

ТОМ 12

№

2

ОНКОУРОЛОГИЯ

2016

CANCER UROLOGY

**Влияние хирурга на безрецидивную
выживаемость пациентов, страдающих
раком мочевого пузыря без мышечной инвазии**

**Опыт хирургического лечения первичных
злокачественных опухолей надпочечника**

**Промежуточные результаты
таргетной терапии больных
метастатическим раком почки**

XI КОНГРЕСС

**РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
состоится в Москве 29–30 сентября 2016 г.
в отеле AZIMUT Olympic**

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»



Журнал «Онкоурология» 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 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.oncurology.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 .

2 **ТОМ 12**
'16

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: goou@goou.ru

Выпускающий редактор В.А. Наумкина
Координатор А.А. Киричек
akirdoctor@gmail.com

Корректор В.Е. Ефремова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шураева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта А.И. Беликова
belikova@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. 2016.
Том 12. № 2. 1–102

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор»

Тираж 4000 экз.

www.oncurology.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, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Русакوف 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 «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр», 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 заместитель директора по научной работе НИИ Уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Галеев Ринат Харисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и нефрологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующий отделением пересадки почки ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (Казань, Россия)

Говоров Александр Викторович, к.м.н., доцент кафедры урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (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» Минздрава России (Тюмень, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр», заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии факультета повышения квалификации 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 факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»

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)

Шапльгин Леонид Васильевич, д.м.н., профессор, онкоуролог, заслуженный врач РФ (Новосибирск, 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 Гериастрического медицинского университета (Италия)

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, д.м.н., 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)

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

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, 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)

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

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

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

THE JOURNAL OF THE ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION "RUSSIAN SOCIETY OF UROLOGIC ONCOLOGISTS"



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.

2
VOL. 12
'16

FOUNDED IN 2005

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: V.A. Naumkina

Coordinating Editor A.A. Kirichek

akirdoctor@gmail.com
Proofreader: V.E. Efremova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofyeva

Subscription & Distribution Service

I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager A.I. Belikova
belikova@abvpress.ru

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance

of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(III No.ФС 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. 2016.
Vol. 12. No 2. 1–102
© PH "ABV-Press", 2016
Pressa Rossii catalogue index:
42169

Printed at the Mediacolor LLC
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, National Medical Radiology 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, National Medical Radiology 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 (RostovonDon, Russian Federation)

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

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

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

Perlin 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, CMSci 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)

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 Uronephrology Center (Volgograd, Russian Federation)

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

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

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

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

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

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

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

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

*В.И. Широкоград, А.Н. Махсон, И.Г. Русаков, Г.П. Колесников,
С.В. Кострицкий, К.Ю. Кашицев, В.И. Борисов, М.И. Попов,
М.Ю. Щупак, Н.В. Кирдакова, С.В. Мишугин, М.Р. Матуров,
А.Г. Виноградский, С.Д. Шихов, Е.В. Гайдамака, Н.А. Апольская,
М.У. Шушаков, Э.Р. Бабаев, А.А. Воронцова, А.М. Иванов, Ф.Р. Амосов*

Промежуточные результаты таргетной терапии больных метастатическим раком почки в Москве (за период с июня 2005 г. по июль 2015 г.) 14

*М.И. Волкова, Д.А. Носов, В.А. Черняев, Е.А. Ворошилова, М.С. Саяпина,
Г.П. Колесников, Р.В. Леоненков, Д.А. Хворостенко, П.С. Борисов,
М.У. Шушаков, Н.В. Кирдакова, Б.Я. Алексеев, М.Г. Матяш*

Эффективность и безопасность эверолимуса у больных распространенным почечно-клеточным раком (результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования) 18

В.Р. Латыпов, О.С. Попов, В.Н. Латыпова, Р.Я. Гейдаров

Опыт хирургического лечения первичных злокачественных опухолей надпочечника. 28

Рак мочевого пузыря

М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, О.А. Цыбуля, Н.В. Тупикина, И.В. Рева

Экспрессия p53 в поверхностных уротелиальных карциномах мочевого пузыря — независимый фактор прогноза 36

А.И. Ролевич

Влияние хирурга на безрецидивную выживаемость пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии 40

В.М. Попков, А.Н. Понукалин, Н.Б. Захарова

Фактор роста эндотелия сосудов в диагностике метастазов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря 53

А.Ю. Колмаков, В.Ю. Старцев

Плоскоклеточная метаплазия как проявление мочевого шистосомоза и его осложнений. 58

Рак предстательной железы

<i>Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, А.А. Крашенинников, Е.Ю. Сафронова, С.А. Сергиенко, А.С. Калтинский, Н.В. Воробьев, А.Д. Каприн</i> Методы диагностики и лечения олигометастазов у больных раком предстательной железы с прогрессирующим заболеванием после проведенного радикального лечения	64
<i>А.В. Амосов, Г.Е. Крупинов, А.М. Аркадьев, Р.И. Семендяев, А.В. Воробьев, И.С. Лумпов</i> Диагностика рака предстательной железы с использованием гистосканирования и ультразвуковой эластометрии сдвиговой волной	74
<i>П.В. Копосов</i> Мутации генов <i>BRCA1/2</i> при раке предстательной железы. Имеются ли перспективы для их клинического применения?	80
<i>В.Б. Матвеев, А.С. Маркова</i> Промежуточные результаты многоцентровой наблюдательной программы по применению препарата Элигард 45 мг в клинической практике	84
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
<i>А.Ю. Павлов, С.В. Гармаш, Т.К. Исаев, Р.А. Гафанов, И.Б. Кравцов</i> Современные представления о лейомиосаркомах вен забрюшинного пространства. Обзор клинических случаев.	92
<i>Е.И. Велиев, А.А. Томилов, А.Б. Богданов, Е.В. Филимонов</i> Миграция клипсы в мочевого пузыря после роботической радикальной простатэктомии	97
СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ	
Лечение препаратом ЗИТИГА® с преднизолоном повышает показатель общей выживаемости у мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы на ранних стадиях заболевания или в случае его неагрессивного течения (Мюнхен, Германия).	100
ЮБИЛЕЙ	102

**DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF URINARY SYSTEM TUMORS**

Renal cancer

*V.I. Shirokorad, A.N. Makhson, I.G. Rusakov, G.P. Kolesnikov,
S.V. Kostritskiy, K.Yu. Kashintsev, V.I. Borisov, M.I. Popov,
M.Yu. Shchupak, N.V. Kirdakova, S.V. Mishugin, M.R. Maturov,
A.G. Vinogradskiy, S.D. Shikhov, E.V. Gaydamaka, N.A. Apol'skaya,
M.U. Shushakov, E.R. Babaev, A.A. Vorontsova, A.M. Ivanov, F.R. Amosov*

**Interim results of targeted therapy of patients with metastatic kidney cancer
in Moscow (for the period from June 2005 to July 2015) 14**

*M.I. Volkova, D.A. Nosov, V.A. Chernyaev, E.A. Voroshilova, M.S. Sayapina,
G.P. Kolesnikov, R.V. Leonenkov, D.A. Khvorostenko, P.S. Borisov,
M.U. Shushakov, N.V. Kirdakova, B.Ya. Alekseev, M.G. Matyash*

**Efficiency and safety of the everolimus in patients with the generalized
renal cell carcinoma, (multicentral observational study). 18**

V.R. Latypov, O.S. Popov, V.N. Latypova, R.Ya. Geydarov

Experience with surgical treatment for primary malignant adrenal tumors 28

Urinary bladder cancer

M.V. Kovylyna, E.A. Prilepskaya, O.A. Tsybulya, N.V. Tupikina, I.V. Reva

**The role of p53 immunohistochemical marker in development of superficial
urothelial bladder carcinoma 36**

A.I. Rolevich

**Impact of a surgeon on the relapse-free survival of patients
with non-muscle-invasive bladder cancer 40**

V.M. Popkov, A.N. Ponukalin, N.B. Zakharova

**Vascular endothelial growth factor in diagnostics of metastases
of a muscle-invasive bladder cancer 53**

A.Yu. Kolmakov, V.Yu. Startsev

**Squamous metaplasia as a manifestation of urogenital schistosomiasis
and its complications. 58**

Prostate cancer

*B.Ya. Alekseev, K.M. Nyushko, A.A. Krashennikov, E.Yu. Safronova,
S.A. Sergienko, A.S. Kalpinskiy, N.V. Vorob'ev, A.D. Kaprin*

**Methods for the diagnosis and treatment of oligometastases in patients
with prostate cancer and progressive disease after radical treatment 64**

*A.V. Amosov, G.E. Krupinov, A.M. Arkad'ev,
R.I. Semendiev, A.V. Vorob'ev, I.S. Lumpov*

Histoscanning and shear wave ultrasound elastography for prostate cancer diagnosis 74

P.V. Kuposov

Gene *BRCA1/2* mutation in prostate cancer patients: clinical administration aspects 80

V.B. Matveev, A.S. Markova

**Intermediate results of the observational program on the Eligard (45 mg) administration
in the clinical practice 84**

CLINICAL NOTES

A.Yu. Pavlov, S.V. Garmash, T.K. Isaev, R.A. Gafanov, I.B. Kravtsov

Current view: leiomyosarcoma of the veins of the retroperitoneum. Case histories review . . 92

E.I. Veliev, A.A. Tomilov, A.B. Bogdanov, E.V. Filimonov

Clip migration into the bladder after robotic radical prostatectomy 97

CONGRESS AND CONFERENS

**The combined ZYTIGA® and prednisone administration increases the overall survival rate
in men with the metastatic castration-resistant prostate cancer in the early stages
or in cases of the nonaggressive disease state (Munich, Germany) 100**

JUBILEE 102

Промежуточные результаты таргетной терапии больных метастатическим раком почки в Москве (за период с июня 2005 г. по июль 2015 г.)

В.И. Широкопад¹, А.Н. Махсон¹, И.Г. Русаков², Г.П. Колесников¹, С.В. Кострицкий¹, К.Ю. Кашинцев¹, В.И. Борисов³, М.И. Попов¹, М.Ю. Щупак¹, Н.В. Кирдакова³, С.В. Мишугин², М.Р. Матуров⁴, А.Г. Виноградский⁴, С.Д. Шихов⁴, Е.В. Гайдамака⁴, Н.А. Апольская⁴, М.У. Шушаков⁴, Э.Р. Бабаев⁴, А.А. Воронцова⁴, А.М. Иванов⁴, Ф.Р. Амосов⁴

¹ГАУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423, Московская область, пос. Истра, 27;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

³ГБУЗ г. Москвы «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005, Москва, ул. Бауманская, 17/1;

⁴Окружные онкологические диспансеры Департамента здравоохранения г. Москвы (ЗАО, ЮЗАО, ЮАО, ЮВАО, ВАО, СВАО, ЦАО, ЗелАО)

Контакты: Валерий Иванович Широкопад Shirokorad@bk.ru

В статье представлен первый промежуточный анализ базы данных, включающей информацию о 806 больных метастатическим раком почки, получавших таргетную терапию в онкологических учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы. Показан сравнительный анализ сроков проведения 1-й линии таргетной терапии различными препаратами до установления прогрессирующего.

Ключевые слова: рак почки, таргетная терапия, метастазы

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-14-17

Interim results of targeted therapy of patients with metastatic kidney cancer in Moscow (for the period from June 2005 to July 2015)

V.I. Shirokorad¹, A.N. Makhson¹, I.G. Rusakov², G.P. Kolesnikov¹, S.V. Kostritskiy¹, K.Yu. Kashintsev¹, V.I. Borisov³, M.I. Popov¹, M.Yu. Shchupak¹, N.V. Kirdakova³, S.V. Mishugin², M.R. Maturov⁴, A.G. Vinogradskiy⁴, S.D. Shikhov⁴, E.V. Gaydamaka⁴, N.A. Apol'skaya⁴, M.U. Shushakov⁴, E.R. Babaev⁴, A.A. Vorontsova⁴, A.M. Ivanov⁴, F.R. Amosov⁴

¹Moscow City Cancer Hospital № 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra Settlement, Moscow Region, 143423, Russia;

²City Clinical Hospital № 57, Moscow Healthcare Department; 32 11st Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia;

³Oncology Clinical Dispensary № 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia;

⁴District Oncology Dispensaries, Moscow Healthcare Department (Western Administrative District, South-Western Administrative District, Southern Administrative District, South-Eastern Administrative District, Eastern Administrative District, North-Eastern Administrative District, Central Administrative District, Zelenograd Administrative District)

The paper provides the first interim analysis of a database including information on 806 metastatic kidney cancer patients receiving targeted therapy in the cancer facilities of the Moscow Healthcare Department. It shows a comparative analysis of the periods of first-line targeted therapy with different drugs until progression is established.

Key words: kidney cancer, targeted therapy, metastases

Введение

Рак почки (РП) является одним из широко распространенных онкологических заболеваний мочевыделительной системы. В мире выявляется около 250 тыс. случаев РП в год, распространенность в структуре онкологической заболеваемости составляет 4,3 % [1, 2].

В России в 2014 г. из 544 763 впервые выявленных онкологических больных диагноз РП установлен в 21 394

случаях, что составило 3,9 % от общего числа лиц с выявленными злокачественными новообразованиями. Распространенность РП в России в 2014 г. составила 96,9 на 100 тыс. населения, летальность – 5,0 % [3].

Средний возраст заболевших РП 60,55 (22–86) года. По темпам прироста РП прочно удерживает 2-е место после злокачественных новообразований центральной нервной системы.

Несмотря на стремительное развитие различных методов диагностики, по-прежнему более 20 % больных обращаются за медицинской помощью в онкологические учреждения уже при наличии отдаленных метастазов (20,4 % с впервые выявленным РП в 2014 г.) и еще 19,1 % имеют исходно III стадию заболевания. В 2014 г. зарегистрированы 20017 случаев РП, из них только 14,6 % выявлены активно [3].

Более того, у 50 % пациентов, подвергнутых радикальной нефрэктомии по поводу почечно-клеточного рака, в дальнейшем развивается диссеминация. Таким образом, более 50 % больных РП нуждаются исходно или будут нуждаться в дальнейшем в противоопухолевой лекарственной терапии [4].

Летальность в первый год после постановки диагноза РП в 2014 г. по России составила 17,6 %, по Москве – 9,7 % [1].

В настоящее время в арсенале российских онкологов имеется 7 таргетных препаратов (авастин, нексавар, сунтент, пазопаниб, эверолимус, темсиролимус, акситиниб), позволяющих существенно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни [2]. Безусловно, каждый из этих препаратов обладает своими особенностями с точки зрения противоопухолевой активности, токсического профиля и переносимости [5–7].

В данной статье мы бы хотели поделиться опытом использования таргетных препаратов в Москве. Широкое применение данной группы лекарственной терапии (вне протоколов) в столице началось с июня 2005 г.

Материалы и методы

До 2010 г. статистика по РП в России велась без распределения больных по стадиям. С 2011 по 2014 г. в стране заболеваемость выросла с 78,5 до 96,9 на 100 тыс. человек. В Москве в 2014 г. диагноз РП установлен 1363 пациентам. Локализованные формы (I–II стадии) были выявлены у 62,6 %, что выше общероссийских показателей (57,9 %). У 19,6 % исходно уже имелись отдаленные метастазы (по России – 20,4 %) и у 16,5 % диагностирована III стадия заболевания (по России – 19,1 %). В Москве 30,4 % случаев РП выявлены активно [3].

При анализе установлено: на конец 2014 г. на учете в онкологических диспансерах столицы состоял 11981 больной РП, что соответствует 6-му ранговому месту в общей структуре онкологических больных.

Некоторые авторы считают, что применение таргетной терапии позволило перевести метастатический РП в разряд хронических онкологических заболеваний, поскольку во многих случаях метастатического процесса удалось добиться увеличения продолжительности жизни [2].

Данная статья является ретроспективным анализом применения таргетной терапии у больных РП.

На 01.07.2015 нами отслежены 806 больных метастатическим РП, получавших таргетную терапию в онкологических диспансерах г. Москвы. Среди них 580 (71,96 %) мужчин и 226 (28,04 %) женщин. Средний возраст пациентов составил 60,55 (22–86) года. Правая и левая почки поражались одинаково часто: правая – у 396 (49,13 %), левая – у 391 (48,51 %); обе почки исходно были поражены у 19 (2,36 %) больных. Синхронные метастазы (выявлены одновременно с первичной опухолью или в течение первых 6 мес) наблюдались у 347 (43,05 %), метакронные (после 6 мес от момента выявления первичной опухоли) – у 459 (56,95 %) пациентов. Средние сроки возникновения метакронных метастазов после выявления первичной опухоли составили 54,01 мес.

Распределение больных в зависимости от локализации метастазов представлено в табл. 1.

Таким образом, наши данные не отличаются от мировых: на 1-м месте при метастатическом РП поражаются легкие, на 2-м – кости, реже выявляются висцеральные метастазы и метастазы в головной мозг.

У 726 (90,10 %) больных были известны гистологические характеристики опухоли почки. Распределение пациентов в зависимости от морфологической структуры опухоли представлено в табл. 2.

Таргетную терапию после лечения цитокинами проводили 157 (19,48 %) пациентам; после цитокинов и/или химиотерапии – 15 (1,86 %). Неоадьювантная таргетная терапия перед операцией на почке выполнена 21 (2,60 %) больному, из которых только 10 (47,61 %) удалось провести паллиативную нефрэктомию. Причина малого числа паллиативных вмешательств на почке заключалась в том, что показанием к неоадьювантному лечению в наших случаях служили исходная местная распространенность опухоли (врастание в соседние органы и ткани, большие размеры), выраженная генерализация без ответа на предоперационную таргетную терапию, тяжелое исходное состояние пациента. Неоадьювантную таргетную терапию в случае исходной резектабельности опухоли почки мы не проводили.

Таргетная терапия перед метастазэктомией проведена 200 больным, из них после индукционной таргет-

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации метастазов

Локализация первичных метастазов (суммарно)	Число пациентов, n (%)	Мировые данные, %
Легкие	516 (64,02)	50–60
Висцеральные метастазы	268 (33,25)	28,64
Кости	245 (30,40)	30–40
Головной мозг	42 (5,21)	5

Таблица 2. Морфологическая структура опухоли у пациентов, получавших таргетную терапию (из 726 известных)

Морфологический вариант	Число пациентов	
	n	%
Светлоклеточный рак	695	95,87
Папиллярный рак	10	1,38
Хромобобный рак	12	1,65
Саркомоподобный рак	7	0,83
Из собирательных трубочек	2	0,28

ной терапии – 187 (93,50 %) пациентам. При этом оценивали эффект от предоперационного лекарственного лечения и старались удалять все определяемые с помощью компьютерной томографии очаги.

Комбинированную таргетную терапию получили 8 (0,99 %) больных: авастин в комбинации с сутентом ($n = 3$), в комбинации с нексаваром ($n = 2$), в комбинации с темсиролимусом ($n = 2$), в комбинации с эверолимусом ($n = 1$).

Таргетную терапию с перерывом в лечении проводили 51 (6,33 %) пациенту. Показанием к данному виду лечения являлось отсутствие контролируемых метастатических очагов как полный ответ на таргетную терапию ($n = 9$), после хирургического лечения (метастазэктомия, $n = 15$) или дистанционной лучевой терапии на область метастазов ($n = 8$), а также при выраженных нежелательных явлениях (III–IV степени) от таргетной терапии ($n = 19$). Перерыв в лечении и возобновление приема таргетных препаратов определяли индивидуально у каждого пациента. Средняя продолжительность перерыва в лечении – 12 мес. Показанием к возобновлению таргетной терапии явилась активизация опухолевого процесса – появление новых метастатических очагов при регулярном динамическом наблюдении. По настоящее время 5 пациентов находятся в перерыве приема таргетных препаратов, медиана наблюдения – 23,6 (9–48) мес.

Лучевое лечение по поводу метастазов РП (прежде всего в кости и головной мозг) на фоне таргетной терапии проведено 83 (10,30 %) больным, в том числе 16 (1,98 %) пациентам с применением стереотаксиса или гамма-ножа по поводу метастазов в головной мозг.

Результаты и обсуждение

На 01.07.2015 по 806 больным, получавшим таргетную терапию, нами получена следующая информация:

- умерли от прогрессирования из получавших таргетную терапию 228 (28,29 %) человек;
- судьба 154 (19,10 %) пациентов не установлена; медиана времени наблюдения за ними составила 7,7 мес;

- из-за побочных эффектов таргетную терапию отменили у 38 (4,71 %) больных;
- из-за отсутствия препарата таргетную терапию прекратили 10 (1,24 %) больных;
- достоверно продолжают таргетную терапию 376 (46,65 %) пациентов.

Применение таргетных агентов требует жесткого соблюдения сроков контрольных обследований и определенного их перечня. Для метастатического РП необходимый минимум включает: компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным болюсным усилением; ультразвуковое исследование; развернутые клинические, биохимические анализы крови; остеосцинтиграфию; магнитно-резонансную томографию головного мозга [8].

В среднем контрольные обследования больных, получавших таргетную терапию, проводили каждые 2–3 мес. В некоторых случаях эти сроки увеличивались по объективным причинам. Поэтому результаты, представленные на рис. 1 и 2, нельзя воспринимать как научные данные (или данные протокольных исследований). Более того, в некоторых случаях даже при установленном прогрессировании пациенты продолжали получать ранее назначенную таргетную терапию (см. рис. 1).

Мы констатировали довольно хорошие сроки до установления прогрессирования при использовании препаратов в 1-й линии, даже лучше результатов протокольных исследований, что представлено на рис. 2. Причем медиана времени до прогрессирования между группами в зависимости от вида таргетной терапии статистически достоверно не отличалась (авастин, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб). Но сравнивать эти

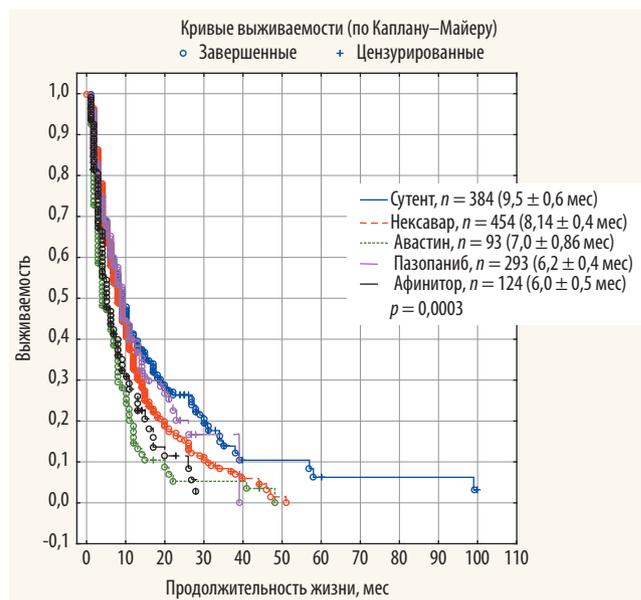


Рис. 1. Время до прогрессирования у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, получавших различные виды таргетной терапии вне зависимости от линии

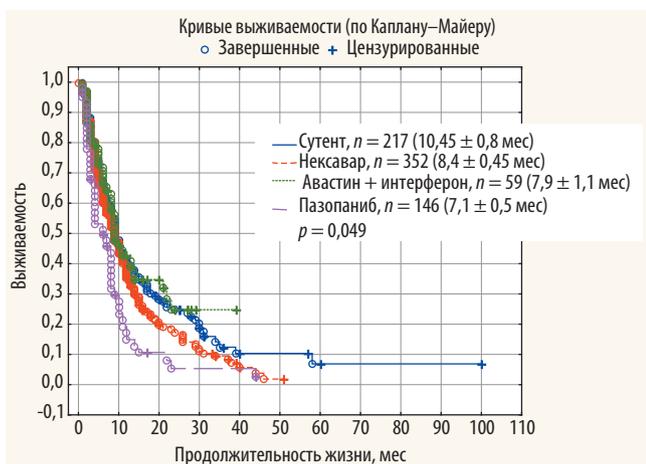


Рис. 2. Время до прогрессирования при применении таргетных препаратов в 1-й линии терапии при метастатическом почечно-клеточном раке

показатели между собой не совсем корректно в связи с отсутствием данных о прогностических характеристиках больных в каждой лечебной группе.

К сожалению, констатирован крупный недостаток в организации онкологической помощи — отсутствие учета прогностических факторов при выборе лекарственного агента для 1-й линии таргетной терапии на уровне районного онкологического диспансера, в обязанности которого входит амбулаторное назначение таргетных препаратов и смена линий таргетной терапии.

Заключение

Таким образом, мы представили свой опыт практического применения таргетных препаратов в г. Москве на материале 806 пациентов. Мы сделали вывод, что данной категорией пациентов необходимо заниматься персонализированно и комплексно. На основании анализа лечения больных метастатическим почечно-клеточным раком таргетными препаратами, по нашим данным, не выявлено принципиальной разницы в продолжительности приема препаратов в 1-й линии терапии: средние сроки составили от 7,1 (пазопаниб) до 10,45 мес (сунитиниб). Полученные сроки применения таргетных препаратов в г. Москве оказались большими, чем по данным протокольных исследований, что, по нашему мнению, обусловлено, прежде всего, несоблюдением сроков контрольных обследований, а соответственно, несвоевременным подтверждением факта прогрессирования.

С внедрением таргетной терапии в России появляется все больше вопросов, включая:

- выбор таргетного препарата в зависимости от локализации метастазов;
- выбор таргетного препарата при опухолях различной морфологической структуры;
- необходимость активизации в отношении хирургической тактики при метастазах;
- необходимость неoadьювантной таргетной терапии при III и IV стадиях заболевания;
- необходимость таргетной терапии перед операцией по поводу метастазов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2010;(2):48–9. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Morbidity and fatality, caused by malignant neoplasms to the population of CIS countries in 2008. Herald of N.N. Blokhin RCRC 2010;(2):48–9. (In Russ.)].
2. 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):24–31. [Alekseev B.Ya., Anzhiganova Yu.V., Lykov A.V. et al. Peculiarities of the diagnostics and treatment of the kidney cancer in Russia: preliminary results of the multicenter cooperated studies. Onkourologiya = Cancer Urology 2012;(3):24–31. (In Russ.)].
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М., 2015. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Status of oncologic assistance to the population of Russia in 2014. Moscow, 2015. 236 p. (In Russ.)].
4. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки. Онкоурология 2013;(1):28–33. [Matveev V.B., Volkova M.I. Consecutive target therapy at the disseminated kidney cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2013;(1):28–33. (In Russ.)].
5. Широкопад В.И., Махсон А.Н. Первые результаты таргетной терапии при раке почки в Москве. Онкоурология 2013;(3):24–9. [Shirokorad V.I., Makhson A.N. First results of target therapy at the kidney cancer in Moscow. Onkourologiya = Cancer Urology 2013;(3):24–9. (In Russ.)].
6. Motzer R.J., Hutson T., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27(22):3584–90.
7. Hass N.B., Manola J., Uzzo R.G. et al. Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. J Clin Oncol 2015; 33 Suppl 7:abstr 403.
8. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Применение таргетных препаратов в лечении метастатического рака почки: последовательное назначение или комбинация. Онкоурология 2010;(4):16–22. [Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Application of target substances in the treatment of the metastatic kidney cancer: consecutive administration or combination. Onkourologiya = Cancer Urology 2010;(4):16–22. (In Russ.)].

Эффективность и безопасность эверолимуса у больных распространенным почечно-клеточным раком (результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования)

М.И. Волкова¹, Д.А. Носов¹, В.А. Черняев¹, Е.А. Ворошилова¹, М.С. Саяпина¹, Г.П. Колесников², Р.В. Леоненков³, Д.А. Хворостенко⁴, П.С. Борисов⁵, М.У. Шушаков⁶, Н.В. Кирдакова⁷, Б.Я. Алексеев⁸, М.Г. Матяш⁹

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²Поликлиника ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125130, Москва, Старопетровский проезд, 6;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68а;

⁴ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер»; Россия, 191014, Санкт-Петербург, Литейный просп., 37;

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

⁶ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 11, Филиал № 4»; Россия, 119421, Москва, ул. Новаторов, 5;

⁷ГБУЗ г. Москвы «Онкологический клинический диспансер № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 105005, Москва, ул. Бауманская, 17/1;

⁸ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁹Novartis Новартис, департамент онкологических препаратов; Москва, Россия

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность эверолимуса в российской популяции неотобранных больных распространенным раком почки, прогрессирующим после не менее 1 линии антиангиогенной таргетной терапии.

Материалы и методы. В наблюдательное многоцентровое исследование CRAD001LRU03 с 17.01.2012 по 31.03.2015 в 43 центрах были включены 226 больных распространенным почечно-клеточным раком с доказанным прогрессированием на фоне или после не менее 1 линии антиангиогенной таргетной терапии. Обследование всех пациентов проводили согласно принятой в каждом центре практикой, терапию эверолимусом назначали в соответствии с инструкцией к препарату.

Результаты. Частота объективных ответов составила 10 %, контроль над опухолью достигнут у 69,2 % больных. Медиана выживаемости без прогрессирования — 7,8 мес. Нежелательные явления развились у 44,7 % пациентов, достигли III–IV степени тяжести в 9,3 % и послужили причиной для отмены терапии эверолимусом в 2,2 % случаев. Наиболее частыми осложнениями лечения были пневмонит ($n = 5$ (2,2 %)) и анемия ($n = 3$ (1,3 %)).

Заключение. Наблюдательное исследование подтвердило эффективность и благоприятный профиль безопасности ингибитора тTOR эверолимуса у неотобранных российских больных распространенным раком почки с прогрессированием или непереносимой токсичностью на фоне антиангиогенной таргетной терапии.

Ключевые слова: наблюдательное исследование, эверолимус, почечно-клеточный рак, вторая линия таргетной терапии

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-18-26

Efficiency and safety of the everolimus in patients with the generalized renal cell carcinoma (multicentral observational study)

M.I. Volkova¹, D.A. Nosov¹, V.A. Chernyaev¹, E.A. Voroshilova¹, M.S. Sayapina¹, G.P. Kolesnikov², R.V. Leonenkov³, D.A. Khvorostenko⁴, P.S. Borisov⁵, M.U. Shushakov⁶, N.V. Kirdakova⁷, B.Ya. Alekseev⁸, M.G. Matyash⁹

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

²Outpatient Department of the Moscow Municipal Oncological Hospital № 62 of Moscow Healthcare Department; 6 Staropetrovskiy Proezd, Moscow, 125130, Russia;

³St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic); 68a Leningradskaya St., township Pesochnyy, Saint Petersburg, 197758, Russia;

⁴Leningrad Regional Oncology Dispensary; 37 Liteynyy Prospekt, Saint Petersburg, 191014, Russia;

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

⁶Municipal Polyclinic № 11, filial № 4; 5 Novatorov St., Moscow, 119421, Russia;

⁷Clinical Oncology Dispensary № 1 of Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia;

⁸P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute Ministry of Health of Russia;

^{3rd} Botkinskiy Passage, Moscow, 125284, Russia;

⁹Novartis, Department of the Oncological Agents; Moscow, Russia

Objective – to evaluate efficacy and safety of everolimus in Russian population of unselected patients with advanced renal cell carcinoma progressing after at least 1 line of anti-angiogenic targeted therapy.

Materials and methods. In observational multicenter study CRAD001LRU03 from 17.01.2012 to 31.03.2015 in 43 centers 226 patients with advanced renal cell carcinoma with documented progression on the background or after at least 1 line of anti-angiogenic targeted therapy were included. The survey was conducted on all patients according to the practice, everolimus therapy was administered in accordance with instructions to the drug.

Results. Objective response rate was 10 %, tumor control was achieved on 69.2 % of patients. Progression-free survival median – 7.8 months. Adverse events occurred in 44.7 % of patients, reached the III–IV severity of 9.3 %, were the reason for the cancellation of everolimus therapy in 2.2 % of cases. The most frequent complications of treatment were pneumonitis ($n = 5$ (2.2 %)) and anemia ($n = 3$ (1.3 %)).

Conclusion. The observational study confirms efficacy and favorable safety profile of everolimus mTOR inhibitor in the Russian unselected patients with advanced renal cell carcinoma with progression or intolerable toxicity against background of anti-angiogenic therapy.

Key words: observational study, everolimus, renal cell carcinoma, the second line of targeted therapy

Введение

Регистрационное исследование III фазы RECORD-1 продемонстрировало клиническую эффективность эверолимуса (RAD001) у больных распространенным почечно-клеточным раком с прогрессированием опухолевого процесса или развитием непереносимой токсичности на фоне антиангиогенной таргетной терапии [1, 2]. В этом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эверолимус привел к существенному увеличению медианы беспрогрессивной выживаемости с 1,9 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,8–1,9) до 4,9 (95 % ДИ 4,0–5,5) мес (отношение рисков 0,33; 95 % ДИ 0,25–0,43; $p < 0,001$) согласно данным независимого централизованного радиологического пересмотра. Стабилизация заболевания по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) [3] как лучший общий ответ на лечение была достигнута у 66,8 и 32,4 % пациентов, частичный ответ – у 1,8 и 0 % больных в группах эверолимуса и плацебо соответственно. Клинические преимущества эверолимуса сохранялись в различных подгруппах пациентов независимо от пола, возраста, группы прогноза Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) [4], исходного лечения и географического региона. Нежелательные явления, ассоциированные с назначением эверолимуса, в большинстве случаев имели I–II степени тяжести, были управляемыми и обратимыми. В процессе терапии эверолимусом сохранялось удовлетворительное качество жизни. Наиболее распространенными нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести, развившимися у ≥ 5 % больных, являлись: лимфопения (18 %), гипергликемия (16 %), анемия (13 %), инфекция (10 %), диспноэ (7 %), гипофосфатемия (6 %) и слабость (5 %). Эверолимус, ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), утвержден US Food and Drug Administration (FDA), European Medicines

Agency (EMA) и Фармакологическим комитетом России для лечения распространенного почечно-клеточного рака, прогрессирующего после антиангиогенной таргетной терапии. Назначение эверолимуса данной группе пациентов внесено в международные и российские клинические рекомендации как лечение 1-й категории [5–10].

Исследование CRAD001LRU03 было разработано для оценки эффективности и безопасности эверолимуса в российской популяции неотобранных больных распространенным раком почки, прогрессирующим после как минимум 1 линии антиангиогенной таргетной терапии. В настоящей статье приведены предварительные результаты данного исследования.

Методы

В исследовании CRAD001LRU03, проводившемся с 17.01.2012 по 31.03.2015, приняли участие 43 клинических центра Российской Федерации. Исследование CRAD001LRU03 являлось наблюдательным: обследование пациентов выполняли в соответствии с принятой в каждом центре практикой, терапию эверолимусом проводили согласно инструкции по применению препарата. Использование дополнительных методов обследования и другой терапии в рамках исследования предусмотрено не было.

Критериями включения являлись: подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании; возраст пациента 18 лет и старше; подтвержденный диагноз распространенного почечно-клеточного рака; прогрессирование почечно-клеточного рака на фоне или после завершения как минимум 1 курса антиангиогенной таргетной терапии; назначение пациенту эверолимуса. Критериями исключения были: отказ пациента от участия в исследовании; отсутствие подписанного информированного согласия на участие

в исследовании; наличие противопоказаний для назначения эверолимуса, указанных в инструкции по применению препарата.

Первичной конечной точкой исследования была оценка выживаемости без прогрессирования, вторичные цели включали оценку общей выживаемости, частоты и длительности ответа на лечение, а также профиль безопасности эверолимуса у неотобранных пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, прогрессирующим после антиангиогенной таргетной терапии.

Медицинские данные пациентов были структурированы в виде электронных таблиц. Выживаемостью без прогрессирования считали период от начала приема эверолимуса до даты регистрации прогрессирования заболевания или смерти пациента от рака почки. Общую выживаемость рассчитывали от начала приема эверолимуса до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Ответ на лечение оценивался лечащим врачом (при наличии измеряемых опухолевых очагов — по критериям RECIST v. 1.1) [11]. Объективным ответом считали полный или частичный ответ, контролем над опухолью — полный, частичный ответы или стабилизацию опухолевого процесса в течение 6 и более мес. Нежелательным явлением считали любой неблагоприятный симптом, прогрессирование заболевания, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие после начала приема эверолимуса. Степень тяжести нежелательных явлений оценивали согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 4.0 [12].

Анализ полученных результатов проводили с помощью известных математических методов с использованием коммерчески доступных блоков статистических программ. Общую и беспрогрессивную выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста.

Материалы

С 17.01.2012 по 31.03.2015 в исследование были включены 226 больных верифицированным распространенным почечно-клеточным раком с доказанным прогрессированием на фоне или после как минимум 1 линии антиангиогенной таргетной терапии, соответствующих критериям включения. В окончательный анализ эффективности и выживаемости вошли данные 219 (96,9 %) пациентов. Семь (3,1 %) больных были исключены в связи с нарушениями сбора информации, их данные принимали во внимание при анализе безопасности терапии эверолимусом.

Медиана возраста пациентов составила $57,7 \pm 9,9$ (27–79) года. Мужчин было 155 (70,8 %), жен-

щин — 64 (29,2 %). На момент включения в исследование медиана показателя соматического статуса по шкале Карновского составила $78,9 \pm 12,3$ (30–100), низкий (< 70) соматический статус был у 47 (21,5 %) больных.

В 200 (91,3 %) случаях до начала терапии эверолимусом было проведено удаление первичной опухоли (нефрэктомия — 185 (84,4 %), резекция почки — 15 (6,7 %)). В 31 (14,1 %) наблюдении выполнено удаление метастазов (до терапии эверолимусом — 25 (11,4 %), после начала лечения — 6 (2,7 %)).

