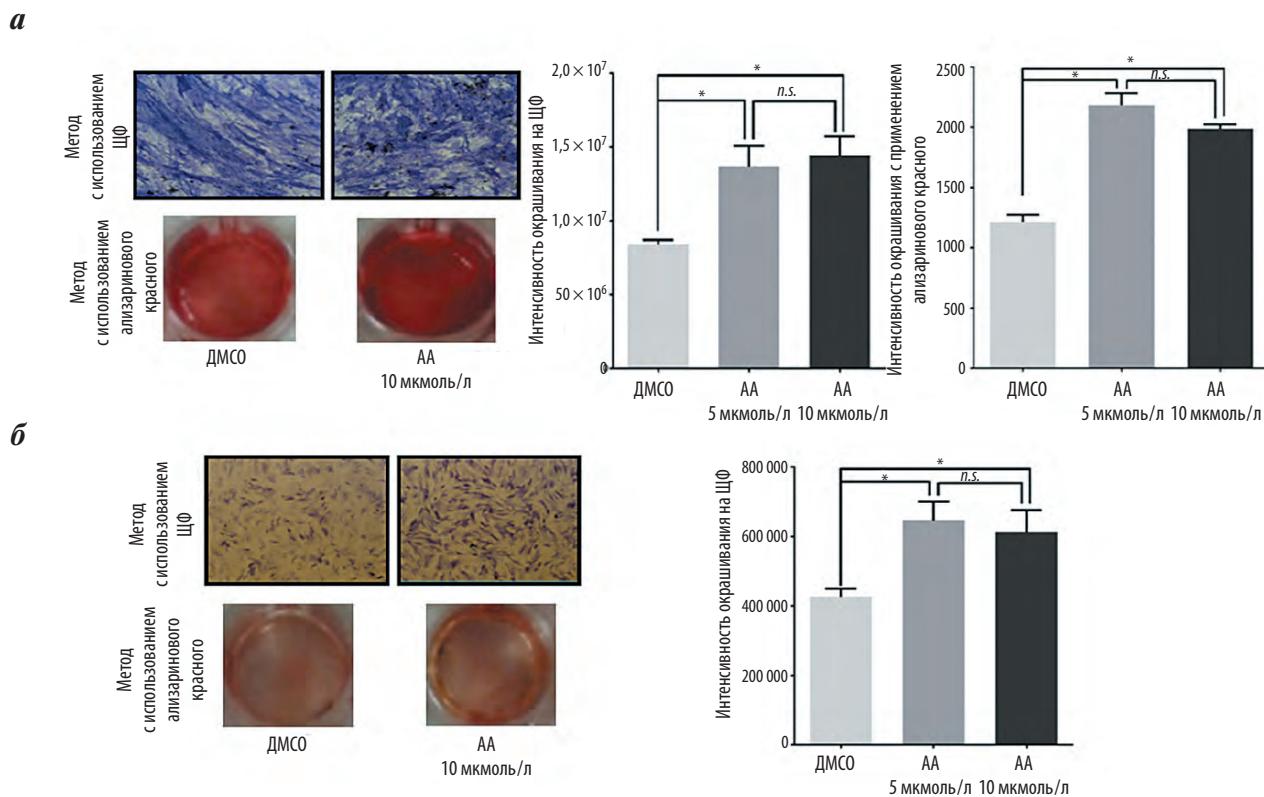


Рис. 2. Влияние АА на первичные ОБЛ. Методы с использованием ЩФ и ализаринового красного применительно к обработанным и необработанным ОБЛ (ДМСО) при наличии (а) и при отсутствии (б) стероидов. * $p < 0,05$

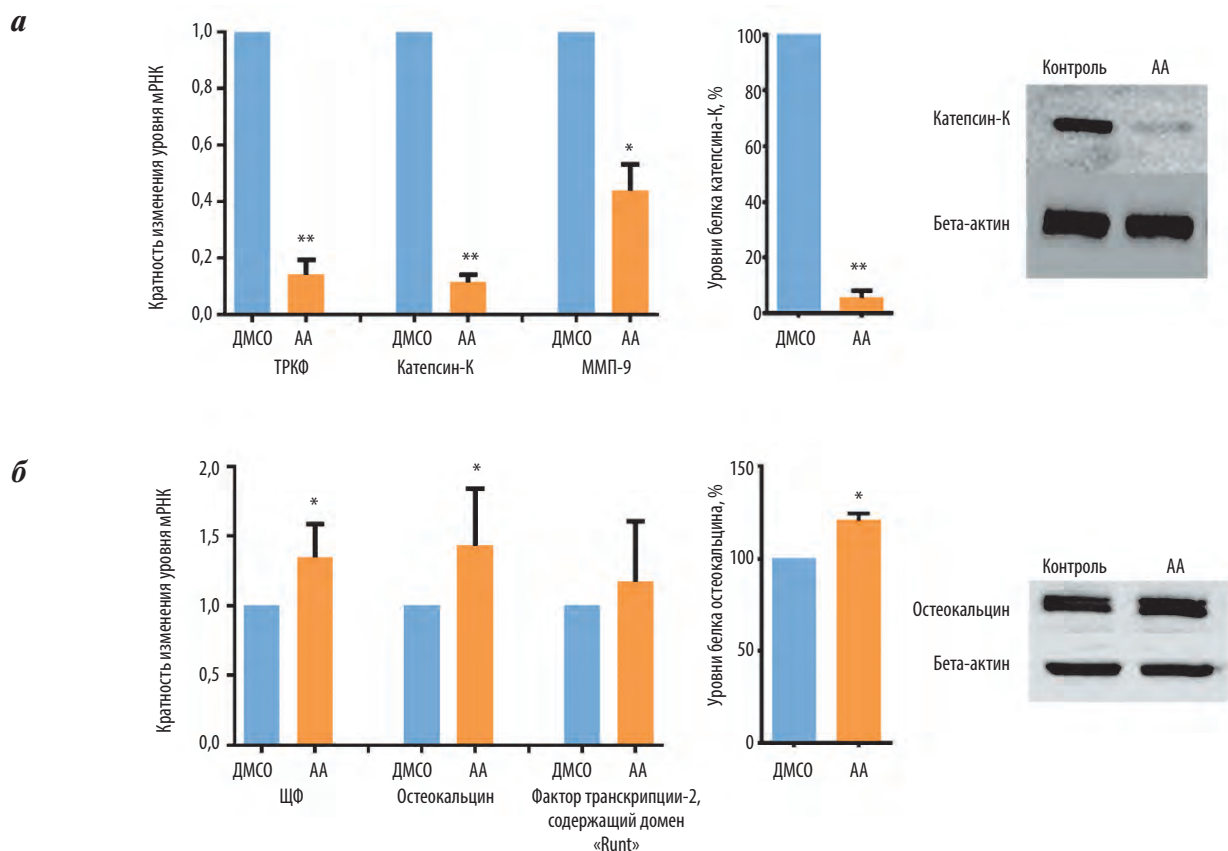


Рис. 3. Анализ экспрессии генов и белков: а — уровни мРНК ТРКФ, катепсина-К и MMP-9 (ПЦР в режиме реального времени) и уровни белка катепсина-К (вестерн-блот) в обработанных и необработанных остеокластах (ДМСО), культивированных со стероидами; б — уровни ЩФ, остеокальцина и фактора транскрипции-2 (ПЦР в режиме реального времени) и уровни белка остеокальцина (вестерн-блот) в обработанных и необработанных остеокластах (ДМСО), культивированных со стероидами. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9

Это доказывает, что ОБЛ в отличие от ОКЛ требуют источника стероидов для достижения полной дифференцировки, хотя обработка АА приводит к значительному усилению дифференцировки в условиях недостатка стероидов, что позволяет предполагать наличие независимого от стероидов анаболического эффекта АА. Действительно, после применения АА процент ЩФ+ОБЛ значимо увеличивался по сравнению с контролем (ДМСО в сравнении с АА в концентрации 5 мкмоль/л: $p = 0,018$; ДМСО в сравнении с АА в концентрации 10 мкмоль/л: $p = 0,020$) (см. рис. 2б).

Влияние АА на маркеры ОБЛ/ОКЛ

По сравнению с исходными значениями АА вызвал значимую отрицательную модуляцию таких маркеров ОКЛ, как кислая фосфатаза ($p < 0,001$), катепсин-К ($p < 0,001$), ММП-9 ($p = 0,015$), и положительную модуляцию экспрессии в ОБЛ генов: ЩФ ($p = 0,015$) и остеокальцина ($p = 0,034$) как при наличии, так и при отсутствии стероидов (рис. 3). Снижение уровня катепсина-К и усиление экспрессии остеокальцина были подтверждены с помощью вестерн-блота (см. рис. 3).

Влияние АА на маркеры костного метаболизма у пациентов с РПЖ

В исследование были включены 49 пациентов, 18 из них наблюдались в течение 10 мес после окончания лечения. Характеристики пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст составил 67 лет. У 16 из них сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) составила 7, у 6 < 7 , у 23 > 7 . У 16 пациентов имели место метастазы в кости, у 18 — в кости и лимфатические узлы, у 9 пациентов — в лимфатические узлы, у 3 — в кости и внутренние органы, у 1 — во внутренние органы, у 1 — в кости, лимфатические узлы и внутренние органы, у 1 — метастазы в кости и местный рецидив. Двадцать пациентов начали прием золедроновой кислоты по меньшей мере за 3 мес до начала лечения АА. Медиана полученных доз золедроновой кислоты до начала терапии АА составила 12.

Наблюдалось значимое снижение уровней С-концевых телопептидов коллагена I-го типа (СТХ): исходно медиана составляла 0,86 нг/мл (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,84–1,25), а через 3, 6 и 9 мес — 0,78 нг/мл (95 % ДИ 0,67–1,01; $p = 0,077$), 0,61 нг/мл (95 % ДИ 0,73–1,19; $p = 0,027$)

Таблица 1. Характеристики пациентов (средний возраст 67 лет)

Показатель	Число пациентов, n
Индекс Глисона	
7	16
< 7	6
> 7	23
неизвестен	4
Метастазы	
кости	16
кости и лимфатические узлы	18
лимфатические узлы	9
кости и внутренние органы	3
внутренние органы	1
кости, внутренние органы и лимфатические узлы	1
кости и местный рецидив	1
Применение золедроновой кислоты в ходе лечения АА	20
Функциональный статус по шкале ECOG	
0	31
1	15
2	3

Таблица 2. Разница медианного уровня маркеров резорбции и образования костной ткани

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 9 мес
СТХ				
Медиана, 95 % ДИ, нг/мл	0,86 (0,84–1,25)	0,78 (0,67–1,01)	0,61 (0,73–1,19)	0,66 (0,38–0,71)
p (при сравнении с исходным уровнем)		0,077	0,027	0,006
ЩФ				
Медиана, 95 % ДИ, Ед/л	123 (126–261)	143 (255–382)	126 (200–327)	190 (172–344)
p (при сравнении с исходным уровнем)		0,01	0,62	0,28

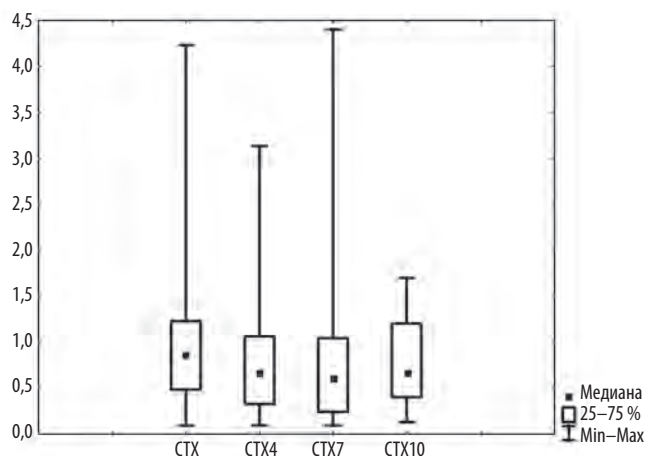


Рис. 4. Сравнение уровней СТХ исходно, через 3, 6 и 9 мес с использованием графика «ящик с усами»

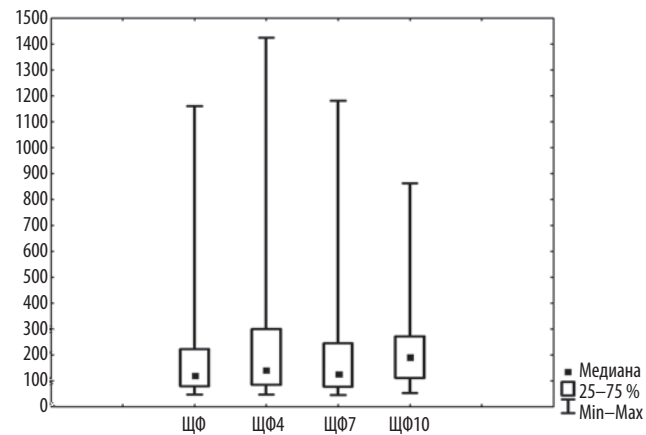


Рис. 5. Сравнение уровней ЩФ исходно, через 3, 6 и 9 мес с использованием графика «ящик с усами»

и 0,66 нг/мл (95 % ДИ 0,38–0,71; $p = 0,006$) соответственно (табл. 2, рис. 4). По сравнению с исходной медианой по прошествии 3, 6 и 9 мес отмечалось снижение уровня СТХ на 9,3; 29 и 23 % соответственно.

Уровень ЩФ составил 123 Ед/л (95 % ДИ 126–261) и 190 Ед/л (95 % ДИ 172–344) исходно и по прошествии 9 мес ($p = 0,28$) соответственно. Сравнение уровней ЩФ исходно и по прошествии 3 мес показало значимое повышение ($p = 0,010$) (табл. 2, рис. 5). По сравнению с исходной медианой по прошествии 3, 6 и 9 мес отмечалось повышение уровня ЩФ на 16,3; 2,4 и 54,5 % соответственно.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования впервые продемонстрировали непосредственное анаболическое и антирезорбтивное воздействие АА на костную кань *in vitro* и у пациентов с мКРРПЖ *in vivo*. Действительно, АА способен специфически модулировать дифференцировку ОКЛ/ОБЛ без какого-либо цитотоксического и/или пролиферативного эффекта в применяемых дозах. Кроме того, по нашим данным, АА регулирует экспрессию генов в клетках костной ткани, модулируя уровни мРНК ключевых генов ОКЛ/ОБЛ. Интересно отметить, что анаболические и антирезорбтивные эффекты отмечаются как при наличии, так и при отсутствии стероидов, что позволяет предполагать неканонический механизм действия, который представляется по меньшей мере как частично независимый от андрогенов.

Недавно R.D. Bruno и соавт. сообщили об альтернативном механизме действия после анализа влияния АА и других специфических ингибиторов CYP17

на линию андрогеннезависимых клеток рака предстательной железы (РПЖ) (РС-3) [16]. Применение лекарственного средства индуцировало быстрое высвобождение кальция из эндоплазматического ретикулума (ЭР), что приводило к нарушению кальциевого гомеостаза. Это, в свою очередь, обуславливало стрессовый ответ ЭР, также известный как «реакция неструктурированных белков», который осуществлялся посредством фосфорилирования фактора элонгации трансляции eIF2 α и положительной модуляции генов реакции на стресс с итоговой остановкой клеточного цикла. Кроме того, недавние данные свидетельствуют, что фосфорилирование eIF2 α способствует активации ATF4, ключевого транскрипционного фактора ОБЛ, что приводит к положительной модуляции остеокальцина и отрицательной модуляции ключевого про-остеокластного фактора NFATc1, в результате чего происходит продукция костной матрицы [17]. При совокупном анализе эти данные позволяют предположить новый потенциальный молекулярный механизм, действуя посредством которого, АА, фосфорилируя eIF2 α , может способствовать обстеобластогенезу и ингибировать зависимую от ОКЛ резорбцию кости. Эти обнадеживающие результаты, полученные *in vitro*, позволили дать убедительное обоснование целесообразности разработки трансляционного исследования для изучения потенциальной модуляции сывороточных маркеров костного метаболизма при лечении с применением АА когорты из 49 пациентов с мКРРПЖ. Наши результаты показали, что у этих пациентов абиратерон значительно ингибировал костную резорбцию, о чем свидетельствовало снижение уровня СТХ в сыворотке, и усиливал неоостеогенез, что подтверждалось повышением уровня ЩФ, и это согласуется с данными, полученными *in vitro*.