Во всех случаях диагноз почечно-клеточного рака был верифицирован. Степень анаплазии опухоли расценена как G1 у 11 (5,0 %), G2 — у 87 (39,7 %), G3 — у 48 (21,9 %), G4 — у 20 (9,1 %), Gx — у 53 (24,3 %) пациентов.

В 39 (17,8 %) наблюдениях применению таргетных антиангиогенных препаратов предшествовало назначение цитокинов. Всем 219 (100 %) больным до начала терапии эверолимусом проводили системное антиангиогенное лечение (1 линия — 185 (84,5 %), более 1 линии — 34 (15,5 %)). В 87 (39,7 %) случаях до включения в исследование применяли терапию сорафенибом, в 70 (32,0 %) — сунитинибом, в 52 (23,7 %) — бевацизумабом с интерфероном- α ; 44 (20,1 %) пациента получали другие антиангиогенные препараты (акситиниб, пазопаниб, тивозаниб). Отмена 1-й и последующих линий антиангиогенного лечения до терапии эверолимусом была обусловлена достижением полного ответа на лечение у 5 (2,3 %) пациентов, прогрессированием заболевания — у 205 (93,6 %), непереносимой токсичностью — у 23 (10,5 %), другими причинами — у 20 (9,1 %).

На момент начала терапии эверолимусом первичная опухоль не была удалена у 19 (8,7 %) больных, у 49 (22,4 %) пациентов регистрировали метастазы в регионарные забрюшинные лимфатические узлы, у 208 (94,9 %) — отдаленные метастазы в легкие ($n = 134$ (61,2 %)), кости ($n = 54$ (24,7 %)), нерегионарные лимфатические узлы ($n = 40$ (18,3 %)), печень ($n = 25$ (11,4 %)) и другие органы ($n = 78$ (35,6 %)). Более одной локализации опухолевых очагов было у 191 (87,2 %) пациента. Количество метастазов колебалось от 1 до 22 (медиана — 2).

На момент начала терапии прогноз MSKCC [4] был оценен у 73 (33,3 %) пациентов: благоприятный — в 26 (11,9 %), промежуточный — в 36 (16,4 %), неблагоприятный — в 11 (5,0 %) случаях (табл. 1).

Другие злокачественные опухоли, излеченные на момент начала терапии эверолимусом, имели место у 12 (5,5 %) больных: рак предстательной железы — у 3 (1,4 %), опухоли гортаноглотки — у 2 (0,9 %), рак яичка — у 2 (0,9 %), андробластома яичника — у 1 (0,5 %), рак кожи — у 1 (0,5 %), рак тела

Таблица 1. Характеристика больных распространенным почечно-клеточным раком, прогрессирующим после антиангиогенной таргетной терапии, на момент включения в исследование CRAD001LRU03 (n = 219)

Характеристика	Число больных	
	n	%
Пол:		
мужской	155	70,8
женский	64	29,2
Возраст, Me (min–max), лет	57,7 ± 9,9 (27–79)	
Соматический статус по шкале Карновского, Me (min–max)	78,9 ± 12,3 (30–100)	
Соматический статус по шкале Карновского:		
≥ 70	109	49,8
< 70	47	21,5
Нет данных	63	28,7
Почечно-клеточный рак	219	100,0
G:		
G1	11	5,0
G2	87	39,7
G3	48	21,9
G4	20	9,1
Gx	53	24,3
Предшествующая таргетная терапия:		
1 линия	185	84,5
> 1 линии	34	15,5
Предшествующая таргетная терапия:		
сунитиниб	70	32,0
сорафениб	87	39,7
бевацизумаб + интерферон-α	52	23,7
пазопаниб	28	12,7
акситиниб	7	3,2
тивозаниб	9	4,1
Предшествующая цитокиновая терапия	39	17,8
Причина отмены предшествующей таргетной терапии:		
полный ответ	5	2,3
прогрессирование	205	93,6
непереносимая токсичность	23	10,5
другое	20	9,1
Первичная опухоль не удалена	19	8,7
Метастазы в регионарные лимфатические узлы	49	22,4
Отдаленные метастазы	208	94,9
Количество локализаций опухолевых очагов:		
1	28	12,8
> 1	191	87,2
Локализация метастазов		
легкие	134	61,2
кости	54	24,7
нерегинарные лимфатические узлы	40	18,3
печень	25	11,4
другое*	78	35,6
Группа прогноза MSKCC:		
благоприятный	26	11,9
промежуточный	36	16,4
неблагоприятный	11	5,0
неизвестен	146	66,7

*Метастазы в головной мозг – 3 (1,4 %).

матки – у 1 (0,5 %), рак легкого – у 1 (0,5 %), меланома – у 1 (0,5 %).

Все 219 пациентов получали терапию эверолимусом в дозе 10 мг/сут. В среднем длительность лечения, с учетом перерывов в приеме, составила 287,9 (26–1312) дня. В соответствии с протоколом исследование завершили 23 (10,5 %) больных. Причинами преждевременного выхода из исследования 196 (89,5 %) пациентов явились: прогрессирование заболевания ($n = 123$ (56,2 %)), смерть ($n = 36$ (16,4 %)), непереносимые нежелательные явления ($n = 6$ (2,7 %)), другое ($n = 31$ (14,2 %)).

Первичную оценку распространенности опухолевого процесса на момент включения в исследование и ответа на лечение проводили на основании данных компьютерной томографии в 164 (74,9 %) случаях, магнитно-резонансной томографии – в 19 (8,6 %), ультразвукового исследования – в 48 (21,9 %), рентгенографии – в 35 (16,0 %), скintiграфии костей – в 15 (6,8 %). Ответ на лечение эверолимусом оценен у 211 (96,3 %) из 219 больных, в том числе по критериям RECIST у 113 (51,5 %) пациентов.

Результаты

Объективный ответ зарегистрирован у 21 (10,0 %) больного, контроль над опухолью достигнут в 146 (69,2 %) наблюдениях. Полных ответов на терапию эверолимусом не получено. Частичный ответ отмечен в 21 (10,0 %), стабилизация опухолевого процесса ≥ 6 мес – в 125 (59,2 %), прогрессирование – в 65 (30,8 %) из 211 наблюдений с оцененным ответом на лечение. Медиана длительности частичного ответа составила 14,7 (10,7–18,7) мес.

Медиана выживаемости без прогрессирования у 211 больных составила 7,8 (95 % ДИ 6,4–9,3) мес. В однофакторном анализе не выявлено зависимости беспрогрессивной выживаемости от пола, возраста, локализации метастазов и количества органов, пораженных опухолью ($p > 0,05$ для всех). Удаление первичного образования было ассоциировано с достоверным увеличением медианы беспрогрессивной выживаемости с 5,5 (95 % ДИ 2,8–8,2) до 7,2 (95 % ДИ 5,8–8,7) мес ($p = 0,253$) (рис. 1). Отмечено достоверное уменьшение данного показателя с 8,6 (95 % ДИ 5,2–12,2) до 5,0 (3,2–6,9) мес у пациентов с опухолями G3–4 по сравнению с больными почечно-клеточным раком G1–2 ($p = 0,364$) (рис. 2). Низкий (< 70 баллов) исходный соматический статус по шкале Карновского был ассоциирован с тенденцией к снижению медианы беспрогрессивной выживаемости с 10,0 (95 % ДИ 6,3–13,7) до 5,1 (95 % ДИ 4,3–5,9) мес по сравнению с соматическим статусом ≥ 70 баллов ($p = 0,063$) (рис. 3). В группах благоприятного, промежуточного и плохого прогноза MSKCC медиана беспрогрессивной выживаемости составила 10,0 (95 % ДИ 5,5–14,5), 6,0 (95 % ДИ 4,4–7,6) и 2,7 (95 % ДИ 0,1–6,6) мес соответственно, однако разница результатов между группами не достигла статистической значимости ($p = 0,451$) (рис. 4). Мы не обнаружили зависимости беспрогрессивной выживаемости от назначения или отсутствия цитокиновой терапии (медиана 8,5 (95 % ДИ 5,6–9,1) и 6,6 (95 % ДИ 4,8–7,6) мес соответственно; $p = 0,336$), а также проведения 1 или 2 и более линий таргетной терапии до начала лечения эверолимусом (медиана 6,8 (95 % ДИ 5,0–7,9) и 7,9 (95 % ДИ 6,5–8,2) мес соответственно; $p = 0,580$).

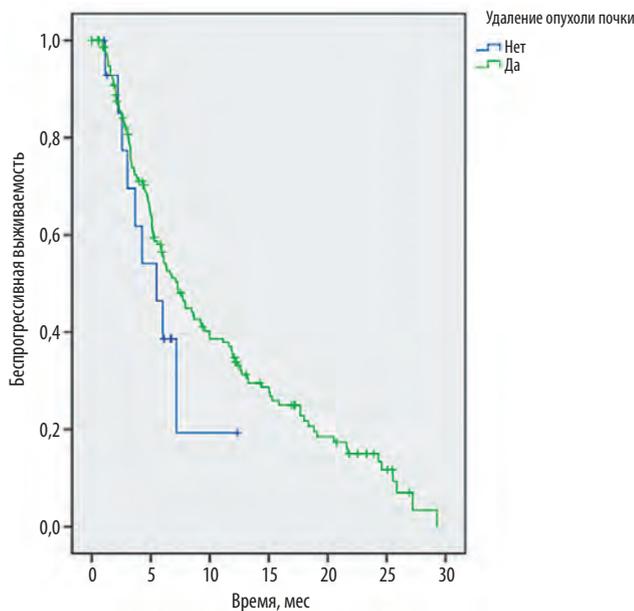


Рис. 1. Беспрогрессивная выживаемость больных распространенным раком почки, получавших эверолимус во 2-й линии терапии, в зависимости от удаления первичной опухоли

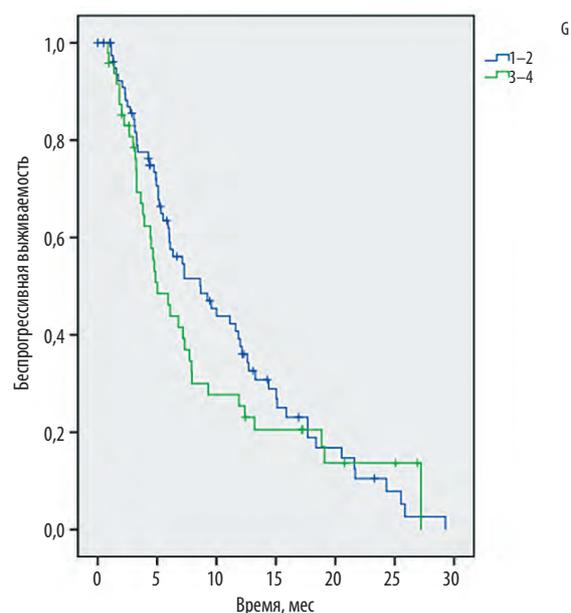


Рис. 2. Беспрогрессивная выживаемость больных распространенным раком почки, получавших эверолимус во 2-й линии терапии, в зависимости от степени анаплазии G

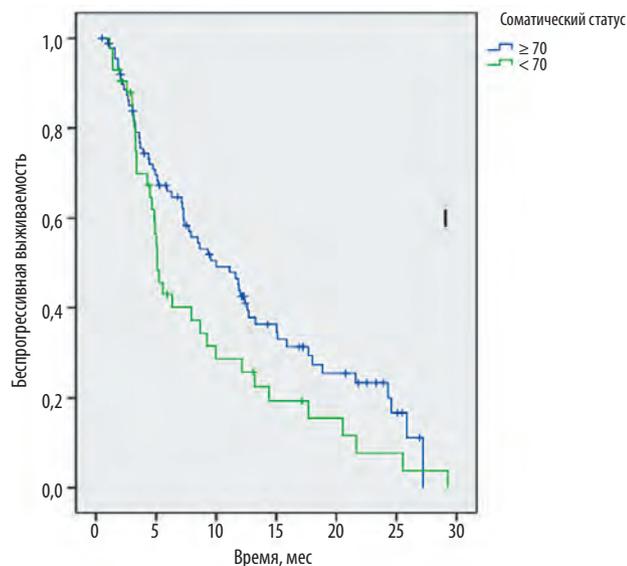


Рис. 3. Беспрогрессивная выживаемость больных распространенным раком почки, получавших эверолимус во 2-й линии терапии, в зависимости от исходного соматического статуса

Из 219 больных, включенных в анализ выживаемости, умерли 44 (20,1 %): 35 (16,0 %) — от прогрессирования почечно-клеточного рака, 4 (1,8 %) — от других заболеваний (с метастазами рака почки), 5 (2,3 %) — от неизвестной причины. Медиана общей выживаемости не достигнута.

Нежелательные явления в ходе исследования были зарегистрированы у 101 (44,7 %) из 226 пациентов, включенных в исследование. Наиболее часто регистрировали проявления гематологической ($n = 52$ (23,0 %)) и общей токсичности ($n = 28$ (12,4 %)), а также осложнения со стороны кожи и слизистых оболочек ($n = 25$ (11,1 %)), респираторные нарушения ($n = 18$ (8,0 %)) и отклонения лабораторных показателей ($n = 21$ (9,3 %)).

Самыми распространенными нежелательными явлениями были анемия ($n = 47$ (20,8 %)), боль ($n = 15$ (6,7 %)) и стоматит ($n = 14$ (6,2 %)), остальные проявления токсичности отмечались менее чем у 5 % пациентов каждое (табл. 2).

У 205 (90,7 %) больных явления токсичности имели I–II степени тяжести, были управляемыми и обратимыми. Нежелательные явления III–IV степеней тяжести были отмечены у 21 (9,3 %) пациента, при этом наиболее часто регистрировали анемию ($n = 3$ (1,3 %)). Кроме того, в ходе исследования отмечены достигшие III–IV степеней тяжести проявления общей токсичности (астения, боль, лихорадка), пневмония, ишемия миокарда, гидроперикард, респираторная токсичность (пневмонит, кашель, одышка), легочное и желудочно-кишечное кровотечение, а также отклонения лабораторных показателей (гипергликемия, повышение уровня креати-

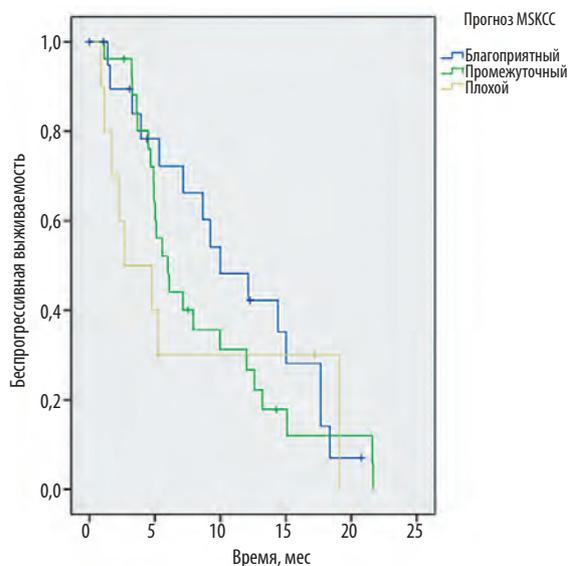


Рис. 4. Беспрогрессивная выживаемость больных распространенным раком почки, получавших эверолимус во 2-й линии терапии, в зависимости от прогностической группы MSKCC

нина), зарегистрированные менее чем в 1 % случаев каждое.

Развитие нежелательных явлений явилось показанием к редукции дозы эверолимуса у 7 (3,1 %) пациентов, к перерыву в лечении — у 15 (6,6 %) и к отмене терапии — у 5 (2,2 %).

Дискуссия

Стандартом 1-й линии терапии распространенного рака почки групп благоприятного и промежуточного прогноза MSKCC является таргетная антиангиогенная терапия антителами к сосудистому эндотелиальному фактору роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), бевацизумабом в комбинации с интерфероном- α , а также ингибиторами тирозинкиназных доменов рецепторов VEGF сунитинибом или пазопанибом [4–9]. У всех пациентов в среднем через 8,5–11,1 мес после начала 1-й линии лечения развивается резистентность к антиангиогенной терапии [13–16]. В настоящее время существуют 2 препарата с доказанной в рандомизированных исследованиях III фазы эффективностью при опухолях, рефрактерных к анти-VEGF-терапии: агент с принципиально иным механизмом действия — ингибитор mTOR эверолимус [1, 2] и мультикиназный ингибитор акситиниб [17].

Эффективность и безопасность эверолимуса во 2-й линии терапии распространенного рака почки была доказана в исследовании III фазы RECORD-1 [1, 2] и подтверждена еще в одном рандомизированном исследовании II фазы — RECORD-4 [18]. В оба исследования включали только тщательно отобранных больных светлоклеточным почечно-клеточным раком с доказанным прогрессированием после 1 (RECORD-4) или как ми-

Таблица 2. Нежелательные явления на фоне терапии эверолимусом у больных распространенным почечно-клеточным раком, включенных в исследование CRAD001LRU03 (n = 226)

Вид токсичности	Нежелательное явление	Все		I–II степени		III–IV степени	
		n	%	n	%	n	%
Общая	Астения	8	3,5	6	2,6	2	0,9
	Отеки	3	1,3	3	1,3	0	0,0
	Боль	15	6,7	13	5,8	2	0,9
	Лихорадка	2	0,9	1	0,4	1	0,4
Иммунная	Инфекция	4	1,8	3	1,3	1	0,4
Сердечно-сосудистая	Ишемия миокарда	1	0,4	0	0,0	1	0,4
	Гидроперикард	1	0,4	0	0,0	1	0,4
	Артериальная гипертензия	2	0,9	2	0,9	0	0,0
	Тромбофлебит	1	0,4	1	0,4	0	0,0
Респираторная	Пневмонит	7	3,1	5	2,2	2	0,9
	Кашель	4	1,8	3	1,3	1	0,4
	Одышка	4	1,8	3	1,3	1	0,4
	Гидроторакс	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Бронхоспазм	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Легочное кровотечение	1	0,4	0	0,0	2	0,4
Гастроинтестинальная	Изменение вкуса	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Снижение аппетита	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Запор	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Желудочно-кишечное кровотечение	2	0,9	0	0,0	2	0,9
Кожа и слизистые оболочки	Носовое кровотечение	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Стоматит	14	6,2	14	6,2	0	0,0
	Ладонно-подошвенный синдром	2	0,9	2	0,9	0	0,0
	Зуд	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Сыпь	5	2,2	5	2,2	0	0,0
	Сухость и шелушение кожи	2	0,8	2	0,8	0	0,0
Гематологическая	Анемия	47	20,8	44	19,5	3	1,3
	Лейкопения	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Тромбоцитопения	4	1,8	4	1,8	0	0,0
Лабораторная	Гиперхолестеринемия	4	1,8	4	1,8	0	0,0
	Гипертриглицеридемия	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Гипергликемия	6	2,7	5	2,3	1	0,4
	Повышение уровня креатинина	7	3,1	4	1,8	2	0,9
	Повышение уровней аминотрансфераз	2	0,9	2	0,9	0	0,0
	Гипофосфатемия	1	0,4	1	0,4	0	0,0

нимум 1 (RECORD-1) линии терапии, измеряемыми опухолевыми очагами, хорошим соматическим статусом, удовлетворительными органными и костно-мозговой функциями, а также с отсутствием метастазов в центральную нервную систему [1]. Более того, в исследовании RECORD-4 обязательным критерием включения являлось удаление первичной опухоли [18].

Не умаляя значимость полученных результатов, необходимо понимать, что эффективность и безопасность эверолимуса у неотобранных пациентов в общей популяции могут существенно отличаться от результатов лечения больных с наиболее благоприятными прогностическими признаками, получавших терапию в рамках клинических исследований, результаты которых не дают возможность судить о частоте ответов и выживаемости у особых категорий пациентов, соответствующих критериям исключения, а также об истинном профиле токсичности и переносимости препарата.

В крупное исследование широкого доступа REACT, включившее 1367 неотобранных больных раком почки, прогрессирующим на фоне 1-й линии терапии, изучали ответ на лечение и безопасность эверолимуса. Однако в данный протокол вошли только 2 % российских больных, что не позволило отдельно проанализировать результаты их лечения [19].

Все вышеперечисленное послужило основанием для инициации исследования CRAD001LRU03, направленного на оценку эффективности и безопасности эверолимуса в российской популяции неотобранных больных распространенным раком почки, прогрессирующим после как минимум 1 линии антиангиогенной таргетной терапии.

Популяция больных, включенных в протокол CRAD001LRU03, была сходной с когортами пациентов, вошедших в рандомизированные исследования RECORD-1 и RECORD-4, в отношении медианы возраста (59–60 лет), соотношения мужчин и женщин (примерно 2:1), а также принадлежности к группе плохого прогноза MSKCC (около 14–15 % (для наблюдательного исследования рассчитано у 73 больных)) [1, 2, 18]. Однако, в отличие от рандомизированных исследований, в протокол CRAD001LRU03 включали пациентов с низким соматическим статусом (21,5 %). В исследовании REACT соматический статус и прогноз не анализировали [19].

Каждый 5-й больной в наблюдательном исследовании ранее получал цитокины; в протоколе RECORD-1, инициированном в период окончания эры цитокиновой терапии, предшествующее лечение интерфероном- α и интерлейкином-2 назначали значительно чаще (72 %) [1]. В программе REACT участвовали 39,8 % пациентов, ранее получавших цитокины [19]. Более позднее исследование RECORD-4, напротив, включило только 14 (10,4 %) больных, которым проводили цитокиновую терапию [18].

Около 85 % больных в протоколе CRAD001LRU03 до лечения эверолимусом получали 1 линию анти-VEGF-терапии, в 15,5 % случаев ранее проводили 2 и более линии лечения. Это делает данную когорту пациентов более сходной с популяцией, вошедшей в исследование RECORD-4, не предусматривавшее более 1 линии предшествующего лечения [18], чем с больными из исследования RECORD-1, получавшими 2 и более линии антиангиогенной терапии в 35 % случаев [1], и пациентами из протокола REACT, которым 2 линии анти-VEGF-лечения проводили в 31,6 % наблюдений [19].

В большинстве случаев показанием к назначению 2-й линии терапии в наблюдательном исследовании явилось прогрессирование рака почки, однако у 10,5 % больных отмена анти-VEGF-терапии была обусловлена непереносимой токсичностью; сходная статистика приводится в исследовании REACT (6,6 %) [19].

На момент начала терапии эверолимусом в наблюдательном исследовании чаще всего диагностировали метастатическое поражение легких и костей. Похожие характеристики имело распространение опухолевого процесса у больных из протоколов RECORD-1 и RECORD-4 [1, 18].

Тем не менее пациенты в исследовании CRAD001LRU03 имели некоторые особенности, которые потенциально могли оказать неблагоприятное влияние на результаты терапии эверолимусом: в 48,8 % удаленных препаратов степень анаплазии рака почки была классифицирована как G3–4, в 8,7 % случаев первичная опухоль не была удалена, у 87,2 % пациентов имелось более 1 локализации опухолевых очагов, при этом у 11,4 % больных регистрировали метастазы в печень, а у 1,4 % – в головной мозг.

В исследовании CRAD001LRU03 контроль над опухолью на фоне терапии эверолимусом был зарегистрирован у 69,2 % пациентов, что сопоставимо с 69 % по данным протокола RECORD-1 [1]. По сравнению с рандомизированным исследованием в наблюдательной программе больший вклад в контроль над болезнью внесли частичные ответы (10 и 2 % соответственно) [1]. Наиболее логичным объяснением этому факту может служить отсутствие централизованного пересмотра результатов и использование объективных критериев оценки эффекта только у 51,5 % пациентов, вошедших в протокол CRAD001LRU03. В исследовании REACT ответ на лечение был несколько хуже (частичные ответы – 1,7 %, длительная стабилизация – 51,6 %), что связано со значительной долей тяжело предлеченных пациентов, включенных в программу (2 и более линий противоопухолевой терапии – 59,8 %) [19].

Медиана беспрогрессивной выживаемости в исследовании CRAD001LRU03 составила 7,8 мес, что соответствует данным протокола RECORD-4 (также 7,8 мес) [18] и даже несколько превышает результаты

исследования RECORD-1 (4,9 мес) [1]. Такая парадоксальная разница, вероятно, может быть обусловлена низкой долей пациентов, получивших более 1 линии терапии, в исследовании CRAD001LRU03 и их отсутствием в протоколе RECORD-4.

В связи с трудностями сбора медицинских данных нам не удалось выявить факторов, значимо влияющих на выживаемость пациентов, получающих эверолимус. Тем не менее обращают на себя внимание более низкие показатели беспродвижной выживаемости у больных с неудаленной первичной опухолью, степенью неоплазии G3–4, низким соматическим статусом и плохим прогнозом MSKCC. Прогностическая группа MSKCC (единственный из перечисленных признаков, включенный в факторный анализ исследования RECORD-1) в рандомизированном исследовании также был ассоциирован со снижением беспродвижной выживаемости [1].

В исследовании CRAD001LRU03 профиль безопасности эверолимуса был благоприятным. Структура проявлений токсичности соответствовала данным регистрационного исследования, новых нежелательных явлений выявлено не было. Обращает на себя внимание чрезвычайно низкая частота класс-специфических нежелательных явлений (стоматит – 6,2 %, пневмонит – 3,1 %, инфекция – 1,8 %) и отклонений в биохимическом анализе крови (гиперхолестеринемия – 1,8 %, гипергликемия – 2,7 %) по сравнению с результатами исследования RECORD-1 (42, 14, 10, 18 и 16 % соответственно) [2]. Следует отметить, что в наблюдательном исследовании REACT частота нежела-

тельных явлений также была низкой (стоматит – 10 %, пневмонит – 6 %, пневмония – 5 %, гипергликемия – 6 %) [19]. В программе CRAD001LRU03 развитие нежелательных явлений явилось показанием к отмене терапии у 2,2 % пациентов, что намного меньше, чем 13 % в исследовании RECORD-1 [2]. С одной стороны, подобные результаты, скорее всего, свидетельствуют о недостатках активного выявления проявлений токсичности и невыполнении биохимического анализа крови в алгоритме наблюдения за больными, получающими эверолимус, в широкой клинической практике. С другой – отсутствие активного предъявления жалоб на развитие нежелательных явлений подтверждает хорошую переносимость эверолимуса.

Заключение

Наблюдательное исследование CRAD001LRU03 подтвердило эффективность и благоприятный профиль безопасности ингибитора mTOR эверолимуса у неотобранных российских больных распространенным раком почки с прогрессированием или непереносимой токсичностью на фоне антиангиогенной таргетной терапии. Частота объективных ответов составила 10 %, контроль над опухолью достигнут у 69,2 % больных. Медиана выживаемости без прогрессирования – 7,8 мес. Нежелательные явления развились у 44,7 % пациентов, достигли III–IV степеней тяжести в 9,3 % случаев и послужили причиной для отмены терапии эверолимусом в 2,2 % случаев. Наиболее частыми осложнениями лечения были пневмонит ($n = 5$ (2,2 %)) и анемия ($n = 3$ (1,3 %)).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449–56.
- 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.
- Therasse P., Arbuuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205–16.
- 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(3):454–63.
- Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010;58(3):398–406.
- Escudier B., Kataja V., ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5:v137–9.
- de Reijke T.M., Bellmunt J., van Poppel H. et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:765–73.
- Calvo E., Maroto P., del Muro X.G. et al. Updated recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group on the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29 Suppl 1:1–10.
- Patard J.J., Baumert H., Corréas J.M. et al. Recommendations onco-urology 2010: kidney cancer. *Prog Urol* 2010;20(Suppl 4):S319–39.
- Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Калпинский А.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. М., 2014. С. 35. [Alekseev B.Ya., Volkova M.I., Kalpinskiy A.S. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of kidney cancer. Moscow, 2014. P. 35. (In Russ.).]
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228–47.
- http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- Escudier B., Bellmunt J., Negrie S. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2144–50.
- Rini B., Halabi S., Rosenberg J. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137–43.

15. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115–124.
16. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8.
17. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9.
18. Motzer R.J., Alyasova A., Ye D. Phase II trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (RECORD-4). *Ann Oncol* 2016;27(3):441–8.
19. Grünwald V., Bavbek S.E. An international expanded-access programme of everolimus: Addressing safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma who progress after initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy. *EJC* 2012;48(3): 324–32.

Опыт хирургического лечения первичных злокачественных опухолей надпочечника

В.Р. Латыпов, О.С. Попов, В.Н. Латыпова, Р.Я. Гейдаров

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

Контакты: Виктор Равильевич Латыпов alina@mail.tomsknet.ru

Введение. Опухоли надпочечника встречаются у 3–10 % населения, и в большинстве это доброкачественные опухоли коры надпочечника. Адrenокортикальный рак – очень редкая опухоль и регистрируется с частотой 1–2 случая на миллион в год. В Национальной базе данных рака США зарегистрированы 4275 пациентов с адrenокортикальным раком с 1985 по 2007 г. Эпидемиологические данные в России оценить крайне затруднительно, так как онкологическая отчетность отдельно по адrenокортикальному раку не формируется.

Материалы и методы. За период с декабря 1998 по март 2015 г. в условиях клиник СибГМУ оперированы 133 пациента с опухолями надпочечника, из них 49 мужчин и 84 женщины (1:1,7). Средний возраст пациентов составил 51,3 (16–80) года, медиана 51,0 года. Правый надпочечник был поражен у 49 (36,9 %) больных, левый – у 77 (57,9 %), оба надпочечника – у 7 (5,3 %). Среди всех пациентов выделена группа из 21 (15,8 %) человека с первичными злокачественными опухолями надпочечника. Клинические проявления заболевания оценивали по наличию гормональной активности, симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, болевого синдрома, артериальной гипертензии. Все больные были оперированы под эндотрахеальным наркозом. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного пакета Statistica 6.0. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана–Майера, для сопоставления групп применяли критерий Гехана–Вилкоксона.

Результаты. В исследовании проведен анализ результатов лечения 21 (15,8 %) пациента с первичными злокачественными поражениями надпочечника (1-я группа). Наиболее частой морфологической формой был адrenокортикальный рак – у 15 (11,3 %) пациентов, средний возраст 48,1 года (5 мужчин, 10 женщин (1:2)). В 4 случаях отмечено поражение правого, в 9 – левого и в 2 – обоих надпочечников. Во 2-й группе – «другие злокачественные поражения надпочечника» – определены по 1 случаю редких злокачественных поражений надпочечника: злокачественная феохромоцитома, саркома, меланома, плоскоклеточный рак, болезнь Кастлемана и онкоцитарная карцинома. По стадии опухолевого процесса пациенты с адrenокортикальным раком распределились следующим образом: стадия T1–2 – по 3 случая, T3 – 4 и T4 – 5. У пациентов с адrenокортикальным раком размер опухоли надпочечника составил $8,7 \pm 4,9$ см, артериальная гипертензия как основное клиническое проявление имела место у 5 пациентов, болевой синдром – у 10, гормональная активность отмечена у 8, отклонение электролитов крови от нормальных показателей – у 3, проявления со стороны желудочно-кишечного тракта – у 9 больных. В 1-й группе за время исследования живы 8 (38,1 %), умерли 13 (61,9 %) пациентов. При этом общая 5-летняя выживаемость составила 37,9 %. Пятилетняя выживаемость пациентов с адrenокортикальным раком составила 42,4 % (живы – 6 (53,3 %), умерли – 9 (46,7 %)), а пациентов с другими злокачественными поражениями надпочечника – 33,3 % (живы – 2 (33,3 %), умерли – 4 (66,7 %)).

Заключение. Хирургическое удаление адrenокортикальной опухоли – единственный вариант лечения, который позволяет вылечить пациента или значительно продлить жизнь, особенно если болезнь обнаружена на I или II стадии.

Ключевые слова: адrenокортикальный рак, адrenalэктомия, гормональная гиперпродукция адrenокортикального рака, прогноз

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-28-35

Experience with surgical treatment for primary malignant adrenal tumors

V.R. Latypov, O.S. Popov, V.N. Latypova, R.Ya. Geydarov

Siberian State Medical University at the Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russia

Background. Adrenal tumors occur in 3–10 % of the population and are mostly benign adrenal cortical tumors. Adrenocortical carcinoma is a very rare tumor and has an annual incidence of 1–2 cases per million people. The U.S. National Cancer Data Base registered 4275 patients with adrenocortical carcinoma in 1985 to 2007. It is extremely difficult to assess Russia's epidemiological data, as reports on adrenocortical carcinoma are not presented separately.

Materials and methods. A total of 133 patients (49 men and 84 women (1:1.7)) with adrenal tumors were operated on at the clinics of the Siberian State Medical University in the period December 1998 to March 2015. The patients' mean age was 51.3 (16–80) years (median age 51.0 years). The right and left adrenal glands were affected in 49 (36.9 %) and 77 (57.9 %) patients, respectively; both adrenal glands were involved in 7 (5.3 %). A group of 21 (15.8 %) people with primary malignant adrenal tumors was identified among all the patients. The clinical manifestations of the disease were evaluated from the presence of hormonal activity, gastrointestinal symptoms, pain syndrome, and hypertension. All the patients were operated on under endotracheal anesthesia. The data were statistically processed using the program package Statistica 6.0. Survival rates were analyzed by the Kaplan–Meier method. The Gehan–Wilcoxon test was used to compare the groups.

Results. The investigation analyzed treatment results in 21 (15.8 %) patients with primary malignant adrenal lesions (Group 1). The most common morphological form was adrenocortical carcinoma in 15 (11.3 %) patients (5 men and 10 women (1:2)); their mean age was 48.1 years. The right, left, and both adrenal glands were affected in 4, 9, and 2 cases, respectively. In Group 2, other malignant adrenal involvements were identified from 1 case of rare malignant adrenal tumors: malignant pheochromocytoma, sarcoma, melanoma, squamous cell carcinoma, Castleman's disease, and oncocytic carcinoma. According to the tumor stage, the patients with adrenocortical carcinoma were divided as follows: Stage T1 (n = 3), Stage T2 (n = 3), Stage T3 (n = 4), and Stage T4 (n = 5). In the patients with adrenocortical carcinoma, the size of an adrenal tumor was 8.7 ± 4.9 cm; hypertension as a main clinical manifestation occurred in 5 patients; pain syndrome was observed in 10; hormonal activity was noted in 8, blood electrolyte disorders were seen in 3, and gastrointestinal manifestations were in 9 patients. In Group 1, 8 (38.1 %) patients were survivors and 13 (61.9 %) patients died. Moreover, the overall 5-year survival was 37.9 %. Five-year survival in patients with adrenocortical carcinoma was 42.4 % (6 (53.3 %) survivors and 9 (46.7 %) dead persons); that in patients with other malignant adrenal tumors was 33.3 % (2 (33.3 %) survivors and 4 (66.7 %) dead persons).

Conclusion. Surgical removal of an adrenocortical tumor is the only treatment option that can cure a patient or considerably prolong life particularly if the disease is detected at stage I or II.

Key words: adrenocortical carcinoma, adrenalectomy, hormone hyperproduction of adrenocortical carcinoma, prognosis

Введение

Опухоли надпочечников встречаются у 3–10 % населения и в большинстве случаев это доброкачественные опухоли коры надпочечника – аденомы. Адrenокортикальный рак (АКР) – очень редкая опухоль, регистрируется с частотой 1–2 случая на миллион населения в год. В Национальной базе данных рака США зарегистрированы 4275 пациентов с АКР с 1985 по 2007 г., Национальный регистр рака Нидерландов включает 359 больных в 1993–2010 гг., Немецкий раковый регистр – 492 пациента в 1986–2007 гг. Левосторонние поражения надпочечника встречаются чаще. АКР является причиной 0,2 % смертей от всей онкологической летальности [1–4]. Эпидемиологические данные в России оценить затруднительно, так как онкологическая отчетность отдельно по АКР не формируется [5].

Средний возраст пациентов с АКР варьирует от 40 до 50 лет, в Германии АКР обычно регистрируют в 46 лет. Заболевание встречается чаще у детей (1,3 %), чем у взрослых (0,2 %). Во всех возрастных группах АКР в большей степени распространен у женщин (1,5–2,5:1). Двустороннее поражение надпочечников встречается в 2–10 % случаев. Крайне редко в надпочечниках могут регистрироваться гемангиомы, ангиосаркомы, лимфангиомы, лейомиомы, лейомиосаркомы, лимфомы, первичные меланомы [6]. Для АКР, кроме генетической предрасположенности, не установлено других факторов риска.

Метастатические поражения надпочечников занимают 4-е место после легких, печени, костей. Частота встречаемости – до 9–27 %, двустороннего метастатического поражения – до 41 %. Вероятность метастатического поражения надпочечников при почечно-клеточном раке зависит от стадии заболевания и локализации опухоли в верхнем сегменте почки [2, 6].

Клинические проявления злокачественных опухолей надпочечников определяются 3 основными фак-

торами. Наиболее часто они обусловлены гормональной активностью опухоли, реже – признаками местного роста опухоли (болевого синдром, быстрое насыщение, тошнота, рвота и др.), а также классическими проявлениями злокачественной опухоли (похудение, потливость, паранеопластические синдромы).