В целом наши доклинические и клинические данные дают биологическое обоснование высокой эффективности лечения с применением АА, выражаемой в улучшении нескольких специфических клинических конечных точек со стороны скелета, что было недавно установлено в клинических исследованиях III фазы.

Молекулы, которые одновременно воздействуют на клетки РПЖ и костную микросреду, могут значительно повлиять на будущие подходы к терапии, что обеспечит лучший контроль в лечении заболевания при РПЖ с метастазами в кости. Если в дальнейшем будет получено перспективное подтверждение, то данные значимые результаты будут свидетельствовать в пользу синергетического эффекта АА и лекарственных средств, специфически воздействующих на костную ткань (бисфосфонатов и деносумаба).

В заключение хотелось бы сказать, что эти результаты представляют собой первые свидетельства нового механизма действия АА, направленного на костное

микроокружение (вместе с известным противоопухолевым действием на клетки мКРРПЖ), и прокладывают путь к новым сценариям лечения метастазов РПЖ в кости.

Материалы и методы

Первичная культура клеток

Мононуклеарные клетки периферической крови получали из лейкоцитарной массы 10 здоровых доноров мужского пола по градиенту плотности Lympholyte[®]-H (Cedarlane Laboratories), а моноциты отсортировывали с помощью гранул, конъюгированных с антителами к CD14 человека (Miltenyi Biotec), а затем культивировали в течение 12 дней в культуральной среде RPMI (Euroclone) с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки (Hyclone, Thermo Scientific), 10 % очищенной на угле сывороткой (Sigma-Aldrich) со 100 Ед/мл пенициллина, 100 мг/мл стрептомицина (Euroclone), 2 ммоль/л L-глутамина (Euroclone), 25 нг/мл макрофагального колониестимулирующего фактора и 50 нг/мл лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) (R&D Systems), чтобы дифференцировать их от ОКЛ. В ходе осуществления протокола дифференцировки (в 1–12-й дни) клетки обрабатывали АА в концентрации 5–10 мкмоль/л (Selleckem) или балластным веществом в качестве контроля.

Первичные ОБЛ человека дифференцировали от мезенхимальных стволовых клеток человека (МСКЧ), предоставленных лабораторией клеточных культур кафедры биомедицины и профилактики Университета Тор Вергата (Рим). МСКЧ культивировали в течение 21 дня в среде альфа-MEM (Euroclone), обогащенной 15 % фетальной бычьей сывороткой или 15 % очищенной на угле сывороткой, 100 Ед/мл пенициллина, 100 мг/мл стрептомицина, 2 ммоль/л L-глутамина, 10 ммоль/л бета-глицеролфосфата (Sigma-Aldrich), 50 мкмоль/л аскорбиновой кислоты (Sigma-Aldrich) и 100 нмоль/л дексаметазона (Sigma-Aldrich). В ходе осуществления протокола дифференцировки (в 1–21-й дни) клетки обрабатывали АА в концентрации 5–10 мкмоль/л (Selleckem) или балластным веществом в качестве контроля.

Все культуральные среды, факторы роста, цитокины и АА меняли каждые 3–4 дня [18, 19].

Функциональный анализ ОКЛ

По окончании осуществления протокола дифференцировки (12-й день) культуральную среду удаляли и клетки фиксировали в 4 % формальдегиде в течение 5 мин, а также окрашивали с использованием набора ТРКФ (Sigma-Aldrich) в соответствии с инструкциями производителя. После этого подсчитывали окрашенные клетки (> 3 ядер) [20].

Активность ОКЛ оценивали посредством культивирования клеток на планшетах, покрытых синтетической неорганической матрицей, имитирующей

костную (Osteoassay, Corning). На 12-й день культивирования среду удаляли, а планшеты заполняли раствором натрия гипохлорида, чтобы оценить способность зрелых ОКЛ реабсорбировать этот субстрат; ямки, образованные в результате реабсорбционной активности ОКЛ, подсчитывали с использованием программного обеспечения ImageJ.

Функциональные анализы ОБЛ

На 21-й день клетки фиксировали в 4 % формальдегиде в течение 5 мин и окрашивали с использованием набора ЩФ (Sigma-Aldrich) в соответствии с инструкциями производителя. Окрашивание ЩФ количественно оценивали с использованием программного обеспечения ImageJ.

Чтобы обнаружить отложение костной матрицы как маркера активности ОБЛ, клетки фиксировали в 4 % формальдегиде в течение 20 мин и окрашивали ализариновым красным в течение 1 ч при комнатной температуре. Флуоресценцию ализаринового красного регистрировали при длине волны 470 нм и количественно определяли с помощью спектрофлуориметра (Tecan Infinite M200Pro) [19].

Анализ МТТ

Жизнеспособность клеток оценивали с использованием набора определения роста клеток, анализа на основе МТТ (Sigma-Aldrich) в соответствии с инструкциями производителя; оптическую плотность образовавшегося цветного комплекса определяли с использованием спектрофотометра при длине волны 570 нм с вычитанием фонового поглощения при длине волны 690 нм.

Экстракция РНК и анализ экспрессии генов

РНК экстрагировали из ОКЛ и ОБЛ по окончании протокола дифференцировки с использованием реагента Тризола (Invitrogen) в соответствии с инструкциями производителя. РНК обрабатывали буфером ДНКазы и ДНКазой (DNase Turbo, Эпплайд Байосистемз), чтобы избежать контаминации геномной ДНК. Комплементарную ДНК получали с использованием набора обратной транскрипции (Applied Biosystems) в соответствии с инструкциями производителя. Уровни мРНК измеряли при помощи количественной ПЦР в реальном времени с использованием тестов экспрессии генов TaqMan в рамках системы «7900HT» ПЦР в реальном времени (Applied Biosystems). Уровни экспрессии TRAP (Hs00356261_m1), катепсина-К (Hs00166156_m1), ММП-9 (Hs00234579_m1), ЩФ (Hs01029144_m1), остеокальцина (Hs00234160_m1) и фактора транскрипции-2, содержащего домен Runt (RUNX2) (Hs00231692_m1), были нормализованы по эндогенному конститутивному гену глюкокуронидазы-бета (GUSb) (Hs99999908_m1) в образцах, подвергавшихся и не подвергавшихся обработке, с расчетом Δ СТ. Затем относительные уровни экспрессии в обработанных образцах были нормали-

зованы по уровням мРНК, обнаруженным в контрольных образцах, с расчетом $\Delta\Delta$ СТ [21].

Экстракция белка и анализ вестерн-блот

Клеточные лизаты получали с использованием анализа буфера радиоиммунопреципитации (анализа RIPA) (Sigma-Aldrich) и количественно оценивали с использованием набора для анализа белков DC (совместимость с детергентом) (Bio-Rad). Из каждого образца 20 мг общего белкового экстракта загружали в 8 %/15 % полиакриламидный гель с додецилсульфатом натрия и переносили на нитроцеллюлозные мембраны с использованием системы передачи Trans-Blot Turbo Transfer (Bio-Rad) и инкубировали в блокирующий буфер (TBST 1X с 5 % обезжиренным сухим молоком) в течение 1 ч. Мышинные моноклональные антитела к катепсину К (Santa Cruz Biotechnologies), кроличьи поликлональные антитела к остеокальцину человека (Santa Cruz Biotechnologies) и мышинные антитела к актину-бета человека (Sigma-Aldrich) инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. Применяли антикроличьи/антимышинные антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена (Abcam), а хемилюминесцентный сигнал обнаруживали с использованием программного обеспечения ChemiDoc (Bio-Rad) и Quantity One (Bio-Rad) для подсчета интенсивности сигнала зон.

Пациенты

Проводили проспективное обследование пациентов с мКРРПЖ с метастазами в кости в состоянии клинического прогрессирования после лечения с применением доцетаксела, включенных в расширенную программу получения АА в отделении медицинской онкологии Больницы Сан-Луиджи (Орбассано). АА применяли в дозе 1000 мг в день в комбинации с преднизолоном в дозе 5 мг 2 раза в день и аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона до рентгенологического прогрессирования. Подгруппа пациентов получала также лечение золедроновой кислотой в стандартных неизменных дозах в последние 3 мес до начала применения АА. Всех пациентов обследовали на предмет образования и резорбции костной ткани.

Уровни ЩФ в сыворотке в качестве маркера активности ОБЛ и СТХ в сыворотке в качестве маркера резорбции костей оценивали каждые 3 мес в центральной лаборатории Больницы Сан-Луиджи Орбассано. Общий уровень ЩФ определяли с помощью стандартных автоматизированных аналитических процедур (Architect, Abbott), нормальный диапазон составлял от 30 до 120 Ед/л. Уровни СТХ в сыворотке измеряли с помощью коммерческого набора для иммуноферментного анализа (IDS-ISYS CTX-I, Immunodiagnostic Systems Ltd.). Нормальные значения, минимальные определяемые концентрации, внутри- и межтестовые коэффициенты вариации СТХ были следующими: 0,12–0,75; 0,023 нг/мл; 3,2 и 6,3 % соответственно.

Статистический анализ

Данные, полученные *in vitro*, анализировали с использованием t-критерия Стьюдента и однофакторного вариационного анализа ANOVA с последующими многократными сравнительными тестами Тьюки. Обработка графиков и статистические тесты проводили с использованием программы GraphPad Prism.

Благодарность

Благодарим доктора Франческу Агостини из лаборатории клеточных культур кафедры биомедицины и профилактики Университета Тор Вергата за предоставленные МСКЧ.

Финансирование

Исследование проводилось без каких-либо сторонних финансовых средств или грантов.

Конфликт интересов

Авторы статьи не заявляют о каком-либо конфликте интересов.

При анализе маркеров использовали парный знаковый ранговый критерий Вилкоксона для сравнения парных данных исходно, а также по прошествии 3, 6 и 9 мес лечения. Все сообщаемые величины p были двусторонними; величины $p < 0,05$ были выбраны при определении статистической значимости. Статистический расчет проводили с использованием пакета программ SPSS для операционной системы Windows.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Santini D., Galluzzo S., Zoccoli A. et al. New molecular targets in bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2010;36(Suppl 3):6–10.
2. O'Donnell A., Judson I., Dowsett M. et al. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor Abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90:2317–25.
3. Barrie S.E., Potter G.A., Goddard P.M. et al. Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450(17) alpha (17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;50:267–73.
4. De Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. AA and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995–2005.
5. 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, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet Oncol* 2012;13:983–92.
6. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. AAraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;10;368:138–48.
7. Kawano H., Sato T., Yamada T. et al. Suppressive function of androgen receptor in bone resorption. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:9416–21.
8. Wren K.M., Semirale A.A., Zhang X.W. et al. Targeting of androgen receptor in bone reveals a lack of androgen anabolic action and inhibition of osteogenesis: a model for compartment-specific androgen action in the skeleton. *Bone* 2008;43:440–51.
9. Chiang C., Chiu M., Moore A.J. et al. Mineralization and bone resorption are regulated by the androgen receptor in male mice. *J Bone Miner Res* 2009;24:621–31.
10. Falahati-Nini A., Riggs B.L., Atkinson E.J. et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000;106:1553–60.
11. Kousteni S., Chen J.R., Bellido T. et al. Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids. *Science* 2002;298:843–6.
12. Kousteni S., Bellido T., Plotkin L.I. et al. Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity. *Cell* 2001;104:719–30.
13. Duc I., Bonnet P., Duranti V. et al. In vitro and in vivo models for the evaluation of potent inhibitors of male rat 17alpha-hydroxylase/C17,20-lyase. *J Steroid BiochemMol Biol* 2003;84:537–42.
14. Richards J., Lim A.C., Hay C.W. et al. Interactions of AAraterone, eplerenone, and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing AAraterone exposure or combining with MDV3100. *Cancer Res* 2012;72:2176–82.
15. van Soest R.J., van Royen M.E., de Morré E.S. et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents AAraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:3821–30.
16. Bruno R.D., Gover T.D., Burger A.M. et al. 17alpha-hydroxylase/17, 20 lyase inhibitor VN/124-1 inhibits growth of androgen-independent prostate cancer cells via induction of the endoplasmic reticulum stress response. *Mol Cancer Ther* 2008;7:2828–36.
17. Hamamura K., Tanjung N., Yokota H. Suppression of osteoclastogenesis through phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2 alpha. *J Bone Miner Metab* 2013;31:618–28.
18. Susa M., Luong-Nguyen N.H., Cappellen D. et al. Human primary osteoclasts: in vitro generation and applications as pharmacological and clinical assay. *J Transl Med* 2004;2:6.
19. He W., Mazumder A., Wilder T., Cronstein B.N. Adenosine regulates bone metabolism via A1, A2A, and A2B receptors in bone marrow cells from normal humans and patients with multiple myeloma. *FASEB J* 2013;27:3446–54.
20. Yen M.L., Hsu P.N., Liao H.J. et al. TRAF-6 dependent signaling pathway is essential for TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) induces osteoclast differentiation. *PLoS One* 2012;7:e38048.
21. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 2001;25:402–8.

Плоскоклеточный рак семенного пузырька. Обзор литературы и описание клинического случая

В.Б. Матвеев, И.Я. Скворцов, А.А. Атаев, В.В. Мочальникова, Н.Ц. Цымжитова, К.М. Фигурин, Н.Л. Чебан

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Игорь Якубович Скворцов igorsammi@mail.ru

Злокачественные опухоли семенных пузырьков встречаются крайне редко и не диагностируются в рутинной практике. Выявление первичного опухолевого поражения семенных пузырьков затруднительно в связи с отсутствием ранних признаков заболевания и со сложностью четкой дифференцировки с новообразованиями, проникающими извне в толщу органа, например предстательной железы, прямой кишки или мочевого пузыря. Зачастую трудно диагностировать опухоль семенных пузырьков, представленную в виде ретровезикальных образований, которая может быть обнаружена при пальцевом ректальном исследовании или трансректальном ультразвуковом исследовании (УЗИ). Основными диагностическими методами, улучшающими оценку патологических изменений семенных пузырьков, являются компьютерная и магнитно-резонансная томография (МРТ). При опухолях семенных пузырьков отрицательные результаты показывают такие маркеры, как простатспецифический, раковоэмбриональный антиген и маркеры колоректального рака.

Мировой опыт лечения опухолей семенных пузырьков ограничен. Ведущие принципы при выборе необходимого метода и дальнейшей тактики лечения до сих пор неизвестны, так как они основаны на ограниченных данных и индивидуальном подходе к каждому пациенту. В то же время объем хирургического вмешательства колеблется от местного удаления семенных пузырьков до тазовой экзентерации. Варианты адъювантной, лучевой, химио- и гормональной терапии обсуждаются. Но пока агрессивный подход хирургического лечения с радикальным удалением опухоли и расширенной лимфодиссекцией демонстрирует самые благоприятные результаты выживаемости больных раком семенных пузырьков.

Плоскоклеточный вариант рака семенных пузырьков крайне редок, настолько, что известно только о 3 зафиксированных случаях в мировой литературе. В представленном нами случае у больного Б., страдавшего плоскоклеточным раком правого семенного пузырька, применен агрессивный хирургический подход в виде простатвезикулэктомии с резекцией задней стенки мочевого пузыря без проведения адъювантной специфической терапии. При динамическом обследовании пациента (УЗИ, МРТ) в течение 22 мес данных, подтверждающих наличие метастазов и рецидива заболевания, не получено.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, семенные пузырьки, гипоспадия, гемоспермия, гематурия, опухолевые маркеры, аденокарцинома семенных пузырьков, адъювантная терапия, иммуногистохимия, кистозно-солидная опухоль, трансректальная биопсия, простатвезикулэктомия, опухоли семенных пузырьков, агрессивный подход, тазовая лимфаденэктомия

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-89-95

Squamous cell carcinoma of the seminal vesicle. Review of the related literature and case report

V.B. Matveev, I. Ya. Skvortsov, A.A. Ataev, V.V. Mochalnikova, N. Ts. Tsymzhitova, K.M. Figurin, N.L. Cheban

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

Seminal vesicle tumors are very rare malignancies which are not diagnosed in daily clinical oncology practice. Primary malignant tumors in seminal vesicle are difficult to define due to the lack of specific symptoms in the early stages of the disease. Another obstacle of proper diagnosis is the frequent invasion of tumors of the surrounding organs, especially the prostate, rectum and bladder which is difficult to differentiate. Very often seminal vesicle tumors are difficult to detect. Digital rectal examination as well as transrectal ultrasound scan (US) could reveal a bulky mass in the retrovesical space. Computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI) are the main diagnostic methods which could help to reveal pathologic masses in the region of seminal vesicles. Levels of prostate-specific antigen, carcinoembryonic antigen and tumor markers specific for colorectal cancer are negative in seminal vesicle tumors.

The world experience of treating seminal vesicle tumors is very limited. There is paucity of data regarding appropriate choice of surgical approach and further treatment strategy and most of the time the treatment is individualized and based on very scarce information. At the same time surgical approach may vary significantly from vesiculectomy to pelvic exenteration. Possibility of using any regimens of adjuvant radiation therapy, chemotherapy or hormone therapy is highly debatable. However, aggressive surgical approach with radical tumor removal followed by extended lymphodissection shows the most favorable results in survival of patients suffering from seminal vesicle cancer.

Squamous cell carcinoma of the seminal vesicles is presumed to be an extremely rare disease as there are only 3 reports of it in the world literature. We report a case of patient B. suffering from squamous cell carcinoma of the right seminal vesicle whom we conducted an aggressive surgical approach — prostatovesiculectomy followed by resection of the posterior bladder wall. There was no adjuvant chemotherapy after surgery. In the next 22 months such diagnostic methods as US and MRI revealed no metastases or symptoms of the disease recurrence.

Key words: *squamous cell carcinoma, seminal vesicles, hypospadias, hemospermia, hematuria, tumor markers, adenocarcinoma of the seminal vesicles, adjuvant therapy, immunohistochemistry, solid-cystic tumor, transrectal biopsy, prostatovesiculectomy, seminal vesicle tumors, aggressive approach, pelvic lymphadenectomy*

Введение

Первичные опухоли семенных пузырьков встречаются крайне редко и не диагностируются в рутинной практике. До настоящего времени документально было зафиксировано около 60 случаев первичного рака семенных пузырьков у мужчин в возрасте от 19 до 90 лет [1]. Первый случай злокачественного опухолевого поражения семенных пузырьков был описан О. Лионом в 1925 г. [2]. Эпителиальные и мезенхимальные опухоли были описаны наиболее часто, в то время как фибромы, миомы и саркомы встречаются еще реже [3]. Из всех опухолей семенных пузырьков наиболее распространенным вариантом рака является аденокарцинома [1, 4]. Выявление первичного опухолевого поражения семенных пузырьков остается затруднительным в связи с отсутствием ранних признаков заболевания и со сложностью четкой дифференцировки с новообразованиями, проникающими извне в толщу органа, например предстательной железы (ПЖ), прямой кишки или мочевого пузыря (МП).

Зачастую трудно диагностировать опухоль семенных пузырьков, которая представлена в виде ретровезикулярных образований и которая может быть обнаружена при пальцевом ректальном (ПРИ) или трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ). Тем не менее примерно в 30 % случаев никаких отклонений методом ПРИ не определяется из-за сопутствующей доброкачественной гиперплазии ПЖ, затрудняющей определение опухоли семенных пузырьков [1]. Основ-

ными диагностическими методами, улучшающими оценку патологических изменений семенных пузырьков, являются: компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Опухоли семенных пузырьков относятся к отрицательным в отношении простатспецифического антигена (ПСА), раковоэмбрионального антигена (РЭА) и маркеров колоректального рака (СА-125) [1, 4–7]. Повышенный уровень ПСА и кислой фосфотазы в сыворотке крови позволяет скорее заподозрить рак ПЖ, нежели рак семенных пузырьков. Повышение уровня РЭА было описано при опухоли семенных пузырьков, но, как правило, оно наблюдается при интестинальных новообразованиях. Некоторые исследователи указывают на повышение уровня СА-125 в сыворотке крови при поражении опухолью семенных пузырьков [8, 9].

Мировой опыт лечения опухолей семенных пузырьков ограничен. Руководящие принципы для выбора необходимого метода и дальнейшей тактики лечения до сих пор не известны, так как они основаны на ограниченных данных и индивидуальном подходе к каждому пациенту. При этом объем хирургического вмешательства колеблется от местного удаления семенных пузырьков до тазовой экзентерации (табл. 1). Также описаны случаи применения лапароскопической методики [10, 11]. Варианты адъювантной, лучевой, химио- и гормональной терапии обсуждаются. Но пока агрессивный подход хирургического лечения с радикальным удалением опухоли и расширенной

Таблица 1. Лечебные подходы при опухолях семенных пузырьков, описанные за последние 13 лет

Автор	Год	Проведенное лечение
Z. Wang и соавт. [12]	2001	Простатвезикулэктомия + адъювантная химиотерапия
Thiel и соавт. [1]	2002	Простатвезикулэктомия
Thiel и соавт. [1]	2002	Иссечение семенных пузырьков
Egevad и соавт. [9]	2007	Неoadъювантная химиолучевая терапия + цистпростатэктомия
Lee и соавт. [13]	2007	Иссечение семенных пузырьков с резекцией мп
Thyaviahally и соавт. [14]	2007	Химиотерапия + антиандрогенная блокада
Mohring и соавт. [15]	2010	Простатвезикулэктомия
Angulo и соавт. [10]	2011	Простатвезикулэктомия
J. Wang и соавт. [7]	2013	Простатвезикулэктомия + адъювантная химиотерапия

Таблица 2. Описанные в мировой литературе случаи плоскоклеточного рака семенных пузырьков

Авторы	Страна	Первичные проявления заболевания	Сторона поражения	Заболевания мочеполовой системы в анамнезе	Диагностическая картина	Вариант лечения	Результат
Z. Wang и соавт. [12]	Китай	Учащенное мочеиспускание и дизурия	Слева	Гипоспадия, конкременты в мочевом пузыре и семенных пузырьках	Ультрасонография: 2 плотных (как камень) образования в левом семенном пузырьке	Простатвезикулэктомия + адъювантная химиотерапия	Умер от прогрессирования заболевания через 8 мес после операции
K. Tabata соавт. [16]	Япония	Гематурия и затрудненное мочеиспускание	Слева	Инфекция мочевых путей	МРТ: кистозное образование позади МП, с солидным компонентом на задней стенке кисты	Иссечение семенных пузырьков	Жив без признаков болезни в течение наблюдения (2,5 года)
J. Wang соавт. [7]	Китай	Затрудненное мочеиспускание, гематурия	Слева	Гипоспадия, опухоль правого яичка	КТ/МРТ: кистозно-солидное опухолевое образование в левом семенном пузырьке	Простатвезикулэктомия + адъювантная химиотерапия	Умер от прогрессирования заболевания через 1 год после операции
Наше наблюдение	Россия	Периодическая гематурия, гемиспермия	Справа	Гипоспадия, бактериальный простатит	КТ/МРТ: в области правого семенного пузырька кистозно-солидное образование, растущее в заднюю стенку МП	Простатвезикулэктомия с резекцией задней стенки МП	Жив без признаков болезни в течение наблюдения (22 мес)

лимфодиссекцией демонстрирует самые благоприятные результаты выживаемости больных раком семенных пузырьков.

Плоскоклеточный вариант рака семенных пузырьков крайне редок, настолько, что известно только о 3 зафиксированных случаях в мировой литературе (табл. 2), описанных китайскими и японскими авторами [7, 12, 16]. Большинство случаев, представленных в литературе и относящихся к опухолям семенного пузырька, не имеют отношения к плоскоклеточному варианту опухоли.

Прогноз выживаемости пациентов с опухолью семенных пузырьков оценить затруднительно в связи с редко встречаемой и малоизученной патологией. Ранняя диагностика может привести к долгосрочному паллиативному или даже полному излечению. С учетом редкости заболевания приводим наше **клиническое наблюдение**, больного с опухолью правого семенного пузырька.

В ноябре 2013 г. в отделение урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, госпитализирован пациент Б., 50 лет (1963 г.р.). С жалобами на периодическую безболезненную гематурию и гемоспермию.

Из анамнеза: в 10-летнем возрасте оперирован по поводу гипоспадии. В 2010 г. лечился от острого бактериального простатита. В апреле 2013 г. больной впервые отметил эпизод гематурии. Обратился к урологу по месту жительства. При обследовании выявлено опухолевое образование в ПЖ с инвазией в окружающую клетчатку и стенку МП. При этом проводился неоднократный контроль уровня ПСА (который был в пределах нормы). В динамике по данным проводимых УЗИ и пальцевого осмотра объем и плотность ПЖ не изменялись. За период наблюдения никакого специфического лечения не получал. Онкологом по месту жительства больной направлен в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

При обследовании в клинике получены следующие данные: уровень ПСА 1,08 нг/мл, хорионический гонадо-

тропин человека 0,164 мМЕ/мл, альфа-фетопротеин 1,2 МЕ/мл, РЭА 1,7 нг/мл, СА-125 6,27 МЕ/мл.

Ректальный осмотр: сфинктер кишки тоничен, слизистая оболочка подвижная. ПЖ не увеличена (гипотрофирована), эластичной консистенции, незначительно смещена влево, междолевая борозда выражена, явных узловых образований не определяется. На высоте пальца в области правого семенного пузырька определяется образование плотно-эластичной консистенции с гладкой поверхностью.

ТРУЗИ: ПЖ не увеличена, размерами 2,7×2,1×3,2 см, объемом 10 см³, обычной структуры, с кальцификатами 0,3 см, без явных узлов. Остаточной мочи нет. Между ПЖ и задней стенкой МП справа определяется кистозно-солидное образование размерами 5,2×4,5×5,9 см объемом 72 см³, с жидкостью объемом до 10 мл, с утолщенными до 1,5 см стенками. Передняя граница описанного образования тесно прилежит к задней стенке МП, определяются признаки ее инвазии (в этой области стенка МП утолщена до 1,5 см).

МРТ: отмечается асимметричное расширение правого семявыносящего протока, в области семенных пузырьков (последние не дифференцируются) определяется объемное образование неоднородной кистозно-солидной структуры, размерами 5,5×5,0 см в поперечнике, при этом следует отметить расположение солидного компонента размерами 4,8×2,4 см в передних отделах образования, с врастанием в заднюю стенку МП (прямая кишка интактна). По ходу правых наружных подвздошных сосудов единичные лимфатические узлы размерами до 1,0 см. ПЖ резко уменьшена в размерах, имеет обычную форму, четкие контуры. Зональная дифференцировка сохранена. Параректальные ткани не изменены. Прямая кишка без явной патологии. Параректальная

клетчатка не инфильтрирована. Выпота в полости таза не выявлено (рис. 1).

Ретроградная цистография: отмечается сдавление МП по задней стенке. Контур МП относительно ровные и четкие. При «тугом» контрастировании миграции контрастного вещества за пределы МП не выявлено.

Ректороманоскопия (RSS): осмотрена вся прямая кишка на 15 см от ануса. На уровне 8 см от ануса выраженный изгиб за счет сдавления извне опухолью. Слизистая оболочка на осмотренных участках не изменена, сосудистый рисунок не выражен.

Уретроцистоскопия: висячий отдел уретры структурно изменен (после перенесенной ранее пластической операции по поводу гипоспадии), дополнительных образований при прохождении всех отделов уретры не выявлено. МП объемом 200 мл, слизистая бледно-розовой окраски. По задней стенке определяется сдавление извне протяженностью до 2,0 см без признаков инвазии в полость МП. В остальных отделах МП без патологических новообразований. Устья мочеточников в типичных местах, не изменены. Шейка незначительно гиперемирована и отечна.

Под контролем ультразвукового датчика проведена трансректальная биопсия солидного компонента опухолевого образования семенного пузырька. **Гистологическое исследование биоптата:** Фрагменты слизистой оболочки МП и фрагменты фиброзной ткани с комплексами клеток плоскоклеточного рака с тенденцией к ороговению, низкой степени дифференцировки (метаплазированный уротелиальный рак?). **Цитологическое исследование биоптата:** В полученном материале обнаружены клетки соответствуют коду 8010/3 Рак, без дополнительных уточнений, вероятнее всего коду 8070/3 Плоскоклеточный рак.

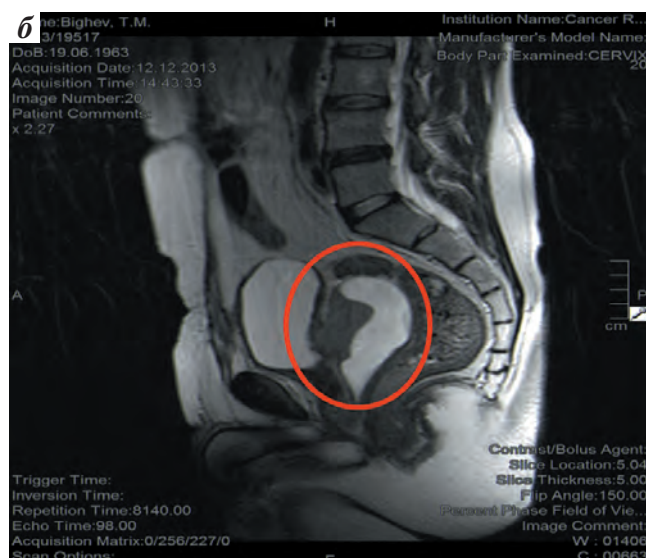


Рис. 1. МРТ, T2-взвешенное изображение: а — аксиальный срез. Кистозно-солидная опухоль располагается между МП и прямой кишкой. Сольный компонент поддавливает и врастает в заднюю стенку МП; б — сагиттальный срез. Опухолевое образование правого семенного пузырька с врастанием в заднюю стенку МП. Параректальная клетчатка не инфильтрирована, ПЖ гипотрофирована

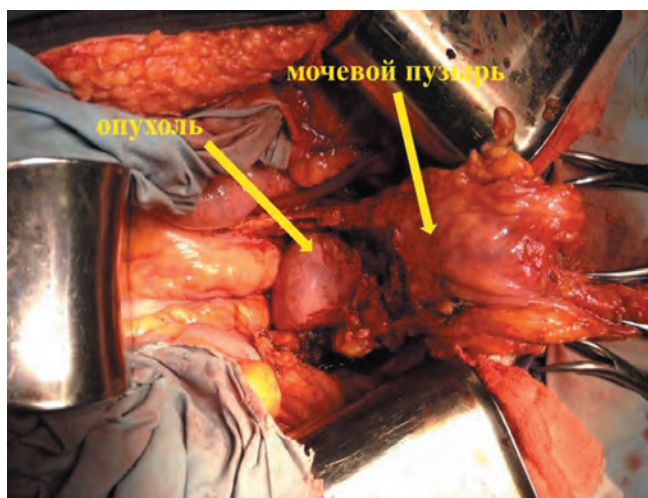


Рис. 2. МП смещен кпереди, визуализируется опухолевое образование правого семенного пузырька

С учетом результатов проведенного обследования с согласия больного в январе 2014 г. выполнено хирургическое вмешательство в объеме позадилобной простат-везикулэктомии с резекцией задней стенки МП, тазовой лимфаденэктомии.