Материалы и методы

За период с декабря 1998 по март 2015 г. на базе клиники СибГМУ были оперированы 133 пациента с опухолями надпочечников: 49 мужчин и 84 женщины (1:1,7). Средний возраст пациентов составил 51,3 (16–80) года, медиана – 51,0 года, мужчин – 51,7 года, женщин – 51,1 года. Число пациентов в возрасте до 50 лет – 59 (44,4 %), старше 50 лет – 74 (55,6 %). Доброкачественные заболевания надпочечников имели место у 101 (75,9 %), а злокачественные у 32 (24,1 %) пациентов. Правый надпочечник был поражен у 49 (36,9 %) больных, левый – у 77 (57,9 %), оба – у 7 (5,3 %). Выполнено исследование результатов лечения 21 (15,8 %) пациента с первичными злокачественными опухолями надпочечников. Госпитализацию пациентов обычно проводили после лучевой диагностики, включавшей ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), спиральную компьютерную томографию (СКТ), а также консультацию и обследование врачом-эндокринологом. При наличии показаний хирургическое лечение проводили в условиях урологического отделения клиники СибГМУ. При подтверждении злокачественного характера опухоли надпочечника рекомендовали наблюдение врачом-онкологом областного онкологического диспансера. В случаях первичной надпочечниковой недостаточности после удаления обоих надпочечников лечение осуществляли совместно оперирующий уролог, врач-онколог и врач-эндокринолог.

В диагностическом плане определяли наличие гормональной активности опухоли, поэтому всем па-

циентам кроме общих клинических анализов выполняли исследования гормонального фона: кортизол, адренокортикотропный гормон, тестостерон, альдостерон, калий, натрий, метанефрины крови или мочи. К проявлениям опухолевого роста отнесены симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – тошнота, чувство переполненного желудка, вздутие живота, запоры и др., оценивали наличие болевого синдрома (БС). Как одно из возможных проявлений гормональной активности учитывали наличие артериальной гипертензии (АГ). Для оценки распространенности патологического процесса проводили УЗИ, МРТ, СКТ. Стадирование опухолевого процесса выполняли по классификации TNM. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0. Анализ выживаемости осуществляли по методу Каплана–Майера.

Результаты

В настоящее исследование включен 21 (15,8 %) пациент с первичными злокачественными опухолями надпочечников. Наиболее часто встречающейся морфологической формой был АКР (1-я группа) – у 15 (11,3 %) больных (5 мужчин, 10 женщин (1:2)). Средний возраст пациентов – 48,1 года. В 4 случаях был поражен правый надпочечник, в 9 – левый и в 2 – оба (табл. 1).

Вторую группу составили 6 больных (4 мужчины, 2 женщины) с прочими злокачественными опухолями надпочечников: по 1 пациенту со злокачественной феохромоцитомой, саркомой, меланомой, плоскоклеточным раком, болезнью Кастрлемана и онкоцитарной карциномой. Средний возраст пациентов – 60,8 года. В 3 случаях был поражен правый надпочечник, в 2 – левый, в 1 – оба (см. табл. 1). У больных с саркомой и меланомой надпочечников метастатический характер образований не доказан. Пациент с саркомой над-

почечника погиб от саркомы головного мозга, что было расценено как метастатическое поражение. Больной с меланомой надпочечника погиб от прогрессирования заболевания.

По стадии опухолевого процесса пациенты 1-й группы распределились следующим образом: стадия T1–2 – по 3 случая, T3 – 4 и T4 – 5. Поражение регионарных лимфатических узлов N1 зарегистрировано у 1 больного, отдаленные метастазы M1 – у 3 пациентов этой группы. Средний размер опухоли надпочечника у пациентов с АКР составил $8,7 \pm 4,9$ см. Во 2-й группе стадия T1 зарегистрирована у 1 больного, T3 – у 4 и T4 – у 1. Поражения регионарных лимфатических узлов не выявлено ни в одном случае. Отдаленные метастазы были у 2 пациентов. Средний размер опухоли – $6,7 \pm 3,1$ см (табл. 2).

В 1-й группе АГ как основное клиническое проявление опухолевого роста имела место у 5 пациентов, БС – у 10, гормональная активность – у 8, отклонение электролитов крови от нормальных показателей – у 3, проявления со стороны ЖКТ – у 9. Летальный исход зарегистрирован у 2 больных с АГ у 7 с БС, у 3 с наличием гормональной активности. Во 2-й группе АГ отмечена у 2, БС – у 2, БС и АГ – у 1, изменения гормонального фона – у 1, электролитов крови – у 1, проявления со стороны ЖКТ – у 1 пациента (табл. 3).

В 11 случаях адреналэктомия (АЭ) выполнена из люмботомического доступа, в 10 – лапаротомным доступом, во всех случаях проводили лимфаденэктомию. Радикальная АЭ сопровождалась одновременно нефрэктомией в 7 случаях, резекцией двенадцатиперстной кишки – в 1, резекцией хвоста поджелудочной железы – в 2, резекцией печени – в 2, спленэктомией – в 1, удалением тромба с резекцией нижней полой вены – в 2. Интраоперационной летальности не отмечено, 1 пациент умер через 1 мес после радикальной АЭ с нефрэктомией, резекцией хвоста подже-

Таблица 1. Структура первичных злокачественных поражений надпочечника

Морфологическая форма	Число пациентов	Пол		Сторона поражения		
		мужской	женский	правая	левая	обе
Адренокортикальный рак	15	5	10	4	9	2
Злокачественная феохромоцитома	1	1	–	–	1	–
Саркома	1	1	–	1	–	–
Меланома	1	–	1	1	–	–
Плоскоклеточный рак	1	1	–	1	–	–
Болезнь Кастрлемана	1	–	1	–	1	–
Онкоцитарная карцинома	1	1	–	–	–	1
<i>Всего</i>	<i>21</i>	<i>9</i>	<i>12</i>	<i>7</i>	<i>11</i>	<i>3</i>

Таблица 2. TNM-характеристика пациентов

Морфологическая форма	Размер опухоли, см	T				N		M	
		1	2	3	4	0	1	0	1
Адренокортикальный рак (n = 15)	8,7 ± 4,9	3	3	4	5	14	1	12	3
Злокачественная феохромоцитома (n = 1)	5,0	–	1	–	–	1	–	1	–
Саркома (n = 1)	2,5	1	–	–	–	1	–	–	1
Меланома (n = 1)	5,5	–	–	1	–	1	–	1	–
Плоскоклеточный рак (n = 1)	11,1	–	–	–	1	1	–	1	–
Болезнь Кастлемана (n = 1)	6,7	–	–	1	–	1	–	1	–
Онкоцитарная карцинома (n = 1)	9,3	–	–	1	–	1	–	–	1
Всего		4	4	7	6	20	1	16	5

лудочной железы (причина смерти – острый панкреатит, панкреонекроз в послеоперационном периоде). За время наблюдения живы 8 (38,1 %), умерли 13 (61,9 %) больных, при этом 5-летняя общая выживаемость составила 37,9 %. В 1-й группе 5-летняя общая выживаемость достигла 42,4 % (живы 6 (53,3 %), умерли 9 (46,7 %)), во 2-й группе не определялась (живы 2, умерли 4) (рис. 1). Смерть всех пациентов обусловлена прогрессированием злокачественной опухоли (за исключением пациента, умершего в результате панкреонекроза). В категории выживших больных данных за прогрессирование заболевания не выявлено, эти пациенты вспомогательных вариантов лечения не получали.

Обсуждение

Большинство злокачественных образований надпочечников представляют собой крупные гормонально активные опухоли, которые вырабатывают большое количество кортизола или андрогенов, в том числе дегидроэпиандростерона и его сульфата. Ткань злокачественных опухолей коры надпочечника содержит ферменты, которые запускают биосинтез неполноценных стероидов, поэтому при АКР в плазме крови повышена концентрация предшественников стероидных гормонов [7]. У пациентов с АКР в 40–70 % случаев главные жалобы обусловлены признаками гиперпродукции гормонов надпочечника [2, 8]. Наиболее часто состояние вызвано повышенным образованием кортизола (50–80 %) и проявляется классическими признаками: ожирением, сахарным диабетом, слабостью, атрофией мышц, остеопорозом. Но в исследовании Z. Lonca и соавт. большинство (73,6 %) опухолей не были гормонально активными [9]. Клинические и биологические особенности АКР с гиперпродукцией кортизола обсуждены в статье

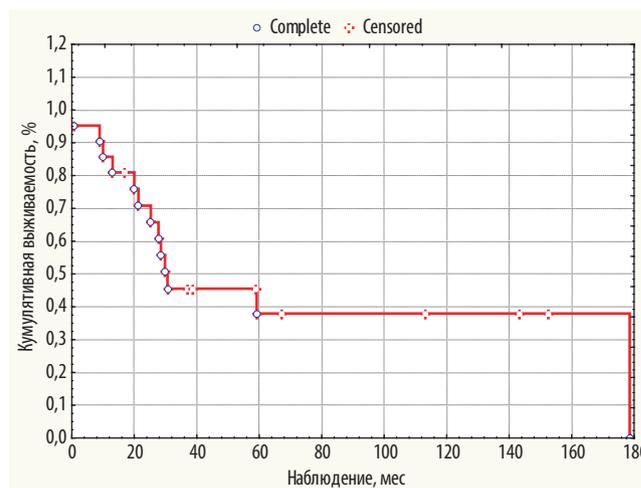


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов со злокачественным поражением надпочечников (по Каплану–Майеру)

G. Abiven и соавт. и в обзорной статье A. Berruti и соавт. [10, 11]. Отмечено, что повышенная выработка кортизола при АКР характерна для пациентов более молодого возраста. Стадия процесса, пол пациента, степень дифференцировки опухоли значения не имели. В исследовании [11] проведен анализ данных 524 больных, ни у одного из которых не было метастазов. Рецидив после хирургического лечения был зарегистрирован у 339 (64,7 %) пациентов, умерли 204 (38,9 %). Клинические признаки гиперпродукции кортизола, гиперпродукции другого гормона отмечены у 197 (37,6 %) больных, клинический гиперандрогенизм обнаружен у 58 (11,1 %) пациентов, у 7 (1,3 %) выявлены признаки явной гиперпродукции минералкортикоидов, у 9 (1,8 %) – клинические проявления избытка эстрогена. По результатам проведенного исследования авторы заключают, что наиболее частой

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов с первичными злокачественными поражениями надпочечников

Пол	Возраст, лет	Сторона поражения	Морфологическая форма	Размер опухоли, см	Проявления опухоли			
					артериальная гипертензия/болевой синдром	прогноз	гормоны*	электролиты*
М	50	Правая	Адренокортикальный рак	7	+/-	Умер	Норма	Норма
Ж	45	Левая	Адренокортикальный рак	4,2	+/-	Жив	Норма	Норма
М	35	Левая	Адренокортикальный рак	8	-/+	Умер	Норма	Норма
Ж	47	Правая	Адренокортикальный рак	4,6	-/+	Жив	Кортизол	Норма
Ж	50	Левая	Адренокортикальный рак	6	+/-	Умер	Норма	Норма
Ж	45	Обе	Адренокортикальный рак	5	-/+	Умер	Адренокортикотропный	Норма
Ж	48	Левая	Адренокортикальный рак	2	+/-	Жив	Метанефрин	Калий
Ж	17	Правая	Адренокортикальный рак	17	-/+	Умер	Тестостерон	Норма
М	70	Левая	Адренокортикальный рак	8	-/+	Умер	Норма	Норма
Ж	57	Левая	Адренокортикальный рак	7	-/+	Умер	Адренокортикотропный	Калий
Ж	74	Правая	Адренокортикальный рак	15	+/-	Жив	Альдостерон	Калий
Ж	36	Обе	Адренокортикальный рак	19,4	-/+	Умер	Норма	Норма
М	80	Левая	Злокачественная феохромоцитома	5	+/-	Умер	Метанефрин	Норма
М	61	Правая	Саркома	2,5	+/-	Жив	Норма	Норма
Ж	53	Правая	Меланома	5,5	-/-	Умер	Норма	Норма
М	58	Правая	Плоскоклеточный рак	11,1	-/+	Умер	Норма	Норма
Ж	48	Левая	Адренокортикальный рак	8,8	-/+	Жив	Кортизол, тестостерон	Норма
Ж	55	Левая	Болезнь Кастрелмана	6,7	-/+	Жив	Норма	Калий
М	58	Обе	Онкоцитарная карцинома	9,3	+/+	Умер	Норма	Норма
М	35	Левая	Адренокортикальный рак	10,6	-/+	Умер	Норма	Норма
М	64	Левая	Адренокортикальный рак	8,2	-/+	Жив	Фолликулоstimулирующий, лютеинизирующий	Норма

*По результатам обследования отклонения уровня хотя бы однократно в сторону выше нормального значения.

гиперпродукцией гормона АКР является кортизол. Также установлено, что гиперпродукция кортизола у пациентов после хирургического лечения злокачественных опухолей надпочечников прогностически достоверно влияла на выживаемость. Механизм, лежащий в основе этих отношений, не ясен, хотя у больных с метастазами гиперпродукция кортизола приводит к увеличению показателей смертности [11]. М. Рерра и соавт. в 2012 г. приводят наблюдение 59-летней женщины с АКР правого надпочечника размером 6,1 × 6,5

× 5,5 см с гиперпродукцией кортизола, тестостерона и альдостерона [12].

Андрогенпродуцирующий АКР – второй по частоте встречаемости (40–60 %) – вызывает у женщин облысение по мужскому типу, гирсутизм, вирилизацию, нарушение менструации. Параллельная гиперпродукция кортизола и тестостерона встречается примерно в половине случаев. Однако изолированная гиперпродукция андрогенов у мужчин часто не распознается, но совместная выработка эстрогенов при АКР имеет

достаточно четкую клиническую картину. Выработка эстрогенов при АКР происходит у 1–3 % мужчин, вызывая гинекомастию и атрофию яичек. В оценке опухолей надпочечников независимо от размера андрогенная или эстрогенная гиперпродукция всегда должна рассматриваться в рамках воздействия злокачественной опухоли [2].

В 2013 г. К.Р. Galketiya и соавт. описали наблюдение женщины 47 лет с андрогенной гиперпродукцией и АКР правого надпочечника (размер опухоли 10 см). У больной регистрировали клинические признаки андрогенизации и лабораторные показатели гиперпродукции тестостерона [13]. Подобный случай описан также в работе Т. Varma и соавт. [14].

Гиперпродукция альдостерона, чистый синдром гиперальдостеронизма, встречается в 2,5 % случаев у пациентов с АКР. Возраст пациента старше 40 лет, женский пол, локализация опухоли слева – факторы, наиболее характерные для гиперпродукции альдостерона. Клинические проявления гиперальдостеронизма: АГ, низкий уровень калия (характерные для этого слабость, мышечная боль, судороги), гипертермия, похудение. Как правило, это опухоли большого размера, но встречаются и менее 3 см [15, 16].

Клинический случай

Больная Ш., 74 лет, госпитализирована в отделение с опухолью правого надпочечника. Клинические проявления АГ. Гормональный фон: альдостерон – 460 пг/мл (норма 35–350 пг/мл), метанефрин – 11,9 пг/мл (норма < 90,0 пг/мл), норметанефрин – 34,8 пг/мл (норма < 200,0 пг/мл), калий – 2,7 мМоль/л, натрий – 142 мМоль/л, кальций ионизированный – 1,19 мМоль/л. По результатам СКТ правая доля печени поддавлена массивным объемным опухолевидным неоднородным образованием с четкими неровными контурами размером 11,8 × 9,2 × 9,4 см, содержит мягкотканый, жировой компонент, кальцинаты, плотность в центральных отделах 33–39 НУ, на периферии 44–46 НУ. Выполнена АЭ с сохранением почки (рис. 2) и резекцией правой доли печени. Морфологическое заключение: опухоль построена светлыми клетками с умеренно полиморфными ядрами, которые формируют мелкие и крупные ячейки, а также неправильные колонки. Имеются обширные кровоизлияния и некрозы. Заключение: АКР надпочечника. В послеоперационном периоде зарегистрирована острая печеночно-почечная недостаточность. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии, к моменту завершения исследования жива, данных за рецидив заболевания нет.

Чрезвычайно редко АКР представлен как опухоль мозгового вещества надпочечника – катехоламин-продуцирующая опухоль. Клинические проявления характерны для феохромоцитомы. Артериальное давление повышается до очень высоких значений, отме-

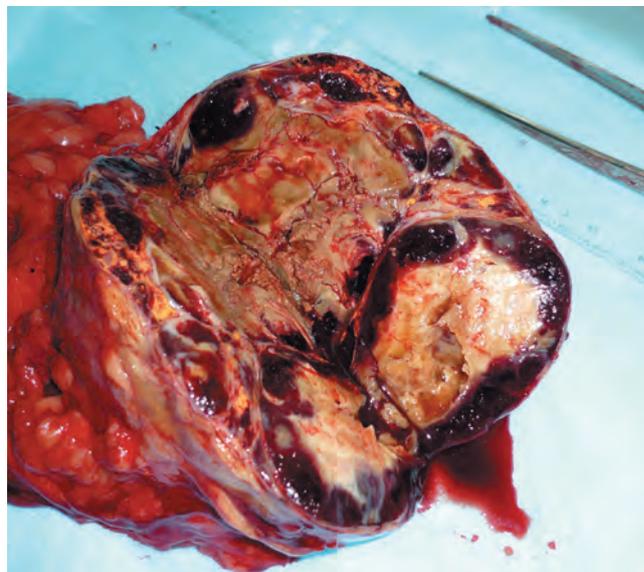


Рис. 2. Пациентка Ш.: макропрепарат опухоли правого надпочечника

чается тахикардия. В литературе описаны наиболее характерные случаи этого редкого состояния [17, 18].

В проведенном нами исследовании среди больных со злокачественными опухолями надпочечника гормональная активность выявлена у 9 (42,9 %) пациентов. Гиперпродукция гормонов распределилась следующим образом: адреналин – в 1, кортизол – в 2 (у 1 больного кортизол + тестостерон), тестостерон – в 1, метанефрин – в 2, адренкортикотропный гормон – в 1, альдостерон – в 1 случае.

Примерно треть клинических проявлений обусловлена признаками местного роста опухоли – боли в животе, поясничной области, опоясывающие боли, быстрое насыщение, тошнота, рвота. У 20–30 % пациентов с АКР выявляют случайно при обследовании по поводу других заболеваний. В исследовании Z. Lonsag и соавт. боль была преобладающим признаком у 25 из 44 больных с симптоматикой. Общая 6-месячная выживаемость у пациентов с АКР составила 69,8 %, 1-летняя – 52,5 %, 3-летняя – 48,2 %, 5-летняя – 41,1 % и 10-летняя – 16,4 % [9].

В нашем исследовании в 6 случаях из 21 опухоли надпочечников были обнаружены случайно (4 пациента в 1-й группе и 2 – во 2-й). Размеры опухолей надпочечников у пациентов с АКР: 4,6; 6,0; 19,4 и 8,8 см. Наиболее частые клинические проявления – БС и АГ – в нашем исследовании имели место у 13 (61,9 %) и 7 (33,3 %) больных соответственно. Пациенты с АКР редко имеют классические проявления злокачественной опухоли, такие как похудение или вечерняя потливость.

Обсуждение

Размер опухоли. Т. Else и соавт. в 2014 г., анализируя результаты лечения пациентов с АКР, отметили,

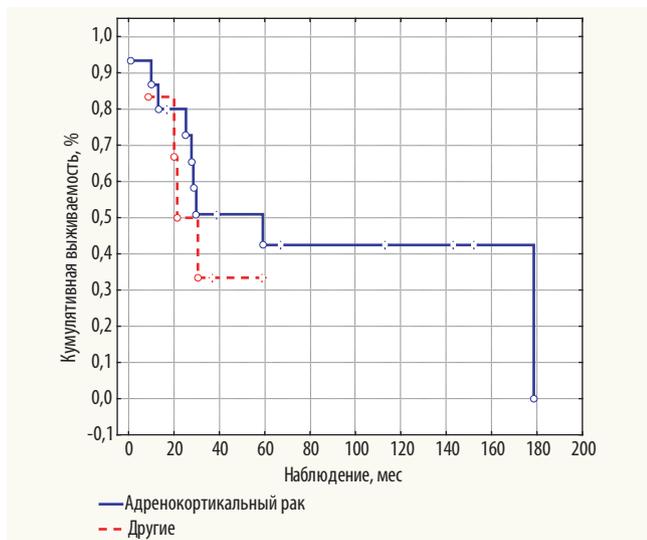


Рис. 3. Выживаемость пациентов по группам

что в основном встречаются опухоли размером 10–13 см, реже (9–14 %) – < 6 см и только 3 % опухолей < 4 см [2]. R. Mihai определил, что размер опухоли надпочечника – важный прогностический признак злокачественности. Заключение основано на анализе данных 457 пациентов с АКР. Для опухолей размером < 4 см, > 4 см, > 8 см и > 10 см риск злокачественности увеличивался на 52, 80, 95 и 98 % соответственно. Это исследование служит основанием для рекомендации удаления надпочечника с нефункциональной опухолью размером > 4 см [3]. Z. Loncar и соавт. отметили, что примерно у 70 % пациентов (из 72) была опухоль размером ≤ 10 см, массой ≤ 300 г. Во время установления диагноза отдаленные метастазы определяли у 6 (12 %) больных: в легкое – у 3, в печень – у 2, в контралатеральный надпочечник – у 1. Местное распространение опухоли имело место более чем у 40 % пациентов, что определяет агрессивную природу АКР. Один пациент имел тромб в нижней полой вене. Две

трети пациентов оперированы методом подреберной лапаротомии и 22 % – трансдорсальным доступом [9].

В нашем исследовании в группе пациентов с АКР (n = 15) средний размер опухоли составил 8,7 ± 4,9 см. Опухоли размером ≤ 5 см зарегистрированы в 3 случаях, 5–8 см – в 4 и ≥ 8 см – в 8. У больных 2-й группы (n = 6) средний размер опухоли составил 6,7 ± 3,1 см, опухоль ≥ 8 см выявлена у 2 пациентов.

Выживаемость. В. Allolio и М. Fassnaht отметили, что прогноз АКР зависит в значительной степени от стадии опухоли надпочечника. В анализе данных 253 пациентов с АКР (французская база данных) 5-летняя общая выживаемость составила 60 % для I стадии, 58 % – для II стадии, 24 % – для III стадии и 0 % – для IV стадии. Общая 5-летняя выживаемость в исследовании по материалам различных авторов колебалась в пределах 16–38 %. Функциональные возможности, возраст или пол пациента не играют важной роли. Размер опухоли 12 см связан с более низкой выживаемостью после хирургического лечения [8]. Общая 5-летняя выживаемость для всех пациентов с АКР составляет только 30 %. Наиболее часто АКР поражает пациентов 6-го десятилетия жизни (самый старший пациент был в возрасте 72 года, самый молодой – 17 лет), средний возраст пациентов в исследовании [3] составил 50,4 года.

В нашем исследовании самый младший больной был в возрасте 17 лет, самый старший – 80 лет. Общая 5-летняя выживаемость пациентов со злокачественными опухолями надпочечников составила 37,9 %. Трех- и 5-летняя выживаемость в 1-й группе составила 50,4 и 42,4 % соответственно, во 2-й группе 3-летняя выживаемость – 33,3 %, медиана 5-летней выживаемости не достигнута (рис. 3).

В зависимости от размера опухоли 5-летняя выживаемость пациентов со злокачественными поражениями надпочечников была следующей: для опухолей размером ≥ 8 см 5-летняя выживаемость составила 20 %, 5–8 см – 30 %, ≤ 5 см – 51,3 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Онкология. Национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Oncology. National guideline. Eds. by: V.I. Chissov, M.I. Davydov. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. (In Russ.)].
2. Else T., Kim A.C., Sabolch A. et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev* 2014;35(2):282–326.
3. Mihai R. Diagnosis, treatment and outcome of adrenocortical cancer. *Br J Surg* 2015;102(4):291–306.
4. Mansmann G., Lau J., Balk E. et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004;25(2):309–40.
5. Бельцевич Д.Г., Бохан В.Ю., Горбунова В.А. и др. Клинические рекомендации по лечению рака коры надпочечников (адренокортикального рака). М., 2014. [Bel'tsevich D.G., Bohyan V.Yu., Gorbunova V.A. et al. Clinical recommendations for the treatment of the suprarenal cortex cancer. Moscow, 2014. (In Russ.)].
6. Баронин А.А., Сельчук В.Ю., Филимонок А.В. Первичные и метастатические опухоли надпочечников. *Русский медицинский журнал* 2005;13:862–8. [Baronin A.A., Sel'chuk V.Yu., Filimonyuk A.V. Initial and metastatic of adrenal tumors. *Russkii meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2005;13:862–8. (In Russ.)].
7. Bornstein S.R., Stratakis C.A., Chrousos G.P. Adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. *Ann Intern Med* 1999;130(9):759–71.
8. Allolio B., Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical Carcinoma: clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2027–37.
9. Loncar Z., Djukic V., Zivaljevic V. et al. Survival and prognostic factors

- for adrenocortical carcinoma: a single institution experience. *BMC Urol* 2015;15:43.
10. Abiven G., Coste J., Groussin L. et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2650–5.
11. Berruti A., Fassnacht M., Haak H. et al. Prognostic role of overt hypercortisolism in completely operated patients with adrenocortical cancer. *Eur Urol* 2014;65(4):832–8.
12. Peppas M., Pikounis V., Papaxoinis G. et al. Adrenocortical carcinoma secreting cortisol, androgens and aldosterone: a case report. *Cases J* 2009;2:8951.
13. Galketiya K.P., Ranjnikumar S., Majeed U. Androgen-secreting adrenocortical carcinoma. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1(1):e10.
14. Varma T., Panchani R., Goyal A., Maskey R. A case of androgen-secreting adrenal carcinoma with non-classical congenital adrenal hyperplasia. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(Suppl 1):S243–5.
15. Griffin A.C., Kelz R., LiVolsi V.A. Aldosterone-secreting adrenal cortical carcinoma. A case report and review of the literature. *Endocr Pathol* 2014;25(3):344–9.
16. Seccia T.M., Fassina A., Nussdorfer G.G. et al. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(1):149–59.
17. Ni H., Htet A. Adrenal cortical carcinoma masquerading as pheochromocytoma: a case report. *Ecancermedicalsci* 2012;6:277.
18. Jain S., Agarwal L., Nadkarni S. et al. Adrenocortical carcinoma posing as a pheochromocytoma: a diagnostic dilemma. *J Surg Case Rep* 2014;2014(5):pii: rju030.

Экспрессия p53 в поверхностных уротелиальных карциномах мочевого пузыря – независимый фактор прогноза

М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, О.А. Цыбуля, Н.В. Тупикина, И.В. Рева

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Контакты: Наталия Владимировна Тупикина tatatu@yandex.ru

Введение. Примерно 80 % первично диагностируемых уротелиальных карцином мочевого пузыря являются поверхностными. При этом у 10–20 % пациентов с первично выявляемым поверхностным уротелиальным раком впоследствии развивается мышечно-инвазивное и метастатическое поражение. В связи с этим важной является идентификация прогностических факторов, которые могли бы выделить группу поверхностных опухолей с более высоким потенциалом агрессивности.

Цель исследования – определение роли экспрессии p53 как фактора прогноза в развитии поверхностных уротелиальных карцином мочевого пузыря.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы 72 истории болезни пациентов (11 женщин и 61 мужчины) с первично диагностированным поверхностным уротелиальным раком мочевого пузыря I и II степеней злокачественности. Всем пациентам была проведена повторная трансуретральная резекция через 6 нед после 1-й операции. При отсутствии остаточной опухоли пациентам выполняли цистоскопическое исследование каждые 3 мес в течение 1-го года после вмешательства и каждые 3–6 мес в последующем. Среднее время наблюдения составило 43,2 мес. Иммуногистохимическое исследование с онкопротеином p53 было проведено по стандартному протоколу на 72 срезах поверхностных зафиксированных формалином и залитых в парафин фрагментов опухоли. Экспрессия p53 также была определена в 10 гистологически неизмененных фрагментах слизистой оболочки мочевого пузыря.

Результаты. В зависимости от процента ядер с экспрессией p53 были выделены 2 группы: 1-ю составили 40 (55,5 %) образцов опухоли с экспрессией p53 < 20 % и 17 (23,6 %) образцов без экспрессии p53; 2-ю – 15 (20,9 %) образцов с экспрессией p53 > 20 % (4 пациента – 20–40 %, 8 – 40–60 %, 3 – 60–80 %). В нормальной ткани мочевого пузыря во всех 10 образцах экспрессия p53 не определялась. За время наблюдения у 1 из 57 пациентов 1-й группы было отмечено прогрессирование заболевания, во 2-й группе их число достигало 13 из 15. Пациенты групп сравнения одинаковы по клиническим характеристикам. Среднее время до прогрессирования заболевания составило 17,3 мес.

Заключение. Результаты настоящего исследования доказывают, что онкомаркер p53 является фактором прогноза в развитии поверхностных уротелиальных карцином мочевого пузыря.

Ключевые слова: поверхностный рак мочевого пузыря, прогноз, рецидив, маркеры, ген p53, экспрессия, иммуногистохимическое исследование

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-36-39

The role of p53 immunohistochemical marker in development of superficial urothelial bladder carcinoma

M.V. Kovylyna, E.A. Prilepskaya, O.A. Tsybulya, N.V. Tupikina, I.V. Reva

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Purpose. Determination the role of the p53 expression as a prognostic factor in the development of superficial urothelial bladder carcinoma.

Materials and methods. Medical histories of 72 patients (11 women and 61 men) with diagnosed primary superficial urothelial carcinoma of the bladder I and II grade were retrospectively analyzed. All patients were undergone a repeated transurethral resection was performed in 6 weeks after the first operation. In the case of the absence of residual tumor, cystoscopy was performed every 3 months during the first year then every 3–6 months during next 5 years. The average time of follow-up was 43.2 months. According to the standard protocol an immunohistochemical study with detection of p53 was carried out on 72 sections of formalin-fixed and paraffin-embedded tumor fragments. p53 expression was also determined in 10 histologically unchanged fragments of the bladder mucosa.

Results. Depending on the percent of nuclei with p53 expression, two groups were identified. The first group included 40 tumor samples (55.5 %) with p53 expression less than 20 % and 17 tumor samples (23.6 %) without p53 expression. The second group included 15 tumor samples (20.9 %) with p53 expression more than 20 % (4 patients – 20–40 %, 8 patients – 40–60 %, 3 patients – 60–80 %). p53 expression was not determined in the all 10 samples of normal bladder tissue. During follow-up period 1 of 57 patients of the first group has a disease progression comparing with 13 of 15 patients in the second group. Patients of the both group were similar in respect with clinical characteristics. The mean time to disease progression was 17.3 months.

Conclusion. Results of the current study shows that p53 immunohistochemical marker is a prognostic factor in the development of superficial urothelial bladder carcinoma.

Key words: superficial bladder cancer, prognosis, recurrence, markers, p53 gene, expression, immunohistochemical study

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является актуальной проблемой современной урологии. В мире РМП занимает 7-е место в структуре онкологической заболеваемости, при этом каждый год диагностируется около 340 тыс. новых случаев и встречается в 6 раз чаще в развитых странах по сравнению с развивающимися [1, 2]. Для РМП характерен рост заболеваемости с возрастом. Опухоли мочевого пузыря почти не развиваются у людей моложе 35 лет, однако после 65 лет вероятность возникновения РМП резко увеличивается. Мужчины болеют РМП в 2–6 раз чаще женщин. У пациентов с РМП летальный исход, связанный с основным диагнозом, отмечается в 20–25 % случаев. В подавляющем большинстве морфологически РМП проявляется в виде переходноклеточной (уротелиальной) карциномы.

Примерно в 80 % случаев первично диагностируемый РМП является немышечно-инвазивным [3]. После трансуретральной резекции у 70–80 % пациентов развивается рецидив в течение 6–12 мес, и 20 % рецидивных опухолей имеют более высокую степень злокачественности. По данным литературы, у 10–20 % пациентов с первично диагностируемым немышечно-инвазивным уротелиальным раком впоследствии развивается мышечно-инвазивное и метастатическое заболевание [4, 5]. Прогноз мышечно-инвазивных и метастатических опухолей хуже по сравнению с поверхностными поражениями [6]. В связи с этим важной является идентификация прогностических факторов, которые могли бы выделить группу немышечно-инвазивных опухолей с более высоким потенциалом агрессивности.

Известно, что ген *p53* локализуется на хромосоме 17p и основная его функция заключается в супрессии образования злокачественных опухолей. Мутация гена *p53* определяется в большом спектре злокачественных новообразований, таких как рак толстой кишки, рак молочной железы, РМП, рак предстательной железы и др. [4]. Выявление экспрессии этого гена возможно с помощью иммуногистохимического исследования. Учитывая вышеперечисленное, **целью** настоящего **исследования** явилось определение роли экспрессии *p53* как фактора прогноза в развитии поверхностного уротелиального РМП.

Материалы и методы

Нами ретроспективно были проанализированы 72 истории болезни пациентов (11 женщин и 61 мужчины) с первично диагностированным немышечно-инвазивным уротелиальным РМП. Средний возраст пациентов составил 69,3 (36–82) года. Во всех случаях опухоли были классифицированы по системе TNM как T1. Все опухоли согласно гистологическому заключению соответствовали I и II степеням злокаче-

ственности. Из исследования были исключены пациенты с сопутствующей карциномой *in situ*.

Всем пациентам была проведена повторная трансуретральная резекция через 6 нед после 1-й операции. При отсутствии остаточной опухоли пациентам выполняли цистоскопическое исследование каждые 3 мес в течение 1-го года и каждые 3–6 мес в последующем. Среднее время наблюдения составило 43,2 (12–102) мес.

Иммуногистохимическое исследование. Иммуногистохимическая реакция с онкопротеином *p53* была проведена на срезах 72 фрагментов опухолей, зафиксированных нейтральным забуференным формалином и залитых в парафин. Экспрессия *p53* также была определена в 10 гистологически неизмененных фрагментах слизистой оболочки мочевого пузыря (рис. 1).

Иммуногистохимическую реакцию во всех случаях проводили по стандартному протоколу.

Демаскировку антигенов проводили в PT-Link Dako в растворе для демаскировки с высоким pH (EnVision™ FLEX Target Retrieval Solution, High pH). Протокол включал предварительный нагрев до 65 °С, восстановление антигена в течение 20 мин при температуре 97 °С и дальнейшее охлаждение до 65 °С. Затем стекла промывали в течение 1–5 мин в TBS-буфере (Dako) (концентрация рабочего раствора 1:20) и помещали в автостейнер (Dako) для окрашивания в автоматическом режиме. Инкубация с антителом составила 20 мин. Для визуализации использовали систему детекции EnVision™ FLEX, High pH. Срезы докрашивали гематоксилином Майера, для заключения использовали бальзам Bio-Mount.

В зависимости от процента ядер с экспрессией *p53* опухоли были классифицированы на группы: без экспрессии – 0 баллов, с экспрессией < 20 % – 1 балл, 20–40 % – 2 балла, 40–60 % – 3 балла, 60–80 % – 4 балла и 80–100 % – 5 баллов (см. рис. 1, рис. 2). Экспрессию считали положительной только при яркой окраске ядра. Для получения статистически достоверного результата оценку выполняли на 3 срезах с каждой опухоли, подсчет проводили с помощью аппарата для гистосканирования и соответствующего программного обеспечения.

Результаты

В зависимости от доли позитивных клеток были выделены 2 группы. В 40 (55,5 %) образцах опухолей экспрессия *p53* составила < 20 %, опухолевые клетки были объединены в маленькие группы. В нормальной ткани мочевого пузыря, во всех 10 образцах, экспрессия *p53* не определялась. Нормальные клетки соединительной ткани не экспрессировали *p53* во всех случаях.

За время наблюдения у 1 из 57 пациентов 1-й группы было отмечено прогрессирование заболевания, по сравнению с 13 пациентами 2-й группы. Медиана

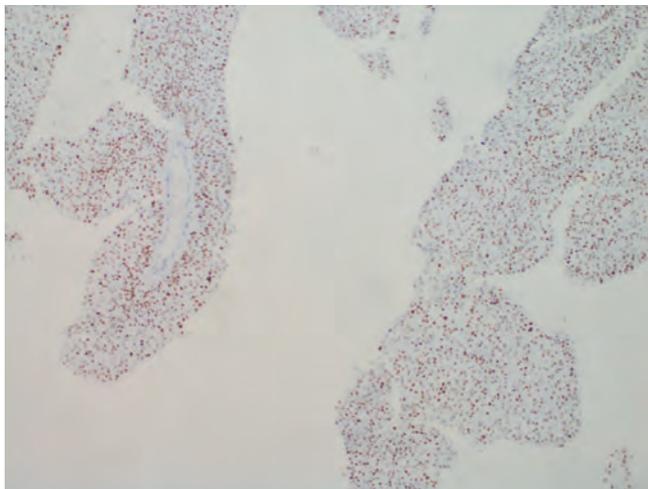


Рис. 1. Микропрепарат: экспрессия p53 5 баллов

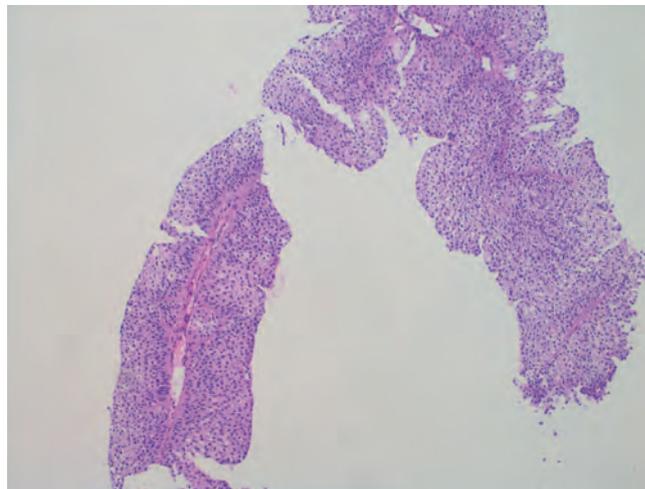


Рис. 2. Микропрепарат: папиллярный уротелиальный рак мочевого пузыря II степени клеточной атиплии. Окраска гематоксилином и эозином

Характеристика пациентов 2-й группы

Пол и возраст, лет	Прогрессирование	Время до прогрессирования, мес	Экспрессия p53, баллы
Мужской, 51	Нет	—	2
Мужской, 56	Да	6	2
Мужской, 62	Да	12	3
Мужской, 63	Да	8	4
Мужской, 66	Да	10	3
Мужской, 67	Да	24	3
Мужской, 68	Да	32	3
Мужской, 73	Да	36	2
Мужской, 75	Да	21	3
Мужской, 78	Да	13	3
Мужской, 80	Да	11	3
Мужской, 81	Нет	—	2
Мужской, 84	Да	9	4
Женский, 62	Да	26	3
Женский, 64	Да	18	4

времени до возникновения местных рецидивов немышечно-инвазивной уротелиальной карциномы, а также мышечно-инвазивных поражений (5 пациентов 2-й группы) составила 17,3 мес. Пациенты сравниваемых групп были одинаковы по клиническим характеристикам. Средний возраст в 1-й группе составил 69,4 года, во 2-й — 68,6 года. Ранее внутривезикулярную терапию получали 15 (26,3 %) пациентов 1-й группы и 3 (20 %) пациента 2-й.

Обсуждение

Прогноз немышечно-инвазивного уротелиального РМП вариабелен. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2013) риски рецидивирования и прогрессирования могут быть рассчитаны для каждого пациента с помощью системы оценки Европейской организации по исследованию и лечению рака, которая включает 6 наиболее значимых клинических и морфологических факторов: количество

опухолей, степень дифференцировки, размер, наличие рецидивов в анамнезе, дифференцировка по системе TNM и сопутствующая карцинома *in situ* [7]. Используя эти характеристики, опухоли можно разделить на различные группы риска с разными подходами к оперативному лечению, химиотерапии, терапии бациллой Кальметта–Герена. Тем не менее точное определение группы пациентов с немышечно-инвазивным раком, который будет рецидивировать или прогрессировать, затруднено. На протяжении длительного времени различные исследователи предпринимали большое количество попыток найти факторы прогноза немышечно-инвазивного РМП, позволяющие выделить группу опухолей с более агрессивным течением, для которых, возможно, ранняя радикальная цистэктомия или более активная химиотерапия были бы методами выбора.

Выявление мутации *p53* иммуногистохимическим методом является простой и легко выполнимой технологией на залитых в парафин тканях.

Основной белок — регулятор клеточного цикла *p53* играет ведущую роль в поддержании стабильности генома клетки. Неопластическая трансформация клетки часто сопровождается мутацией гена *p53* и превращением его из индуктора в ингибитор апоптоза. В норме при повреждении дезоксирибонуклеи-

новой кислоты клетки ген *p53* является активатором апоптоза, что вызывает запуск системы каспаз, приводящей к гибели клетки. Таким образом, ежедневно происходит элиминация десятков тысяч клеток, у которых в силу различных факторов развивается нестабильность генома. При возникновении мутаций в гене *p53* происходит накопление этого белка в клеточном ядре и превращение его из активатора в ингибитор апоптоза.

Имуногистохимические исследования подтверждают, что при РМП отмечается гиперэкспрессия *p53*, которая наиболее характерна для пациентов с низкодифференцированными и распространенными опухолями [8]. Более того, гиперэкспрессия *p53* коррелирует с митотическим индексом и сосудистой инвазией [9]. Также *p53* является потенциальным суррогатным маркером для пациентов, подвергающихся терапии бациллой Кальметта–Герена [10].

Заключение

Результаты нашего исследования демонстрируют, что ген *p53*, супрессирующий опухоль, играет важную роль в развитии и прогрессировании РМП, а также является независимым фактором прогноза течения заболевания. Таким образом, пациентам с мутацией гена *p53* показана более агрессивная тактика лечения.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chaux A., Karam S., Miller J.S. et al. High-grade papillary urothelial carcinoma of the urinary tract: a clinicopathologic analysis of a post-World Health Organization/International Society of Urological Pathology classification cohort from a single academic center. *Hum Pathol* 2012;43(1):115–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21820145>.
2. Cheng L., MacLennan G.T., Lopez-Beltran A. Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal. *Hum Pathol* 2012;43(12):2097–108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Histologic+grading+of+urothelial+carcinoma%3A+a+reappraisal>.
3. Cheng L., Zhang S., MacLennan G.T. et al. Bladder cancer: translating molecular genetic insights into clinical practice. *Hum Pathol* 2011;42(4):455–81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bladder+cancer%3A+translating+molecular+genetic+insights+into+clinical+practice>.
4. Goebel P.J., Groshen S.G., Schmitz-Dräger B.J. p53 immunohistochemistry in bladder cancer — a new approach to an old question. *Urol Oncol* 2010;28(4):377–88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610276>.
5. Matsushita K., Cha E.K., Matsumoto K. et al. Immunohistochemical biomarkers for bladder cancer prognosis. *Int J Urol* 2011;18(9):616–29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771101>.
6. Pan C.C., Chang Y.H., Chen K.K. et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol* 2010;133(5):788–95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prognostic+significance+of+the+2004+WHO%2FISUP+classification+for+prediction+of+recurrence>.
7. Resnick M.J., Basset J.C., Clark P.E. Management of superficial and muscle-invasive urothelial cancers of the bladder. *Curr Opin Oncol* 2013;25(3):281–8.
8. Gontero P., Casetta G., Zitella A. et al. Evaluation of p53 protein overexpression, Ki67 proliferative activity and mitotic index as markers of tumor recurrence in superficial transitional cell carcinoma of bladder. *Eur Urol* 2000;38(3):287–96.
9. Jiang D.K., Ren W.N., Yao L. et al. Meta-analysis of association between TP53 Arg72Pro polymorphism and bladder cancer risk. *Urology* 2010;76(3):765.e1–7.
10. Oh J.J., Si S.H., Choi D.K. et al. A six-week course of bacillus Calmette-Guerin prophylaxis is insufficient to prevent tumor recurrence in nonmuscle invasive bladder cancer with strong positive expression of p53. *Oncology* 2010;79(5–6):440–6.

Влияние хирурга на безрецидивную выживаемость пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии

А.И. Ролевич

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

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

Введение. Основной проблемой при лечении рака мочевого пузыря без мышечной инвазии (РМПБМИ) является высокая частота рецидивов после визуально полной трансуретральной резекции (ТУР). Одним из факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения этой патологии, может быть качество выполнения ТУР, которое зависит от опыта хирурга.

Цель работы – оценка влияния хирурга на безрецидивную выживаемость после радикального лечения пациентов с РМПБМИ, а также поиск оптимальных критериев качества выполнения ТУР мочевого пузыря при этом заболевании.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с первичным или рецидивным РМПБМИ, леченных с использованием ТУР с или без проведения внутривезикулярной терапии на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2004 по 2013 г. Всего в исследование включены 949 случаев проведения органосохраняющего лечения у 784 пациентов. Операции выполняли 5 хирургов со сравнимым опытом проведения ТУР.

Результаты. При медиане наблюдения 64,3 (3–124) мес показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в 5 хирургических группах составили 62,9 (95 % доверительный интервал (ДИ) 56,2–69,7), 53,6 (95 % ДИ 47,4–59,9), 51,0 (95 % ДИ 39,6–62,4), 46,2 (95 % ДИ 36,4–56,0) и 44,2 % (95 % ДИ 36,8–51,7) соответственно ($p < 0,0001$). По данным мультивариантного анализа с включением всех потенциальных факторов риска сохранялась прогностическая роль опыта хирурга с высокой степенью статистической значимости ($p = 0,0013$). Различия между хирургами были менее выражены при резекции опухолей с низким риском рецидива.

Анализ распределения частоты рецидивов в первые 3, 6 и 12 мес после ТУР в зависимости от хирурга, стратифицированных по группам риска рецидива, показал, что наиболее различающиеся показатели наблюдались через 12 мес после ТУР.

Выводы. Хирург-оператор оказывает существенное влияние на риск рецидива после радикального лечения пациентов с РМПБМИ. В нашем исследовании этот эффект наблюдался несмотря на относительно большой опыт оперативного лечения данной патологии всеми хирургами и выполнение операций в условиях одного высокоспециализированного центра. Различия между хирургами менее выражены при резекции опухолей с низким риском рецидива. За критерии качества выполнения ТУР можно принять частоту рецидивов в течение 1-го года после операции для первичных одиночных опухолей (до 10 %), для рецидивных или множественных опухолей (до 19 %) и для рецидивных и множественных (до 32 %).

Ключевые слова: рак мочевого пузыря без мышечной инвазии, трансуретральная резекция, критерии качества, безрецидивная выживаемость

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-40-52

Impact of a surgeon on the relapse-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer

A.I. Rolevich

N.N. Aleksandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology; Lesnoy Agrotown, Minsk District, 223040, Republic of Belarus

Background. The high rate of recurrences after visual complete transurethral resection (TUR) is a main problem in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). One of the factors influencing the long-term results of treatment for this pathology may be the quality of TUR, which depends on a surgeon's experience.

Objective: to evaluate the impact of a surgeon on relapse-free survival rates after radical treatment in patients with NMIBC and to search the optimal quality criteria for TUR in this disease.

Materials and methods. The data of patients with primary or recurrent NMIBC treated using TUR with and without intravesical therapy at the N.N. Aleksandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology in 2004 to 2013 were retrospectively analyzed. The investigation included a total of 949 cases of performing organ-sparing treatment in 784 patients. The operations were made by 5 surgeons with comparable experience with TUR.

Results. At a median follow-up of 64.3 (3–124) months, the 5-year relapse-free survival rates in 5 surgical groups were 62.9 (95 % confidence interval (CI) 56.2–69.7), 53.6 (95 % CI 47.4–59.9), 51.0 (95 % CI 39.6–62.4), 46.2 (95 % CI 36.4–56.0), and 44.2 % (95 % CI 36.8–51.7), respectively ($p < 0.0001$). According to the data of multivariate analysis including all potential factors, the prognostic role

of a surgeon's experience retained a high level of statistical significance ($p = 0.0013$). The differences between the surgeons were less pronounced after resection of tumors at a low risk for recurrence.

Analysis of the distribution of the recurrence rates within the first 3, 6, and 12 months after TUR in relation to the surgeon, which were stratified according to recurrence risk groups, showed that the most differing rates were observed 12 months after TUR.

Conclusion. An operating surgeon has a significant effect on the risk of recurrence after radical treatment in patients with NMIBC. In our investigation, this effect was observed in spite of the relative much experience with surgical treatment of this disease by all surgeons and the performance of operations in one highly specialized center. The differences between the surgeons are less pronounced after resection of tumors at low recurrence risk. The recurrence rates for primary single (below 10 %), recurrent or multiple (below 19 %), and for recurrent and multiple (below 32 %) tumors within the first year after surgery can be taken for the quality criteria of TUR.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer, transurethral resection, quality criteria, relapse-free survival rate

Введение

Рак мочевого пузыря является 3-м по распространенности онкоурологическим заболеванием. Больные с этой патологией составляют значительную долю пациентов врачей-онкоурологов. По данным Белорусского канцер-регистра, в 2013 г. рак мочевого пузыря составил 4,4 % в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и занял 8-е место [1]. От 50 до 80 % опухолей мочевого пузыря относятся к так называемому раку мочевого пузыря без мышечной инвазии (РМПБМИ) — новообразованиям со степенью местного распространения T_a, T₁ и T_{is}. Показано, что при таком распространении опухоли регистрируют относительно высокие показатели выживаемости, однако около 70 % поверхностных опухолей рецидивируют и в 20–30 % случаев прогрессируют в мышечно-инвазивный рак [2].

Стандартом лечения является полная трансуретральная резекция (ТУР) опухолей мочевого пузыря с последующей внутрипузырной терапией при наличии факторов риска рецидива или прогрессирования [3]. В то время как проведено большое количество исследований, продемонстрировавших возможность снижения риска возникновения рецидива и прогрессирования РМПБМИ под воздействием различных видов внутрипузырной терапии, меньшее внимание уделялось роли качественной ТУР в улучшении отдаленных результатов лечения. Так, наряду со стандартными факторами риска возникновения рецидива и прогрессирования РМПБМИ, включающими клинические (частота рецидивирования, мультифокальность) и патоморфологические (категория pT, степень дифференцировки) характеристики агрессивности заболевания, качество выполнения ТУР, которое может зависеть от опыта хирурга и стиля выполнения операции, также может существенно влиять на риск развития рецидива опухолей. В ряде работ показано, что небольшой опыт хирурга в выполнении операций, обычно определяемый как «обучение в ординатуре» (до 5 лет клинической практики), связан с повышенным риском рецидивирования заболевания [4, 5]. Однако даже среди опытных специалистов можно наблюдать значительную вариабельность в отдаленных

результатах лечения, что до настоящего времени не было продемонстрировано в медицинской литературе.

Целью данного исследования стала оценка влияния оперирующего хирурга на безрецидивную выживаемость после радикального лечения пациентов с РМПБМИ, а также поиск оптимальных критериев качества выполнения ТУР мочевого пузыря при этом заболевании.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов с гистологически подтвержденным первичным или рецидивным РМПБМИ, леченных с использованием визуально полной ТУР с или без проведения внутрипузырной терапии на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2004 по 2013 г. Всего таких случаев зарегистрировано 1550. Случаи без данных последующего наблюдения ($n = 471$) и данные о пациентах, оперированных хирургами, выполнившими менее 70 операций ($n = 130$), были исключены из анализа. После исключения в исследовании осталось 949 случаев проведения органосохраняющего лечения у 784 пациентов (174 женщин и 610 мужчин), возраст которых варьировал от 23 до 93 лет (медиана 67 лет). При рецидивных опухолях допускали включение в анализ несколько случаев у одного и того же пациента, если лечение приходилось на анализируемый период и случай не соответствовал критериям включения. Всего было 284 таких наблюдений у 119 пациентов, при этом количество ТУР колебалось от 2 до 5 (медиана 2) у 1 больного.

Операции выполняли 5 хирургов со сравнимым опытом проведения ТУР. Техника выполнения ТУР не менялась в течение всего периода исследования и существенно не отличалась у анализируемых хирургов. Гибкие инструменты не использовали. Каждому хирургу был присвоен код от 1 до 5 в соответствии с увеличением отношения рисков (ОР) рецидива; таким образом были сформированы 5 групп, включавшие 225 (24 %), 324 (34 %), 78 (8 %), 115 (12 %) и 207 (22 %) случаев соответственно. Проводили оценку однородности групп по основным прогностическим факторам, статистической значимости различий

для дискретных переменных с помощью χ^2 -теста и однофакторного дисперсионного анализа для непрерывных переменных.

За безрецидивную выживаемость принимали время от выполнения ТУР до появления рецидива, последнего контроля или смерти. Данные о наблюдении были получены из амбулаторных карт пациентов, про-

леченных в нашем учреждении, и Белорусского канцер-регистра. Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от хирургической группы были вычислены по методу Каплана–Майера, проведен стратифицированный анализ в зависимости от группы риска рецидива. Статистическую значимость различий рассчитывали с помощью *log-rank*-теста.

Таблица 1. Характеристика случаев, включенных в исследование

Признак	Всего	Хирург 1	Хирург 2	Хирург 3	Хирург 4	Хирург 5	p
Количество случаев, n (%)	949 (100)	225 (100)	324 (100)	78 (100)	115 (100)	207 (100)	–
Пол, n (%): женский мужской	210 (22,1) 739 (77,9)	43 (19,1) 182 (80,9)	76 (23,5) 248 (76,5)	17 (21,8) 61 (78,2)	25 (21,7) 90 (78,3)	49 (23,7) 158 (76,3)	0,77
Возраст, лет, медиана (диапазон)	67 (23–93)	69 (32–88)	66 (23–93)	65 (30–93)	66 (35–87)	65 (29–87)	0,075
Годы операции, n (%): 2004–2007 2008–2010 2011–2013	378 (39,8) 317 (33,4) 254 (26,8)	80 (35,6) 113 (50,2) 32 (14,2)	112 (34,6) 82 (25,3) 130 (40,1)	38 (48,7) 32 (41,0) 8 (10,3)	55 (47,8) 39 (33,9) 21 (18,3)	93 (44,9) 51 (24,6) 63 (30,4)	< 0,0001
Опухоль, n (%): первичная рецидивная	605 (63,8) 343 (36,1)	149 (66,2) 76 (33,8)	206 (63,6) 118 (36,4)	47 (60,3) 31 (39,7)	77 (67,0) 37 (32,2)	126 (60,9) 81 (39,1)	0,29
Мультифокальность, n (%): одиночная 2–7 узлов ≥ 8 узлов	385 (40,6) 438 (46,2) 126 (13,3)	106 (47,1) 72 (32,0) 47 (20,9)	121 (37,3) 166 (51,2) 37 (11,4)	35 (44,9) 35 (44,9) 8 (10,3)	51 (44,3) 54 (47,0) 10 (8,7)	72 (34,8) 111 (53,6) 24 (11,6)	< 0,0001
Размер, n (%): < 3 см ≥ 3 см нет данных	645 (68,0) 297 (31,3) 7 (0,7)	157 (69,8) 66 (29,3) 2 (0,9)	205 (63,3) 117 (36,1) 2 (0,6)	50 (64,1) 28 (35,9) –	74 (64,3) 39 (33,9) 2 (1,7)	159 (76,8) 47 (22,7) 1 (0,5)	0,065
Категория T, n (%): Tа T1	386 (40,7) 563 (59,3)	82 (36,4) 143 (63,6)	138 (42,6) 186 (57,4)	31 (39,7) 47 (60,3)	50 (43,5) 65 (56,5)	85 (41,1) 122 (58,9)	0,63
Категория G, n (%): G1 G2 G3 Gx	604 (63,6) 266 (28,0) 57 (6,0) 22 (2,3)	155 (68,9) 50 (22,2) 14 (6,2) 6 (2,7)	187 (57,7) 104 (32,1) 27 (8,3) 6 (1,9)	45 (57,7) 30 (38,5) 1 (1,3) 2 (2,6)	81 (70,4) 25 (21,7) 5 (4,3) 4 (3,5)	136 (65,7) 57 (27,5) 10 (4,8) 4 (1,9)	0,043
Карцинома <i>in situ</i> , n (%):	16 (1,7)	7 (3,1)	6 (1,9)	–	1 (0,9)	2 (1,0)	0,26
Группа риска по EORTC, n (%): низкий промежуточный высокий нет данных	89 (9,4) 304 (32,0) 520 (54,8) 36 (3,8)	28 (12,4) 79 (35,1) 109 (48,4) 9 (4,0)	23 (7,1) 98 (30,2) 194 (59,9) 9 (2,8)	7 (9,0) 23 (29,5) 36 (56,5) 4 (5,1)	13 (11,3) 38 (33,0) 56 (48,7) 8 (7,0)	18 (8,7) 66 (31,9) 117 (56,5) 6 (2,9)	0,28
Модифицированная группа риска*, n (%): низкий промежуточный высокий	281 (29,6) 429 (45,2) 239 (25,2)	73 (32,4) 109 (48,4) 43 (19,1)	89 (27,5) 149 (46,0) 86 (26,5)	24 (30,8) 34 (43,6) 20 (25,6)	45 (39,1) 39 (33,9) 31 (27,0)	50 (24,2) 98 (47,3) 59 (28,5)	0,052
Повторная трансуретральная резекция, n (%)	41 (4,3)	13 (5,8)	16 (4,9)	4 (5,1)	5 (4,3)	3 (1,4)	0,22
Внутрипузырная терапия, n (%): терапия бациллой Кальметта–Герена химиотерапия	200 (21,1) 10 (1,1)	47 (20,9) 6 (2,7)	79 (24,4) 1 (0,3)	14 (17,9) 2 (2,6)	21 (18,3) –	39 (18,8) 1 (0,5)	0,068

*Модифицированная группа риска: низкий риск – первичная одиночная опухоль, промежуточный – рецидивная или мультифокальная опухоль, высокий – рецидивная и мультифокальная опухоль.

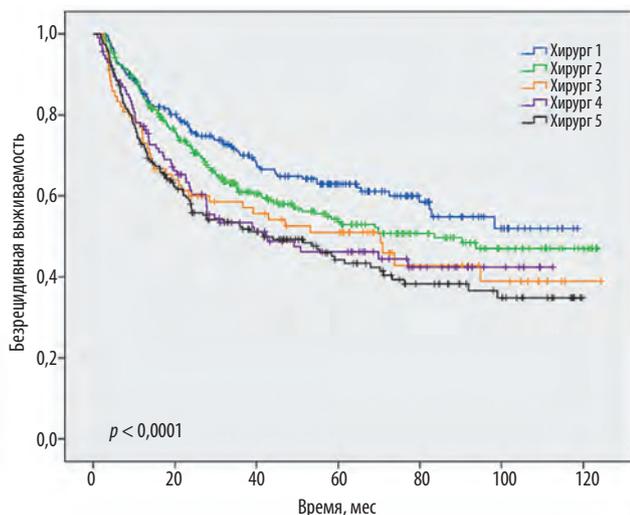


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от хирурга

Для оценки прогностической значимости стандартных клиничко-морфологических факторов, а также качества работы индивидуального хирурга были выполнены моно- и мультивариантный регрессионные анализы по Коксу. Показатели ОР для каждого хирурга были коррелированы с различными показателями, характеризующими хирургический опыт. Также был проведен поясняющий анализ влияния выполнения операции 2 лучшими хирургами по сравнению с 2 худшими на риск рецидива в различных подгруппах пациентов. Для определения оптимальных критериев качества выполнения ТУР рассчитаны показатели частоты возникновения рецидивов и их 95 % довери-

тельные интервалы (ДИ) в первые 3, 6 и 12 мес после операции в подгруппах пациентов с различным риском рецидива. Статистические расчеты проводили с использованием программы SPSS.

Результаты

Хирургические группы оказались сопоставимы по возрасту, полу, частоте рецидивирования опухоли, категориям pT, карциномы *in situ* (CIS), группам риска по EORTC и частоте выполнения повторной ТУР (табл. 1). Были отмечены статистически значимые различия в группах по году выполнения операции ($p < 0,0001$), количеству опухолей ($p < 0,0001$) и степени дифференцировки ($p = 0,043$) и тренд к различиям по наибольшему размеру опухоли ($p = 0,065$) и частоте использования послеоперационной иммунотерапии бациллой Кальметта–Герена ($p = 0,068$).

Медиана наблюдения для всей когорты пациентов составила 64,3 (3–124) мес и для 1–5-й хирургических групп: 64,3; 54,1; 72,4; 68,6; 70,9 и 64,3 мес соответственно. В течение этого периода было выявлено 433 (45,6 %) рецидива: 83 (36,9 %), 136 (42,0 %), 41 (52,6 %), 59 (51,3 %) и 114 (55,1 %) в группах 1–5 соответственно. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 52,8 % (95 % ДИ 49,4–56,3) для всей когорты пациентов и 62,9 % (95 % ДИ 56,2–69,7), 53,6 % (95 % ДИ 47,4–59,9), 51,0 % (95 % ДИ 39,6–62,4), 46,2 % (95 % ДИ 36,4–56,0) и 44,2 % (95 % ДИ 36,8–51,7) в группах 1–5 соответственно ($p < 0,0001$; рис. 1). Различия в безрецидивной выживаемости между хирургическими группами не дости-

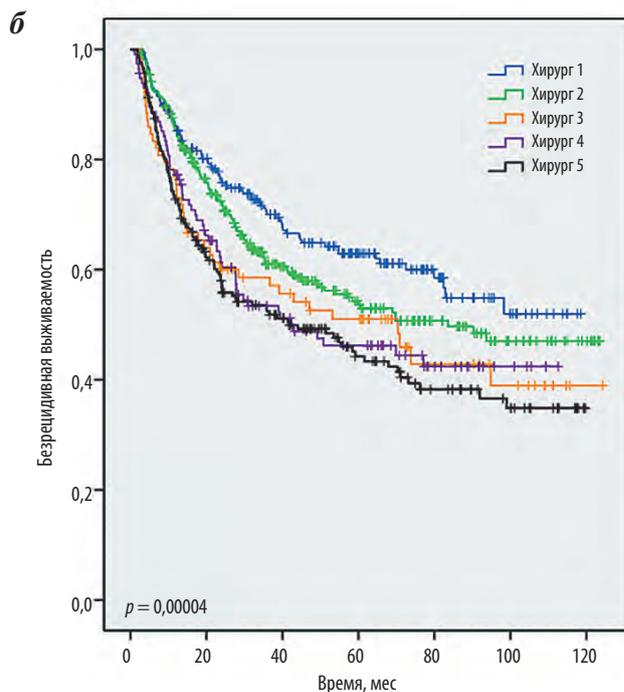
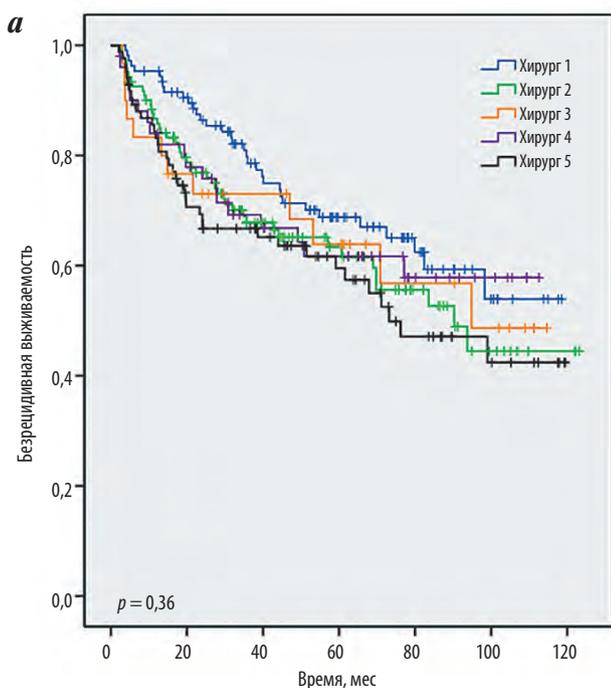


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в зависимости от хирурга у пациентов с низким и промежуточным риском (а) и высоким риском рецидива (б) по классификации EORTC

Таблица 2. Результаты моно- и мультивариантного анализов

Фактор прогноза	Моновариантный анализ		Мультивариантный анализ	
	отношение шансов (95 % доверительный интервал)	p	отношение шансов (95 % доверительный интервал)	p
Хирург:		< 0,0001		0,0013
1	1,0	—	1,0	—
2	1,25 (0,95–1,64)	0,11	1,15 (0,85–1,56)	0,36
3	1,59 (1,09–2,31)	0,016	1,42 (0,97–2,10)	0,075
4	1,63 (1,17–2,28)	0,004	1,70 (1,19–2,41)	0,0033
5	1,80 (1,35–2,39)	< 0,0001	1,71 (1,26–2,32)	0,0005
Пол пациента:				
женский	1,0	—	1,0	—
мужской	1,06 (0,84–1,33)	0,63	1,03 (0,82–1,30)	0,80
Возраст, лет:				
≤ 65	1,0	—	1,0	—
> 65	1,06 (0,88–1,28)	0,55	1,03 (0,84–1,25)	0,79
Год операции:		0,54		0,53
2004–2007	1,0	—	1,0	—
2008–2010	1,01 (0,81–1,26)	0,94	0,94 (0,74–1,20)	0,63
2011–2013	1,14 (0,89–1,47)	0,30	1,11 (0,85–1,45)	0,45
Опухоль:				
первичная	1,0	—	1,0	—
рецидивная	1,76 (1,46–2,13)	< 0,0001	1,90 (1,54–2,34)	< 0,0001
Количество очагов:		< 0,0001		0,0001
1	1,0	—	1,0	—
2–7	1,66 (1,34–2,05)	< 0,0001	1,57 (1,25–1,97)	0,0001
≥ 8	1,95 (1,46–2,60)	< 0,0001	1,87 (1,33–2,61)	0,0003
Размер, см:				
< 3	1,0	—	1,0	—
≥ 3	1,09 (0,89–1,33)	0,43	1,09 (0,85–1,39)	0,52
Макроскопический тип опухоли:				
папиллярный	1,0	—	1,0	—
солидный	1,22 (0,82–1,82)	0,32	1,29 (0,84–2,00)	0,25
Категория T:				
Ta	1,0	—	1,0	—
T1	1,18 (0,97–1,44)	0,09	0,99 (0,8–1,22)	0,92
Категория G:		0,041		0,28
G1	1,0	—	1,0	—
G2	1,26 (1,02–1,56)	0,029	1,13 (0,90–1,43)	0,29
G3	1,37 (0,94–2,00)	0,10	1,35 (0,90–2,02)	0,15
Карцинома <i>in situ</i> :				
нет	1,0	—	1,0	—
есть	0,51 (0,21–1,22)	0,13	0,66 (0,24–1,78)	0,41
Длительность трансуретральной резекции, мин:		0,045		0,41
≤ 20	1,0	—	1,0	—
21–30	1,27 (1,01–1,60)	0,045	1,11 (0,85–1,43)	0,45
31–40	1,21 (0,87–1,68)	0,26	1,06 (0,72–1,54)	0,78
> 40	1,42 (1,10–1,83)	0,008	1,32 (0,94–1,87)	0,11
Повторная трансуретральная резекция:				
нет	1,0	—	1,0	—
да	1,39 (0,91–2,12)	0,13	1,26 (0,80–2,00)	0,32
Внутрипузырная терапия:				
нет	1,0	—	1,0	—
да	0,84 (0,67–1,06)	0,15	0,64 (0,50–0,82)	0,0005

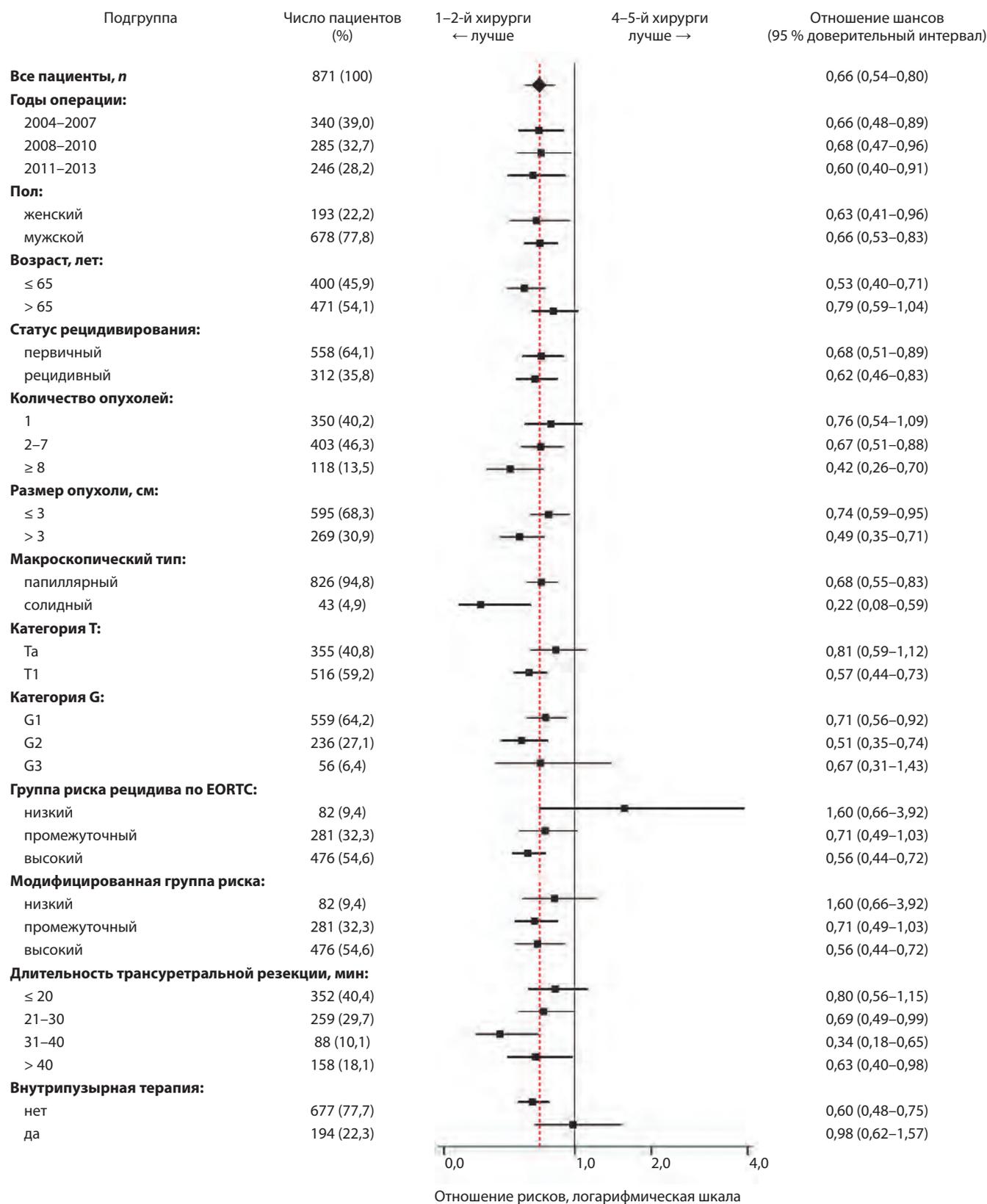


Рис. 3. Анализ вариаций отношений рисков возникновения рецидива после трансуретральных резекций, выполненных 2 лучшими хирургами с 2 худшими, в различных подгруппах пациентов

Таблица 3. Сравнение показателей, характеризующих хирургический опыт

Группа	Средний опыт операций, лет (значения)	Медиана количества полных трансуретральных резекций в год (мин.—макс.)	Медиана количества всех трансуретральных резекций в год (мин.—макс.)
Хирурги 1 и 2	10,0 (9, 11)	26,5 (5–55)	77,5 (10–107)
Хирурги 4 и 5	6,5 (6, 7)	13,5 (5–38)	30,0 (11–113)

гали статистически значимых различий в подгруппах низкого и промежуточного риска рецидива ($p = 0,36$) и были наиболее выражены в подгруппе высокого риска ($p < 0,0001$; рис. 2).

По данным моновариантного регрессионного анализа по Коксу статистически значимую связь с риском рецидива отмечали для следующих факторов: оперирующий хирург, рецидивный статус опухоли, мультифокальность, степень дифференцировки опухоли и длительность операции (табл. 2). В мультивариантном анализе с включением всех потенциальных факторов риска сохранялась прогностическая роль индивидуального хирурга с высокой степенью статистической значимости ($p = 0,0013$). Другими факторами, статистически значимо ассоциированными с риском развития рецидива, были рецидивный статус опухоли, мультифокальность и проведение адъювантной внутрипузырной терапии.

Анализ ОР рецидива для 2 лучших хирургов по сравнению с 2 худшими в различных подгруппах пациентов представлен на рис. 3. Наибольшую пользу от операций, выполненных хирургами 1 и 2, наблюдали при более обширных опухолях (≥ 8 опухолей, > 3 см, солидный характер, T1, с высоким риском рецидива и без последующего применения внутрипузырной терапии); результаты значимо не отличались при образованиях с низким риском рецидива.

Хотя корреляционный и линейный регрессионный анализы не показали статистически значимой связи между величиной ОР рецидива, скорректиро-

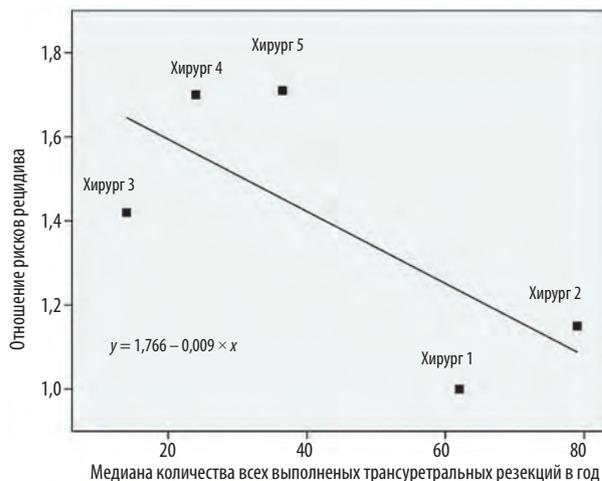


Рис. 4. Распределение отношения рисков возникновения рецидива для каждого хирурга в зависимости от количества выполненных трансуретральных резекций в год в течение 2004–2013 гг.

ванного по прогностическим факторам, и различными показателями, характеризующими опыт хирурга, наблюдали значительные различия последних между лучшими и худшими хирургами (табл. 3). Наиболее сильной была отрицательная связь между ОР рецидивирования и медианой количества выполненных ТУР в год для каждого хирурга (рис. 4).