Интраоперационные данные: при ревизии малого таза в области задней стенки МП определяется ограниченно подвижное опухолевое образование плотно-эластичной консистенции размерами 7,0×8,0 см, тесно прилежащее к задней стенке МП и ПЖ (рис. 2).

Проведена простатвезикулэктомия с резекцией задней стенки МП единым блоком и двусторонней тазовой лимфодиссекцией. Для удобства выполнения хирургического вмешательства при выделении правой боковой стенки МП проведено пересечение верхней и нижней пузырных артерий, МП смещен влево. При выделении опу-



Рис. 3. Макропрепарат. Кистозно-солидное опухолевое образование правого семенного пузырька на разрезе

холевого образования от окружающих тканей диагностирована инвазия в заднюю стенку МП. В связи с этим проведена резекция задней стенки МП единым блоком с опухолью. Деривация мочи осуществлялась по уретральному двухходовому катетеру Фолея. Послеоперационный период протекал без особенностей. Уретральный катетер удален на 13-е сутки.

Гистологическое исследование послеоперационного материала. Препарат, общими размерами 10×10×3,5 см, включает ПЖ размерами 3×2×2 см и кистозно-солидное образование (рис. 3). ПЖ обычного гистологического строения. В стенке кистозного образования определяется опухолевое образование мягкоэластичной консистенции, бугристого вида, белесовато-желтого и розового цвета размерами 6×4×4 см. Опухолевое образование имеет строение уротелиального рака high grade с плоскокле-

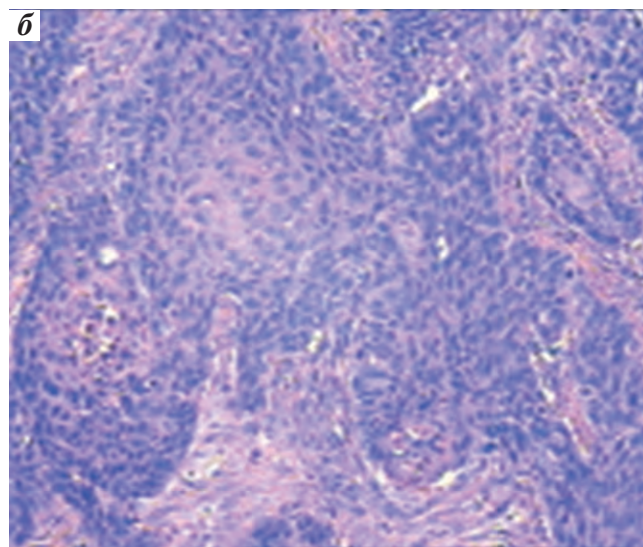
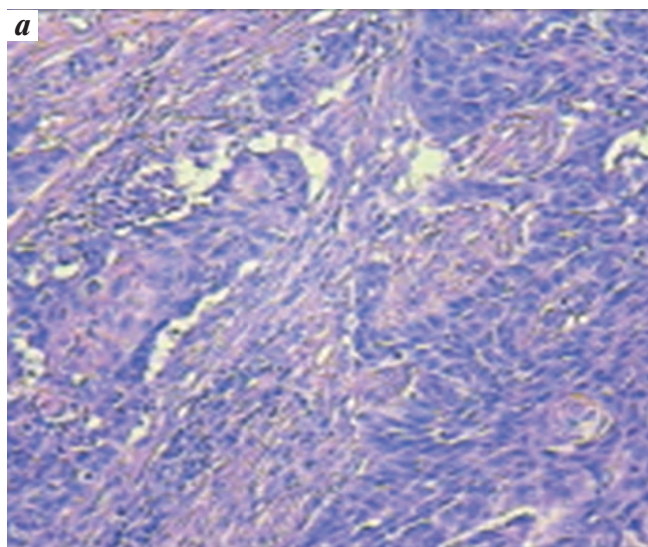


Рис. 4. Гистологическая картина плоскоклеточного рака семенных пузырьков, окраска гематоксилин-эозином: а — комплексы клеток уротелиального рака с фокусами плоскоклеточной метаплазии. × 100; б — фокусы плоскоклеточной метаплазии. × 400

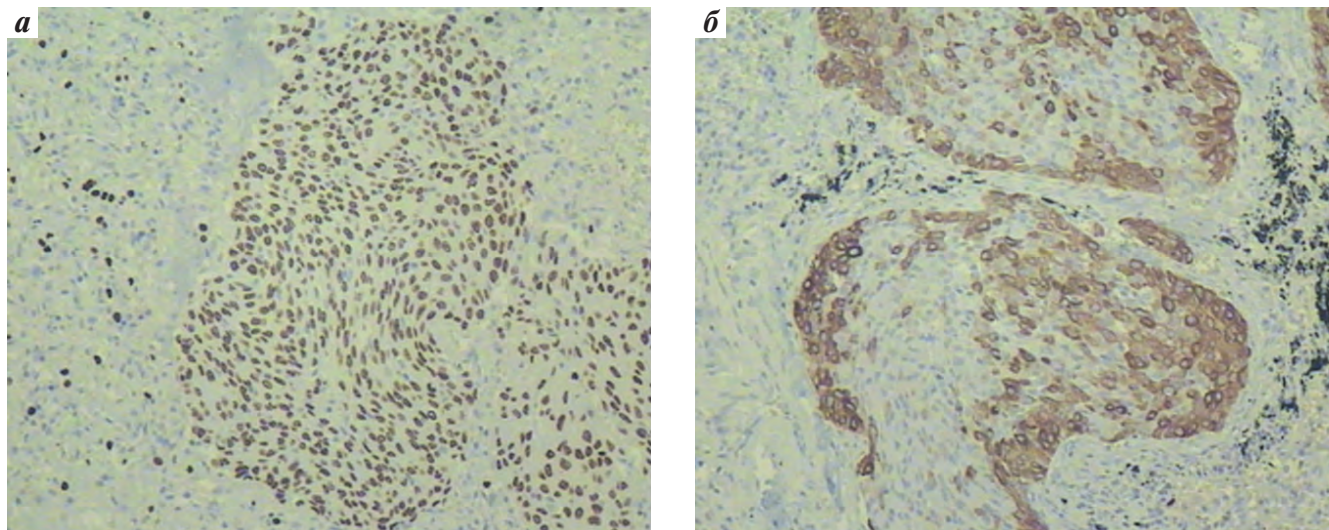


Рис. 5. Иммуногистохимическая картина плоскоклеточного рака семенных пузырьков: а — экспрессия p63; б — экспрессия цитокератина 5/14. $\times 100$

точной метаплазией, прорастает стенку полости, врастает в клетчатку и в мышечный слой МП (рис. 4, 5). Во всех исследованных тазовых лимфатических узлах элементов опухоли не найдено.

Обсуждение

Гистологически семенные пузырьки состоят из 3 слоев: внешнего — волокнистого соединительнотканного, среднего — гладкомышечного и внутреннего — слизистого слоя [17]. Плоского эпителия в гистологической структуре семенных пузырьков нет, хотя в 3 указанных случаях, в том числе и в нашем наблюдении, имело место наличие плоскоклеточного рака. Вероятнее всего, наличие хронического воспалительного процесса стимулирует развитие плоскоклеточной метаплазии и последующее возникновение злокачественных новообразований (тот же механизм плоскоклеточного рака встречается в легких и щитовидной железе) [18]. Среди 3 описанных случаев 1 больной страдал длительной инфекцией мочевых путей, у 2 больных отмечено наличие гипоспадии и конкрементов в семенных пузырьках. В нашем случае больной страдал гипоспадией и хроническим бактериальным простатитом, при исследовании биопсийного материала семенного пузырька выявлена плоскоклеточная метаплазия наряду с хроническим воспалением. Кроме того, в 2 упомянутых случаях указано наличие кистозно-солидного строения опухоли. Это также доказывает, что опухоли семенных пузырьков были тесно связаны с кистозной дегенерацией кист семенных пузырьков [19]. Клинические проявления, связанные с плоскоклеточным раком семенных пузырьков, включают: гемоспермию, учащенное мочеиспускание, дизурию, затрудненное мочеиспускание и гематурию [7, 12, 16]. Опухоли семен-

ных пузырьков могут быть случайно обнаружены с помощью ПРИ в редких случаях. При этом УЗИ, КТ и МРТ являются более информативными методами для диагностики опухолей семенных пузырьков. Опухолевые маркеры СА-125 и ПСА были отрицательными в случаях с плоскоклеточным вариантом рака семенных пузырьков, притом что во многих описанных случаях повышение уровня СА-125 является важным показателем аденокарциномы семенных пузырьков [8]. Трансректальная биопсия считалась предпочтительным методом диагностики, но и она не может предоставить достаточно данных для того, чтобы подтвердить окончательный диагноз. Диагностика строения опухоли в значительной степени опирается на гистопатологическую экспертизу. J. B. Dalgaard и J. C. Giertsen [6] определили диагностические критерии: опухоль локализована исключительно или главным образом в семенном пузырьке; не должно быть никакого первичного рака в других органах (в частности, ПЖ или ободочной кишке) и опухоль должна иметь макроскопическую и микроскопическую верификацию. В настоящее время не определены стандарты для лечения рака семенных пузырьков. Основным оптимальным вариантом лечения является радикальное хирургическое удаление семенных пузырьков при необходимости в сочетании с лучевой и химиотерапией после хирургического вмешательства. Опыт лечения плоскоклеточного варианта рака семенных пузырьков ограничен 3 случаями. Одному пациенту выполнено радикальное удаление опухоли и проведена адъювантная лучевая терапия. В течение 2,5 года в процессе динамического наблюдения у данного больного не выявлено рецидивирования заболевания [16]. В 2 других случаях пациенты получали адъювантную химиотерапию и умерли от прогресси-

рования заболевания через 7 и 12 мес соответственно после хирургического вмешательства [7, 12]. В представленном нами случае при динамическом обследовании пациента (УЗИ, МРТ) в течение 22 мес данных, подтверждающих наличие метастазов и рецидива заболевания, не получено.

Заключение

Нами приведено описание редкого наблюдения плоскоклеточного рака семенного пузырька. Хирургический метод является основным вариантом лечения плоскоклеточного рака семенных пузырьков. Варианты адьювантной терапии требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lorber G., Pizov G., Gofrit O.N., Pode D. Seminal vesicle cystadenoma: a rare clinical perspective. *Eur Urol* 2011;60(2):388–91.
2. Lyon O. Primary cancer of the left seminal vesicle. *J Urol* 1925;13:477.
3. Hajdu S.I., Faruque A.A. Adenocarcinoma of the seminal vesicles. *J Urol* 1968;99:798–801.
4. Thiel R., Effert P. Primary adenocarcinoma of the seminal vesicles. *J Urol* 2002;168(5):1891–6.
5. Benson R.C., Clark W.R., Farrow G.M. Carcinoma of the seminal vesicle. *J Urol* 1984;132:483–5.
6. Dalgaard J.B., Giertsen J.C. Primary carcinoma of the seminal vesicle: case and survey. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1956;39:255–67.
7. Wang J., Yue X., Zhao R. et al. Primary squamous cell carcinoma of seminal vesicle: an extremely rare case report with literature review. *Int Urol Nephrol* 2013;45:135–8.
8. Qhnmori T., Okada K., Tabei R. et al. CA125-producing adenocarcinoma of the seminal vesicle. *Pathol Int* 1994;44:333–7.
9. Egevad L., Ehrnstrom R., Hakansson U. Primary carcinoma of the seminal vesicle detected at transurethral resection of the prostate. *Urology* 2007;69:e11–3.
10. Angulo J.C., Romero I., Cabrera P. et al. Vesiculectomía con prostatectomía parcial laparoscópica en el tratamiento del adenocarcinoma primario de vesícula seminal con transformación carcinomatosa del conducto eyaculador. *Actas Urol Esp* 2011;35:304–9.
11. Shamim K.M., Lail-Umah Z., Ahmed K. et al. Low-grade phyllodes tumor of the seminal vesicle treated with laparoscopic excision. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4(7):395–400.
12. Wang Z.J., Wang K.Z., Che F.Z. A case report of congenital hypospadias, seminal vesicle huge stones and squamous cell carcinoma of seminal vesicle. *Clin Med China* 2001;17(7):499 (in Chinese).
13. Lee B.H., Seo J.W., Han Y.H., Kim Y.H. Primary mucinous adenocarcinoma of a seminal vesicle cyst associated with ectopic ureter and ipsilateral renal agenesis: a case report. *Korean J Radiol* 2007;8:258–61.
14. Thyaviahally Y.B., Tongaonkar H.B., Gupta S., Gujral S. Primary adenocarcinoma of the seminal vesicle, as a single metastasis penis responding to chemotherapy and hormonal therapy. *Urology* 2007;69 (Suppl 4):778.e1–3.
15. Mohring C., Bah P., Kosciesza S., Goepel M. A primary adenocarcinoma of the seminal vesicles. Case report of a rare malignancy. *Urologie A* 2008;47(5):616–9.
16. Tabata K., Irie A., Ishii D. et al. Primary squamous cell carcinoma of the seminal vesicle. *Urology* 2002;59(3):445.
17. Cormack D.H. *Ham's histology*, 9th edn. J.B. Lippincott, Philadelphia, 1987.
18. Yanagisawa N., Saegusa M., Yoshida T., Okayasu I. Squamous cell carcinoma arising from a seminal vesicular cyst: possible relationship between chronic inflammation and tumor development. *Pathol Int* 2002;52(3):249–53.
19. Okuda Y., Tanaka H., Takeuchi H., Yoshida O. Papillary adenocarcinoma in a seminal vesicle cyst associated with ipsilateral renal agenesis: a case report. *J Urol* 1992;148:1543–5.

Случай наблюдения больной раком яичников: возможности хирургического лечения

Б.Я. Алексеев^{1, 2}, Л.О. Петров¹, А.А. Крашенинников¹, В.В. Ромих², А.Д. Каприн^{1, 2}

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

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

Контакты: Алексей Артурович Крашенинников krush07@yandex.ru

Рак яичников (РЯ) занимает 3-е место в структуре злокачественных новообразований женской репродуктивной системы, смертность от РЯ остается высокой, в связи с чем это заболевание является актуальной проблемой в современной онкологии. Стандарт лечения РЯ предусматривает выполнение на первом этапе хирургического вмешательства. В случае развития рецидива заболевания основной метод лечения — химиотерапия с применением препаратов платины, позволяющая значительно увеличить выживаемость больных. Также применяется хирургическая тактика лечения пациенток с рецидивами РЯ, в том числе с повторными рецидивами после проведенного лекарственного лечения, благодаря которой удастся значительно увеличить продолжительность жизни данной категории больных.