Анализ распределения частоты возникновения рецидивов в первые 3, 6 и 12 мес после ТУР в зависимости от хирурга, стратифицированных по модифицированным группам риска (табл. 4), показал, что

Таблица 4. Частота рецидивирования в течение первых 3, 6 и 12 мес после выполнения трансуретральной резекции для 2 лучших и 2 худших хирургов в различных прогностических группах

Категория		3 мес		6 мес		12 мес	
		n/N	% (95 % доверительный интервал)	n/N	% (95 % доверительный интервал)	n/N	% (95 % доверительный интервал)
Первичные одиночные опухоли	Хирурги 1 и 2	2/162	1,2 (0–3)	6/162	3,7 (0,8–6,6)	10/160	6,3 (2,5–10,0)
	Хирурги 4 и 5	4/95	4,2 (0,1–8,3)	6/93	6,5 (1,4–11,5)	10/92	10,9 (4,4–17,4)
Рецидивные или множественные опухоли	Хирурги 1 и 2	2/258	0,8 (0–1,9)	23/255	9,0 (5,5–12,6)	36/252	14,3 (9,9–18,6)
	Хирурги 4 и 5	5/137	3,6 (0,5–6,8)	20/137	14,6 (8,6–20,6)	35/136	25,7 (18,3–33,2)
Рецидивные и множественные опухоли	Хирурги 1 и 2	0/129	0	11/129	8,5 (3,6–13,4)	31/126	24,6 (17,0–32,2)
	Хирурги 4 и 5	4/90	4,4 (0,1–8,8)	11/90	12,2 (5,3–19,1)	37/90	41,1 (30,7–51,5)

наиболее различающиеся показатели регистрировали через 12 мес после ТУР. При этом в качестве критерия можно принять частоту возникновения рецидивов в течение 1-го года после ТУР для первичных одиночных опухолей — до 10 %, для рецидивных или множественных опухолей — до 19 % и для рецидивных и множественных — до 32 %.

Обсуждение

Длительное время основной стратегией по профилактике рецидивирования РМПБМИ было использование внутривезикулярной терапии. Качество выполнения хирургического компонента лечения оказалось в сфере внимания специалистов только после публикации М. Brausi и соавт. [6], которые проанализировали различия в частоте возникновения ранних рецидивов (т.е. выявленных при 1-й цистоскопии через 3 мес после ТУР) среди различных медицинских учреждений Европы у 2410 пациентов с РМПБМИ из 7 протоколов EORTC III фазы. В результате была выявлена значительная вариабельность в частоте возникновения ранних рецидивов между различными лечебными учреждениями. Так, при одиночной опухоли частота рецидивирования колебалась от 0 до 21 %, при множественных — от 4 до 46 %. Такие различия можно было объяснить только недостаточно тщательным выполнением ТУР в ряде учреждений, что в значительном проценте случаев сопровождалось наличием в мочевом пузыре макроскопических неудаленных опухолей.

Последующие исследования были направлены на поиск причин такой вариабельности результатов, идентификацию критериев качества проведения ТУР и поиск путей улучшения ее радикальности. Так, М. Brausi и соавт. в опубликованном только в виде тезисов исследовании по оценке качества ТУР в протоколах EORTC [7] показали, что после коррекции по прогностическим факторам снижение частоты возникновения рецидивов было связано с использованием диаграммы мочевого пузыря и выполнением операции врачом-ординатором по сравнению со стажером или руководителем отделения. G. Jancke и соавт. в ретроспективной работе оценили влияние опыта хирурга на частоту рецидивирования и прогрессирование РМПБМИ у 768 пациентов и обнаружили, что после ТУР, выполненной специалистом-урологом, по сравнению с резидентом наблюдался существенно меньший риск рецидивирования (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,53–0,87), но не прогрессирования (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,37–1,56). От опыта выполнения операций не зависела частота рецидивирования или прогрессирования заболевания [5]. М. Del Zingaro и соавт. в сходной работе, оценивавшей результаты лечения 209 пациентов с промежуточным и высоким риском рецидивирования с выполнением повторной ТУР, обнаружили, что независимыми предикторами рециди-

ва и прогрессирования были стадия опухоли и большой опыт хирурга, определяемый как выполнение более 100 ТУР [8].

В отличие от опубликованных работ, в данном исследовании все хирурги имели статус специалистов, их опыт выполнения ТУР значительно превосходил 100 операций. Таким образом, различия в отдаленных результатах лечения нельзя полностью объяснить плохой техникой, связанной с начальным периодом обучения. Кроме того, несмотря на очевидные различия в количестве выполненных операций и хирургическом опыте, нам не удалось выявить наличие значимой кривой обучения, т.е. улучшение результатов с течением времени. Так, в моно- и мультивариантном анализе риск рецидива существенно не различался в зависимости от года операции, более того, анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от опыта выполнения ТУР хирургом, категоризированного как < 10 и ≥ 10 лет, показал несколько худшие результаты как среди лучших, так и среди худших хирургов (рис. 5), что, вероятно, отражает увеличение доли более распространенных случаев с течением времени.

Таким образом, возможно несколько объяснений полученных результатов: с одной стороны, несмотря на то, что ТУР мочевого пузыря считается простой операцией, кривая обучения для обеспечения наилучших результатов может значительно превышать 100 операций или 4–5 лет стажировки. Другим объяснением может служить то, что успешность некоторых хирургов связана с чертами личности (например, концентрация внимания, педантичность и т.д.) и существенно не меняется с течением времени.

Так или иначе, полученные результаты поднимают важный вопрос об оценке качества выполнения ТУР. При этом критерием является наличие определяемой при патоморфологическом исследовании мышечной ткани в препарате после ТУР. Так, еще в 1999 г. Н.В. Негг показал, что этот параметр предсказывал частоту выявления мышечно-инвазивной опухоли при повторной ТУР у пациентов, изначально стадированных как T1 [9]. Тем не менее наличие мышечной ткани в препарате не во всех исследованиях обеспечивало лучший результат, чем ее отсутствие.

Р. Mariappan и соавт. оценили прогностическое значение наличия мышечной ткани в препарате после ТУР как суррогатного маркера качества операции в проспективной базе данных, включавшей 356 первичных радикально оперированных пациентов с РМПБМИ [4]. По данным мультивариантного анализа наличие мышечной ткани в препарате было связано с удалением больших низкодифференцированных опухолей и опытом хирурга в качестве оператора, который определялся как 5 и более лет обучения. Высокая частота ранних рецидивов коррелировала с отсутствием мышечной ткани в препарате и менее опыт-

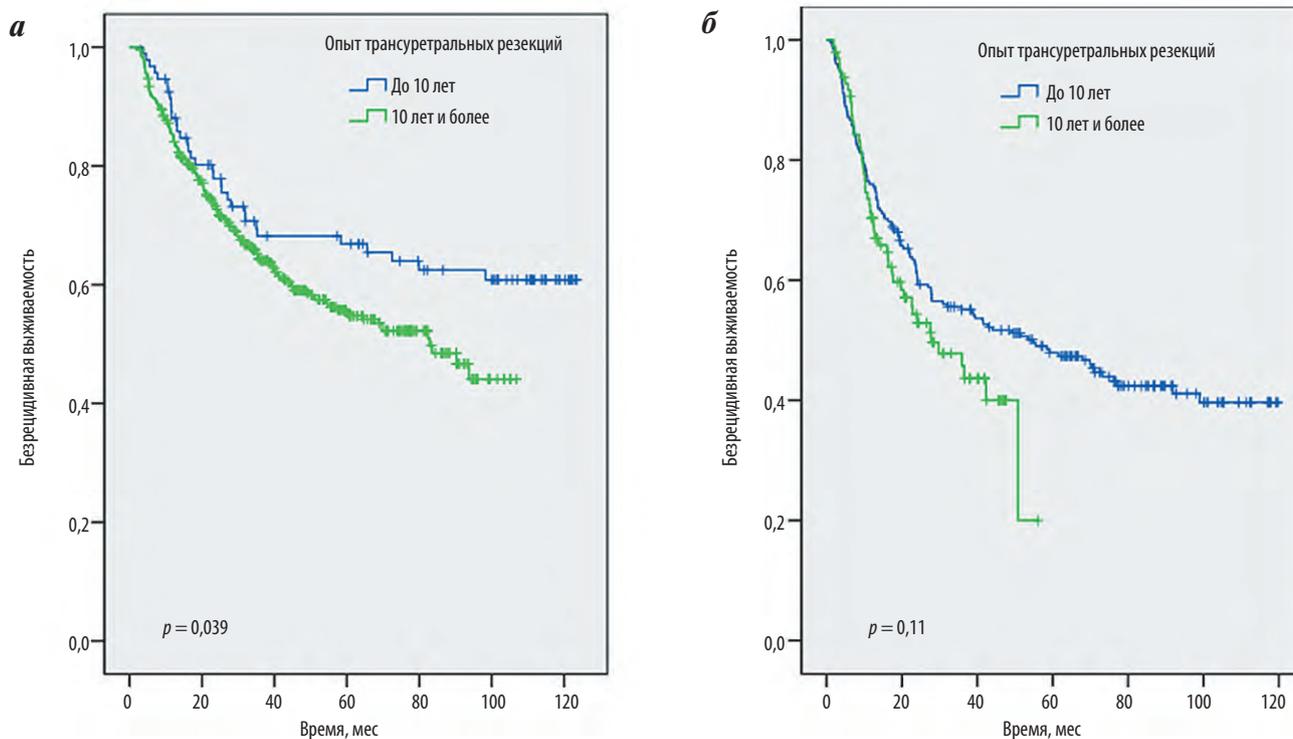


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость в зависимости от опыта выполнения операций среди лучших (а) и худших (б) хирургов

ным хирургом в качестве оператора (отношение шансов 2,9; 95 % ДИ 1,6–5,4; $p = 0,0002$).

В похожем китайском исследовании J. Huang и соавт. обнаружили, что отсутствие мышечного слоя в препарате после ТУР чаще наблюдалось при больших опухолях, опухолях с трудной локализацией (латеральные стенки, передняя стенка, дно мочевого пузыря) и у «молодых» хирургов (≤ 10 лет опыта проведения ТУР) [10]. Эти же факторы, а также отсутствие мышечной ткани в препарате и стадия T1 были связаны с наличием остаточной опухоли при повторной ТУР.

M. Rouprêt и соавт. оценили результаты 340 ТУР по поводу РМПБМИ в стадии pT1 и выявили значимые различия в частоте обнаружения мышечной ткани в удаленном препарате между более молодыми и опытными хирургами (61,3 % против 73,8 %; $p = 0,02$) [11]. Однако по данным мультивариантного анализа только небольшой опыт хирурга вне зависимости от наличия или отсутствия мышечной ткани в препарате повышал риск рецидива (ОР 2,33; 95 % ДИ 1,45–3,74; $p = 0,01$).

И наконец, O. Shoshany и соавт., проанализировав данные 332 пациентов с РМПБМИ, выявили связь между присутствием мышечной ткани в препарате и низкой дифференцировкой опухоли, большим размером, мультифокальностью и непапиллярной морфологией, но не опытом хирурга [12]. Более того, отсутствие мышечной ткани в препарате не влияло на отдаленные результаты лечения в общей группе пациентов и только в подгруппе больных с опухоля-

ми T1 этот фактор несколько увеличивал риск рецидива, но не влиял на прогрессирование РМПБМИ. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что наличие мышечной ткани в препарате в большей степени обуславливается распространением опухоли, чем опытом хирурга, и данный показатель может служить критерием качества выполнения ТУР только в подгруппе опухолей стадии T1. К сожалению, в данной работе не был оценен этот критерий, поскольку в исследуемой когорте у значительного числа пациентов наличие мышечной ткани в препарате систематически не определялось. Поэтому основное внимание было сосредоточено на оценке частоты ранних рецидивов как критерия качества операции. В исследовании показано, что частота возникновения рецидивов в первые 3 и 6 мес после вмешательства не может служить надежным критерием, поскольку она относительно мала и зачастую широко перекрывается между различными группами риска рецидива и опытом хирурга. Только частота рецидивов в первые 12 мес после ТУР существенно варьировала в зависимости от опыта хирурга, что позволило использовать этот показатель как критерий качества выполнения операции.

Выводы

Хирург-оператор оказывает существенное влияние на риск рецидивирования после радикального лечения пациентов с РМПБМИ. В исследовании этот эффект наблюдался несмотря на относительно большой опыт

оперативного лечения данной патологии всеми хирургами и выполнение операций в условиях одного высокоспециализированного центра. Различия между хирургами менее выражены при опухолях с низким риском рецидива.

За критерии качества выполнения ТУР можно принять частоту рецидивирования в течение 1-го года после операции для первичных одиночных опухолей до 10 %, для рецидивных или множественных опухолей – до 19 % и для рецидивных и множественных – до 32%.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013). Под ред. О.Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2014. [Океанов А.Е., Moiseev P.I., Levin L.F. Statistics of oncologic diseases in the Republic of Belarus (2004–2013). Ed. by O.G. Sukonko. Minsk: N.N. Alexandrov RSPC OMR, 2014. (In Russ.)].
2. van Rhijn B.W., Burger M., Lotan Y. et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol* 2009;56(3):430–42.
3. Babjuk M., Burger M., Zigeuner R. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64(4):639–53.
4. Mariappan P., Zachou A., Grigor K.M. et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol* 2010;57(5):843–9.
5. Jancke G., Rosell J., Jahnson S. Impact of surgical experience on recurrence and progression after transurethral resection of bladder tumour in non-muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol* 2014;48(3): 276–83.
6. Brausi M., Collette L., Kurth K. et al. 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;41:523–31.
7. Brausi M., Sylvester R., van der Meijden A., Kurth K.H. Does the surgeon have an impact in the outcome of patients with Ta-T1 TCC of the bladder? Results of an EORTC quality control study on TURBT. *Eur Urol* 2001;39(Suppl 5):119.
8. Del Zingaro M., Bruno R., Nunzi E. et al. First transurethral resection (TUR) and second TUR in intermediate-high risk bladder cancer: impact of the surgeon's volume on the recurrence and progression of primary bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol* 2015 Apr 28. [Epub ahead of print].
9. Herr H.W. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999;162(1): 74–6.
10. Huang J., Fu J., Zhan H. et al. Analysis of the absence of the detrusor muscle in initial transurethral resected specimens and the presence of residual tumor tissue. *Urol Int* 2012;89(3):319–25.
11. Rouprêt M., Yates D.R., Varinot J. et al. The presence of detrusor muscle in the pathological specimen after transurethral resection of primary pT1 bladder tumors and its relationship to operator experience. *Can J Urol* 2012;19(5):6459–64.
12. Shoshany O., Mano R., Margel D. et al. Presence of detrusor muscle in bladder tumor specimens – predictors and effect on outcome as a measure of resection quality. *Urol Oncol* 2014;32(1):40.e17–22.

Рецензия на статью «Влияние оперирующего хирурга на безрецидивную выживаемость пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии» (О.Б. Карякин)

Частота возникновения рецидивов при лечении рака мочевого пузыря без мышечной инвазии (РМПБИ) весьма вариабельна и колеблется от 30 до 80 %. Причем данные литературы настолько различаются, что какие-либо средние показатели отсутствуют. Специалистам хорошо известно, что лечение РМПБИ состоит из хирургического вмешательства с последующей внутрипузырной лекарственной профилактикой. Все понимают, что это далеко не патогенетическое лечение и причины возникновения заболевания, как и его рецидива далеки от реального понимания.

Каждый этап лечения направлен как на удаление первичного образования, так и на профилактику рецидива. В течение нескольких десятилетий частоту

рецидивирования не удается существенно снизить. Предложенный А. Morales в 1976 г. метод иммунопрофилактики внутрипузырным введением вакцины бациллы Кальметта–Герена остается наиболее эффективным. В последующем с учетом факторов прогноза EORTC было предложено разделить больных на группы в зависимости от частоты рецидивирования и прогрессирования заболевания. Такой подход позволил проводить более или менее целенаправленную адъювантную терапию, направленную на снижение частоты возникновения рецидива заболевания.

В представленной работе автор делает попытку оценить вклад качества выполнения трансуретральной резекции (ТУР) в зависимости от «индивидуальных

характеристик хирурга». Целью работы стала оценка влияния хирурга на безрецидивную выживаемость. Сразу следует сказать, что это наиболее сложная задача как во всей цепочке развития заболевания, так и его рецидивирования. Практически единичные работы посвящены этому вопросу, так как объективно вычленив влияние хирурга весьма сложно, а еще сложнее сделать выводы относительно безрецидивной выживаемости.

Во время 2-й Международной консультации по раку мочевого пузыря (Вена, 2012) в рекомендациях (с. 61, Раздел 5. Техника ТУР мочевого пузыря) сказано: «В настоящее время недостаточно информации в поддержку рекомендаций специфической техники ТУР мочевого пузыря (градация D)». В этом случае надо было привести методику выполнения ТУР мочевого пузыря в учреждении и динамику изменения в различные периоды выполнения, хотя бы осветить несколько технических моментов проведения ТУР. Обследование стенок мочевого пузыря необходимо проводить с помощью оптики как в 30°, так и в 70°. Осмотр переднего сегмента шейки мочевого пузыря нужно выполнять оптикой 120°. Использование гибких инструментов значительно повышает качество визуализации и снижает количество ошибок при проведении ТУР.

Следовательно, отсутствие четких канонов выполнения этого оперативного вмешательства значительно затрудняет оценку рецидивов. Автор правомочно предлагает для оценки индивидуальной деятельности хирурга учитывать показатели 5-летней безрецидивной выживаемости. Анализ распределения частот рецидивирования в первые 3, 6 и 12 мес после ТУР показал, что наиболее различающиеся показатели наблюдались через 12 мес после ТУР.

Качеству ТУР в литературе действительно посвящен ряд публикаций и сформированы определенные рекомендации. Однако неоднородность группы пациентов и различия в технике выполнения делают объективную сравнительную оценку весьма затруднительной.

В разделе статьи «Материалы и методы» говорится, что проведен ретроспективный анализ 1550 случаев ТУР с 2004 по 2013 г. Операции выполнялись 5 хирургами. В последующем выполнен сравнительный

анализ работы хирургов, в основу которого легла 5-летняя безрецидивная выживаемость. Для анализа использовали современные статистические методы.

Важным является последующее профилактическое лечение. В разделе «Результаты» сообщается, что данные сопоставляли по группам риска EORTC, частоте выполнения послеоперационной иммунотерапии и т. д. Однако этих данных недостаточно для объективного сравнения больных по группам.

Очень важно вести правильную документацию во время ТУР, где отражаются все этапы оперативного вмешательства и фокусируются на карте с указанием локализации опухолей. Другим аспектом, влияющим на оценку качества ТУР, является правильный сбор, маркировка и доставка материала в патологоанатомическую лабораторию. Проведенный анализ позволяет правильно установить патологоанатомическую стадию рТ, определить группу прогноза и провести противорецидивное лечение.

Также в статье нет информации об осложнениях во время оперативных вмешательств каждого из хирургов. Если таковые имелись, то они также могли повлиять на результаты лечения. Все эти действия существенно влияют на результаты лечения и тесно связаны между собой.

Заключение. Статья «Влияние оперирующего хирурга на безрецидивную выживаемость пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии» освещает несомненно важный аспект: рецидив РМПБМИ после лечения. Автор попытался вычленив индивидуальное качество 5 хирургов во временном интервале и влияние на 5-летнюю безрецидивную выживаемость. Поставленная задача носит весьма дискуссионный характер, хотя опыт, мастерство хирурга, техническое оснащение и т. п. имеют существенное значение для результатов лечения. Проведена большая работа по объективизации оценки хирургической помощи, однако основные аспекты в ней не отражены. В связи с этим практически невозможно основываться только на представленных данных. Таким образом, вопрос о разнице в 5-летней безрецидивной выживаемости остается открытым и не достигает целей, поставленных в начале статьи.

Ответ на рецензию на статью «Влияние хирурга на безрецидивную выживаемость пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии»

Внимательно изучив рецензию на представленную статью мы прежде всего хотим поблагодарить уважаемого рецензента за его труд и высказанные замечания. Однако с большинством замечаний рецензента трудно

согласиться. В этой связи считаем необходимым внести ряд пояснений и высказать некоторые возражения.

Основной целью нашего исследования была оценка влияния индивидуального хирурга на безрецидив-

ную выживаемость после радикального органосохраняющего лечения пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии (РМПБМИ). Для этого было отобрано 949 случаев такого лечения, проведенного в нашем учреждении за 10-летний период, операции выполняли 5 хирургов, имевших наибольший опыт трансуретральных резекций (ТУР) мочевого пузыря. Поскольку группы были не вполне сопоставимы по основным прогностическим факторам (мультифокальность, рецидивирование, размер опухоли, категории T, G, сопутствующая карцинома *in situ* [1]) и частоте использования дополнительных лечебных мероприятий (повторная ТУР, внутривезикулярная иммунотерапия), был выполнен мультивариантный анализ пропорциональных рисов Кокса с включением в качестве переменных опыта индивидуального хирурга, а также всех потенциальных факторов, способных влиять на частоту рецидивирования. Это позволило скорректировать величину отношения рисков возникновения рецидива для каждого хирурга с учетом межгрупповой разницы в распределении по основным факторам прогноза. В результате различия в отношении рисков рецидивирования между хирургами были статистически значимы ($p = 0,0013$ для тренда), причем риск рецидивирования между лучшим и худшим хирургами отличался в 1,71 раза (см. табл. 2 статьи). На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что хирург-оператор оказывает существенное влияние на риск возникновения рецидива после радикального лечения пациентов с РМПБМИ.

Основные замечания рецензента сводятся к следующему:

1) хотя уважаемый рецензент указывает, что *«практически единичные работы посвящены этому вопросу, так как объективно вычленив влияние хирурга весьма сложно»*, и признает, что *«опыт, мастерство хирурга, техническое оснащение и т.п. имеют существенное значение для результатов лечения»*, по его мнению, *«поставленная задача носит весьма дискуссионный характер»*;

2) предлагается привести описание техники выполнения ТУР мочевого пузыря, используемой в учреждении, и динамику ее изменения в различные периоды;

3) указывается на недостаточность сопоставления результатов лечения по группам риска EORTC, другим основным факторам прогноза, частоте проведения послеоперационной иммунотерапии и т.д., а также на необходимость качественного ведения документации, фиксации локализации опухолей, правильного сбора, маркировки и доставки материала в патологоанатомическую лабораторию;

4) указывается на необходимость приведения информации об осложнениях для каждого из 5 хирургов, поскольку они *«существенно влияют на результаты лечения и тесно связаны между собой»*;

5) указывается, что выявленные различия в прогнозе после операций, выполненных различными хирургами, *«не достигают целей, поставленных в начале статьи»*. Это, по-видимому, означает недостоверность выводов, связанную с отсутствием учета значимых прогностических факторов, влияющих на риск рецидива и возможностью систематической ошибки в результатах исследования.

В ответ на эти весьма серьезные замечания считаем необходимым высказать следующие возражения (в порядке вышеуказанных замечаний):

1) с нашей точки зрения дискуссию в задачах какого-либо исследования может вызвать только актуальность этих задач. Вариабельность в результатах хирургического лечения в последнее время привлекает все большее внимание научного сообщества [2, 3] и ведет к постановке вопроса о необходимости систематической оценки качества операций [4]. В связи с этим данная работа может представлять некоторый интерес, поскольку впервые связывает долговременный риск рецидивирования РМПБМИ с индивидуальным мастерством хирурга, что ранее не было показано в аналогичных работах;

2) следующее замечание мы считаем обоснованным и благодарим за него рецензента. Действительно, техника выполнения ТУР заключалась в наиболее распространенном поэтапном удалении опухоли (в отличие от удаления *en-block*) [5], практически не менялась на протяжении всего периода и существенно не отличалась между хирургами. Учитывая «стохастический» характер вмешательства, по меткому выражению Y.W. Herr и S.M. Donat [6], вряд ли можно рассказать больше о его технике;

3) не могут быть подвергнуты сомнению необходимость правильного ведения документации с указанием локализации, важность сбора, маркировки и доставки ткани в патологоанатомическую лабораторию, и мы стремимся к качественному выполнению всех этих этапов, однако необходимость корректировки нашего исследования по предложенным факторам вызывает сомнения. Так, нам неизвестны критерии, позволяющие оценить качество ведения документации, а также сбора, маркировки и доставки удаленного материала морфологу. Более того, мы не нашли ни одной работы, демонстрирующей влияние этих показателей на безрецидивную выживаемость. Что касается локализации опухоли, то в литературе имеются отдельные работы, показывающие возможность влияния этого параметра на прогноз. Так, в ряде ранних работ было показано, что локализация опухоли в шейке, простатической уретре и задней стенке мочевого пузыря связана с более низкой выживаемостью [7] и более частым рецидивированием [8, 9]. В нескольких более современных исследованиях было выявлено ухудшение результатов лечения при локализации опухоли

в области треугольника [10] или шейки [11] мочевого пузыря. Тем не менее немногочисленность исследований и вариабельность результатов этих работ обуславливают дискуссионность прогностической роли данного фактора, что подтверждается его отсутствием в общепринятых прогностических классификациях РМПБМИ [1, 12, 13];

4) необходимо согласиться, что травматичность и частота осложнений операции являются одними из важных компонентов оценки ее результатов. Однако целью исследования являлась оценка влияния оперирующего хирурга на *безрецидивную выживаемость* после радикального лечения пациентов с РМПБМИ. Влияние осложнений на этот показатель не установлено ни в одной известной нам работе, поэтому изуче-

ние частоты осложнений, по нашему мнению, не соответствовало целям и задачам работы;

5) с нашей точки зрения, наличие статистически значимых различий в риске рецидивирования между хирургами по данным мультивариантного анализа является доказательством влияния индивидуального хирурга на этот показатель. Анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от индивидуального хирурга проведен для наглядной демонстрации величины различий. Естественно, с точки зрения чистоты научной методологии утверждение о причинно-следственной связи не является полностью бесспорным вследствие известной ошибочности тезиса *post hoc ergo propter hoc*. Однако, с точки зрения автора, это является наиболее вероятным объяснением выявленной связи.

А.И. Ролевич

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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):475–7.
- Finks J.F., Osborne N.H., Birkmeyer J.D. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N Engl J Med* 2011;364(22):2128–37.
- Maruthappu M., Gilbert B.J., El-Harasis M.A. et al. The influence of volume and experience on individual surgical performance: a systematic review. *Ann Surg* 2015;261(4):642–7.
- Martin N.E., Massey L., Stowell C. et al. Defining a standard set of patient-centered outcomes for men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67(3):460–7.
- Burger M., Oosterlinck W., Konety B. et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63(1):36–44.
- Herr H.W., Donat S.M. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int* 2008;102(9 Pt B):1242–6.
- Stephenson W.T., Holmes F.F., Noble M.J., Gerald K.B. Analysis of bladder carcinoma by subsite. Cystoscopic location may have prognostic value. *Cancer* 1990;66(7):1630–5.
- Mulders P.F., Meyden A.P., Doesburg W.H. et al. Prognostic factors in pTa-pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. The Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group. *Br J Urol* 1994;73(4):403–8.
- Pammar M.K., Freedman L.S., Hargreave T.B., Tolley D.A. Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1989;142(2):284–8.
- Segal R., Yafi F.A., Brimo F. et al. Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: can we identify patients for early cystectomy? *BJU Int* 2012;109(7):1026–30.
- Vukomanovic I., Colovic V., Soldatovic I., Hadzi-Djokic J. Prognostic significance of tumor location in high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. *Med Oncol* 2012;29(3):1916–20.
- Fernandez-Gomez J., Solsona E., Unda M. et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008;53(5):992–1001.
- Witjes J.A., Compérat E., Cowan N.C. et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014;65(4):778–92.

Фактор роста эндотелия сосудов в диагностике метастазов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

В.М. Попков, А.Н. Понукалин, Н.Б. Захарова

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»;
Россия, 410053, Саратов, ул. Большая Садовая, 137

Контакты: Андрей Николаевич Понукалин ponukalin@bk.ru

Цель исследования — изучение диагностического значения фактора роста эндотелия сосудов (*vascular endothelial growth factor, VEGF*) при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (МИРМП).

Материалы и методы. Определение уровня *VEGF* методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови и плазме проводили до оперативного вмешательства у больных с инвазией в пределах органа и с экстраорганным ростом, а также через 12–18 мес после операции у пациентов с рецидивами и метастазами или без таковых.

Результаты. Было установлено, что содержание *VEGF* является одним из показателей активности опухолевого ангиогенеза. Так, повышение уровня *VEGF* коррелировало с глубиной инвазии опухоли, являясь одним из показателей ее агрессивности и злокачественности, а также метастатического потенциала. В то же время снижение концентрации данного биомаркера у больных МИРМП в послеоперационном периоде сопровождалось уменьшением или отсутствием клинических проявлений опухолевого роста.

Выводы. Таким образом, определение содержания *VEGF* в сыворотке крови и плазме может служить основой для разработки новых методов ранней неинвазивной диагностики МИРМП, прогнозирования течения заболевания и оценки эффективности лечения.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, фактор роста эндотелия сосудов, сыворотка, плазма, диагностический фактор, прогностический фактор

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-53-57

Vascular endothelial growth factor in diagnostics of metastases of a muscle-invasive bladder cancer

V.M. Popkov, A.N. Ponukalin, N.B. Zakharova

V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; 137 Bol'shaya Sadovaya St., Saratov, 410053, Russia

Objective. The diagnostic value of vascular endothelial growth factor (*VEGF*) in muscle-invasive bladder cancer (MIBC) was estimated.

Materials and methods. The level of *VEGF* was determined by ELISA in blood serum, plasma of patients with cancer invasion within the bladder or with extra-bladder invasion before surgical treatment and of patients with recurrences and metastases or without them 12–18 months after surgical treatment.

Results. Concentration of *VEGF* was shown to be one of criteria of activity in this disease. Thus, increasing of *VEGF* level correlated with the degree of the tumor invasion being one of criteria of its aggressive character and malignancy as well as its metastatic potential. At the same time, decreasing of concentration of this biomarker in patients with MIBC in the post-operative period was followed by limitation or absence of clinical manifestation of the tumor progression.

Conclusions. Thus, detection of *VEGF* in blood serum, plasma can serve as the basis for development of new methods of early non-invasive diagnostics of MIBC, prognosis of its course and estimation of the efficiency of treatment.

Key words: muscle-invasive bladder cancer, vascular endothelial growth factor, blood serum, plasma, diagnostic factor, prognostic factor

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) относится к наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованиям мочевыводящих путей. Более 90 % регистрируемых случаев морфологически диагностируются как переходно-клеточный рак. Наиболее сложной группой считаются пациенты с мышечно-инвазивным РМП (МИРМП) стадий Т2–4 [1]. В России МИРМП диагностируют у 66,4 % больных [2, 3]. Пациенты

с МИРМП при отсутствии лечения погибают в течение 24 мес [1, 4, 5]. Известно, что если опухоль находится в пределах органа, частота метастазирования в лимфатические узлы (ЛУ) составляет 20 %, при выходе образования за пределы органа она повышается до 44 %. При отсутствии метастазов в ЛУ 5-летняя выживаемость после цистэктомии при Т2–4 стадиях составляет 72–50 % [6, 7]. Значительно худшие результаты наблюдаются при метастатическом поражении

регионарных ЛУ. После цистэктомии 50 % больных с регионарными метастазами в ЛУ умирают в течение 12 мес, 87 % – в течение 24 мес; 5-летняя выживаемость составляет менее 7 %. Расширенная лимфодиссекция и системная химиотерапия достоверно улучшают выживаемость этих больных [8]. Поэтому дооперационная диагностика метастазов в ЛУ может существенно повлиять на выбор тактики лечения пациентов с МИРМП [6]. В то же время чувствительность компьютерной и магнитно-резонансной томографии в визуализации метастазов при МИРМП остается низкой и варьирует от 48 до 87 % [7].

VEGF-A – гомодимерный гликолизированный белок, уровень которого повышается в тканях при активации ангиогенеза [9, 10]. Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), взаимодействуя со своими рецепторами (VEGFR), способен индуцировать миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток эндотелия [11–13]. В клетках РМП человека найдена экспрессия генов факторов роста [14, 15]. Выявлена корреляция между повышением экспрессии VEGF-C, VEGF-D или VEGFR-3 и метастазированием опухолей в ЛУ [22]. Получены данные, что VEGF-C и VEGF-D участвуют в образовании кровеносных сосудов опухоли [16]. Факторы ангиогенеза при РМП в настоящее время относят к показателям, коррелирующим с неблагоприятным прогнозом, агрессивным ростом опухоли, рецидивами, метастазированием и снижением выживаемости каждого конкретного больного [17–22].

При МИРМП практически не исследован характер изменения профиля показателей ангиогенеза в биологических жидкостях человека (сыворотка, плазма и др.) для оценки потенциала опухолевого роста. Исследования в этом направлении могут послужить основой для разработки малоинвазивного метода прогноза риска регионарного метастазирования у больного МИРМП, позволяющего оптимизировать тактику оперативного и консервативного лечения, добиться увеличения продолжительности жизни. Актуальность исследований, направленных на улучшение ранней диагностики метастазов РМП, не вызывает сомнений.

Цель работы – установить диагностическое значение изменения содержания VEGF в сыворотке и плазме крови у больных МИРМП для прогнозирования рецидива и метастазирования.

Материалы и методы

В исследовании, проведенном с 2010 по 2014 г., приняли участие 159 больных, находившихся на обследовании и лечении в Саратовском НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии. В числе обследованных было 32 женщины и 127 мужчин в возрасте от 44 до 79 лет. В контрольную группу бы-

ли включены 30 условно здоровых лиц в возрасте от 41 до 70 лет (1-я группа), так как ранее было показано, что с возрастом происходит физиологическое повышение уровня VEGF в сыворотке и плазме крови [23].

Критерии включения в исследование: пациенты с переходно-клеточным (уротелиальным) РМП стадий T2–4NxMx, случаи первично выявленного РМП, отсутствие предшествующей лучевой терапии, отсутствие острой задержки мочеиспускания, требующей установки уретральных катетеров, на момент забора биоматериала на исследование.

Критерии исключения: при гистологическом исследовании верифицированы аденокарцинома, саркома, лейомиома и др. (не переходно-клеточный рак), наличие опухолей других локализаций (в том числе рак лоханки и мочеточника, рак предстательной железы), неотложные состояния (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии), почечная и печеночная недостаточность, заболевания сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза, артериальная гипертензия III–IV стадий.

В исследуемую группу вошли 129 больных МИРМП. Кроме клинко-инструментального обследования (ультразвуковое исследование, ядерная магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, экскреторная урография, цитологическое и гистологическое исследования биопсийного и операционного материала) у всех больных до хирургического вмешательства исследовали кровь для определения концентрации VEGF. В этих целях использовали наборы реактивов для твердофазного иммуноферментного анализа «VEGF–ИФА–БЕСТ» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Пациентам были проведены следующие виды оперативных вмешательств: радикальная цистэктомия ($n = 117$), открытая резекция мочевого пузыря ($n = 12$), паллиативные операции ($n = 3$). По данным гистологического исследования удаленных органов у всех больных был диагностирован переходно-клеточный РМП. В пределах органа (pT2aN0M0–T2bN0M0) – у 69 пациентов; у 60 больных опухоль прорастала паравезикальную клетчатку и окружающие органы (pT3a–bN0M0–41; pT3bN1M0–11; pT4N1M0–5; T4N1M1–3). Опухоли имели следующие градации: G1 – 44; G2 – 46; G3 – 39. Из 60 больных у 19 были зарегистрированы метастазы. Метастатическое поражение подвздошных ЛУ выявлено после операции во всех 19 случаях, из них в 3 метастазы обнаружены также в легких.

В зависимости от полученных результатов пациенты были рандомизированы на 2 группы: 110 с МИРМП стадий pT2–4N0M0 без метастазирования (2-я группа) и 19 с МИРМП стадий pT2–4N1–3M1 с метастазами (3-я группа).

Повторное исследование крови на содержание VEGF через 12–18 мес после хирургического вмешательства было проведено у 63 пациентов, которые впоследствии были разделены на 2 аналитические группы. В 4-ю группу ($n = 25$) вошли больные с местным рецидивом и метастазами, в 5-ю ($n = 38$) – без рецидивирования и метастазов после операции.

Анализ полученных данных проводили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ для научно-технических расчетов Statistica v6.0. Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики: в качестве критерия достоверности различия между 2 независимыми группами использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни и тест Вилкоксона. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах для непараметрических переменных. При оценке диагностических характеристик исследуемого маркера применяли анализ кривой ROC (receiver operating characteristic curve), предусматривающий сравнение операционных характеристик теста – чувствительности и специфичности. В качестве нулевой гипотезы принималось, что площадь под кривой ROC не отличается от величины 0,5. Пороговые уровни биомаркера определяли при построении графиков зависимостей чувствительности и специфичности от концентрации биомаркера в крови.

Результаты

Из 117 радикально оперированных больных в течение 12–18 мес рецидив заболевания возник у 32 (27,7 %): в 6 (50 %) случаях после резекции мочевого пузыря и в 27 (23,4 %) – после цистэктомии. Из 129 пациентов в течение 2 лет умерли от прогрессирования онкологического заболевания 38 (29,4 %); 91 (70,6 %) пациент находится под наблюдением.

Результаты исследования представлены в табл. 1, 2.

Из табл. 1 видно, что статистически достоверное повышение уровней VEGF в сыворотке и плазме крови имеет место у больных МИРМП по сравнению с группой практически здоровых лиц, составивших контрольную. Достоверные различия уровней VEGF получены в группах больных МИРМП с метастазами (3-я группа) и без них (2-я группа).

После выполненных радикальных оперативных вмешательств в группе больных МИРМП с рецидивом и метастазами содержание VEGF оставалось высоким через 12–18 мес в сыворотке и плазме крови. В группе больных без метастазов и рецидивов в сыворотке крови снижение достигало 72,8 % от нормы ($p \leq 0,05$), в плазме – 68,2 % ($p \leq 0,05$).