Мы представляем клинический случай лечения молодой пациентки с рецидивирующим РЯ. Впервые диагноз РЯ был поставлен в 2001 г., после чего пациентке выполняли ряд хирургических вмешательств и проводили множество курсов полихимиотерапии. Выявленный в 2013 г. рецидив опухоли потребовал выполнения сложного оперативного вмешательства. В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением, без признаков прогрессирования и рецидива заболевания. При этом выполнение реконструкции мочевых путей с применением методики аугментации мочевого пузыря (МП) сегментом толстой кишки позволило сохранить качество жизни пациентки без снижения степени онкологического радикализма. Для снижения активности антифициального МП, снижения/ликвидации недержания мочи и повышения качества жизни пациентки выполнено введение ботулотоксина типа А в стенку МП с положительным эффектом. Таким образом, своевременное взаимодействие онкологов и урологов позволило провести полноценный этап урологической помощи, включающий современное высокотехнологичное обследование и лечение с применением методов нейроурологической реабилитации, результатом чего явилось достижение высокого качества жизни пациентки.

Ключевые слова: рецидив рака яичников, реконструкция мочевых путей, субтотальная резекция мочевого пузыря с аугментацией, экзентерация малого таза, резекция передней брюшной стенки, нейроурологическая реабилитация, ботулотоксин, качество жизни, безрецидивная выживаемость

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-96-101

Clinical case of patient with ovarian cancer: possibilities of surgical treatment

B.Ya. Alekseyev^{1, 2}, L.O. Petrov¹, A.A. Krashennikov¹, V.V. Romikh², A.D. Kaprin^{1, 2}

¹ Moscow Scientific Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen - branch of a State Budget Institution "The National Medical Radiological Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation;

3 2nd Botkinsky Pr., Moscow, 125284, Russia

² Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin — branch of a State Budget Institution "The National Medical Radiological Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation;

51 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

Ovarian cancer (OC) occupies the third place in the structure of gynecological malignancies and it's still known for its high mortality rate. Therefore this disease remains one of the actual problems in modern oncology. The standard of care for patients with OC consists of primary surgery, followed by platinum-based chemotherapy in a case of the disease recurrence. These combined chemotherapy regimens allow to make significant improvement in survival rates in patients with OC. Surgery is another treatment option which can be applied in patients with recurrent OC including disease recurrence after prior chemotherapy. This method enables to make considerable improvement in survival for this certain group of patients.

We report a clinical case of young patient suffering from recurrent OC. The disease was initially diagnosed in 2001. After that the patient underwent several types of surgery and multiple courses of polychemotherapy. Detection of disease recurrence in 2013 required to conduct a very complicated surgical treatment. Currently this patient is under active follow-up with no signs of disease progression or disease recurrence. Application of enterocystoplasty technique (bladder augmentation using bowel segments) in reconstruction of the urinary tract in this particular case enabled to preserve the quality of patient's life as well as to conduct radical surgery. In order to reduce artificial bladder activity, reduce/eliminate urinary incontinence and improve the quality of patient's life botulinum toxin A was injected into the bladder wall. The effect

of this injection was positive. To sum up, teamwork between the members of urology and oncology departments done in time allowed to provide complete urologic help which included examination with the use of modern highly technological equipment and treatment followed by methods of neurological rehabilitation. All these led to significant improvement of the quality of the patient's life.

Key words: ovarian cancer recurrence, urinary tract reconstruction, subtotal cystectomy with bladder augmentation, pelvic exenteration, resection of an anterior abdominal wall, neurological rehabilitation, botulotoxin, quality of life, progression-free survival

Введение

Рак яичников (РЯ) является актуальной проблемой в современной онкологии. Это заболевание занимает 3-е место в структуре злокачественных новообразований женской репродуктивной системы после рака шейки и рака тела матки. В 2013 г. в России зарегистрировано 13 262 новых случаев злокачественных новообразований яичников (10,87 случая на 100 тыс. женского населения). Прирост заболеваемости за 10 лет составил 4,66 % при среднегодовом темпе прироста 0,45 %. В то же время смертность от РЯ остается высокой [1].

Стандартом лечения РЯ является выполнение на первом этапе хирургического вмешательства (как правило, экстирпация матки с придатками, оментэктомия, удаление других опухолевых очагов). В случае развития рецидива заболевания основной метод лечения — химиотерапия (ХТ) с применением препаратов платины [2], позволяющая значительно увеличить выживаемость больных [3–5]. Выполнение вторичных циторедуктивных вмешательств у больных с рецидивами РЯ остается спорным вопросом. Тем не менее применяется хирургическая тактика лечения женщин с рецидивами РЯ, в том числе с повторными рецидивами после проведенного лекарственного лечения, что позволяет значительно увеличить продолжительность жизни данной категории больных [6, 7]. Важное значение имеет максимальная циторедукция, так как размер остаточной опухолевой ткани влияет на выживаемость больных [8].

Представляем **клинический случай** лечения рецидивирующего РЯ у молодой пациентки.

Больная Г., 1973 г.р., обратилась к врачу в 2001 г., когда впервые был поставлен диагноз РЯ стадии Т3с-НхМ0. В феврале того же года была выполнена лапаротомия, пангистерэктомия. Гистологические препараты и выписка из истории болезни утеряны. После операции провели 13 курсов ХТ (курс ХТ доксорубицином, затем 12 курсов циклофосфамидом, цисплатином). Пациентка оставалась под динамическим наблюдением. В 2003 г. выявлен рецидив опухоли в полости малого таза. В октябре 2003 г. выполнена лапаротомия, удаление опухоли малого таза. Гистологическое заключение: серозно-сосочковая аденокарцинома яичников. Лекарственного лечения после операции не проводили. Пациентка регулярно наблюдалась у онколога по месту жительства.

В августе 2012 г. выявлен 2-й рецидив опухоли, выбрана хирургическая тактика лечения. В сентябре 2012 г. выполнены лапаротомия, удаление рецидивной опухоли малого таза, резекция тонкой кишки. Гистологическое заключение: высокодифференцированная серозная аденокарцинома. В стенке кишки — очаги воспаления. С сентября 2012 г. по апрель 2013 г. проведено 8 курсов лекарственного лечения (7 курсов терапии авастинном, 1 курс паклитакселом). Со слов больной, в послеоперационном периоде отмечались намокание повязок на послеоперационной ране, воспаление кожных краев. В мае 2013 г. больная отметила появление свища на передней брюшной стенке (рис. 1), выделение мочи из свища во время мочеиспускания. По результатам комплексного обследования выявлена рецидивная опухоль малого таза с формированием пузырно-брюшностеночного свища. В октябре 2013 г. в связи с острым обструктивным пиелонефритом выполнена чрескожная пункционная нефростомия справа. Больная консультирована в ряде крупных клиник г. Москвы. С учетом распространенности процесса, наличия осложнений опухоли в виде наружного комбинированного свища в специальном лечении было отказано.

В марте 2014 г. пациентка обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена для обследования и лечения. По данным обследования уровень онкомаркеров СА125 составил 203,2 Ед/мл (норма < 35 Ед/мл), уровень НЕ4—322,7 (норма < 100). Выполнено ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза. В малом тазу визуализируется опухолевый конгломерат



Рис. 1. Опухолевый свищ у больной Г.

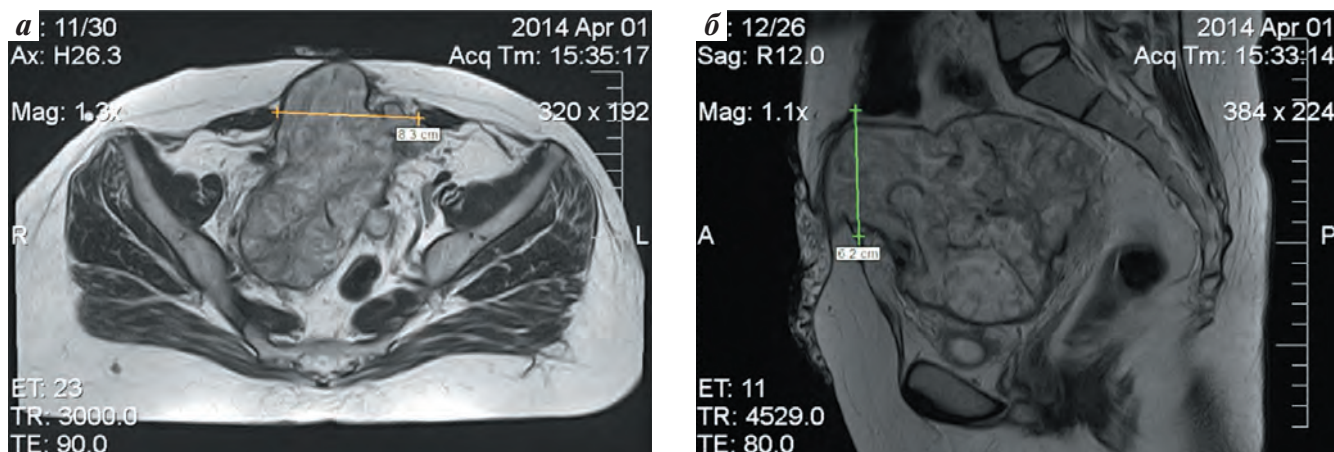


Рис. 2. МРТ малого таза: а — аксиальный снимок (врастание опухоли в переднюю брюшную стенку, размер опухоли 8,3 см — указано линией); б — сагиттальный снимок (размер опухоли 6,2 см — указано линией)

общим размером 160×126×112 мм, гипоехогенной гетерогенной экоструктуры, с нечетким и неровным контуром, прорастающий в заднюю, правую боковую и частично переднюю стенки мочевого пузыря (МП), с формированием инфильтративного опухолевого тяжа к передней брюшной стенке размером 57×28 мм, прорастающего в переднюю брюшную стенку; в данном инфильтрате визуализируется свищевой ход, соединяющий МП и открывающийся на передней брюшной стенке. Задней поверхностью конгломерат интимно прилежит к подвздошным сосудам, оценить степень вовлеченности которых не представляется возможным. Культя влагалища размерами 32×44 мм, гетерогенная за счет врастания в нее ранее описанного конгломерата. По данным МРТ малого таза от 01.04.14 г. в полости малого таза имеется незначительное количество свободной жидкости. Культя шейки матки смещена влево, размерами 42×38×39 мм, цервикальный канал шириной 4 мм, яичники не визуализируются — состояние по-

сле пангистерэктомии. Кпереди и выше от культы шейки матки с врастанием в нее и в переднюю стенку влагалища определяется кистозно-солидное образование размерами 138×82×112 мм, деформирующее и сдавливающее МП, прорастающее в верхнюю стенку МП, врастающее в верхушку МП в виде внутриматочной дольки размерами 24×14×21 мм, прорастающее по послеоперационному рубцу во все слои передней брюшной стенки на протяжении 52×26 мм и имеющее наружный поверхностный компонент размерами приблизительно 34×38 мм, по левому контуру которого нечетко прослеживается наружный пузырный свищевой ход (рис. 2, 3). В полости малого таза — спаечный процесс с рубцовыми тяжами к петлям тонкой кишки. Правый мочеточник прослеживается над образованием диаметром 7–8 мм, левый мочеточник не расширен. Подвздошные лимфатические узлы (ЛУ) не увеличены, единичные паховые ЛУ размерами 12×10 мм справа и 12×8 мм слева.

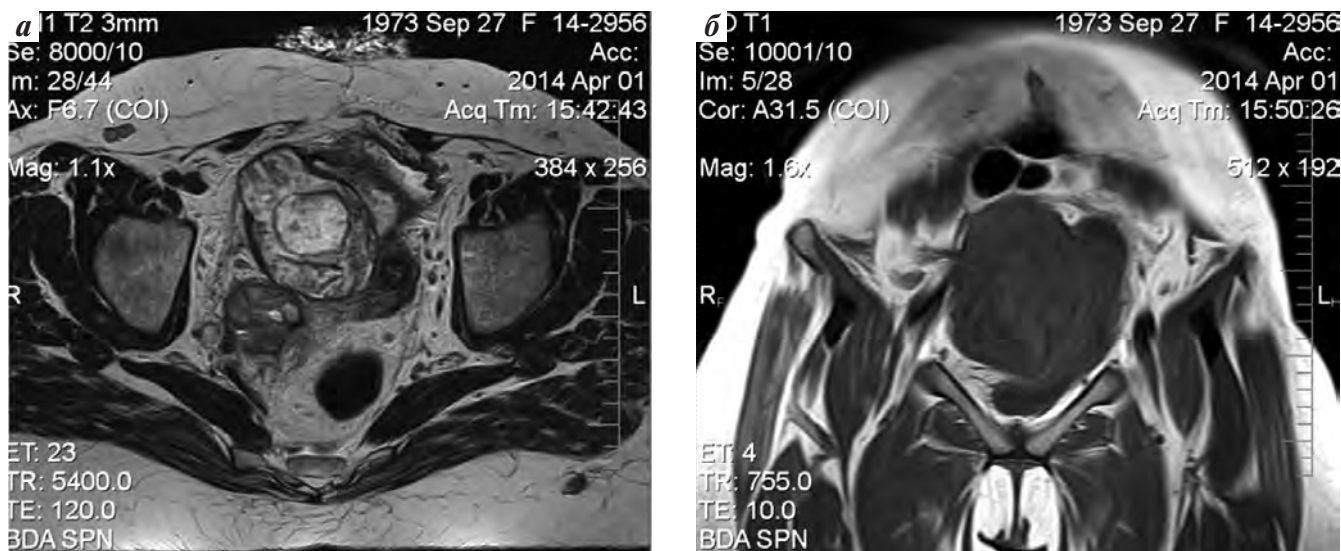


Рис. 3. МРТ малого таза: а — аксиальный снимок; б — фронтальный снимок

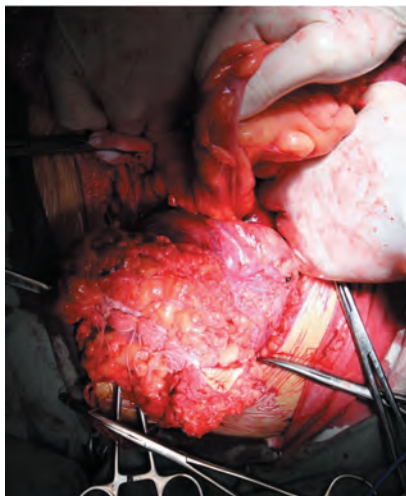


Рис. 4. Мобилизация опухоли. Изолирован опухолевый свищ

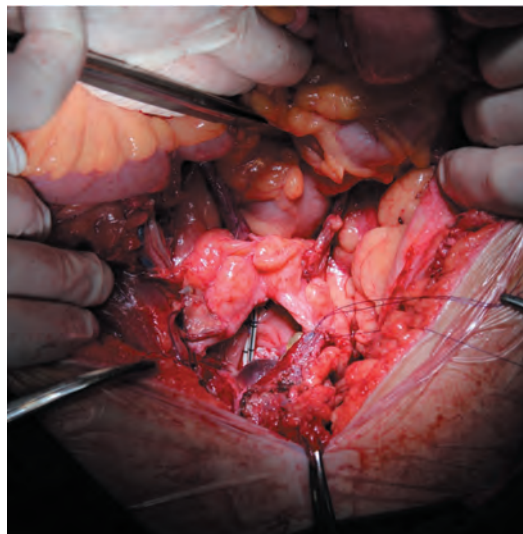


Рис. 7. Пластика МП

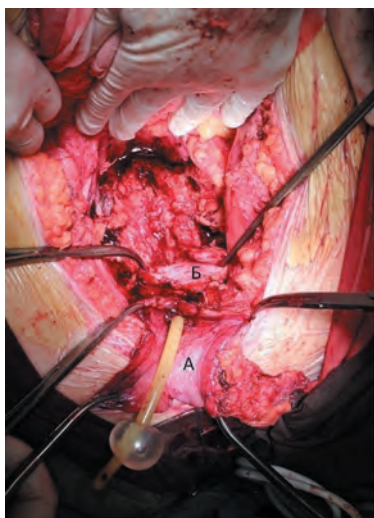


Рис. 5. После удаления препарата: А — фрагмент стенки МП; Б — культия влагалища

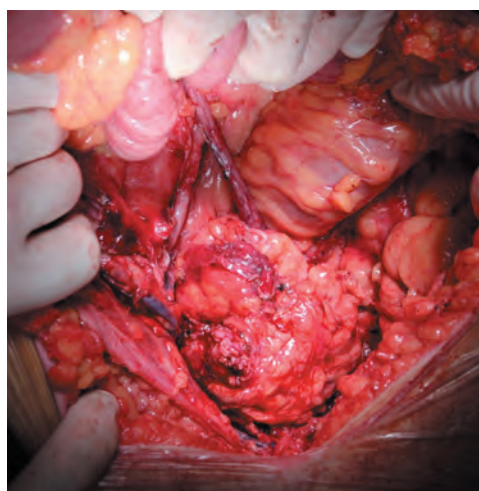


Рис. 8. Завершение реконструктивного этапа

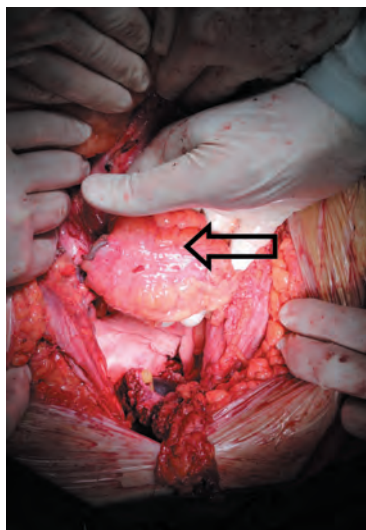


Рис. 6. Мобилизована сигмовидная кишка (указана стрелкой) для пластики задней стенки МП

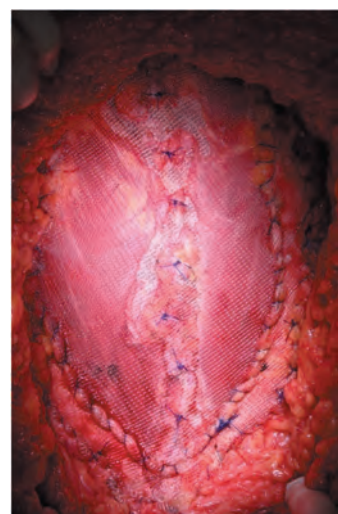


Рис. 9. Пластика передней брюшной стенки



Рис. 10. Вид послеоперационной раны



Рис. 11. Удаленный макропрепарат

Проведен консилиум с участием онкоурологов, онкогинекологов, абдоминальных хирургов. С учетом отсутствия альтернативных вариантов, молодого возраста больной разработан хирургический план лечения. 7 апреля 2014 г. выполнена операция в объеме удаления рецидивной опухоли малого таза, краевой резекции правой наружной подвздошной вены, субтотальной резекции МП с аугментацией сегментом сигмовидной кишки, резекции правого мочеточника, билатеральной уретернеоцистостомии, передней резекции прямой кишки с формированием аппаратного сигморектального анастомоза, экстирпации шейки матки, резекции влагалища, резекции передней брюшной стенки с ненатяжной пластикой синтетической сеткой (рис. 4–11). Интраоперационная кровопотеря составила 2500 мл, что связано с выраженным спячным процессом и подрастанием опухоли к подвздошным сосудам. Длительность операции составила 6 ч 20 мин.

Ранний послеоперационный период осложнился тромбозом глубоких вен правой нижней конечности,

наружной подвздошной вены справа. Проводилась антикоагулянтная терапия с положительным эффектом в виде реканализации тромбов и восстановления кровотока. Заключение по данным планового гистологического исследования удаленного препарата: серозная папиллярная аденокарцинома яичников с массивными очагами некроза, микрокальцинатами. Опухоль врастает в стенку МП, шейку матки, подрастает к толстой кишке. В цервикальном канале шейки матки — фиброзно-железистый полип. В краях резекции толстой кишки, влагалища, кожи, МП — отсутствие опухолевого роста. Лечебный патоморфоз не выражен. В 1 из 20 исследованных ЛУ — метастаз рака без выхода за пределы капсулы, в остальных — гистиоцитоз синусов. Лечебный патоморфоз не выражен.

Клинический случай обсужден на консилиуме с участием онкогинекологов и химиотерапевтов. С учетом гистологической структуры опухоли, объема выполненного хирургического вмешательства, длительного «бесплатинового» интервала (с 2001 г.) рекомендовано проведение ХТ с включением препаратов таксанового ряда и платины.

В онкодиспансере по месту жительства пациентке провели 2 курса лекарственной терапии карбоплатином в комбинации с паклитакселом. В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением, без признаков прогрессирования и рецидива заболевания. Срок наблюдения после операции составил 1,5 года. Таким образом, с момента постановки диагноза РЯ у данной больной прошло более 14 лет. Пациентка социально адаптирована, работает.

В дальнейшем (февраль 2015 г.) пациентка была направлена в лабораторию уродинамики НИИ урологии и интервенционной урологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ НМИРЦ Минздрава России по поводу имеющегося недержания мочи, которое на момент обращения являлось главным фактором, влияющим на качество ее жизни.

Необходимо отметить, что пациентка использовала прокладки и снижение качества жизни было умеренным: оценка качества жизни (QoL) по опроснику IPSS составляла 3 балла. Этап урологического обследования и последующего лечения представлял, по сути, «урологическую реабилитацию». Были оценены фазы работы «нового»/артифициального МП: наполнение и опорожнение. Обследование учитывало как субъективные, так и объективные критерии. Объективизацию и патофизиологическое обоснование симптомов проводили на основании комбинированного уродинамического исследования (КУДИ) (рис. 12).

У пациентки имелось адекватное самостоятельное необструктивное мочеиспускание. Дефект фазы наполнения заключался в повышенном «стартовом» давлении в полости МП и возникновении высокоамплитудных (до 56 см водного столба) сокращений МП,

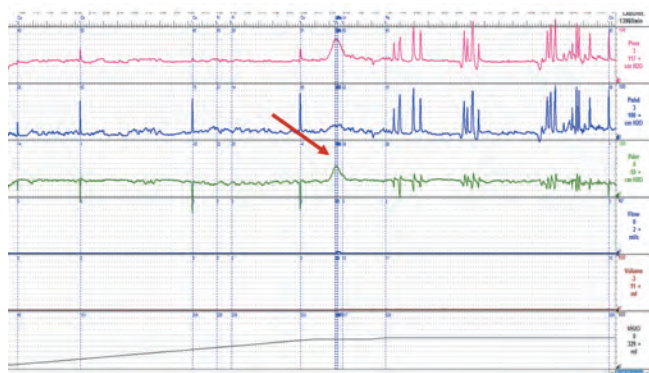


Рис. 12. Цистометрия до лечения. Сокращения МП амплитудой до 56 см водного столба (стрелка), приводящие к недержанию мочи

приводящих к недержанию мочи (по типу императивного). Количество необходимых прокладок составляло 3 (max) в день, оценка состояния МП по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 8 мм.

Для снижения активности искусственного МП, снижения/ликвидации недержания мочи и повышения качества жизни пациентки было решено выполнить введение ботулотоксина типа А в стенку МП. Процедуру выполняли по стандарту, принятому для нейрогенной детрузорной гиперактивности, — суммарно введено 200 Ед препарата. Манипуляция была выполнена в марте 2015 г., повторное обследование проведено через 2 мес.

Контрольное обследование определило, что у пациентки практически исчезло недержание мочи: используется только 1 (mini) прокладка в сутки, которая часто бывает сухой. Оценка состояния МП по ВАШ улучшилась до 85 (+ 77) мм. КУДИ регистрировало отсутствие гиперактивности МП на протяжении всей

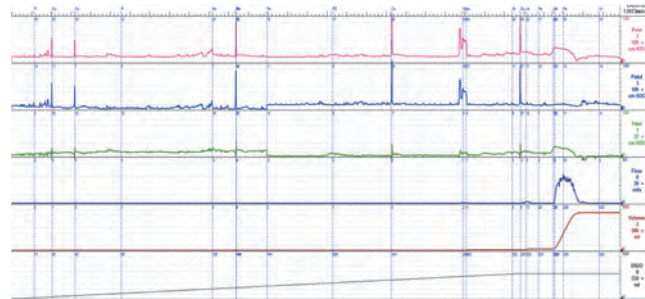


Рис. 13. Цистометрия через 2 мес после ботулинотерапии. Гиперактивности не отмечается. Цистометрическая емкость 500 мл. Опорожнение адекватное

фазы наполнения при сохранении адекватного опорожнения. Цистометрическая емкость составила 500 мл (рис. 13).

Заключение

Данное наблюдение доказывает терапевтическую роль повторных циторедуктивных операций у больных с местно-распространенными рецидивами РЯ. При этом выполнение реконструкции мочевых путей с применением методики аугментации МП сегментом толстой кишки позволило сохранить качество жизни пациентки без снижения степени онкологического радикализма.

Таким образом, своевременное взаимодействие онкологов и урологов позволило провести полноценный этап урологической помощи, включающий современное высокотехнологичное обследование и лечение с применением методов нейроурологической реабилитации, результатом чего явилось достижение полноценного функционирования неорезервуара и хорошее качество жизни пациентки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality rate). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. 250 p. (In Russ.)].
2. Ledermann J.A., Raja F.A. Clinical trials and decision-making strategies for optimal treatment of relapsed ovarian cancer. Eur J Cancer. 2011. 14. S104–S115.
3. Parmar M.K., Ledermann J.A., Colombo N. et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 2003;14(9375):2099–106.
4. Pfisterer J., Vergote I., Du Bois A. et al. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2005;14(Suppl 1): 36–41.
5. Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A. et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012;14(17):2039–45.
6. Bristow R.E., Puri I., Chi D.S. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol 2009;14(1):265–74.
7. Van de Laar R., Zusterzeel P.L., Van Gorp T. et al. Cytoreductive surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer (SOCceR trial): a multicenter randomized controlled study. BMC Cancer 2014;14:22 (abstr).
8. Fotopoulou C., Zang R., Gultekin M. et al. Value of tertiary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: an international multicenter evaluation. Ann Surg Oncol 2013;20:1348–54.

Выбор оптимальной тактики лечения у пациента с мультифокальным опухолевым поражением мочевого пузыря: клинический случай

И.А. Рева, А.В. Бормотин, Е.А. Прилепская, М.В. Ковылина,
А.Н. Берников, Н.В. Тупикина, О.А. Цыбуля, Д.Ю. Пушкарь

Кафедра урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»;
Россия, 125206, Москва, ул. Вучетича, 21, корп. 2

Контакты: Игорь Анатольевич Рева rewa-igor@rambler.ru

При подозрении на опухоль мочевого пузыря стандартным методом установления окончательного диагноза является трансуретральная резекция мочевого пузыря. Точное определение по данным гистологического заключения стадии заболевания с последующей оценкой рисков рецидива и прогрессии опухоли позволяет выбрать оптимальную для каждого пациента тактику лечения. У пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря, имеющих высокий риск прогрессии опухоли, рекомендуется выполнение ранней радикальной цистэктомии (РЦЭ).

При мультифокальном поражении мочевого пузыря, наличии опухолей размерами > 3 см еще на этапе установления диагноза пациент может быть отнесен к группе высокого риска прогрессии. В такой ситуации при принятии решения о выполнении радикального оперативного лечения следует помнить, что РЦЭ является масштабной операцией, сопряженной с широким спектром как интра-, так и послеоперационных осложнений. У большинства пациентов отмечается выраженное ухудшение качества жизни, связанное как с развитием различного рода метаболических нарушений, так и с необходимостью ношения мочеиспускательных или с невозможностью осуществления адекватного контроля над актом мочеиспускания. В связи с этим у молодых пациентов с активной жизненной позицией следует отдавать предпочтение органосохраняющему лечению с активным динамическим наблюдением.

Описанный нами клинический случай подтверждает, что такая тактика позволяет осуществлять адекватный контроль над опухолевым процессом без выраженного негативного влияния на качество жизни пациента.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, мультифокальное поражение, органосохраняющее лечение, адъювантная терапия, активное наблюдение, радикальная цистэктомия

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-102-106

Choice of the optimal treatment strategy for patient with multifocal bladder cancer: clinical case

I.A. Reva, A.V. Bormotin, E.A. Prilepskaya, M.V. Kovylyina,
A.N. Bernikov, N.V. Tupikina, O.A. Tsybulya, D.Yu. Pushkar

Department of Urology "Moscow State Medico-stomatological University named after A.I. Evdokimov";
21/2 Vucheticha St., Moscow, 125206, Russia

Transurethral resection of bladder is the standard surgical procedure for management of bladder cancer when it is suspected. Accurate clinical staging of the disease based on the histologic findings followed by further assessment of recurrence risks and risks of disease progression are vital for defining an optimal individualized treatment strategy. Early radical cystectomy (RC) is recommended for patients suffering from superficial bladder cancer at high risk for tumor recurrence.

Patients diagnosed with bladder tumors with multifocal lesions as well as with tumor size > 3 cm are related to a group of high risk for cancer progression. In this case in order to take a decision about the benefits of radical surgery, it's essential to remember that RC is considered to be a major surgical procedure with a broad range of both intraoperative and postoperative complications. The vast majority of patients experience a lower quality of life based on the development of different types of metabolic alterations as well as the necessity for using urinals or inability to have adequate urination control. Organ-preserving therapy with active follow-up is thereby preferably to conduct on young patients with active life position.

In our clinical case we confirmed that such treatment strategy allows to establish adequate control over neoplastic process with less negative impact on patients' quality of life.

Key words: bladder cancer, multifocal lesions, organ-preserving therapy, adjuvant therapy, active follow-up, radical cystectomy

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является самой распространенной злокачественной опухолью мочевых путей. При подозрении на опухоль мочевого пузыря (МП) стандартным методом постановки окончательного диагноза остается трансуретральная резекция (ТУР) МП, выполняющая помимо диагностической также и лечебную функцию. Точное определение стадии заболевания на основании гистологического заключения с последующей оценкой рисков рецидива и прогрессии опухоли позволяет грамотно выбрать индивидуальную лечебную тактику для каждого пациента. Пациентам с поверхностным РМП, имеющим высокий риск прогрессии опухоли, может быть рекомендовано выполнение ранней радикальной цистэктомии (РЦЭ) как методики, позволяющей достичь максимального контроля над опухолью. В ряде случаев (при мультифокальном поражении МП, наличии опухолей размером > 3 см) еще на этапе постановки диагноза пациент может быть отнесен к группе высокого риска прогрессии. В такой ситуации предпочтительно радикальное лечение. Однако при решении вопроса о радикальном лечении, помимо онкологических показателей, немаловажными факторами являются возраст и социальная активность пациента.

В настоящем клиническом наблюдении мы приводим пример пациента с мультифокальным поражением МП, молодой возраст, социальный статус и активная профессиональная деятельность которого склонили нас к выбору органосохраняющего лечения, обеспечившего адекватный контроль над опухолевым процессом.

Клинический случай

Пациент М., 42 лет, в феврале 2014 г. впервые в жизни отметил примесь крови со сгустками в моче. Гематурия купировалась самостоятельно, в последующем неоднократно рецидивировала. При амбулаторном обследовании по данным ультразвукового исследования у пациента заподозрено наличие опухоли МП. Выполнена компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза, подтвердившая мультифокальное опухолевое поражение МП, вторичных изменений органов брюшной полости и таза не выявлено (рис. 1). Пациент консультировался в 2 крупных лечебных учреждениях, где ему было рекомендовано оперативное лечение в объеме радикальной цистпростатвезикулэктомии.