На основании анализа результатов исследования VEGF сыворотки и плазмы крови у 129 больных МИРМП мы рассчитали чувствительность, специфичность

Таблица 1. Содержание VEGF в сыворотке и плазме у практически здоровых лиц и у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря до операции

Группа	Концентрация VEGF (пг/мл)	
	в сыворотке, Ме (min–max)	в плазме, Ме (min–max)
1-я, $n = 30$	696,2 (550,3–776,1)	308,5 (215,3–323,3)
2-я, $n = 110$	1031,6* (772,4–989,0)	366,5* (202,6–519,5)
3-я, $n = 19$	1313,7* (769,5–1858,5)	599,9* (465,5–856,8)

*Здесь и в табл. 2: $p \leq 0,05$.

Таблица 2. Содержание VEGF в сыворотке и плазме крови у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря через 12–18 мес после операции

Группа	Концентрация VEGF (пг/мл)	
	в сыворотке, Ме (min–max)	в плазме, Ме (min–max)
1-я, $n = 30$	696,2 (550,3–776,1)	308,5 (215,3–323,3)
4-я, $n = 25$	1121,9* (914,8–1368,0)	562,1* (229,4–772,8)
5-я, $n = 38$	506,8* (414,3–584,3)	262,9* (100,4–387,0)

и уровень прогностической значимости для больных МИРМП с метастазами и без (табл. 3).

Прогностические показатели VEGF сыворотки (796,92 пг/мл) и VEGF плазмы крови (339,35 пг/мл) являются пороговыми значениями. Превышение этих значений в предоперационном периоде можно считать факторами прогноза риска регионарного метастазирования. В этих случаях целесообразно рассмотреть возможность неoadъювантной химиотерапии в целях увеличения опухолевоспецифической выживаемости. При выполнении радикальной цистэктомии рекомендуется проведение расширенной лимфодиссекции. В послеоперационном периоде увеличение уровня биомаркера выше порогового имеет диагностическое значение в отношении развития метастазирования и рецидивирования заболевания.

Обсуждение

Анализ полученных данных показал, что наиболее значимый подъем уровня VEGF в каждой из исследуемых фракций крови имел место у больных МИРМП 2, 3 и 4-й групп. По-видимому, у пациентов 2-й и 3-й групп активация ангиогенеза способствовала росту опухолевой ткани, тогда как в послеоперационном периоде (4-я группа) рост уровня VEGF был связан с развитием инвазии и метастазирования.

Обращает на себя внимание то, что ангиогенные факторы у больных МИРМП вырабатывались не только

Таблица 3. Специфичность, чувствительность, прогностический уровень VEGF в сыворотке и плазме крови у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с метастазами в регионарные лимфатические узлы и без таковых

Группы сравнения	Показатель	VEGF сыворотки	VEGF плазмы
Больные мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с метастазами (n = 44)/больные раком мочевого пузыря без метастазов (n = 85)	Чувствительность, %	71,40	98,90
	Специфичность, %	87,50	50,00
	Прогностический показатель, пг/мл	796,92	339,35

опухолевыми, но и эндотелиальными прогениторными клетками (ЭПК). Значимое нарастание уровня VEGF плазмы можно считать результатом прямого поступления ЭПК из костного мозга в эндотелий сосудов. В исследованиях последних лет было показано, что ЭПК мобилизуются из костного мозга при участии цитокинов, таких как VEGF, мигрируют с током периферической крови и заселяют места опухолевой неоваскуляризации [24].

Формирующиеся опухолевые микрососуды отличаются высокой проницаемостью, хаотичный характер ветвления, многочисленные петли, отсутствие структурированности сосудистой сети и малочисленность перicyтов [13, 25]. Экспрессия VEGF повышает их проницаемость, что увеличивает интерстициальное и внутриопухолевое давление и способствует проникновению опухолевых клеток в кровотоки [10, 25, 26].

У больных МИРМП активация опухолевого роста и выход опухолевой ткани за пределы мышечной стенки мочевого пузыря сопровождаются увеличением содержания VEGF в крови, что способствует выбросу ЭПК из костного мозга. При этом эндотелиальные клетки, участвующие в опухолевом ангиогенезе, фенотипически и функционально отличаются от клеток здоровых тканей [19, 25].

Таким образом, подъем уровня VEGF в сыворотке и плазме крови до хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде у больных МИРМП, свидетельствующий о «включении» опухолевого ангиогенеза, связан с глубиной инвазии опухоли (при распространении ее за пределы органа) и метастазированием. Нарастание уровня VEGF в сыворотке и плазме крови больных МИРМП является одной из характеристик агрессивности и злокачественности, а также метастатического потенциала опухоли.

У больных МИРМП 5-й группы содержание VEGF в сыворотке и плазме крови было ниже, чем в контрольной группе. Снижение уровня VEGF в сыворотке и плазме крови через 12–18 мес после оперативного вмешательства у пациентов с МИРМП сопровождалось отсутствием клинических данных за рецидив и метастазирование и свидетельствовало о «выключении» опухолевого ангиогенеза.

Анализ ROC-кривых позволяет выделить в качестве потенциального биомаркера прогноза риска регионарного метастазирования у больных МИРМП VEGF в сы-

воротке и плазме крови. Результаты проведенного анализа площади под ROC-кривой показали, что данный тест имеет достаточно высокие чувствительность и специфичность. VEGF считается мультифункциональным провоспалительным цитокином, оказывающим митогенное действие на эндотелиальные клетки и моноциты-макрофаги, увеличивающим проницаемость стенок микрососудов для жидкости и различных макромолекул. Можно считать, что при наиболее тяжелых инвазивных формах РМП высокое содержание данного цитокина характеризуется не только активностью процесса неоваскуляризации, но и метастазирования.

Результаты настоящей работы показали, что измерение концентрации VEGF в сыворотке и плазме крови до и после оперативных вмешательств у больных МИРМП позволяет, с одной стороны, оценивать их изменение в процессе лечения или развития осложнений, с другой — может быть использовано для оценки эффективности проводимого лечения. Индивидуальный контроль уровня VEGF в сыворотке и плазме крови позволяет выявить одно из важных звеньев формирования регионарных метастазов у больных МИРМП до и после хирургического вмешательства, рецидивов заболевания в послеоперационном периоде и тем самым определить мишень для патогенетически обоснованной терапии.

Выводы

Измерение уровня VEGF в сыворотке и плазме крови можно считать одним из лабораторных показателей «включения» и «выключения» ангиогенеза у больных МИРМП до и после хирургического вмешательства.

Подъем уровня VEGF в сыворотке более 796,92 пг/мл и плазме крови больных МИРМП более 339,35 пг/мл можно считать показателями прогноза риска регионарного метастазирования.

Превышение представленных пороговых уровней VEGF может быть показанием к неoadъювантной химиотерапии у больных МИРМП, а также дополнительной оценкой ее эффективности.

Снижение уровня VEGF в сыворотке крови и плазме в послеоперационном периоде у больных МИРМП сопровождается уменьшением или отсутствием клинических проявлений опухолевого роста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воробьев А.В. Классификация и диагностика рака мочевого пузыря, вопросы дифференциальной диагностики. Практическая онкология 2003;4(4):196–203. [Vorob'yov A.V. Classification and diagnostics of bladder cancer, problems of differential diagnostics. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2003;4(4):196–203. (In Russ.)].
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации в 2010–2011 годах. Экспериментальная и клиническая урология 2013;(2):10–7. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskalyova N.G. et al. Analysis of urological and nephrological morbidity and lethality in Russian Federation in 2010–2011. *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2013;(2):10–7. (In Russ.)].
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 289 с. [Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2011 (morbidity and lethality). Moscow: FSBI "P.A. Hertzen Moscow Cancer Research Institute" at the Ministry of Health of Russia, 2013. 289 p. (In Russ.)].
4. Аль-Шукри С.Х., Корнеев И.А. Общие принципы лечения больных раком мочевого пузыря. Значение клинических, гистологических и биологических факторов прогноза для выбора метода лечения. Практическая онкология 2003;4(4):204–13. [Al'-Shukri S.Kh., Korneev I.A. Common principles of treatment of patients with bladder cancer. The role of clinical, histological and biological prognostic factors for choosing of the method of treatment. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2003;4(4):204–13. (In Russ.)].
5. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Эпидемиология и биология рака мочевого пузыря. Практическая онкология 2003;4(4):191–5. [Imyanitov E.N., Khanson K.P. Epidemiology and biology of bladder cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2003;4(4):191–5. (In Russ.)].
6. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М., 2011. [Clinical oncology. Ed. by B.P. Matveev. Moscow, 2011. (In Russ.)].
7. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2014. [Clinical Recommendations of European Association of Urology, 2014. (In Russ.)].
8. Хабалов Р.В., Матвеев В.Б., Волкова М.И., Носов Д.А. Лечение и прогноз больных переходноклеточным раком мочевого пузыря с метастазами в регионарные лимфоузлы. Онкоурология 2007;(4):30–5. [Khabalov R.V., Matveev V.B., Volkova M.I., Nosov D.A. Treatment and prognosis in patients with transitional cell carcinoma of the bladder with metastasis in regional lymphatic nodes. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2007;(4):30–5. (In Russ.)].
9. Jussila L., Alitalo K. Vascular growth factors and lymphangiogenesis. *Physiol Rev* 2002;82(3):673–700.
10. Mandriota S.J., Jussila L., Jeltsch M. et al. Vascular endothelial growth factor-C-mediated lymphangiogenesis promotes tumour metastasis. *EMBO J* 2001;20(4):672–82.
11. Folkman J. Is angiogenesis an organizing principle in biology and medicine? *J Pediatr Surg* 2007;42(1):1–11.
12. Ishikawa M., Kitayama J., Kazama S., Nagawa H. The expression pattern of vascular endothelial growth factor C and D in human esophageal normal mucosa, dysplasia and neoplasia. *Hepatogastroenterology* 2004;51(59):1319–22.
13. Carson-Walter E.B., Watkins D.N., Nanda A. et al. Cell surface tumor endothelial markers are conserved in mice and humans. *Cancer Res* 2010;61(18):6649–55.
14. Li N., Kanda K., Fukumori T. et al. Expression of vascular endothelial growth factor isoforms and platelet-derived endothelial cell growth factor in bladder cancer. *Urol Oncol* 2000;6(1):10–5.
15. Streeter E.H., Harris A.L. Angiogenesis in bladder cancer – prognostic marker and target for future therapy. *Surg Oncol* 2002;11(1–2):85–100.
16. Italiano J.E., Richardson J.L., Patel-Hett S. et al. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet granules and differentially released. *Blood* 2007;111(3):1227–33.
17. Мационис Э.Я., Ягубянц Ю.Т., Медведев В.Л. Молекулярная биология рака мочевого пузыря: дань моде или необходимость? Практическая онкология 2004;(2):64–6. [Matsionis E.Ya., Yagubants Yu.T., Medvedev V.L. Molecular biology of bladder cancer: the latest fashion or necessity? *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2004;(2):64–6. (In Russ.)].
18. Мнихович М.В., Гершзон Д., Брикман М. и др. Морфогенетические механизмы клеточных взаимодействий в процессе ангиогенеза. Журнал анатомии и гистопатологии 2012;1(3):63–5. [Mnikhovich M.V., Gershzon D., Brickman M. et al. Morphological and genetic mechanisms of cell interaction in angiogenesis. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology* 2012;1(3):63–5. (In Russ.)].
19. Lee S., Chen T.T., Barber C.L. et al. Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis. *Cell* 2007;130(4):691–703.
20. Глыбочко П.В., Шахпазян Н.К., Понукалин А.Н., Захарова Н.Б. Молекулярные маркеры в диагностике мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Клиническая лабораторная диагностика 2011;(5):16–20. [Glybochko P.V., Shakhpazyan N.K., Ponukalin A.N., Zakharova N.B. Molecular markers in diagnostics of non-muscle-invasive bladder cancer. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2011;(5):16–20. (In Russ.)].
21. Понукалин А.Н., Попков В.М., Захарова Н.Б., Михайлов В.Ю. Онкомаркеры в диагностике стадии инвазии рака мочевого пузыря. Медицинский вестник Башкортостана 2013;8(2):213–7. [Ponukalin A.N., Popkov V.M., Zakharova N.B., Mikhaylov V.Yu. Oncologic markers in diagnostics of the stage of bladder cancer invasion. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Bulletin* 2013;8(2):213–7. (In Russ.)].
22. van Rhijn B.W., Burger M., Lotan Y. et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol* 2009;56(3):430–42.
23. Peterson J., Zurakowski D., Joseph E. et al. Normal ranges of angiogenesis regulatory proteins in human platelets. *Am J Hematol* 2010;85(7):487–93.
24. Raffi S., Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med* 2003;9(6):702–12.
25. Theodorescu D. Molecular pathogenesis of urothelial bladder cancer. *Histol Histopathol* 2003;18(1):259–74.
26. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002;29(Suppl 16):15–8.

Плоскоклеточная метаплазия как проявление мочеполового шистосомоза и его осложнений

А.Ю. Колмаков¹, В.Ю. Старцев²

¹Клинический госпиталь г. Лобиту; Республика Ангола, провинция Бенгела;

²кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Антон Юрьевич Колмаков antonkol_030275@mail.ru

Введение. Лейкоплакию, или плоскоклеточную метаплазию (ПМ) мочевого пузыря, выявляют при эндоскопической диагностике с биопсией уротелия. Помимо раздражения слизистой оболочки химическими реагентами или лекарственными средствами причиной развития ПМ служит длительное воздействие яиц шистосом (*Schistosoma haematobium*), проникающих в мочевой пузырь при инфицировании. Наиболее частой причиной ПМ является мочеполовой шистосомоз (МШ) с одним из наиболее известных и опасных осложнений – шистосомным раком мочевого пузыря (шРМП). Течение шРМП, как правило, сопровождается ороговевающей ПМ. Особенности клеточных механизмов, связывающих шистосомную инвазию с развитием шРМП, изучены недостаточно. ПМ может указывать на наличие раковой трансформации или служить маркером длительного воспалительного процесса. С учетом социально-политических условий современного мира и развития туризма актуальность вопросов диагностики и лечения больных этими видами патологии возрастает.

Материалы и методы. Проанализированы результаты наблюдения 181 жителя Республики Ангола, обратившихся с макрогематурией, за 2009–2010 гг. У всех пациентов верифицирован МШ. Выполняли тесты мочи на выявление шистосом, цитологическое исследование осадка мочи (ЦИОМ), лучевые и эндоскопические методы диагностики, биопсию уротелия. При статистическом анализе использовали госпитальные базы данных.

Результаты. В 142 (78,5 %) случаях был подтвержден неосложненный МШ, у 39 (21,5 %) пациентов выявлен шРМП (средний возраст 29,25 года). В 21 (14,8 %) случае МШ инвазия шистосом сочеталась с трихомонадной инфекцией, яйца шистосом в осадке мочи определены лишь в 20 % случаев. Изменения структуры и толщины стенки мочевого пузыря по данным ультразвукового исследования сочетались с ПМ в 26,8 % случаев. Сочетание ПМ и гидронефроза за счет стеноза устья мочеточника на фоне МШ обнаружено у 2 (1,4 %) пациентов. Совпадение случаев ПМ с ультразвуковой картиной, характерной для проявлений МШ, не превышало 14,1 %. При цистоскопии ПМ отмечена у 76 (53,5 %) больных. В большинстве случаев ПМ была подтверждена при сочетании ЦИОМ, цистоскопии и ультразвукового исследования при грубых гранулематозных изменениях слизистой оболочки мочевого пузыря и значительном (свыше 8 мм) утолщении стенки органа. Среди пациентов с шРМП ПМ верифицирована в 25 (64,1 %) случаях. Частота встречаемости метаплазии напрямую коррелировала со стадией опухолевого процесса.

Всем больным проводили терапию празиквантелом 40 мг/кг. При бактериурии (28,9 %) дополнительно назначали фторхинолоны, при трихомониазе (14,8 %) – антипротозойные средства. Контрольную цистоскопию выполняли спустя 10 дней после окончания лечения. После завершения курса терапии все явления ПМ были купированы, специализированное хирургическое лечение не проводили.

Выводы. Выявление ПМ у больных МШ не имеет самостоятельного клинического значения, поскольку встречается в комплексе с другими специфическими изменениями слизистой оболочки, а также не определяется на ранних стадиях опухолевого процесса. ПМ сопровождает неосложненные формы МШ, при консервативном лечении отмечается полная регрессия диспластических изменений уротелия.

Дальнейшее изучение структуры и поведения эпителия мочевого пузыря у больных МШ чрезвычайно важно для понимания патогенеза опухолевого роста и сохранения высокого качества жизни молодых пациентов с впервые выявленным раком мочевого пузыря паразитарной природы.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, мочеполовой шистосомоз, плоскоклеточная метаплазия, лейкоплакия

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-58-63

Squamous metaplasia as a manifestation of urogenital schistosomiasis and its complications

A. Yu. Kolmakov¹, V. Yu. Startsev²

¹Clinical Hospital of Lobito; Benguela province, Republic Angola;

²Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University;
2 Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

Background. Leukoplakia or squamous metaplasia (SM) of the bladder detect with the endoscopic diagnostic with urothelial biopsy. The reason for the development of SM, besides irritation of a mucous membrane by chemical reagents or drugs, is prolonged exposure of schistosome eggs (*Schistosoma haematobium*), penetrating into the bladder during invasion. The most common cause of urothelial SM is urogenital

schistosomiasis (US) and one of the most known and dangerous its complications is schistosomiasis bladder cancer (sBC). Features of cellular mechanisms linking the schistosomes invasion with the development of sBC are not well studied. Urothelial SM use to indicate by the presence of cancerous transformation, or may be a marker of long-term inflammation. The flow of squamous cell carcinoma of the bladder usually is accompanied by a keratinizing SM. Taking into account the socio-political conditions of the modern world and the development of tourism, the relevance of the diagnosis and treatment of patients with those diseases continues to grow.

Materials and methods. *The results of observation the group of 181 residents of the Republic of Angola with gross haematuria analyzed from 2009 till 2010. US verified in all cases. We conducted urine tests for detection of schistosomes, cytological examination of urine sediment (CEUS), ultrasound and endoscopic diagnostic methods, biopsy of the urothelium. The database of the hospitals used in the statistical analysis.*

Results. *In 142 (78.5 %) cases uncomplicated US confirmed, at 39 (21.5 %) patients sBC revealed. Schistosomes invasion and trichomonas were combined in 21 (14.8 %) cases. Changes and thickness of the bladder wall by ultrasound were accompanied with the SM in 26.8 % cases. The combination of SM and hydronephrosis caused by ureteral stenosis due to US were founded in 2 (1.4 %) cases. The coincidence cases of PM with ultrasound picture, featuring for manifestations US did not exceed 14.1 %. Cystoscopically SM detected at 76 (53.5 %) patients. The SM confirmed by complex of CEUS, cystoscopy and ultrasound in cases of gross granulomatous mucosal changes of the bladder wall with a significant (> 8 mm) thickening of the body wall. SM verified in 25 (64.1 %) cases with sBC (median age 29.25 years). The incidence of metaplasia was directly correlated with the stage of cancer. All patients with US and sBC were treated with praziquantel 40 mg/kg and, additionally, with fluoroquinolones in non-specific bacteriuria cases (28.9 %) and with antiprotozoa's in cases of trichomoniasis (14.8 %). Control cystoscopy performed 10 days after the end of treatment. After the course of conservative therapy all symptoms of SM disappeared, without need to specialized surgical treatment.*

Conclusion. *Identifying SM in patients with sBC does not have independent clinical significance: it was founded in conjunction with other specific mucosal changes, may accompany the uncomplicated forms of US and was not detected in patients with sBC in early stages. Therefore we are not being able to use that change as specific marker of the cancer transformation.*

The complete regression of dysplastic urothelium changes verified at the end of conservative treatment. Further study of the structure and changes of the bladder epithelium in patients with US is very important for understand the pathogenesis of tumor growth and for keeping a high quality of life for young patients with firstly revealed bladder cancer of parasitic nature.

Key words: *bladder cancer, urinary schistosomiasis, squamous metaplasia, leukoplakia*

Введение

Термин «лейкоплакия» впервые был использован австрийским дерматологом Э.Л. Швиммером (E.L. Schwimmer) в 1877 г. для обозначения участков белого цвета, располагавшихся на слизистых оболочках ротовой полости. При дальнейших исследованиях доказано существование подобных изменений на внутренней выстилке и других органов, в том числе мочевого пузыря.

Лейкоплакию мочевого пузыря (в терминологии патоморфологов – плоскоклеточную метаплазию (ПМ)) можно выявить при выполнении эндоскопической диагностики (цистоскопия) с последующей «холодной» биопсией уротелия [1, 2]. Причиной развития ПМ может быть хронический уросепсис, постоянное раздражение слизистой оболочки химическими реагентами или сильными лекарственными средствами, недостаточность витамина А, а также длительное воздействие яиц шистосом (*Schistosoma haematobium*), проникающих в мочевой пузырь с током крови при инфицировании [3]. Наиболее частой причиной формирования ПМ уротелия является мочеполовой шистосомоз (МШ), а одним из наиболее известных и опасных его осложнений признан шистосомный рак мочевого пузыря (шРМП) [4].

Распространенность МШ среди прочих паразитарных заболеваний занимает 2-е место в мире, уступая только малярии [5]. Известно, что около 700 млн человек проживают в эндемичных для МШ регионах [6].

С учетом социально-политических условий современного мира и развития международного туризма актуальность вопросов диагностики и лечения больных шРМП постоянно растет.

Развитие МШ приводит к значительным морфологическим и функциональным изменениям мочевыводящих путей и может стать причиной смертельного исхода при нарастающей почечной недостаточности на фоне массивного плоскоклеточного шРМП [7]. Список основных урологических осложнений МШ также включает хроническую язву мочевого пузыря, специфические гранулемы, сморщенный мочевой пузырь, контрактуру шейки мочевого пузыря и стриктуру мочеточника. Нарушение пассажа мочи с хроническим раздражением уротелия провоцирует тканевые изменения слизистой оболочки: дисплазию, образование язв, уротелиальный полипоз и проч. [8].

Изменение клеточной структуры стенки мочевого пузыря под воздействием шистосом подтверждено результатами многочисленных исследований. М.С. Botelho и соавт. (2009) в эксперименте на мышцах продемонстрировали развитие уротелиальной дисплазии и воспаления под действием антигенов шистосом: патологические изменения слизистой оболочки мочевого пузыря у мышей зарегистрированы через 20 и 40 нед после инстилляции антигенов шистосом [9].

При исследовании культурального состава мочи у детей – жителей сельских районов Египта кишечная палочка и сальмонеллы в комплексе с шистосомами

обнаружены в 5 % случаев [10, 11]. А.А. Shokeir и соавт. (2004) доказали, что при бактериальном обсеменении органов мочевыделительной системы, сопровождающем МШ, создаются условия для сохранения ПМ [12].

Дегенеративные клетки плоского эпителия мочевых путей традиционно определяются при цитологическом исследовании осадка мочи (ЦИОМ). Дополнительно у больных МШ выявляются яйца шистосом, неизменные эритроциты, значительное число лейкоцитов. В давней, но по-прежнему актуальной работе D. B. Connery (1953) в ходе проведения ЦИОМ у жителей районов, эндемичных для МШ, была показана частота проявлений ПМ на уровне 1 % [13]. Позже M. N. Volkainy El и соавт. (1982) отметили частоту патологических находок при ЦИОМ у жителей эндемичных районов Египта на уровне 8 % [14]. В 2000 г. учеными из Кении ороговевающие метапластические клетки уротелия выявлены у 30 % больных МШ, при этом у больных МШ старше 60 лет преобладала ПМ тяжелой степени [15]. Таким образом, результаты исследований не позволяют однозначно говорить о высокой прогностической ценности морфологической диагностики как об основополагающего метода регистрации ПМ.

Методы лучевой диагностики у больных МШ используются для оценки степени поражения мочевого пузыря, однако не являются специфичными для верификации ПМ. В ряде исследований прослежена тенденция к более высокой распространенности ПМ умеренной и тяжелой степени у пациентов с МШ с неравномерным утолщением стенки мочевого пузыря. L. H. Sally и соавт. (2000) отметили утолщение стенки органа в сочетании с ПМ у 23 % больных МШ [15].

В доступной литературе встречаются отдельные немногочисленные сообщения об итогах ранней диагностики шРМП на этапе верификации ПМ. Нами были изучены и проанализированы данные о встречаемости плоскоклеточных изменений уротелия у жителей республики Ангола из нескольких эндемичных регионов МШ.

Цель исследования – повысить качество ранней диагностики и лечения диспластических изменений мочевого пузыря у больных МШ и его осложнением – плоскоклеточным раком мочевого пузыря.

Материалы и методы

Проанализированы результаты наблюдения 181 больного из провинции Бенгела и г. Лобиту (Республика Ангола), впервые обратившихся с жалобами на примесь крови в моче, в период с 2009 по 2011 гг. При обследовании у всех пациентов установлен диагноз мочеполового шистосомоза: в 142 (78,5 %) случаях подтвержден неосложненный МШ, у 39 (21,5 %) пациентов выявлен шРМП. Наличие ПМ подтверждено

Таблица 1. Характеристика пациентов с мочеполовым шистосомозом с макрогематурией

Показатель	Значение, n = 181
Средний возраст, лет: мужчины женщины	29,25 27,15 31,35
Пол: мужской женский	101 80
Продолжительность макрогематурии, мес: 3–6 6–12 12–18 18 и более	147 33 1 –
Расовая принадлежность: негроидная раса белая раса	181 –
Место проживания: город сельская местность	23 158

у 101 (71,1 %) больного при гистологическом исследовании: материал был получен путем «холодной» биопсии уротелия. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Всем больным МШ было проведено комплексное обследование, включавшее морфологическую (ЦИОМ), лучевую (ультразвуковое исследование органов малого таза) и эндоскопическую (цистоскопия (ЦС)) диагностику.

Результаты

Распределение патологических изменений у больных МШ, выявленных по данным ЦИОМ, отражено в табл. 2.

У 119 (83,8 %) пациентов в моче выявлены эритроциты, клетки ПМ и бактерии в диагностических титрах 10^4 – 10^5 – в 33,6 и в 28,9 % случаев соответственно (см. табл. 2). У 21 (14,8 %) больного инвазия шистосом сочеталась с трихомонадной инфекцией.

Таблица 2. Характеристика патологических изменений у пациентов по данным морфологического исследования

Патология	Число наблюдений, n (%)
Яйца шистосом	38 (20,9)
Эритроциты	119 (83,8)
Клетки плоскоклеточной метаплазии	50 (33,6)
Бактерии	41 (28,9)
Трихомонады	21 (14,8)

Таблица 3. Распределение патологических изменений у пациентов с неосложненным мочеполовым шистосомозом, выявленных при лучевом и эндоскопическом исследованиях

Исследование	Патологическое изменение	Пациенты с мочеполовым шистосомозом, n (%)	
		без плоскоклеточной метаплазии	в сочетании с плоскоклеточной метаплазией
Лучевое (ультразвуковое исследование)	Гранулематозные изменения мочевого пузыря	28 (19,7)	20 (14,1)
	Гидронефроз	7 (4,9)	2 (1,4)
	Утолщение стенки мочевого пузыря	99 (69,7)	16 (11,3)
Эндоскопическое (цистоскопия)	Гранулематозные изменения мочевого пузыря, более 1,5 см	68 (47,9)	54 (38,0)
	«Песчаные пятна»	142 (100)	28 (19,7)
	Изъязвления слизистой оболочки мочевого пузыря	21 (14,8)	19 (13,4)

Таким образом, яйца шистосом в осадке мочи были определены лишь у каждого 5-го пациента, а макрогематурия оказалась основным диагностическим критерием МШ у жителей эндемичного региона. Стоит отметить высокий удельный вес контингента больных с бактериурией, что свидетельствовало о микробной колонизации и длительном инфицировании мочевого пузыря и могло способствовать формированию ПМ.

По данным ультразвукового исследования изменения структуры и толщины стенки мочевого пузыря у больных неосложненным МШ сопровождались ПМ в 38 (26,8 %) случаях, что подтверждено результатами ЦИОМ и биопсии уротелия (табл. 3). Указанные изменения были наиболее выражены при грубых гранулематозных изменениях уротелия в сочетании с утолщением стенки мочевого пузыря. Комбинация ПМ с гидронефрозом за счет стеноза слизистой оболочки в зоне устья мочеточника констатирована в 2 (1,4 %) случаях.

По данным сонографического обследования пациентов с МШ при грубых изменениях слизистой оболочки ПМ подтверждена в 14,1 % случаев (см. табл. 3). Результаты выявления ПМ значительно различались при эндоскопическом исследовании, что свидетельствует о целесообразности применения комбинированной диагностики.

При проведении ЦС участки ПМ всегда имели четко очерченные границы, представляя собой утолщенные, чуть приподнятые белесые пятна с характерными изменениями слизистой оболочки, подробно описанными в 1991 г. Э.Г. Асламазовым [3], – «песчаными пятнами» и специфическими гранулематозными изъязвлениями уротелия (см. рисунок).

Визуально поверхность слизистой оболочки была инкрустирована фосфатами, а окружающие участки интенсивно гиперемированы. При визуализации подобной картины выполняли биопсию слизистой оболочки,



Цистоскопическая картина плоскоклеточной метаплазии у больного мочеполовым шистосомозом: метаплазия слизистой оболочки мочевого пузыря в виде белесоватого налета (стрелки синего цвета) на фоне геморрагических изменений (стрелки белого цвета)

все препараты исследованы одним врачом-патоморфологом. Мы согласны с мнениями С.Х. Аль-Шукри (1980) и М.А. Ghoneim (2002) о том, что гистологическая верификация и наиболее полная дифференциальная диагностика подобных изменений возможны только после электрорезекции участков мочевого пузыря [10, 11].

Как следует из данных табл. 3, в ходе эндоскопического исследования с биопсией визуально измененных участков уротелия ПМ подтверждена в 101 (71,1 %) случае: чаще всего ПМ верифицирована при гранулематозном изменении слизистой оболочки (38,0 %). Очевидно, что длительная инвазия шистосом с типичными осложнениями (гранулематозное и язвенное поражение уротелия) способствовали возникновению ПМ.

Среди всех 39 случаев шРМП у больных в возрасте от 26 до 40 лет гистологически типирован плоскоклеточный рак. В ходе исследования установлено, что шРМП сопровождался ПМ в 25 (64,1 %) случаях.

Частота развития метаплазии находилась в прямой зависимости от стадии опухолевого процесса: ПМ определена у всех больных шРМП в запущенных стадиях (T_nN₁–3M₀) и у 15 (38,5 %) пациентов с неоплазмами в стадии T_{2a}–bN₀M₀. Однако у 2 больных шРМП в стадии T₁N₀M₀ не выявлена.

Малое количество наблюдений больных со стадией T₁ не позволяет однозначно утверждать, что ПМ – патология, нехарактерная для ранних стадий шРМП. Наличие ПМ у 64,1 % больных шРМП свидетельствует о высоком значении изучения состояния уротелия, визуально не пораженного опухолью, что требует проведения дополнительных исследований.

Обсуждение

К настоящему времени особенности клеточных механизмов, связывающих формирование метаплазии с развитием опухоли мочевого пузыря у больных МШ, изучены недостаточно. В некоторых случаях выраженная ПМ уротелия способна указывать на его раковую трансформацию, в других – служит маркером длительно существующего воспалительного процесса, который, в свою очередь, трактуется как предопухоловое состояние [16–19].

По мнению W. H. Stonehill и соавт. (1996) и K. M. Delnau и соавт. (1999), в ответ на хроническое раздражение яйцами шистосом слизистой оболочки в мочевом пузыре развивается ороговевающая ПМ [17, 20]. Помимо шистосом, дисплазию могут поддерживать рецидивирующие инфекции, конкременты полости мочевого пузыря, регулярные катетеризации, а также стриктуры уретры и склероз шейки мочевого пузыря [20, 21]. Риск развития осложнений определяется площадью поражения слизистой оболочки и длительностью указанных выше факторов, поэтому требует постоянного клинического наблюдения [21].

По сведениям D. G. Bostwick и L. Cheng (2008), течение шРМП зачастую сопровождается образованием ороговевающей ПМ, что повышает вероятность обнаружения карциномы *in situ*, а сочетанное развитие шРМП и ПМ отмечается в 17–60 % случаев [22]. По данным Э. Г. Асламазова (1991), состояние уротелия при МШ подвержено постоянным изменениям и, с учетом высокой вероятности рецидива заболевания, всем больным после специализированного лечения показано регулярное динамическое наблюдение в течение 12 мес [3].

При значительной площади поражения метаплазия может способствовать уменьшению емкости мочевого пузыря. При ПМ, устойчивой к воздействию комбинированной терапии, проводят лечебно-диагностическую трансуретральную резекцию с коагуляцией измененных участков мочевого пузыря [11, 24]. В случаях ПМ непаразитарной этиологии допустимо применение лазерной абляции измененной слизистой

оболочки мочевого пузыря в комплексе с консервативной терапией, что приводит к наиболее эффективному купированию проявлений хронического рецидивирующего цистита и лейкоплакии мочевого пузыря [23]. При хронических язвах мочевого пузыря, трудно поддающихся лечению, а также при уменьшении емкости мочевого пузыря < 100 мл выполняют более обширные вмешательства: от парциальной цистэктомии до аугментационной илеоцистопластики и тотальной цистэктомии [22, 24].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, при лечении больных МШ традиционно назначают противопаразитарный препарат празиквантел 40 мг/кг в комплексе со стандартной противовоспалительной терапией [24]. Всем исследуемым больным МШ и шРМП была проведена терапия празиквантелом 40 мг/кг при бактериурии (28,9 %) дополнительно назначены препараты фторхинолонового ряда, при трихомониазе (14,8 %) – антипротозойные средства. Контрольную ЦС выполняли спустя 10 дней после окончания лечения. Отмечена полная ликвидация ПМ после завершения курса терапии, поэтому специализированное хирургическое лечение не проводили. Случаев уменьшения емкости мочевого пузыря, обусловленного ПМ, у наблюдаемых пациентов не отмечено. Это проявилось только у 7 (17,9 %) больных шРМП со стадиями T₄N₁–3M₀, что было обусловлено распространенностью опухолевого процесса.

Выводы

Случаи ПМ могут сопровождать МШ в любой фазе, в том числе при развитии осложнений шРМП. Отсутствие ПМ у больных шРМП в стадии T₁ в нашем исследовании не отменяет возможность ее развития в дальнейшем. Этот вывод следует из данных многочисленных исследований отечественных и зарубежных авторов. Для демонстрации данной тенденции необходима большая выборка наблюдений пациентов с шРМП на начальных стадиях.

Во всех случаях ПМ нами отмечена полная регрессия диспластических изменений уротелия после специализированной консервативной терапии. Поэтому мы посчитали нецелесообразным применение иных методов лечения.

Эффективные подходы к терапии ПМ проводились в соответствии с общепринятой тактикой лечения больных МШ, и при неосложненном течении шистосомоза данные изменения уротелия были успешно излечены. Дальнейшее изучение структуры и патогенеза эпителия мочевого пузыря у больных МШ чрезвычайно важно для понимания закономерностей опухолевой трансформации и для сохранения высокого качества жизни молодых пациентов с впервые выявленным раком мочевого пузыря паразитарной природы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Фрумкин А.П. Цистоскопический атлас. М.: Медгиз, 1954. С. 114–5. [Frumkin A.P. Cystoscopic atlas. Moscow: Medgiz, 1954. Pp. 114–5. (In Russ.)].
2. Ильинская Е.В. Патоморфологический анализ и патогенетические особенности лейкоплакии мочевого пузыря у женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2007. [Il'inskaya E.V. Pathomorphologic analysis and pathogenic peculiarities of the bladder leukokeratosis at women. Author's abstract of thesis ... of candidate of medicine. Novosibirsk, 2007. (In Russ.)].
3. Асламазов Э.Г. Гельминтозы органов мочеполовой системы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. [Aslamazov E.G. Helminthoses of urogenital system organs. Author's abstract of thesis... of doctor of medicine. Moscow, 1991. (In Russ.)].
4. Ahmad I., Barnetson R.J., Krishna N.S. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. *Urol Int* 2008;81(3):247–51.
5. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Cardiogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1–241.
6. Steinmann P., Keiser J., Bos R. et al. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis* 2006;6(7):411–25.
7. Khalaf I., Shokeir A., Shalaby M. Urologic complications of genitourinary schistosomiasis. *World J Urol* 2012;30(1):31–8.
8. Cheng L., Lopez-Beltran A., Bostwick D.G. *Bladder Pathology*. Wiley-Blackwell, 2012. Pp. 14–28.
9. Botelho M.C., Oliveira P.A., Lopes C. et al. Urothelial dysplasia and inflammation induced by *Schistosoma haematobium* total antigen instillation in mice normal urothelium. *Urol Oncol* 2011;29(6):809–14.
10. Аль-Шукри С.Х. Хирургическое лечение стеноза мочеточника шистосомной природы. Урология и нефрология 1980;(4):43–6. [Al'-Shukri S.Kh. Surgical treatment of the ureter stenosis of billiarzial origin. *Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology* 1980;(4):43–6. (In Russ.)].
11. Ghoneim M.A. Bilharziasis of the genitourinary tract. *BJU Int* 2002; 89 Suppl 1:22–30.
12. Shokeir A.A. Squamous cell carcinoma of the bladder: pathology, diagnosis and treatment. *BJU Int* 2004;93(2):216–20.
13. Connery D.B. Leukoplakia of the urinary bladder and its association with carcinoma. *J Urol* 1953; 69(1):121–7.
14. El-Bolkainy M.N., Chu E.W., Ghoneim M.A. et al. Cytologic detection of bladder cancer in a rural Egyptian population infested with schistosomiasis. *Acta Cytol* 1982;26(3):303–10.
15. Sally L.H., Adel A.A., Sorenson K. et al. Predisposition to urinary tract epithelial metaplasia in *Schistosoma haematobium* infection. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63(3–4):133–8.
16. Broecker B.H., Klein F.A., Hackler R.H. Cancer of the bladder in spinal cord injury patients. *J Urol* 1981;125(2):196–7.
17. Delnay K.M., Stonehill W.H., Goldman H. et al. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. *J Urol* 1999;161(4):1108–9.
18. Polsky M.S., Weber C.H. Jr, Williams J.E. et al. Chronically infected and postdiversion-ary bladders: cytologic and histopathologic study. *Urology* 1976;7(5):531–5.
19. Reece R.W., Koontz W.W. Jr. Leukoplakia of the urinary tract: a review. *J Urol* 1975;114(2):165–71.
20. Stonehill W.H., Dmochowski R.R., Patterson A.L., Cox C.E. Risk factors for bladder tumors in spinal cord injury patients. *J Urol* 1996;155(4):1248–50.
21. Khan M.S., Thornhill J.A., Gaffney E. et al. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years. *Eur Urol* 2002;42(5):469–74.
22. Bostwick D.G., Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*. 2008. 308 p.
23. Жарких А.В. Применение лазерной абляции при лечении женщин с хроническим рецидивирующим циститом и лейкоплакией мочевого пузыря. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2015. [Zharkikh A.V. Laser ablation at treatment of women with chronic recurrent cystitis and bladder leukokeratosis. Author's abstract of thesis ... of candidate of medicine. Saint Petersburg, 2015. (In Russ.)].
24. Ghoneim M.A., Khan M.S., Thornhill J.A. et al. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. *Eur Urol* 2002;42(5):469–74.

Методы диагностики и лечения олигометастазов у больных раком предстательной железы с прогрессированием заболевания после проведенного радикального лечения

Б.Я. Алексеев¹, К.М. Нюшко², А.А. Крашенинников², Е.Ю. Сафронова²,
С.А. Сергиенко², А.С. Калпинский², Н.В. Воробьев², А.Д. Каприн¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России;
Россия, 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ
Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Кирилл Михайлович Нюшко kirandja@ya.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии в России по причине неуклонного роста показателей заболеваемости и смертности от данной патологии. Основными методами лечения больных локализованным и местно-распространенным РПЖ являются радикальная простатэктомия (РПЭ) и дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) или брахитерапия. Тем не менее частота лимфогенного прогрессирования заболевания после проведения радикального лечения достигает 15–40 %. При этом крайне важным является поиск опухолевого очага, приводящего к повышению маркера. В случае выявления местного рецидива после выполненной ранее РПЭ может быть проведена спасительная ДЛТ. При верификации рецидива после спасительной ДЛТ или брахитерапии больным может быть рекомендована РПЭ в специализированных центрах, обладающих должным опытом выполнения данного вида хирургического вмешательства. У пациентов с появлением отдаленных метастазов единственным общепринятым методом до настоящего времени являлась паллиативная гормональная терапия. Тем не менее у значительного числа больных маркерный рецидив может быть ассоциирован с так называемым олигометастатическим прогрессированием заболевания, при котором количество выявленных метастатических очагов минимально. Внедрение в клиническую практику перспективных и высокоточных методов диагностики, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью даже при минимальных уровнях простатического специфического антигена, таких как магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография, позволило существенно увеличить число выявляемых пациентов с олигометастазами и предложить новые терапевтические концепции для лечения данного контингента больных. В последнее время в литературе появляется все больше работ, свидетельствующих о возможности применения локальных методов терапии (хирургии или лучевой терапии) у пациентов с наличием олигометастазов при прогрессировании заболевания после радикального лечения. Как показывают результаты исследований, персонализированный подход и использование хирургических или лучевых методов терапии у отобранных пациентов позволяет существенно увеличить продолжительность времени до назначения гормонального лечения, а в ряде случаев – полностью отказаться от его проведения. В статье приведен обзор данных литературы, освещающих данную проблему.

Ключевые слова: рак предстательной железы, олигометастазы, позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография, лучевая терапия, спасительная дистанционная лучевая терапия, сальважная лимфаденэктомия

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-64-73

Methods for the diagnosis and treatment of oligometastases in patients with prostate cancer and progressive disease after radical treatment

B. Ya. Alekseev¹, K. M. Nyushko², A. A. Krashennnikov², E. Yu. Safronova²,
S. A. Sergienko², A. S. Kalpinskiy², N. V. Vorob'ev², A. D. Kaprin¹

¹National Medical Radiology Research Center at the Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russia;

²P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Radiology Research Center at the Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Passage, Moscow, 125284, Russia

Prostate cancer (PC) is one of the most urgent problems of modern urologic oncology in Russia because of a steady rise in morbidity and mortality rates associated with this disease. Radical prostatectomy (RP) and external beam radiotherapy (EBRT) or brachytherapy are mainstay treatments in patients with localized and locally advanced PC. Just the same, the rate of lymphogenic disease progression after radical treatment is as high as 15–40 %. At the same time, a search for a tumor focus leading to an increase in the marker is extremely important. If a local recurrence is detected after previous RP, there may be salvage EBRT. After verifying the relapse after salvage EBRT or brachytherapy, RP may be recommended to patients in the specialized centers having appropriate experience with this type of surgery. In patients with distant metasta-

ses, palliative hormonal therapy has been the only conventional method so far. Nonetheless, in a considerable number of patients, a marker recurrence may be associated with the so-called oligometastatic progression of the disease, in which the number of detected metastatic foci is minimal. The clinical introduction of promising and precise diagnostic methods having high sensitivity and specificity even with the minimal levels of prostate-specific antigen, such as magnetic resonance imaging and positron tomography, could substantially increase the number of detectable patients with oligometastases and propose new therapeutic conceptions for the treatment of this contingent of patients. Recently, in the literature there have been increasingly more works suggesting the possibility of using local treatments (surgery or radiotherapy) in patients with oligometastases when the disease progresses after radical treatment. The results of investigations show that a personalized approach and surgical or radiation treatments in selected patients make it possible to increase survival prior to the use of hormonal treatment and, in a number of cases, to completely abandon the latter. The paper gives a review of the literature data dealing with this problem.

Key words: prostate cancer, oligometastases, positron emission tomography, computed tomography, radiation therapy, salvage external beam radiotherapy, salvage lymphadenectomy

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России и составляет 12,9 % [1]. У мужчин в возрасте старше 60 лет этот показатель увеличивается до 16,8 %. В 2013 г. в нашей стране было выявлено 31 569 новых случаев РПЖ, при этом средний возраст мужчин с впервые установленным диагнозом составил 69,9 года (в 2003 г. — 70,4 года). Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2013 г. на 100 тыс. мужского населения в России составил 34,62. При среднегодовом темпе прироста 7,3 % прирост заболеваемости РПЖ с 2003 по 2013 г. составил 122,08 %. По сравнению с 2003 г. в 2013 г. на фоне снижения общего стандартизованного показателя смертности от всех злокачественных новообразований на 11,3 % показатель смертности от РПЖ вырос до 31,8 %. Так, у мужчин 60–69 лет РПЖ является причиной смерти в 5,9 % случаев, а в возрастной группе старше 70 лет — в 12,4 %, занимая 3-е место после опухолей дыхательных путей и легкого и злокачественных новообразований желудка [1]. Таким образом, лечение РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день.

Хирургическое или лучевое лечение являются основными методами терапии больных локализованным и местно-распространенным РПЖ, позволяющими получить удовлетворительные онкологические результаты. Тем не менее рецидив или прогрессирование заболевания после проведенной радикальной терапии наблюдаются достаточно часто. Так, биохимический рецидив после хирургического лечения развивается у 15–40 % больных [2–5]. Для определения наиболее подходящей терапевтической концепции у пациентов с РПЖ с биохимическим рецидивом необходимо провести дифференциальную диагностику между местным рецидивом, поражением регионарных лимфатических узлов (ЛУ) и отдаленным метастазированием. Только у трети больных с биохимическим рецидивом имеет место клиническое прогрессирова-

ние заболевания в виде появления отдаленных метастазов [6]. Лечение данной категории пациентов требует индивидуализированного подхода в зависимости от распространенности метастатического процесса. Метастатический РПЖ — гетерогенное заболевание, включающее как минимальное (олигометастатический процесс), так и обширное метастатическое поражение. Ряд исследований продемонстрировали, что объем метастатического поражения у больных РПЖ является важным прогностическим фактором, во многом определяющим прогноз заболевания. В исследовании Y.A. Lussier и соавт. были изучены образцы резецированных метастазов у больных с ограниченным метастатическим заболеванием и определены различные паттерны экспрессии микроРНК у пациентов с низкой и высокой метастатической активностью [7]. Авторы показали возможность прогнозирования метастатического заболевания с помощью определения фенотипов очагов для каждой подгруппы. Результаты данного исследования отражают гипотезу о том, что наличие или развитие олигометастазов является отдельной нозологической единицей с различными биологическими механизмами, которые отличаются от диссеминированного процесса. Современные диагностические и терапевтические возможности помогут сформировать принципиально новые подходы к лечению метастатического РПЖ, что позволит оптимизировать тактику системной терапии и определить оптимальную стратегию комбинированного лечения.

Методы лучевой диагностики олигометастазов у больных раком предстательной железы после радикального лечения

Рутинные методы лучевой диагностики, применяемые в клинической практике, такие как остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), обладают недостаточно высокой чувствительностью и специфичностью, особенно при обнаружении минимальных опухолевых измене-

ний, проявляющихся незначительным повышением простатического специфического антигена (ПСА). Так, при использовании остеосцинтиграфии доля больных с 5 и менее определяемыми очагами поражения составляет только 41 %. С помощью КТ у 73 % пациентов выявляют более 3 метастазов с медианой уровня ПСА ≥ 25 нг/мл [8, 9]. В последнее время появились новые эффективные методы, которые могут быть использованы для выявления олигометастатических изменений при прогрессировании РПЖ. К ним относится позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ, позволяющая с высокой точностью верифицировать метастазы небольших размеров. С помощью этого метода возможно визуализировать солитарные метастазы в тазовых и забрюшинных ЛУ, костях и внутренних органах даже при низком уровне ПСА. Широкое распространение в диагностике рецидива РПЖ получили радиофармпрепараты, основанные на холине, меченные позитрон-излучающими радионуклидами углеродом-11 (^{11}C) или фтором-18 (^{18}F), что подтверждается данными литературы. Так, в исследовании D. Gabriele и соавт. оценена чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином у 102 больных РПЖ с наличием биохимического рецидива после радикального лечения [10]. Радикальную простатэктомию (РПЭ) выполнили 97 пациентам, лучевую терапию (ЛТ) – 5 больным. Авторы оценили чувствительность и специфичность методики в зависимости от анатомической зоны локализации метастатического очага. Наибольшая чувствительность была показана для верификации метастазов в ЛУ, расположенных по ходу наружных, внутренних подвздошных сосудов и в obturatorной зоне (90,9 %), меньшая – в пресакральной зоне и по ходу общих подвздошных, а также ретроперитонеальных сосудов (54,2 %). Специфичность метода при обнаружении метастазов в соответствующих зонах составила 43,5; 71,4 и 89,5 % соответственно. Общая чувствительность ПЭТ/КТ в исследовании – 71,7 %, специфичность – 67,1 %. Авторы делают вывод о том, что эффективность методики во многом зависит от уровня метастатического поражения ЛУ и концентрации ПСА в сыворотке крови.

В последнее время в ряде стран Европы и США в клиническую практику активно внедряются методы, основанные на использовании изотопа галлия (^{68}Ga), а также ПЭТ с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА) [11–13], но они доступны не во всех клиниках из-за высокой стоимости исследования. В России на сегодняшний день единственными доступными являются методики, основанные на использовании холина и ^{11}C -глюкозы.

И.П. Асланди и соавт. изучили возможность использования ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином для ранней диагностики прогрессирования РПЖ. В исследовании

авторы определили наличие корреляции между уровнем ПСА и частотой выявления метастазов РПЖ [11]. Были проанализированы результаты 85 исследований с ^{11}C -холином у больных с биохимическим рецидивом РПЖ после радикального лечения – простатэктомии ($n = 64$) и ЛТ ($n = 21$). В зависимости от уровня ПСА пациенты были рандомизированы на 3 группы: $< 2,0$ нг/мл; $2,0–9,0$ нг/мл и $> 9,0$ нг/мл. Медиана ПСА составила $3,51 \pm 3,87$ ($0,22–17,80$) нг/мл. По результатам ПЭТ/КТ в 42 % (14 из 33) случаев диагностирован местный рецидив, в 39 % (13 из 33) – местный рецидив и отдаленные метастазы, в 19 % (6 из 33) выявлены только отдаленные метастазы. Средний уровень ПСА у ПЭТ-положительных больных составил $5,78 \pm 4,95$ ($0,22–17,80$) нг/мл и был существенно выше, чем у ПЭТ-отрицательных: $1,43 \pm 1,08$ ($0,28–4,57$) нг/мл. Авторами продемонстрирована прямая корреляция между частотой прогрессирования РПЖ по данным ПЭТ/КТ и уровнем ПСА: при уровне ПСА $< 2,0$ нг/мл ПЭТ-положительные результаты получены в 22 % (9 из 40), при уровне ПСА $2,0–9,0$ нг/мл – в 45 % (17 из 38), при ПСА $> 9,0$ нг/мл – в 100 % (7 из 7) случаев. У 26 % (12 из 47) больных исследование проводили на фоне кастрационной терапии. Полученные ПЭТ-отрицательные результаты у этих пациентов, очевидно, свидетельствовали о снижении метаболической активности в опухолевой ткани на фоне гормональной терапии (ГТ), что привело к существенному снижению чувствительности ПЭТ-исследования. У больных с низкими значениями уровня ПСА ($< 2,0$ нг/мл) результаты ПЭТ/КТ позволяют диагностировать как локорегионарный рецидив заболевания, так и прогрессирование опухолевого процесса в 22 % случаях, – заключают авторы.

М.Б. Долгушин и соавт. провели исследование по оценке эффективности ПЭТ у 71 пациента с РПЖ [14]. Всем больным в качестве первичного лечения выполняли РПЭ. При контрольном обследовании у всех пациентов, включенных в исследование, были зарегистрированы биохимический рецидив либо наличие подозрительных очагов по результатам радиологического обследования (ультразвуковое исследование, МРТ, КТ). ГТ и спасительная ЛТ (СЛТ) были проведены 31 (43,7 %) пациенту. Средний уровень ПСА составил $1,775$ ($0,03–56,1$) нг/мл, дифференцировка опухоли по шкале Глисона 7 (5–9). Больным выполняли ПЭТ/КТ в 2 этапа: сразу после введения радиофармпрепарата и через 50 мин. Чувствительность двухэтапной ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином составила 66,7 % (доверительный интервал 55,3–78,0), специфичность – 80 % (доверительный интервал 44,9–100,0), точность метода – 56,7–78,5 %. Прогностическая ценность положительного результата ПЭТ/КТ составила 93,4–100,0 %, отрицательного результата – 15,4–29,2 %.

Таким образом, данные ряда исследований демонстрируют высокую чувствительность и специфичность ПЭТ. Тем не менее при выполнении ПЭТ/КТ с холином (^{11}C - или ^{18}F -холин) зачастую наблюдают как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты [15]. Более точным методом диагностики, по данным ряда исследований, является ПЭТ/КТ с ^{68}Ga , связанным с ПСМА [12, 16–18], позволяющая существенно улучшить результаты диагностики вторичных очагов у больных РПЖ с биохимическим рецидивом. ПСМА – мембранный гликопротеин, активно экспрессирующийся клетками РПЖ (в 100–1000 раз больше по сравнению с нормальной тканью предстательной железы и другими органами). Экспрессия ПСМА возрастает при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ, что делает его перспективным маркером при радионуклидной диагностике [13, 17, 18].

На сегодняшний день разработаны радиофармпрепараты на основе радионуклида ^{68}Ga , селективно связывающиеся с ПСМА на поверхности опухолевых клеток РПЖ. Так, А. Afshar-Oromieh и соавт. в ретроспективном анализе сравнили результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином и ^{68}Ga [12]. В исследование были включены 37 больных РПЖ с биохимическим рецидивом, которым проводили ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином и лигандом ПСМА, меченным ^{68}Ga , с интервалом в 30 дней. Суммарно выявлено 78 вторичных очагов у 32 больных посредством ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА и 56 очагов у 26 больных по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином ($p = 0,04$). Таким образом, выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином в данном исследовании оказалось неэффективным в диагностике метастазов малых размеров (≤ 7 мм).

М. Eiber и соавт. включили в ретроспективный анализ 248 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ [16]. Всем больным выполняли ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА. Средний уровень ПСА составил 1,99 (0,2–59,4) нг/мл. У 89,5 % пациентов зарегистрировали вторичные очаги. Частота выявления прогрессирования заболевания зависела от уровня ПСА и составила 96,8; 93,0; 72,7 и 57,9 % соответственно при уровнях ПСА ≥ 2 ; 1,0–2,0; 0,5–1,0 и 0,2–0,5 нг/мл. При наличии умеренно- и низкодифференцированных опухолей (дифференцировка по шкале Глисона ≥ 8) частота выявления метастазов также повышалась. Таким образом, ПЭТ/КТ с использованием ^{68}Ga -ПСМА на сегодняшний день является наиболее чувствительным методом диагностики прогрессирования РПЖ у больных с биохимическим рецидивом при низком уровне ПСА, позволяющим провести раннюю диагностику и выработать рациональную тактику лечения данной категории пациентов. Следовательно, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga должна рассматриваться в качестве основного метода диагностики, но, как упоминалось выше, в настоящее время из-за высокой стоимости исследование доступно не во всех клиниках.

Еще одним вариантом диагностики у больных РПЖ при прогрессировании заболевания является сочетание ПЭТ с МРТ. В работах ряда авторов чувствительность и специфичность применения комбинации ПЭТ/МРТ с холином составили 96,6 и 76,5 % соответственно, в то время как только МРТ (в том числе в режиме сканирования всего тела) – 78,4 и 94,1 % соответственно. Таким образом, данные ПЭТ/КТ сопоставимы с результатами МРТ и демонстрируют высокую эффективность в диагностике метастазов РПЖ. МРТ предоставляет возможность детальной анатомической визуализации; в свою очередь, ПЭТ позволяет диагностировать опухолевые очаги. Как считают авторы исследований, комбинация данных методик способствует повышению точности проводимой диагностики [19, 20].

Инновационные методики терапии больных раком предстательной железы с солитарными метастазами и олигометастазами

Хирургическое лечение. Как продемонстрировано в ряде исследований, больные РПЖ с клиническим прогрессированием после проведенного радикального лечения и с наличием единичных метастазов (олигометастазов) в ЛУ характеризуются более благоприятным прогнозом заболевания по сравнению с пациентами с обширным метастатическим поражением костей или паренхиматозных органов [21–23]. Кроме того, существуют данные, свидетельствующие о том, что выполнение расширенной тазовой лимфаденэктомии (рТЛАЭ) у больных с наличием лимфогенных метастазов и низкой плотностью метастатического поражения тазовых ЛУ может иметь терапевтическое значение [24]. Исследования показали, что выполнение рТЛАЭ у ряда больных РПЖ промежуточного и высокого риска прогрессирования позволяет улучшить показатели безрецидивной биохимической, а в ряде случаев и общей выживаемости [25, 26]. В связи с этим возникло предположение, что выполнение спасительной лимфаденэктомии (ЛАЭ) у больных с клиническим прогрессированием РПЖ и метастазами в ЛУ может являться рациональным методом лечения тщательно отобранной когорты пациентов.

D. Tilki и соавт. ретроспективно проанализировали данные 58 больных РПЖ, которым с 2005 по 2012 г. выполнили спасительную тазовую ЛАЭ (ТЛАЭ) [22]. Всем пациентам после первичного лечения выполняли ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином в связи с повышением уровня ПСА, при этом патологическое накопление препарата наблюдали по крайней мере в 1 ЛУ. У 4 больных накопление препарата было выявлено также в ложе предстательной железы, у 2 помимо изменений в ЛУ диагностированы солитарные очаги в костях (признаны неспецифическими изменениями). Во всех

случаях выполняли рТЛАЭ и/или забрюшинную ЛАЭ при наличии измененных ЛУ по результатам ПЭТ/КТ. Только рТЛАЭ была проведена 23 (39,7 %) больным, только забрюшинная ЛАЭ – 3 (5,2 %), сочетание рТЛАЭ и забрюшинной ЛАЭ – 32 (55,2 %) пациентам. Среднее число удаленных ЛУ составило 18,6 (1–88). У 45 (77,6 %) пациентов были выявлены метастазы в ЛУ при плановом гистологическом исследовании, среднее число метастазов – 6. Из 36 больных с предоперационным уровнем ПСА > 4,0 нг/мл у 31 (86 %) наличие метастазов подтверждено гистологически. Из 22 пациентов с уровнем ПСА до операции < 4,0 нг/мл только у 14 выявлены метастазы в ЛУ после ЛАЭ (среднее число метастазов – 3). Адьювантную ГТ после спасительной ЛАЭ получили 39 (67,2 %) больных. Ответом на лечение считали снижение уровня ПСА < 0,2 нг/мл на 40-й день после операции; медиана наблюдения составила 39 мес. ПСА-ответ отмечен у 13 (22,4 %) пациентов. Только у 1 больного за весь период наблюдения не выявлено последующего повышения уровня маркера. Клиническое прогрессирование опухолевого процесса диагностировано у 25 (48,1 %) больных. От прогрессирования РПЖ умерли 6 (10,3 %) пациентов (все с наличием метастазов в других, помимо ЛУ, органах по данным ПЭТ/КТ до операции). Показатель 5-летней опухолево-специфической выживаемости (ОСВ) составил 71,1 %. Факторами, достоверно увеличивающими ОСВ, явились уровень ПСА < 4 нг/мл, отсутствие экстралимфатических очагов на ПЭТ/КТ и метастатическое поражение не более 2 ЛУ.

P. Rigatti и соавт. проанализировали результаты лечения 72 больных РПЖ с биохимическим рецидивом после РПЭ и метастатическим поражением ЛУ по данным ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином [23]. У всех пациентов исключили наличие местного рецидива и отдаленных метастазов. Средний уровень и медиана ПСА составили 3,7 и 1,5 нг/мл соответственно. Всем больным выполнили спасительную ЛАЭ, объем которой зависел от локализации очагов накопления при ПЭТ/КТ (рТЛАЭ – 47 (65,3 %), забрюшинная ЛАЭ – 12 (16,7 %) либо их комбинация – 13 (18 %) больных). Среднее количество и медиана удаленных ЛУ составили 30,6 (4–87) и 29,0 соответственно; медиана метастазов в ЛУ – 2. У 60 (83,3 %) из 72 пациентов гистологически подтверждено наличие метастазов в ЛУ. У 41 (56,9 %) больного на 40-й день после операции уровень ПСА составил < 0,2 нг/мл. Немедленная адьювантная ГТ рекомендована 13 (31,7 %) пациентам, 28 оставались под динамическим наблюдением. Биохимический рецидив развился в 24 случаях из 28, что потребовало также проведения ГТ, т. е. только 4 больных за период наблюдения не получили ГТ; показатель 5-летней биохимической безрецидивной выживаемости составил 19 %. Показатели 5-летней вы-

живаемости без клинического прогрессирования и ОСВ составили 34 и 75 % соответственно. При анализе выявлены факторы, неблагоприятно влияющие на выживаемость: уровень ПСА более 4 нг/мл до спасительной ЛАЭ, отсутствие снижения уровня ПСА менее 0,2 нг/мл после операции, наличие метастазов в забрюшинные ЛУ. Независимыми предикторами клинического прогрессирования явились уровень ПСА выше 4 нг/мл, накопление препарата в забрюшинных ЛУ по данным ПЭТ/КТ, а также метастатическое поражение забрюшинных ЛУ по данным гистологического исследования.

С.А. Jilg и соавт. оценили данные 52 пациентов, которым провели первичное лечение по поводу РПЖ [27]. У всех больных зарегистрирован биохимический рецидив и выявлены метастатические очаги в ЛУ по данным ПЭТ/КТ, а также подтверждено отсутствие отдаленных метастазов. Пациентов, получивших ЛТ после РПЭ либо до выполнения спасительной ТЛАЭ, исключали из исследования. Средний уровень и медиана предоперационного уровня ПСА составили 3,9 и 1,1 нг/мл соответственно. Среднее количество и медиана удаленных ЛУ после спасительной ТЛАЭ составили 23,3 и 17,0 соответственно; среднее количество и медиана метастазов в ЛУ – 9,7 и 4,0 соответственно. Критерием полного биохимического ответа после ТЛАЭ считали снижение уровня ПСА менее 0,2 нг/мл. Полный ПСА-ответ был достигнут у 24 (46 %) из 52 больных. У 27 (52 %) из 52 пациентов применяли ЛТ после спасительной ТЛАЭ. В зону облучения включали анатомическую область, в которой были выявлены метастазы в ЛУ, подтвержденные гистологически. Медиана наблюдения за больными составила 35,5 мес. В группе, состоящей из 24 пациентов со снижением уровня ПСА менее 0,2 нг/мл после спасительной ТЛАЭ, показатель безрецидивной биохимической выживаемости в течение 12 мес составил 71,8 %. В группе сравнения (*n* = 52) 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 26 %, 5-летняя ОСВ – 78 %.

В исследовании А. Winter и соавт. оценили результаты спасительной ЛАЭ у 13 больных РПЖ с метастазами в ЛУ после первичного лечения [24]. РПЭ с ТЛАЭ в качестве первичного лечения выполнили 12 пациентам, РПЭ без ЛАЭ – 1 больному. Медиана ПСА до лечения составила 1,64 нг/мл. Во всех случаях проводили ПЭТ/КТ, по данным которой определяли патологическое накопление препарата в ЛУ. ЛАЭ выполняли в области патологического накопления препарата по данным предоперационной ПЭТ/КТ. У 11 из 13 больных метастазы в ЛУ подтверждены гистологически. Гистологически подтверждено наличие опухолевых клеток в 13 из 16 ЛУ, трактованных при ПЭТ/КТ как метастазы. У 10 пациентов из 11 зарегистрирован ПСА-ответ после операции, т. е. снижение уровня ПСА менее 0,2 нг/мл без проведения ГТ.

У 3 больных достигнута полная ремиссия в течение всего периода наблюдения без проведения адъювантной терапии после спасительной ЛАЭ (медиана наблюдения 72 мес).

N. Suardi и соавт. объединили опыт 5 медицинских центров, проанализировав результаты лечения 162 больных с рецидивом РПЖ после первичной радикальной терапии и метастазированием в ЛУ по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином [28]. Средний уровень и медиана предоперационного уровня ПСА составили 3,6 и 1,9 нг/мл соответственно. Средняя продолжительность периода наблюдения до развития биохимического рецидива – 29,2 мес. Среднее количество и медиана удаленных ЛУ составили 24,6 и 20,0 соответственно. По объему ЛАЭ больные распределены следующим образом: тазовая ЛАЭ – у 76 (46,9 %) больных, забрюшинная ЛАЭ – у 2 (1,2 %) и одномоментная тазовая и забрюшинная ЛАЭ – у 84 (51,9 %). Метастатическое поражение ЛУ подтверждено гистологически у 132 (81,4 %) пациентов. Среднее количество и медиана диагностированных метастазов в ЛУ составили 6,1 и 2,0 соответственно. У 66 (40,7 %) больных после спасительной ТЛАЭ зарегистрирован полный биохимический ответ в течение 40 мес. В данной группе пациентов показатели 3- и 5-летней безрецидивной биохимической выживаемости составили 59 и 40 % соответственно. У 11 больных без проведения ГТ в течение 5 лет наблюдения не зарегистрировано биохимического рецидива. По данным мультивариантного регрессионного анализа по Коксу только количество метастазов в ЛУ (менее 2 метастазов) и наличие полного биохимического ответа (снижение уровня ПСА менее 0,2 нг/мл) после спасительной ТЛАЭ явились независимыми факторами, влияющими на прогрессирование заболевания.

Кроме того, в литературе имеются данные о хирургическом удалении единичных висцеральных метастазов РПЖ [29–31]. Так, D. H. Chao и соавт. опубликовали клинический случай наблюдения больного РПЖ без рецидива и прогрессирования в течение 12 лет после удаления солитарного метастаза в легком [29]. При этом пациенту не проводили никакого дополнительного лечения. R. S. Pruthi и соавт. описали клинический случай удаления легочного метастаза аденокарциномы предстательной железы и наблюдения за больным в течение 3 лет без проведения адъювантной терапии, без рецидива и прогрессирования [30].

Лучевая терапия. Помимо хирургического лечения у больных с прогрессированием РПЖ и единичными метастазами в ЛУ в настоящее время широко изучается другой терапевтический подход. Как известно, ЛТ активно используют в лечении пациентов с РПЖ [32–41]. В последнее время все чаще применяют стереотаксическую ЛТ. Полученные результаты позволяют принципиально изменить подход к лечению больных

с прогрессированием РПЖ [33]. Преимуществом данного вида терапии является возможность лечения больных с тяжелой сопутствующей патологией, которым противопоказано хирургическое вмешательство. Радиохирургическая процедура неинвазивна, не требует применения общей анестезии и длительного реабилитационного периода. Все эти факторы при наличии соответствующих показаний делают радиохирургический метод альтернативой хирургическому [37]. Опубликованные данные показали, что у пациентов с прогрессированием РПЖ и наличием 5 и менее метастазов размером < 5 см определяются лучшие показатели выживаемости по сравнению с больными, у которых выявлено более 5 вторичных очагов [36, 40]. Из этого следует, что активная лечебная тактика может улучшить показатели выживаемости данной группы пациентов.

A. Napieralska и соавт. провели ретроспективное исследование, в котором проанализировали результаты терапии 18 больных РПЖ с 31 метастатическим очагом в ЛУ [37]. С 2011 до 2014 г. стереотаксическую ЛТ по поводу прогрессирования РПЖ выполнили 16 пациентам; как часть первичного лечения (ДЛТ на предстательную железу и стереотаксическую ЛТ на метастатически измененные ЛУ) – 2 больным. Во всех случаях проводили лечение с помощью стереотаксической ЛТ «КиберНож». Биохимический рецидив заболевания трактовали согласно критериям Phoenix ($n = 12$). У 12 больных по данным ПЭТ/КТ был отмечен местный рецидив. Уровень ПСА на момент проведения ПЭТ/КТ составил от 1,04 до 23,16 нг/мл (в среднем 9,1 нг/мл). Все метастатические очаги локализовались в забрюшинном пространстве, из них 17 – по ходу подвздошных сосудов. У 9 пациентов диагностирован солитарный метастаз в ЛУ и у 9 выявлено от 2 до 4 очагов. Метастазы в костях зарегистрированы у 2 пациентов. Суммарная очаговая доза (СОД) на область предстательной железы составила 46–77 Гр, на ЛУ – 44–50 Гр. Длительность курса стереотаксической ЛТ в среднем – 6–15 дней. Через 6 мес после проведенного радиохирургического воздействия медиана ПСА составила 0,26 нг/мл. Размер облучаемых метастатических очагов оценивали с помощью ПЭТ/КТ или МРТ. Эффект лечения классифицирован в соответствии с критериями ответа солидных опухолей (RECIST). Стабилизация процесса достигнута в 13 (76,9 %) метастатических очагах, в 4 (22,2 %) случаях наблюдали полную регрессию опухолевого процесса, 1 (5,5 %) ЛУ после стереотаксической ЛТ увеличился в размерах. Одно- и 2-летняя общая выживаемость составила 100 и 67 % соответственно. Как считают авторы исследования, полученные результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности стереотаксической ЛТ у больных РПЖ с солитарными и олигометастазами.

К. Decaestecker и соавт. представили результаты лечения больных РПЖ с олигометастазами [41]. В анализ были включены пациенты с кастрационно-чувствительным РПЖ с 1–3 метастазами в кости и/или ЛУ, выявленными посредством ПЭТ/КТ. Лечение заключалось в проведении стереотаксической ЛТ на метастатические очаги (СОД 50 Гр за 10 фракций либо 30 Гр за 3 фракции). Все пациенты оставались под динамическим наблюдением, ГТ назначали только в случае выявления более 3 метастазов (в том числе без наличия симптомов заболевания). Медиана наблюдения составила 2 года. Лечение получили 50 пациентов суммарно с 70 метастатическими очагами (ЛУ – 54 %, кости – 44 %, висцеральные метастазы – 2 %). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 19 мес, у 75 % пациентов выявляли 3 и менее метастаза. Второй и 3-й курсы ЛТ получили 19 и 6 больных соответственно. Медиана времени до назначения ГТ после стереотаксической ЛТ составила 25 мес. У 10 (20 %) пациентов возникли токсические реакции (у 7 – I степени, у 3 – II степени). Таким образом, заключают авторы, стереотаксическая ЛТ является безопасным и эффективным методом лечения больных РПЖ с олигометастазами, а также позволяет отсрочить назначение ГТ.

Е. Ponti и соавт. опубликовали результаты применения стереотаксической ЛТ у 16 больных РПЖ с олигометастатическим поражением ЛУ [42]. Всем пациентам выполняли ПЭТ/КТ с ¹¹С-холином. Суммарно выявлено 18 вторичных очагов. Всем больным проводили стереотаксическую ЛТ на метастатические очаги (12–35 Гр). Медиана периода наблюдения составила 29,4 мес. Локальный контроль и снижение уровня ПСА достигнуты у 15 (94 %) пациентов, у 1 больного зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса. Под наблюдением без проведения ГТ оставались 6 пациентов, среднее время до назначения кастрационной терапии составило 23,7 (2,5–51,0) мес. Биохимический рецидив развивался в среднем через 7,9 мес после окончания ЛТ. Один пациент умер от прогрессирования РПЖ. Показатель 2-летней безрецидивной биохимической выживаемости составил 44 %.

Р. Ost и соавт. провели ретроспективный анализ результатов ЛТ больных РПЖ с наличием 3 и менее метастатических метастазов [43]. Критериями включения служили гистологически верифицированный РПЖ, биохимический рецидив после первичного местного лечения, наличие 1–3 метастатических очагов в ЛУ, костях или внутренних органах. В качестве инициальной терапии у 21 (17,6 %) больного выполнена РПЭ, 37 (31,1 %) пациентам провели РПЭ и послеоперационную ЛТ, 31 (26,1 %) – РПЭ и адъювантную ГТ, 22 (18,5 %) – гормонолучевое лечение и 8 (6,7 %) больных подверглись только ЛТ. Критериями исключения

из исследования явились уровень тестостерона в крови менее 50 нг/мл на момент выявления метастазов, развитие биохимического рецидива на фоне ГТ и проведенная ранее химиотерапия цитостатиками, также не включали пациентов в процессе ГТ более 12 мес. Метастазы диагностировали посредством ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ у 24 больных, 92 пациентам выполнили ПЭТ/КТ с ¹¹С-холином. У 119 пациентов суммарно диагностировали 163 метастаза: в ЛУ (N1 – в 41 случае, M1a – в 19), кости (M1b – у 43), также выявлены по 1 метастазу в легкое и печень. Медиана и средний уровень ПСА на момент выявления метастазов составили 9,6 и 4,0 (1,6–8,8) нг/мл соответственно. Всем больным провели сеанс стереотаксической ЛТ в эффективной дозе от 80 Гр фракциями как минимум по 5 Гр. В зависимости от величины дозы облучения больные распределились следующим образом: 80–99 Гр – 29, 100–119 Гр – 20, 120–139 Гр – 66 и более 140 Гр – 4 пациента. Оценивали показатели выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и ОСВ, степень тяжести побочных явлений. Медиана времени наблюдения составила 3 года. Медиана выживаемости без прогрессирования (выявление отдаленных метастазов) составила 21 (15–26) мес, при этом у 70 % больных диагностировали 3 и менее метастатических очага. Показатели 3- и 5-летней выживаемости без прогрессирования составили 31 и 15 % соответственно. Анализ показал, что при снижении дозы ЛТ достоверно чаще развивается местный рецидив. Так, безрецидивная выживаемость составила 79 % при биологически эффективной дозе ≤ 100 Гр против 99 % при дозе > 100 Гр. Всего умерли 8 больных (7 – от РПЖ, 1 – от прогрессирования рака поджелудочной железы). Показатели 3- и 5-летней общей выживаемости составили 95 и 88 % соответственно. У 17 (14 %) больных развились осложнения I степени, у 3 – II степени. Токсичность III степени и выше не отмечена ни в одном случае.

Н.С. Rischke и соавт. оценили эффективность адъювантной ЛТ после спасительной ЛАЭ у больных РПЖ с метастазами в ЛУ после первичного лечения [44]. С помощью ПЭТ/КТ 93 больным РПЖ диагностировали прогрессирование заболевания в виде поражения тазовых и забрюшинных ЛУ. Всем больным выполнили спасительную ЛАЭ. Дополнительную ЛТ на зоны, в которых метастазы были подтверждены гистологически, проводили 47 больным; медиана наблюдения составила 3,2 года. Результаты анализа показали, что 5-летняя безрецидивная выживаемость (тракуемая как отсутствие рецидива опухоли в зонах хирургического или лучевого воздействия) в группе больных, получивших ЛТ, была выше: 70,7 % против 26,3 % в группе хирургического лечения. Медиана выживаемости без появления метастазов за пределами области лучевого воздействия или спасительной ЛАЭ

достоверно не различалась в группах адьювантной ЛТ и ЛАЭ: 27,0 и 29,6 мес соответственно. В группе ЛТ 34,3 % пациентов оставались под наблюдением без рецидива и прогрессирования в течение 5 лет, в группе только хирургического лечения — 15,4 %. Таким образом, авторы заключают, что проведение адьювантной ЛТ после спасительной ЛАЭ позволяет снизить риск рецидива в области воздействия и улучшить показатели выживаемости.