В нашу клинику пациент обратился в апреле 2014 г. Учитывая молодой возраст пациента, его социальный статус и активный образ жизни 08.04.2014 г. в качестве первого этапа лечения была выполнена ТУР МП (при эндоскопии по левой и правой боковым стенкам, в области дна и верхушки МП визуализированы множественные экзофитные мягковорсинчатые образования на широких основаниях диаметром от 1 до 50 мм; по левой и правой боковым стенкам — опухоли наибольшего

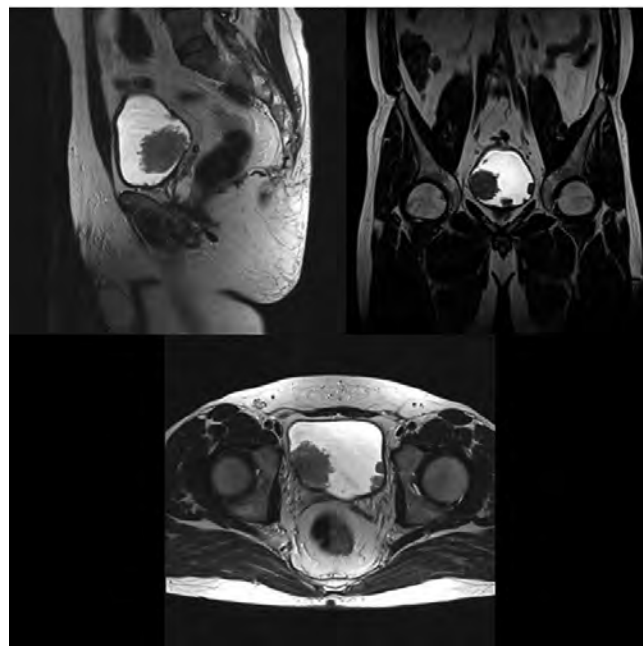


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов малого таза. Определяется мультифокальное опухолевое поражение МП. Однозначных данных, подтверждающих инвазию стенки МП, не выявлено

диаметра). Общее количество опухолей порядка 40. По периферии образований определялись изменения слизистой оболочки по типу «бархата». Устья мочеточников расположены в типичных местах, не вовлечены в опухолевый процесс. Осуществлена электрорезекция указанных образований, коагуляция измененной слизистой оболочки (рис. 2). Также выполнена однократная внутрипузырная инстилляция 40 мг митомицина С. Течение послеоперационного периода благоприятное.

По данным гистологического заключения резецированные опухоли представлены папиллярным уротелиальным раком II степени (из 3) клеточной анаплазии, высокой степени злокачественности с инвазией в подслизистый слой, без инвазии в мышечный слой (рис. 3).

03.06.14 г. с целью уточнения стадии заболевания пациенту выполнена цистоскопия под наркозом. При эндоскопии по правой, левой боковым стенкам, задней стенке МП определяются множественные рубцы с наложениями фибрина после перенесенной ранее операции. Устья обоих мочеточников расположены в типичных местах, щелевидные, не изменены. МП достаточной емкости. Выполнена глубокая мультифокальная биопсия стенки МП петлей. По данным гистологического исследования биоптатов стенки МП выявлена реактивная атипия уротелия.

Пациенту назначена адъювантная внутрипузырная химиотерапия митомицином С. При контрольных фиброцистоскопиях через 3, 6 и 9 мес рецидива РМП не выявлено (рис. 4).

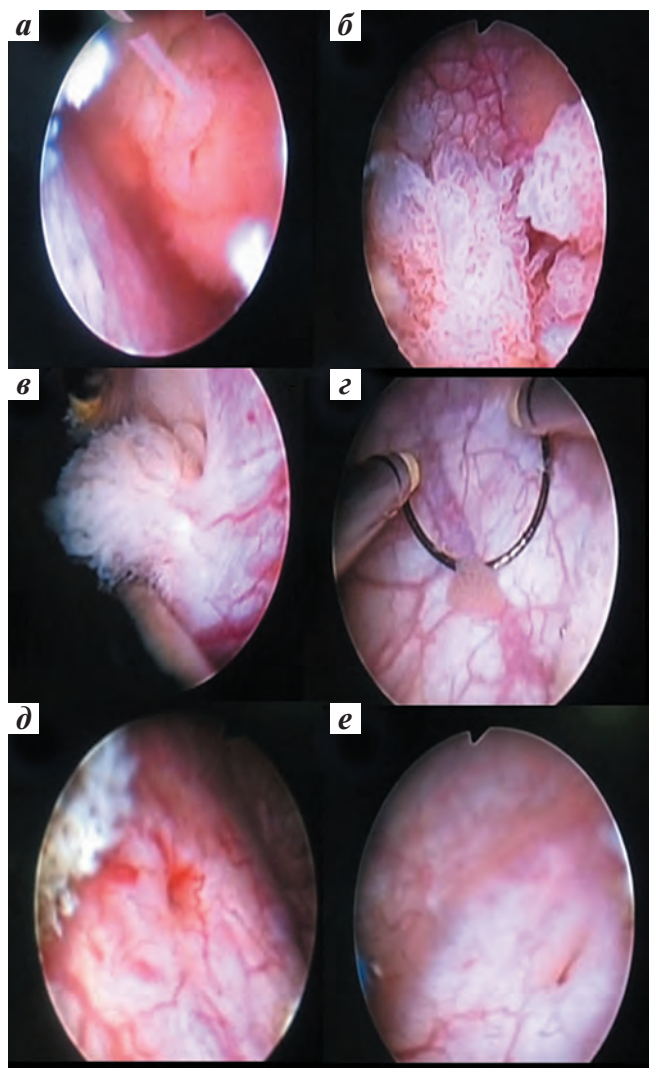


Рис. 2. Эндоскопическая картина. Определяется мультифокальное опухолевое поражение МП в области правой (а), левой (б) стенки, шейки (в) и дна мочевого пузыря (г). Устья мочеточников (д, е) в опухолевый процесс не вовлечены

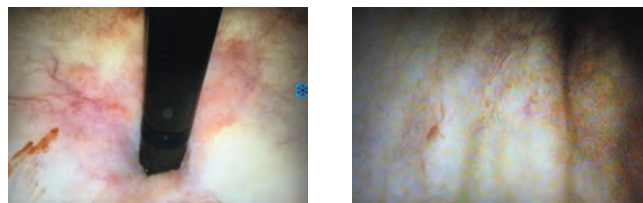
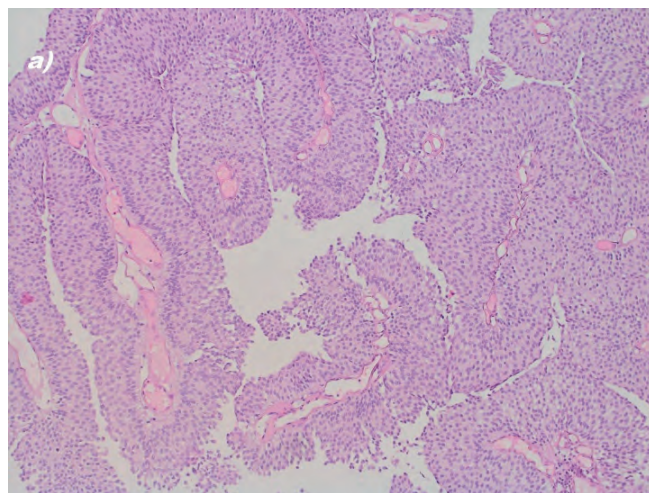


Рис. 4. Контрольная фиброцистоскопия через 9 мес после ТУР МП. Данных, подтверждающих наличие рецидива опухоли, не получено

Обсуждение

По данным IARC (Международное общество по изучению рака), РМП является самой распространенной злокачественной опухолью мочевых путей, занимающей 7-е место в структуре онкологических заболеваний у мужчин и 17-е у женщин. Заболеваемость РМП у мужчин в 4,5 раза выше и составляет 9 случаев (у женщин 2) на 100 тыс. [1].

Приблизительно у 75 % пациентов с впервые выявленным РМП опухоль имеет неинвазивный характер (стадии Tis, Ta, T1) [2]. Наиболее точным методом установления диагноза, определения стадии заболевания является ТУР МП, имеющая, помимо диагностического, также и лечебный характер [3, 4]. После выполнения ТУР МП и получения гистологического заключения согласно таблицам, разработанным Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC), становится возможным оценить риск рецидива и прогрессии опухоли у каждого конкретного пациента [5, 6]. Пациентам группы высокого риска согласно данным Европейской ассоциации урологов (EUA) после ТУР МП показано проведение адьювантной химио- или иммунотерапии.

Однако пациентам группы высокого риска прогрессии и рецидива опухоли также может быть показано выполнение ранней РЦЭ. Преимущество в выживаемости пациентов с поверхностным РМП группы высокого риска, которым была выполнена ранняя цистэк-

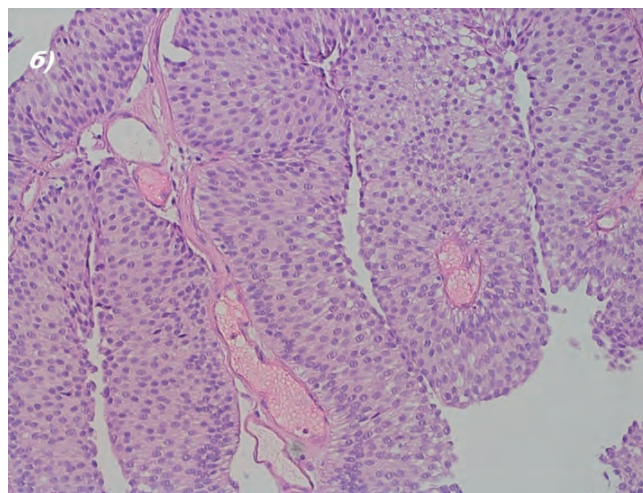


Рис. 3. Микроскопическая картина удаленной опухоли: 10-кратное (а) и 20-кратное (б) увеличение. Определяется папиллярный уротелиальный рак II степени клеточной анаплазии, высокой степени злокачественности с инвазией в подслизистый слой

томия, по сравнению с пациентами, перенесшими РЦЭ в связи с прогрессией опухоли после ТУР МП и адъювантной иммунотерапии, продемонстрировано в работе Н.В. Негт и соавт. [7]. Аналогичные результаты получены М. Мау и соавт. [8] при сравнении 5-летней выживаемости пациентов с поверхностным РМП высокого риска прогрессирования, перенесших РЦЭ сразу после первичной ТУР МП (69,1 %) и после прогрессии опухоли в мышечно-инвазивную форму (51,4 %).

У описанного пациента после ТУР МП риск как прогрессии, так и рецидива РМП согласно таблицам EORTC оценен как высокий (14 и 11 баллов соответственно). Предварительная оценка риска еще до первичной ТУР МП свидетельствовала о высоком риске прогрессии и умеренном риске рецидива (по 9 баллов соответственно), что было связано с мультифокальным поражением МП и крупными размерами отдельных опухолей.

Еще до выполнения первичной ТУР МП перед нами встал вопрос о тактике ведения пациента: попытка органосохраняющего лечения с последующей адъювантной внутривезикулярной терапией или ранняя цистэктомия? Имеющиеся характеристики опухоли предрасполагали к выполнению радикальной цистпростатвезикулэктомии (как ранее было предложено пациенту в других лечебных учреждениях) с целью достичь максимальной опухолеспецифической выживаемости. Однако при решении данного вопроса следует принимать во внимание не только онкологические показатели, но и возраст пациента, его социальную и физическую активность.

РЦЭ является масштабной операцией, сопряженной с широким спектром как интра-, так и послеоперационных осложнений, связанных, в частности, с выбранным методом деривации мочи (недержание мочи, конкрементобразование, стенозы анастомозов и стом, хроническая мочевого инфекция со снижением почечной функции) [9–11]. Наиболее предпочтительным методом деривации мочи на сегодняшний день считается создание ортотопического кондуита [12], однако большая частота осложнений и повторных операций может перевесить преимущество удержания мочи [13].

Кроме того, важно учитывать изменения в качестве жизни пациентов, перенесших РЦЭ. В исследова-

нии, проведенном R. Gemmill и соавт. [14], оценивали качество жизни у 307 пациентов, перенесших РЦЭ по поводу РМП с применением различных методик отведения мочи. Менее 27 % сексуально активных до операции пациентов вели половую жизнь после операции. Более 40 % пациентов испытывали депрессию, большинство пациентов отмечали проблемы в обращении с уростомой, недержание мочи разной степени, мацерацию кожи вокруг уростомы, страх рецидива заболевания, финансовые опасения, проблемы в семье и неуверенность в будущем.

С учетом молодого возраста описанного пациента, его социального статуса, активной профессиональной деятельности выбор был сделан в пользу органосохраняющего лечения с последующей адъювантной терапией. Данные гистологического заключения после повторной ТУР МП, а также отсутствие рецидивов опухоли при контрольных обследованиях продемонстрировали адекватность и эффективность выбранной лечебной тактики. Ввиду высокого риска развития рецидива и прогрессии опухоли пациент остается в группе активного наблюдения в целях максимально раннего выявления рецидива опухоли и последующей корректировки лечебной тактики.

Заключение

По мнению многих экспертов, выполнение ранней цистэктомии больным с неинвазивным РМП, имеющим высокий риск прогрессии, позволяет улучшить выживаемость, связанную с данным заболеванием. Однако РЦЭ является масштабной операцией, сопряженной с широким спектром как интра-, так и послеоперационных осложнений, а также оказывающей у большинства пациентов выраженное ухудшение качества жизни, обусловленное социальной и профессиональной дезадаптацией, проблемами в семье. При выборе тактики лечения у данной группы пациентов, помимо онкологических показателей, следует учитывать возраст и их социальную активность, отдавая предпочтение органосохраняющему лечению у молодых пациентов с активной жизненной позицией. Такая тактика лечения позволяет достичь адекватный контроль над опухолевым процессом без выраженного негативного влияния на качество жизни.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МК-6070.2015.7 «Клинико-морфологическая характеристика рака мочевого пузыря. Поиск биологических маркеров прогноза».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Bray F., Forman D. et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
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. Brausi M., Collette L., Kurth K. et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002;41(5):523–31.
4. Mariappan P., Finney S.M., Head E. et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int* 2012;109(11):1666–73.
5. Millan-Rodriguez F., Chechile-Toniolo G., Salvador-Bayarri J. et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164 (3 Pt 1):680–4.
6. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466–77.
7. 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.
8. May M., Braun K.P., Richter W. et al. Radical cystectomy in the treatment of bladder cancer always in due time? *Urologe A* 2007;46(8):913–9.
9. Kilciler M., Bedir S., Erdemir F. et al. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. *Urol Int* 2006;77(3):245–50.
10. Nieuwenhuijzen J.A., de Vries R.R., Bex A. et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008;53(4): 834–44.
11. Neal D.E. Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6483):1695–7.
12. Benson M.C., Olsson C.A. Continent urinary diversion. *Urol Clin North Am* 1999;26(1):125–47, ix.
13. Hautmann R.E., Abol-Enein H., Hafez K. et al. Urinary diversion. *Urology* 2007;69 (1 Suppl):17–49.
14. Gemmill R., Sun V., Ferrell B. et al. Going with the flow: quality-of-life outcomes of cancer survivors with urinary diversion. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2010;37(1):65–72.

50 лет Александру Владимировичу Зырянову

Александр Владимирович Зырянов родился в Челябинске 3 октября 1965 г. Еще в старших классах у него сформировалась мечта стать врачом. В 1983 г. после окончания средней школы он уехал в Свердловск поступать в медицинский институт, где успешно сдав экзамены, поступил на лечебный факультет. С первого курса хорошо успевал в учебе, был активным членом студенческого научного общества, участвовал в стройотрядовском движении. Уже в начале учебы определился с выбором специальности и целеустремленно шел к осуществлению своей мечты. После окончания Свердловского государственного медицинского института по специальности «лечебное дело» в 1989 г. был принят на должность младшего научного сотрудника в Свердловский филиал НПО «Фтизиопульмонология» во фтизиоурологическое отделение.

В 1992 г. Александр Владимирович поступил в аспирантуру на кафедру урологии Уральской государственной медицинской академии (УГМА). В течение 8 лет после успешного окончания аспирантуры и защиты кандидатской диссертации на тему «Особенности диагностики и лечения камней средней трети мочеточника» работал врачом-урологом Свердловской областной клинической больницы №1 (СОКБ №1). Благодаря таланту, постоянному поиску новых идей и при активном содействии научного наставника проф. В.Н. Журавлева Александр Владимирович внедрил в повседневную практику большинство эндоскопических операций, выполняемых в урологических клиниках Свердловской области. Он внес огромный вклад в разработку набора инструментов и технологий для малоинвазивных ретроперитонеоскопических операций в урологии. С 2003 г. после успешной защиты диссертации на соискание научной степени доктора медицинских наук по теме «Ретро-



перитонеальные малоинвазивные операции при стриктуре лоханочно-мочеточникового сегмента» по 2014 г. заведовал отделением онкоурологии СОКБ №1. В 2008 г. был принят на должность профессора кафедры урологии УГМА. Александру Владимировичу принадлежат 2 патента.

В 2006 г. в Свердловской области Александром Владимировичем внедрена технология брахитерапии рака предстательной железы, а в 2008 г. проф. А.В. Зырянов впервые в России выполнил роботические операции на предстательной железе и почке. Кроме того, проведена работа по освоению и внедрению операций при распространенных опухолях почки, мочевого пузыря и реконструктивно-пластической хирургии в урологии и онкологии. Развитие направления химиоэмболизации и эмболизации при урологических патологиях позволило продлить жизни многим жителям Свердловской области. Активное участие в реализации программы «Мужское здоровье» способствовало увеличению выявляемости пациентов с онкологическими заболеваниями на ранних стадиях. С сентября 2014 г. А.В. Зырянов руководит курсом онкологии при кафедре общей хирургии Тюменской ГМА (ныне Тюмен-

ский государственный медицинский университет, ГМУ) является заместителем главного врача МКМЦ «Медицинский город» по инновационной деятельности, руководителем урологического центра медсанчасти «Нефтяник». За этот период Александром Владимировичем организован амбулаторный центр по ранней диагностике онкоурологических заболеваний на базе поликлиники №5 г. Тюмени, внедрены впервые в Тюменской области высокотехнологичные методы лечения: брахитерапия рака предстательной железы и роботизированная хирургия, экстракорпоральная резекция почки с аутотрансплантацией и др. Организован центр молекулярно-генетических исследований и онкохимии на базе МКМЦ «Медицинский город». Под руководством А.В. Зырянова защищена кандидатская диссертация по организации помощи онкоурологическим больным, запланированы 2 докторские и 5 кандидатских диссертаций. Благодаря активной работе А.В. Зырянова была восстановлена кафедра онкологии с курсом радиотерапии и урологии Тюменского ГМУ, которой он руководит с 2014 г. по настоящее время.

При активном участии профессора Александра Владимировича в Тюмени создан Областной урологический центр для оказания плановой урологической и онкоурологической помощи больным с заболеваниями органов мочеполовой системы на базе медсанчасти «Нефтяник», где он назначен директором. С 2006 г. А.В. Зырянов является членом президиума Российского общества онкоурологов, с 2010 г. – членом правления Ассоциации брахитерапевтов России. Александр Владимирович – автор более 200 научных работ.

Свою супругу Людмилу Александр Владимирович встретил в своей группе в первый день учебы на 1 курсе, на 4 курсе они поженились. В их дружной семье две дочери и два сына.

Редакция журнала «Онкоурология» и Российское общество онкоурологов искренне поздравляют Александра Владимировича Зырянова 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 до 10.**

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

• Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

• Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).

• При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на **авторефераты диссертаций** указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

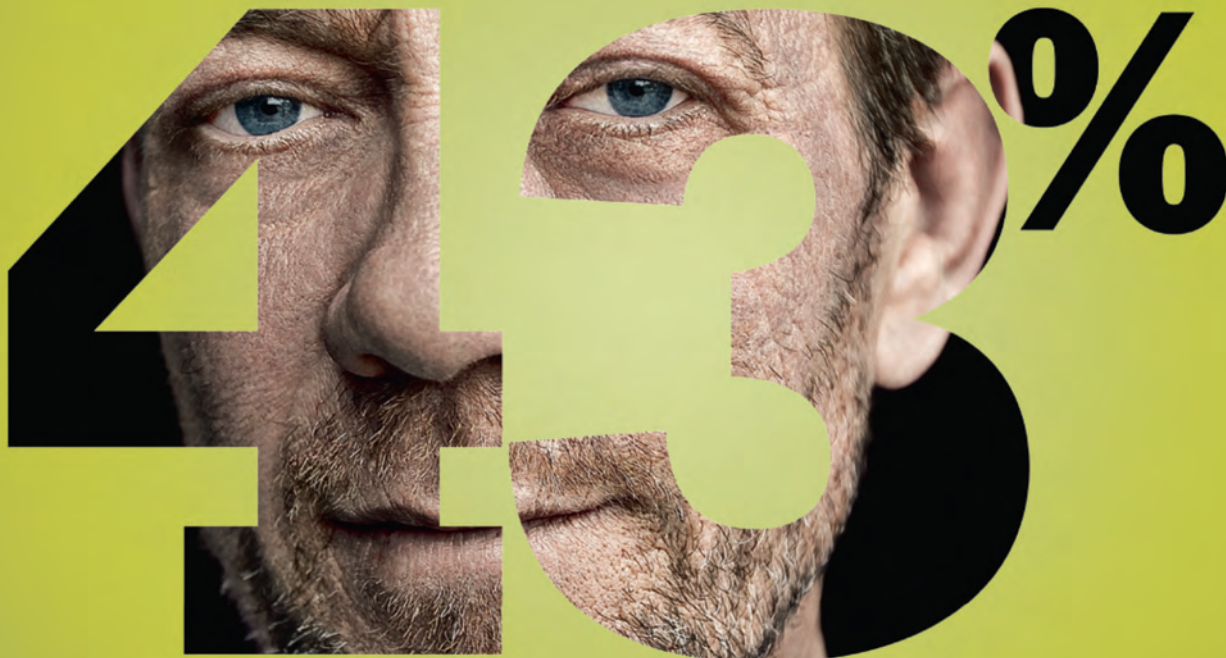
Авторы могут присылать свои материалы по адресу:

115478, 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

Высокоselectивный 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 стеарат, пленочная оболочка – ципрадин 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 C по классификации Чайлд-Пью);
- Артериальные тромбозы в течение предшествующих 12 месяцев;
- Венозные тромбозы в течение предшествующих 6 месяцев;
- Метастатическое поражение головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующего лечения;
- Недавно перенесенные или имеющиеся в настоящее время желудочно-кишечные кровотечения;
- Беременность и период грудного вскармливания;

• Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались).

С осторожностью

Акситиниб должен применяться с осторожностью у пациентов с факторами риска артериальных тромбозов, венозных тромбозов или имеющих их в анамнезе; у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозно-галактозной мальабсорбцией; у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

Способ применения и дозы

Внутрь. Прием препарата не зависит от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза – 5 мг 2 раза в сутки с интервалом приблизительно 12 часов. При 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): iii49–iii56, 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.rosoncology.ru/standards/RUSSCO/27.pdf>)



ВОТРИЕНТ® – признанный стандарт 1-ой линии терапии распространенного почечноклеточного рака¹⁻¹⁵



ВОТРИЕНТ® – высокоселективный ингибитор ангиогенеза для эффективной терапии распространенного почечноклеточного рака, сохраняющий оптимальное качество жизни пациентов

- Вотриент® показан для лечения пациентов:
 - с распространенным почечноклеточным раком (рПКР);
 - с распространенной 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)

Пожалуйста, перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Вотриент®

Пазопаниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, 400 мг, РУ №ФС-008805/10

Показания: Лечение распространенного почечно-клеточного рака (рПКР). Лечение распространенной саркомы мягких тканей (СМТ) (кроме гастроинтестинальных стромальных опухолей и липосарком) у пациентов, ранее получавших химиотерапию. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к пазопанибу или любому другому компоненту препарата. • Нарушение функции печени тяжелой степени (в связи с недостаточностью данных). • Нарушение функции почек тяжелой степени (в связи с недостаточностью данных). • Одновременное применение с другими противоопухолевыми препаратами. • Беременность и период кормления грудью. • Детский возраст (в связи с недостаточностью данных). **Предосторожности:** • Влияние на функцию печени: необходимо контролировать активность печеночных ферментов. Одновременное применение пазопаниба с симvastатином увеличивает риск повышения активности АЛТ. • Артериальная гипертензия: прекратить применение препарата при возникновении гипертонического криза или в случае тяжелой артериальной гипертензии, которая не купируется, несмотря на антигипертензивную терапию и снижение дозы пазопаниба. • Синдром обратимой задней энцефалопатии (СЗЭП) / синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЭП): применение пазопаниба у пациентов, с СЗЭП/СОЗЭП необходимо прекратить. • Инфекционные заболевания: необходимо прекратить применение пазопаниба у пациентов с ИБТ или пневмонитом. • Нарушения функции сердца: контроль АД в клинических признаках или симптомов хронической сердечной недостаточности. У пациентов с риском нарушения функции сердца следует оценить фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) перед началом терапии препаратом, и периодически проводить повторную оценку. • Увеличение интервала QT и полиморфная желудочковая тахикардия: соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, у пациентов, получающих антиаритмические средства или препараты, удлиняющие интервал QT, или у пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе. Контроль показателей ЭКГ и содержания электролитов следует проводить перед началом терапии и повторять периодически во время лечения препаратом. • Влияние тромбоцитов артерий/вен: с осторожностью у пациентов с высоким риском развития тромбоза или у имеющих явления тромбоза в анамнезе. • Тромботическая микроангиопатия (ТМА): применение препарата у пациентов с ТМА необходимо прекратить. • Гематологические явления: с осторожностью у пациентов с высоким риском развития кровотечения. • Перфорации и свищи органов ЖКТ: с осторожностью у пациентов с риском развития перфораций или свищей. • Замедление заживления ран: применение препарата у пациентов с расхождением краев ран. • Гипотиреоз: профилактический контроль функции щитовидной железы. • Протеинурия: контроль результатов анализа мочи для выявления функции сердца следует оценить фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) перед началом терапии препаратом, и периодически проводить повторную оценку. Прекратить применение препарата при развитии нефротического синдрома. • Инфекционные заболевания: имеются сообщения о случаях

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sznol M, Davis B, Marshall J, et al. Pazopanib in locally advanced and/or metastatic Renal Cell Carcinoma: results of randomized Phase III trial. J Clin Oncol 2010; 28(6): 1061–1068.
2. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 2013; 369: 722–731.
3. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma patients with pazopanib versus sunitinib. N Engl J Med 2014; 370: 1769–1779.
4. Motzer RJ, et al. Outcomes of unselected patients with metastatic renal cell carcinoma treated with front-line pazopanib therapy. ESMO-ESMO 2013, POSTER 2779.
5. Galsbol P, et al. Clinical practice outcomes of patients treated with pazopanib for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) – 6 year experience at a referral centre in Manchester, UK. ESMO-ESMO 2013, Abstract 2763.
6. Galsbol P, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. Eur J Cancer 2013; 49(8): 1281–86.
7. <http://pki.commed.ru>.
8. По данным отчетов исследовательской компании IMS в период с 2011 по июнь 2014 года. <http://imr.imslife.com>.
9. По данным государственных учреждений в период с 2011 по июнь 2014 года, согласно safety. <http://www.zakurpki.gov.ru/pki/pki.doc>.

серьезных инфекционных заболеваний. • Комбинированное лечение с другой системной противоопухолевой терапией: применение в комбинации с другими лекарственными средствами противоопухолевой терапии. **Пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом:** Пациентам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции в период лечения пазопанибом и в течение двух недель после прекращения терапии. **Побочное действие:** ПРК – очень часто (≥10%); зноб/знобы, головная боль, брадикардия (бессимптомная), артериальная гипертензия, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение активности АЛТ и АСТ, обесцвечивание волос, астения, повышенная утомляемость, изменение лабораторных показателей, часто (1–10%); нейтропения, тромбоцитопения, гипотиреоз, снижение массы тела, дисгевзия, транзиторная ишемическая атака, ишемия миокарда, удлинение интервала QT, носовые кровотечения, гематурия, дисфония, диспепсия, повышение уровня лактазы, нарушение функции печени, гипербилирубинемия, апноэ, ладно-подшавная эритроцитозия, сыпь, обесцвечивание кожи, протеинурия, боль в грудной клетке. • нечасто (0,1–1%): ишемический инсульт, нарушения функции сердца (такие, как снижение ФВЛЖ или хроническая сердечная недостаточность), инфаркт миокарда, полиморфная желудочковая тахикардия, кровоизлияние в головной мозг, кровоизлияние из органов желудочно-кишечного тракта, легочное кровоизлияние, перфорация органов желудочно-кишечного тракта, свищи органов желудочно-кишечного тракта, явления венозного тромбоза, явления венозного тромбоза, СМТ – очень часто (≥10%); артралгия, снижение массы тела, головное головокружение, головная боль, брадикардия (бессимптомная), артериальная гипертензия, кашель, одышка, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, апноэ, эритроцитозия, сыпь, обесцвечивание волос, ладно-подшавная эритроцитозия, обесцвечивание кожи, мышечно-костные боли, миалгия, боль в груди, повышенная утомляемость, периферические отеки, опухание органов желудочно-кишечного тракта, гипербилирубинемия, сыпь, протеинурия, астения. **Нежелательные реакции по данным постмаркетингового наблюдения:** • очень часто (≥10%): артралгия, • часто (1–10%): мышечные спазмы, метеоризм, повышение активности трансаминаз/трансаминаз, • нечасто (0,1–1%): инфекционные заболевания (с нейтропенией и без нее), синдром обратимой задней энцефалопатии, панкреатит, отек/разрыв сетчатки, • редко (0,01–0,1%): интратрахеальная болезненность/пневмония. С полным перечнем нежелательных реакций можно ознакомиться, обратившись к инструкции по применению препарата. Новартис Фарма АГ, Швейцария

10. По данным периодических отчетов по безопасности препарата Вотриент за период с 17 октября 2011 по 18 октября 2013 года. http://www.rccbravador.ru/medicines/monitoring_pazopanib_kk.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2013.
12. Escudier B, Eisen T, Porta C, et al. Renal Cell Carcinoma. ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vi65–vi71.
13. Ljungberg B, (chair), Bensch K, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma European Association of Urology, Renal Cell Cancer – update march 2013.
14. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) Под редакцией Б. М. Мосеев – М.: Общество онкологов, 2012 – 192 с.
15. Escudier B, Porta C, Bello P, et al. Abstract and oral presentation at the American Society of Clinical Oncology Annual Congress 2012. J Clin Oncol 2012; 30(suppl): Abstract CRA502.