К. Decaestecker и соавт. спланировали рандомизированное исследование II фазы STOMP для оценки результатов лечения больных РПЖ с прогрессированием опухолевого процесса после первичного лечения [45]. В него включали пациентов с повышением уровня ПСА, наличием до 3 метастазов в ЛУ или кости, диагностированных с помощью ПЭТ/КТ с холином, без признаков кастрационной резистентности. Критериями включения являлись: гистологически подтвержденный диагноз РПЖ, наличие биохимического рецидива после первичного радикального лечения, максимум 3 метастатических очага, удовлетворительный статус пациента, возраст 18 лет и старше, подтвержденное отсутствие местного рецидива. Больных рандомизировали на 2 группы. В 1-й группе проводили активное наблюдение и назначали ГТ при повышении уровня ПСА и прогрессировании, во 2-й группе больным выполняли ЛТ либо хирургическое удаление метастатических очагов с последующим активным наблюдением. Активное наблюдение подразумевало исследование уровня ПСА каждые 3 мес и радиологическое обследование. Прогрессирование подтверждалось появлением симптомов заболевания либо повышением уровня ПСА на 25 % и более от надира или выявлением множественных метастатических очагов поражения; при этом во всех случаях пациентам начинали ГТ. Во 2-й группе выбор метода лечения (хирургический или ЛТ) зависел от локализации и размеров метастазов. ЛТ с моделированной интенсивностью проводили в СОД 30 Гр за 3 фракции. Хирургическое лечение включало выполнение ТЛАЭ, при этом удаляли только выявленные при ПЭТ/КТ ЛУ, однако при невозможности рТЛАЭ на первичном этапе проводили ЛАЭ в расширенном объеме. В случае поражения забрюшинных ЛУ удаляли только подозрительные узлы. ГТ во 2-й группе назначали согласно аналогичным критериям 1-й группы. В случае метастатического выявления единичных метастазов проводили повторное лечение. Целью исследования явля-

ется оценка времени до начала ГТ, выживаемости без прогрессирования, качества жизни пациентов, токсичности, связанной с проводимым лечением, и ОСВ. Планируется включение в исследование 62 пациентов (20 больных за год), результаты ожидаются.

S. Supiot и соавт. в многоцентровом проспективном исследовании II фазы OLIGOPELVIS — GETUGP07 поставили целью доказать безопасность и эффективность высокодозной ЛТ с моделированной интенсивностью в сочетании с ГТ при терапии больных РПЖ с метастазами в ЛУ [46]. Критериями включения в исследование явились: больные РПЖ старше 18 лет (гистологически верифицированная аденокарцинома), первичное лечение по поводу РПЖ (хирургическое или ЛТ), удовлетворительный соматический статус, 5 и менее метастазов в тазовые ЛУ по данным ПЭТ/КТ с холином, верхняя граница метастатического поражения — бифуркация аорты, в случае проведения ГТ (неoadьювантная терапия до операции либо адьювантная после ЛТ) перерыв не менее 6 мес, наличие биохимического рецидива согласно критериям Европейской ассоциации урологов [47]. Больных рандомизировали в 2 группы: ГТ (терапия аналогами или антагонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в течение 6 мес) и ЛТ. ЛТ проводили в дозе 54 Гр за 30 фракций на зону таза и дополнительно 66 Гр за 33 фракции на метастатически измененные ЛУ. Исследование начато в сентябре 2014 г., предварительные результаты ожидаются в конце 2016 г. Результаты инициированных исследований II фазы, вероятно, смогут изменить стандартный подход к лечению данной категории пациентов и послужить базой для проведения последующих крупных проспективных рандомизированных исследований.

Заключение

Таким образом, стандарты тактики лечения больных РПЖ с единичными метастазами после первичного лечения могут быть пересмотрены в ближайшее время. Спасительная ЛАЭ, стереотаксическая ЛТ или их комбинация могут быть эффективно применены у тщательно отобранных пациентов с прогрессированием после радикального лечения. Для выработки конкретных рекомендаций и разработки критериев, которые могут быть использованы в целях отбора кандидатов для выполнения спасительной терапии, требуется проведение проспективных рандомизированных исследований.

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. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and fatality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. (In Russ.).]
2. Han M., Partin A.W., Pound C.R. et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):555–65.
3. Simmons M.N., Stephenson A.J., Klein E.A. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51(5):1175–84.
4. Suardi N., Porter C.R., Reuther A.M. et al. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 2008;112(6):1254–63.
5. Roehl K.A., Han M., Ramos C.G. et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172(3):910–4.
6. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591–7.
7. Lussier Y.A., Khodarev N.N., Regan K. et al. Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis(es) patients is associated with specific micro-RNA. *PLoS One* 2012;7(12):e50141.
8. Garcia J.R., Morenco C., Valls E. et al. Diagnostic performance of bone scintigraphy and (11)C-Choline PET/CT in the detection of bone metastases in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015;34(3):155–61.
9. von Eyben F.E., Kairemo K. Metaanalysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014;35(3):221–30.
10. Gabriele D., Collura D., Oderda M. et al. Is there still a role of computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. *World J Urol* 2016;34(4):517–23.
11. Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухортова О.В. и др. ПЭТ/КТ с 11С-холином в диагностике рецидива рака предстательной железы у пациентов с биохимическим прогрессированием. *Онкоурология* 2015;11(3):79–86. DOI:10.17650/1726-9776-2015-11-3-79-86. [Aslanidi I.P., Pursanova D.M., Mukhortova O.V. et al. 11C-Choline PET/CT in the detection of prostate cancer relapse in patients with rising PSA. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;11(3):79–86. (In Russ.). DOI:10.17650/1726-9776-2015-11-3-79-86].
12. Afshar-Oromieh A., Zechmann C.M., Malcher A. et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):11–20. DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5.
13. Власова О.П., Герман К.Э., Крылов В.В. и др. Новые радиофармпрепараты для диагностики и лечения метастатического рака предстательной железы на основе ингибиторов простатспецифического мембранного антигена. *Вестник РАМН* 2015;70(3):360–5. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1334. [Vlasova O.P., German K.E., Krylov V.V. et al. New radiopharmaceuticals for the diagnostics and treatment of the prostate metastatic cancer on the basis of prostate specific membrane antigen. *Vestnik RAMN = RAMS Herald* 2015;70(3):360–5. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1334. (In Russ.).]
14. Долгушин М.Б., Оджарова А.А., Михайлов А.И. и др. ПЭТ/КТ с 18F-фторхолином в режиме двухэтапного сканирования при биохимических рецидивах рака предстательной железы. *Онкоурология* 2015;11(2):46–54. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-46-54. [Dolgushin M.B., Odzharova A.A., Mikhaylov A.I. et al. Dual-stage 18F-fluorocholine PET/CT scanning for biochemical recurrences of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;11(2):46–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-46-54].
15. Tilki D., Reich O., Graser A. et al. 18F-Fluoroethylcholin PET/CT identifies lymph node metastasis in patients with prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy but underestimates its extent. *Eur Urol* 2013;63(5):792–6.
16. Eiber M., Maurer T., Souvatzoglou M. et al. Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* 2015;56(5):668–74. DOI: 10.2967/jnumed.115.154153.
17. Osborne J.R., Akhtar N.H., Vallabhajosula S. et al. Prostate-specific membrane antigen-based imaging. *Urol Oncol* 2013;31(2):144–54. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.04.016.
18. Mease R.C., Foss C.A., Pomper M.G. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Curr Top Med Chem* 2013;13(8):951–62.
19. Wetter A., Lipponer C., Nensa F. et al. Evaluation of the PET component of simultaneous [(18)F]choline PET/MRI in prostate cancer: comparison with [(18)F]choline PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):79–88. DOI: 10.1007/s00259-013-2560-2.
20. Wu L.M., Xu J.R., Gu H.Y. et al. Role of magnetic resonance imaging in the detection of local prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy and radical prostatectomy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(4):252–64. DOI: 10.1016/j.clon.2012.11.010.
21. Abdollah F., Sun M., Thuret R. et al. Decreasing rate and extent of lymph node staging in patients undergoing radical prostatectomy may undermine the rate of diagnosis of lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* 2010;58(6):882–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.09.029.
22. Tilki D., Mandel P., Seeliger F. et al. Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2015;193(2):484–90. DOI: 10.1016/j.juro.2014.08.096.
23. Rigatti P., Suardi N., Briganti A. et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C] choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol* 2011;60(5):935–43. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.060.
24. Winter A., Henke R.P., Wawroschek F. Targeted salvage lymphadenectomy in patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence: complete biochemical response without adjuvant therapy in patients with low volume lymph node recurrence over a long-term follow-up. *BMC Urol* 2015;15:10. DOI: 10.1186/s12894-015-0004-y.
25. Briganti A., Karnes J.R., Da Pozzo L.F. et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer: a new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009;55(2):261–70. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.09.043.
26. Ji J., Yuan H., Wang L. et al. Is the impact of the extent of lymphadenectomy in radical prostatectomy related to the disease risk? A single center prospective study. *J Surg Res* 2012;178(2):779–84. DOI: 10.1016/j.jss.2012.06.069.
27. Jilg C.A., Rischke H.C., Reske S.N. et al. Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. *J Urol* 2012;188(6):2190–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.041.

28. Suardi N., Karnes J., Joniau S. et al. Salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and imaging-detected nodal metastases. *J Urol* 2013;189:e317–8.
29. Chao D.H., Higgins J.P., Brooks J.D. Biochemical remission after resection of prostate cancer lung metastasis. *Urology* 2004;63(3):584–5.
30. Pruthi R.S., Hubbard J.S., Kouba E., Wallen E. Androgen-independent prostate cancer treated with resection of the solitary metastatic site. *Urol Int* 2007;79(4):371–3.
31. Fattahi Masoum S.H., Feizzdeh Kerigh B., Goreifi A. Pulmonary and chest wall metastasectomy in urogenital tumors: a single center experience and review of literature. *Nephrourol Mon* 2014;6(3):e17258. DOI: 10.5812/numonthly.17258.
32. Gronau E., Goppelt M., Harzmann R. et al. Prostate cancer relapse after therapy with curative intention: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Onkologie* 2005;28(6–7):361–6.
33. Jereczek-Fossa B.A., Beltramo G., Fariselli L. et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):889–97. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.031.
34. Berkovic P., De Meerleer G., Delrue L. et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(1):27–32. DOI: 10.1016/j.clgc.2012.08.003.
35. Bhattasali O., Chen L.N., Tong M. et al. Rationale for stereotactic body radiation therapy in treating patients with oligometastatic hormone-naïve prostate cancer. *Front Oncol* 2013;3:293. DOI: 10.3389/fonc.2013.00293.
36. Casamassima F., Masi L., Menichelli C. et al. Efficacy of eradication radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori* 2011;97(1):49–55.
37. Napieralska A., Miszczyk L., Tukiendorf A. et al. The results of treatment of prostate cancer bone metastases after CyberKnife radiosurgery. *Ortop Traumatol Rehabil* 2014;16(3):339–49. DOI: 10.5604/15093492.1112535.
38. Alongi F., Arcangeli S., Filippi A.R. et al. Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Oncologist* 2012;17(8):1100–7. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0092.
39. Almaghrabi M.Y., Supiot S., Paris F. et al. Stereotactic body radiation therapy for abdominal oligometastases: a biological and clinical review. *Radiat Oncol* 2012;7:126. DOI: 10.1186/1748-717X-7-126.
40. Kavanagh B.D., McGarry R.C., Timmerman R.D. Extracranial radiosurgery (stereotactic body radiation therapy) for oligometastases. *Semin Radiat Oncol* 2006;16(2):77–84.
41. Decaestecker K., De Meerleer G., Lambert B. et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol* 2014;9:135. DOI: 10.1186/1748-717X-9-135.
42. Ponti E., Ingrosso G., Carosi A. et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Prostate Cancer With Isolated Lymph Node Metastasis: A Single-Center Experience. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(4):e279–84. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.12.014.
43. Ost P., Jereczek-Fossa B.A., As N.V. et al. Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naïve Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *Eur Urol* 2016;69(1):9–12. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.004.
44. Rischke H.C., Schultze-Seemann W., Wieser G. et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. *Strahlenther Onkol* 2015;191(4):310–20. DOI: 10.1007/s00066-014-0763-5.
45. Decaestecker K., De Meerleer G., Ameye F. et al. Surveillance or metastasis-directed Therapy for Oligometastatic Prostate cancer recurrence (STOMP): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 2014;14:671. DOI: 10.1186/1471-2407-14-671.
46. Supiot S., Rio E., Pecteau V. et al. OLIGOPELVIS – GETUG P07: a multicentre phase II trial of combined salvage radiotherapy and hormone therapy in oligometastatic pelvic node relapses of prostate cancer. *BMC Cancer* 2015;15:646. DOI: 10.1186/s12885-015-1579-0.
47. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):467–79. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.

Диагностика рака предстательной железы с использованием гистосканирования и ультразвуковой эластометрии сдвиговой волной

А.В. Амосов, Г.Е. Крупинов, А.М. Аркадьев, Р.И. Семендяев, А.В. Воробьев, И.С. Лумпов

Кафедра урологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Герман Евгеньевич Крупинов gekrupinov@mail.ru

Введение. Одним из новых методов, активно внедряющихся в медицинскую практику, является ультразвуковая эластометрия сдвиговой волной (УЗЭСВ). Это метод качественной и количественной оценки жесткости ткани посредством ультразвукового исследования. В 2010 г. технология сдвиговой волны получила название *Shear Wave Elastography*. За счет создания фронта сдвиговых волн в глубине ткани возможно проводить одновременно качественную и количественную оценку жесткости исследуемой области.

Цель исследования — изучить диагностическую эффективность УЗЭСВ при оценке распространенности онкологического процесса у больных раком предстательной железы (РПЖ) и провести сравнительную оценку полученных результатов с данными рутинных методов лучевой диагностики.

Материалы и методы. В клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с апреля 2015 г. выполнено 314 исследований предстательной железы с применением УЗЭСВ. Использовали ультразвуковую систему Aixplorer компании SuperSonicImagine. В данной системе предусмотрена возможность одновременной оценки как В-режима, так и режима УЗЭСВ. Исследование основывалось на трансректальных эхограммах, полученных с использованием 6 измерений, так называемых Q-box (по 3 из каждой доли по сегментам от основания до апекса, соответствующих зонам биопсии). Единицей измерения было принято среднее значение в килопаскалях (кПа).

Все пациенты были рандомизированы на 3 группы. Первая группа (проспективное исследование) включала 146 мужчин с подозрением на РПЖ. Вторая группа (ретроспективное исследование) — 120 мужчин с верифицированным диагнозом РПЖ. И 3-я группа (контрольная) — 48 здоровых мужчин. Всем пациентам 1-й и 2-й групп выполняли стандартное комплексное обследование, включающее: измерение уровня простатического специфического антигена (ПСА), пальцевое ректальное исследование (ПРИ), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) с доплерографией, гистосканирование (ГС) и уже после УЗЭСВ. Простатэктомию проводили 229 пациентам 1-й и 2-й групп. У этих больных также оценивали послеоперационные морфологические результаты. Всего 63 пациентам из 1-й и 2-й групп выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с контрастированием. В группе здоровых мужчин помимо УЗЭСВ использовали только стандартные методы диагностики РПЖ (уровень ПСА, ТРУЗИ и ПРИ).

Результаты. По результатам исследования мы получили пороговые значения жесткости ткани предстательной железы по данным УЗЭСВ, характерные для нормальной предстательной железы — от 0 до 23 кПа, гиперплазии предстательной железы (ГП) — от 23,4 до 50 кПа, РПЖ — от 50,5 кПа. Всего исследованы данные 212 больных с верифицированным РПЖ. При анализе обнаружено закономерное увеличение средней степени жесткости ткани в зависимости от клинической стадии и дифференцировки опухоли (суммы баллов по шкале Глисона). Все пациенты были разделены на подгруппы, в которых были выявлены корреляционные значения. У больных с суммой баллов по шкале Глисона 7 среднее значение жесткости составило 72 кПа (n = 63). У 57 пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 7 определялась средняя жесткость ткани 69 кПа. У 48 пациентов с суммой баллов по шкале Глисона от 8 до 10 жесткость ткани соответствовала в среднем 119 кПа. Местно-распространенная стадия T3–4 была зарегистрирована у 44 обследованных больных. Значение жесткости коррелировало со степенью дифференцировки опухоли: так, показатели варьировали от 120 до 295 кПа.

По результатам анализа были определены специфичность и чувствительность метода, которые составили 90,8 и 94,6 % соответственно. Проведена сравнительная оценка с другими методами обследования, которые выполняли этим же больным. Показатели информативности УЗЭСВ значительно превосходят ПРИ, ТРУЗИ с доплерографией и ГС, однако остаются менее информативными по сравнению с МРТ с контрастным усилением.

Заключение. С учетом вышеизложенного можно говорить о высокой информативности метода УЗЭСВ в выявлении РПЖ. Метод показал высокий процент совпадений результатов с данными МРТ с контрастированием и оказался более специфичным, чем ГС.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, ультразвуковая эластометрия сдвиговой волной, гистосканирование

Histoscanning and shear wave ultrasound elastography for prostate cancer diagnosis

A.V. Amosov, G.E. Krupinov, A.M. Arkad'ev, R.I. Semendiev, A.V. Vorob'ev, I.S. Lumpov

Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University at the Ministry of Health of Russia;
Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Introduction. The shear wave ultrasound elastography is a recently developed ultrasound-based method in the clinical practice, which allows the qualitative visual and quantitative measurements of tissue stiffness. In the 2010 this technology of the shear wave was called Shear Wave Elastography. Due to the front of the shear waves the qualitative and quantitative assessment of the tissue stiffness is possible.

Objective is to examine the efficacy of the shear wave ultrasound elastography in the evaluation of the prevalence of the oncological disease in patients with the prostate cancer and to compare the obtained results with the routine method X-ray diagnostics.

Materials and methods. From the april 2015 in the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Urology Clinic there were conducted 314 shear wave ultrasound elastography examinations of the prostate. The ultrasound system Aixplorer® by SuperSonic Imagine was used. This system provides information provided by B-mode and shear wave ultrasound elastography mode. The transrectal echograms were made in 6 dimensions, so called Q-boxes (3 demensions in the every lobe on the segments from the base to the apex, according to the biopsy zone). The unit of measurement was the mean value in the kilopascals (kPa).

All the patients were randomized into 3 groups. There were 146 men with the possible prostate cancer in the first group (prospective study), 120 men with the certain diagnosis of the prostate cancer in the second group (retrospective study) and 48 healthy men in the third group (control study). In all the patients of the first and the second groups the routine complete examination, including the prostate specific antigen (PSA) level examination, digital rectal examination (DRE), doppler transrectal ultrasonography (TRUS), histoscanning and ultrasound shear wave elastography (SWE), was conducted. In the 229 patients of the first and the second groups the prostatectomy with the morphological verification of postoperative material was made. In the 63 patients of the first and the second groups the contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvic organs was made. In the health men's group, besides the ultrasound shear wave elastography, only the routine diagnosis methods of the prostate cancer (PSA level, TRUS and DRE) were used.

Results. According to the results of our study, the threshold values for the normal prostate tissue stiffness due to the ultrasound shear wave elastography were from 0 to 23 kPa, for the hyperplastic prostate – from 23.4 to 50 kPa, for the prostate cancer – from 50.5 kPa. The data analysis of the 212 patients with the verified prostate cancer showed the increase of the mean degree of tissue stiffness due to the clinical stage and tumor differentiation (Gleason scale total score). All the patients were divided into the subgroups with the certain correlation values. In patients with the Gleason scale total score < 7, the mean degree of tissue stiffness was 72 kPa (n = 63). In 57 patients with the Gleason scale total score 7, the mean degree of tissue stiffness was 69 kPa. In 48 patients with the Gleason scale total score from 8 to 10, the tissue stiffness was averagely 119 kPa. The locally advanced stage T3–4 was determined in 44 examined patients. The tissue stiffness value correlated with the tumor differentiation rate: the index variations were from 120 to 295 kPa.

On the results of this method analysis, its resistance was 90,8 % and specificity was 94,6 %. According to the comparative assessment with the other examination technics, the informative value of the ultrasound shear wave elastography is far above the DRE, the doppler TRUS and the histoscanning, but is lower than the contrast-enhanced magnetic resonance imaging.

Conclusion. In view of the above, the ultrasound shear wave elastography is a very informative method of the prostate cancer detection and it has a high rate of the agreement of the results with the contrast-enhanced magnetic resonance imaging and is more specific than the histoscanning.

Key words: prostate cancer, diagnosis, ultrasound shear wave elastography, histoscanning

Введение

В Российской Федерации показатели заболеваемости и смертности от рака предстательной железы (РПЖ) продолжают расти [1]. Ежегодно происходит разработка и освоение новых методов диагностики. Использование уже ставших стандартными методов диагностики РПЖ (трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), измерение уровня простатического специфического антигена (ПСА)) в настоящее время является недостаточным [2, 3]. Достоверным методом остается пункционная биопсия предстательной железы, однако существует вероятность отрицательных результатов исследования. С внедрением техники гистосканирования (ГС) в 2008 г. возросла доля случаев выявления РПЖ на ранних стадиях [4]. Метод показал высокие значения чувствительности и специфичности [5]. Использование ГС предстательной железы позволило увеличить точность

пункционной биопсии предстательной железы и сократить число повторных исследований [6]. Сегодня одним из новых методов, активно внедряющихся в медицинскую практику, является ультразвуковая эластометрия сдвиговой волной (УЗЭСВ). Данная технология прошла эволюцию от компрессионной эластографии до сдвиговой волны. В настоящий момент это метод качественной и количественной оценки жесткости ткани посредством ультразвукового исследования [7]. В клинической практике сдвиговые волны показали отличную информативность и широко используются в диагностике патологических заболеваний печени, поджелудочной, щитовидной и молочной желез [7, 8]. С момента начала применения компрессионной эластографии ввиду различных аспектов методики в отношении предстательной железы не показано убедительных результатов. Однако исследования метода в диагностике РПЖ с применением сдвиговых волн ведутся по настоящий момент [8].

В 2010 г. технология сдвиговой волны была модернизирована и получила название Share Wave Elastography (SWE). Метод стал значительно информативнее и удобнее в использовании за счет создания целого фронта сдвиговых волн в глубине ткани, позволяющих проводить одновременно качественную и количественную оценку исследуемой области [8].

После внедрения новой технологии в ультразвуковые (УЗ) системы она заняла свое место и в медицинской практике. Первым устройством с технологией SWE стал «Фиброскан» – аппарат для УЗ-диагностики патологических состояний печени [9]. В настоящее время убедительных данных по использованию SWE в отношении РПЖ не представлено. По данным ресурса PubMed, за последние 3 года опубликованы всего 14 статей. Одной из них является работа, проведенная в 2014 г. в США, представляющая результаты обследования 184 мужчин с подозрением на РПЖ, которым выполняли патоморфологическое исследование; авторы определили так называемый порог значения жесткости в 35 кПа; у 96 % больных с более высокими показателями авторы выявили РПЖ [10]. Другое исследование проведено корейской компанией J Radiol, в котором сдвиговую волну SWE использовали в диагностике РПЖ у 84 мужчин с уровнем ПСА > 4 нг/мл. По результатам работы авторы определили нижнее пороговое значение жесткости ткани при РПЖ, соответствующее 43,9 кПа [11].

Цель исследования – изучить диагностическую эффективность УЗЭСВ при оценке распространенности онкологического процесса у больных РПЖ и провести сравнительную оценку полученных результатов с данными рутинных методов лучевой диагностики.

Материалы и методы

В клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с апреля 2015 г. выполнено 314 исследований предстательной железы с применением УЗЭСВ. Использовали ультразвуковую систему Aixplorer компании SuperSonicImagine. В данной системе предусмотрена возможность одновременной оценки как



Рис. 1. Схема пункционной биопсии предстательной железы, используемая при ультразвуковой эластометрии сдвиговой волной

В-режима, так и режима УЗЭСВ. Исследование основывалось на трансректальных эхограммах, полученных с использованием 6 измерений (Q-box: по 3 из каждой доли, по сегментам от основания до апекса (рис. 1), соответствующих зонам биопсии). Единицей измерения было принято среднее значение в килопаскалях (кПа). Таким образом, мы получали 6 точек измерения жесткости в предстательной железе, совпадающих с местом пункционной биопсии предстательной железы, что позволяло правильно оценивать полученные результаты.

Все пациенты были рандомизированы на 3 группы. Первая группа (проспективное исследование) включала 146 мужчин в возрасте от 47 до 81 года с подозрением на РПЖ. Медиана ПСА составила 8,5 нг/мл. Вторая группа (ретроспективное исследование) – 120 мужчин с верифицированным диагнозом РПЖ в возрасте от 45 до 75 лет. Медиана ПСА – 9,34 нг/мл. И 3-я группа (контрольная) – 48 мужчин в возрасте от 25 до 35 лет, уровень ПСА не превышал 2 нг/мл, медиана – 0,5 нг/мл. В контрольную группу входили только здоровые мужчины или пациенты с хроническим простатитом (табл. 1).

Всем пациентам 1-й и 2-й групп выполняли стандартное комплексное обследование, включающее: измерение уровня ПСА, ПРИ, ТРУЗИ с доплерографией, ГС. Простатэктомия была выполнена 229 пациентам из 1-й и 2-й групп. У этих больных также оценивали послеоперационные морфологические результаты. Всего 63 пациентам этих групп выполнили МРТ органов малого таза с контрастированием. В группе здоровых мужчин помимо УЗЭСВ

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп (n = 314)

Группа	Число пациентов	Средний возраст, лет	Медиана уровня простатического специфического антигена, нг/мл	Выявление рака предстательной железы при биопсии, %	Медиана объема предстательной железы, см ³	Сопутствующая гиперплазия, %
1-я	146	68	8,5	74,6	48	84,9
2-я	120	57	9,34	100	44	61,6
3-я	48	29	0,5	0	24	0

Таблица 2. Информативность пальцевого ректального исследования среди обследуемых групп (n = 314)

Группа	Число пациентов	Медиана уровня простатического специфического антигена, нг/мл	Медиана объема предстательной железы, см ³	Число пациентов, у которых выявлены подозрительные участки при пальцевом ректальном исследовании	Соотношение с общим числом пациентов группы, %
1-я	146	8,5	48	26	17,8
2-я	120	9,34	44	25	20,8
3-я	48	0,5	24	0	0

Таблица 3. Информативность трансуретрального ультразвукового исследования с доплерографией (n = 314)

Группа	Число пациентов	Медиана уровня простатического специфического антигена, нг/мл	Медиана объема предстательной железы, см ³	Число пациентов, у которых выявлены подозрительные участки при трансуретральном ультразвуковом исследовании с доплерографией	Соотношение с общим числом пациентов группы, %
1-я	146	8,5	48	34	23,2
2-я	120	9,34	44	50	41,6
3-я	48	0,5	24	0	0

Таблица 4. Информативность гистосканирования (n = 314)

Группа	Число пациентов	Медиана уровня простатического специфического антигена, нг/мл	Медиана объема предстательной железы, см ³	Число пациентов, у которых выявлены подозрительные участки при гистосканировании	Соотношение с общим числом пациентов группы, %
1-я	146	8,5	48	102	69,8
2-я	120	9,34	44	118	98
3-я	48	0,5	24	10	20,8

проводили только стандартные методы диагностики РПЖ (ПСА, ТРУЗИ и пальцевое ректальное исследование (ПРИ)).

По результатам ПРИ в 1-й группе подозрительные на рак участки выявлены у 26 (17,8 %) пациентов из 146, во 2-й – у 25 (20,8 %) из 120 (табл. 2).

В 1-й группе по данным ТРУЗИ подозрительные структуры были выявлены у 34 пациентов, во 2-й – у 50; в 3-й группе изменения, характерные для онкологического процесса, не выявлены (табл. 3).

По данным ГС у 102 пациентов 1-й группы и у 118 больных 2-й группы выявлены подозрительные участки; в 3-й группе подозрительные участки обнаружены у 10 человек, что соответствует ложноположительным результатам при простатите (табл. 4).

Результаты

В исследовании мы получили пороговые значения жесткости (E_{mean}) ткани предстательной железы по данным УЗЭСВ, характерные для нормальной предстательной железы (от 0 до 23 кПа). На эластограмме ткань нормальной жесткости окрашена синим цветом (рис. 2), при гиперплазии (23–50 кПа) – желтым (рис. 3), при РПЖ (> 50 кПа) – красным (рис. 4).

В 1-й группе выявлены 44 пациента, у которых определялась гиперплазия предстательной железы. При исследовании пациентов с гиперплазией посредством ГС у 7 больных определялись участки, подозрительные на РПЖ. В то время как при УЗЭСВ подозрения на РПЖ не было и значение жесткости ткани предстательной железы не превышало 50 кПа. У 109

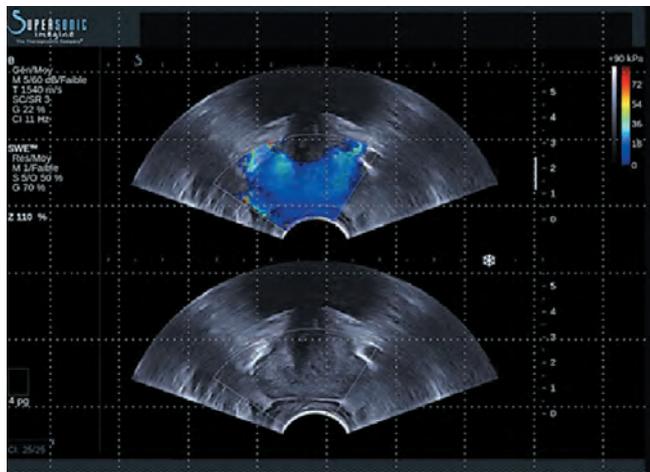


Рис. 2. Эластограмма предстательной железы без патологических изменений (E_{mean} 0–23 кПа), синий цвет

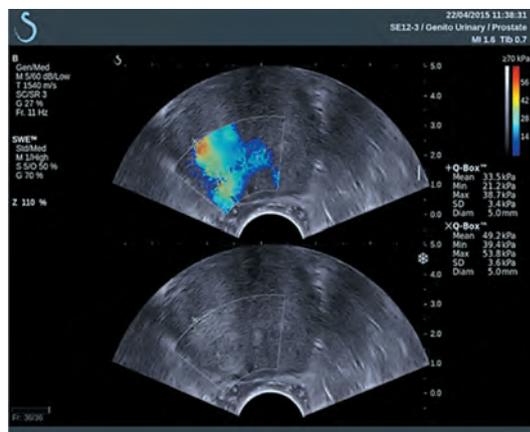


Рис. 3. Эластограмма предстательной железы при гиперплазии (E_{mean} 23,4–50 кПа), участки окрашены в желтый цвет

пациентов 1-й группы верифицирован РПЖ. Значения жесткости ткани составили от 51 до 196 кПа. У 120 больных 2-й группы послеоперационное морфологическое заключение подтвердило наличие рака в тех зонах, в которых жесткость ткани составила > 50 кПа (максимально 295 кПа).

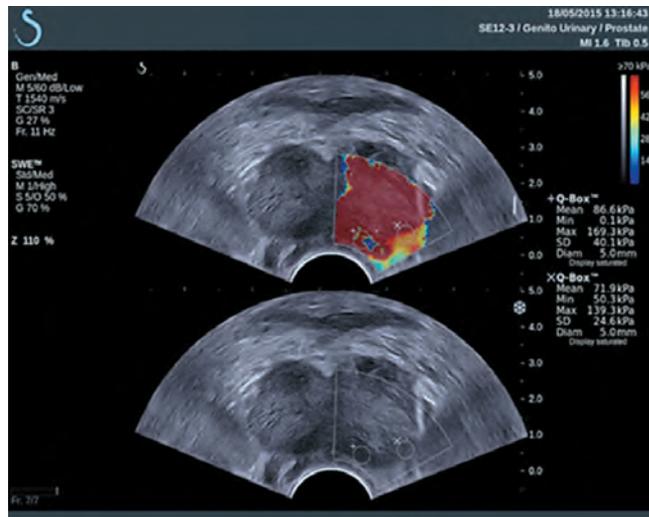


Рис. 4. Эластограмма предстательной железы при раке (E_{mean} > 50 кПа), участки красного цвета

В контрольной группе, в которую входили здоровые мужчины (без подозрения на РПЖ), значение жесткости ткани предстательной железы не превышало 21,5 кПа.

Всего были обследованы 212 пациентов с верифицированным РПЖ. При анализе данных обнаружено закономерное увеличение средней степени жесткости ткани в зависимости от клинической стадии и дифференцировки опухоли (суммы баллов по шкале Глиссона). Все пациенты были разделены на подгруппы. Нами были выявлены корреляционные значения (табл. 5).

У пациентов с суммой баллов по шкале Глиссона 7 среднее значение жесткости составило 72 кПа ($n = 63$). У 57 пациентов с суммой баллов по шкале Глиссона 7 определялась средняя жесткость ткани – 69 кПа. У 48 пациентов с суммой баллов по шкале Глиссона 8–10 жесткость ткани соответствовала в среднем 119 кПа. С местно-распространенной стадией Т3–4 РПЖ были обследованы 44 больных, у них значения жесткости

Таблица 5. Зависимость среднего значения жесткости ткани предстательной железы от стадии, уровня простатического специфического антигена и суммы баллов по шкале Глиссона ($n = 212$)

Стадия Т	Число пациентов, n	Сумма баллов по шкале Глиссона	Медиана уровня простатического специфического антигена, нг/мл	Медиана значений жесткости, кПа
T1–2 (низкий риск)	63	< 7	7,2	72
T1–2 (промежуточный риск)	57	7	9,8	69
T1–2 (высокий риск)	48	8–10	14,2	119
T3	29	8	19,1	161
T4	15	9,4	45,0	200

Таблица 6. Сравнение чувствительности и специфичности методов обследования, использованных в исследовании

Метод диагностики рака предстательной железы	Чувствительность, %	Специфичность, %
Пальцевое ректальное исследование	55	89
Трансректальное ультразвуковое исследование (с доплерографией)	60	49
Магнитно-резонансная томография с контрастированием	92	96
Гистосканирование	88	90
Ультразвуковая эластометрия сдвиговой волной	90,8	94,6

ткани коррелировали со степенью дифференцировки опухоли (120–295 кПа).

По результатам анализа данных 1-й группы нами выявлены 2 ложноположительных и 10 ложноотрицательных результатов, оценены специфичность и чув-

ствительность метода, которые составили 90,8 и 94,6 % соответственно, проведена сравнительная оценка с другими методами обследования, которые выполнялись этим же больным. Показатели информативности УЗЭСВ значительно превосходят ПРИ, ТРУЗИ с доплерографией, однако остаются менее информативными по сравнению с МРТ с контрастным усилением (табл. 6).

Заключение

С учетом вышеизложенного можно говорить о высокой информативности УЗЭСВ в выявлении РПЖ. Метод показал высокий процент совпадений результатов с данными МРТ с контрастированием и оказался более специфичным, чем ГС. Включение метода в комплексную диагностику может повысить выявляемость РПЖ на ранних стадиях, увеличить информативность биопсии, снизить экономические затраты. Модернизация аппаратов УЗЭСВ может позволить осуществлять биопсию под контролем сдвиговой волны. Дальнейшее изучение метода позволит определить его место в комплексной диагностике и стадировании РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. [Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2016. (In Russ.)].
2. Говоров А.В., Сидоренков А.В., Пушкарь Д.Ю. и др. РСА3 – генетический биомаркер рака предстательной железы. Онкоурология 2014;(2):44. [Gorovov A.V., Sidorenkov A.V., Pushkar' D.Yu. et al. RSA3 – genetic biomarker of the prostate marker. Onkourologiya = Cancer Urology 2014;(2):44. (In Russ.)].
3. 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., Alekseev B.Ya., Mamontova I.S. et al. MRT possibilities in the diagnostics of the localized form of the prostate cancer. Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization 2014;(1):124–6. (In Russ.)].
4. Glybochko P.V., Aliaev Iu.G., Amosov A.V. et al. Early diagnosis of prostate cancer using histoscanning device. Urologiia 2012;(5): 70–6.
5. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В. и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы с помощью гистосканирования. Андрология и генитальная хирургия 2014;15(2):37–43. [Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Amosov A.V. et al. Histoscanning in the early diagnosis of prostate cancer. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2014;15(2):37–43. (In Russ.)].
6. Hamann M.F., Hamann C., Trettel A. et al. Computer-aided transrectal ultrasound: does prostate HistoScanning™ improve detection performance of prostate cancer in repeat biopsies? BMC Urol 2015;15:76.
7. Sarvazyan A.P., Rudenko O.V., Swanson S.D. et al. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. Ultrasound Med Biol 1998;24(9): 1419–35.
8. Zykin B.I., Postnova N.A., Medvedev M.E. Elastography: Anatomy of a method. Radiation Diagnostics, Radiation Thera 2012;(2–3):107–13.
9. Ferraioli G., Tinelli C., Dal Bello B., Zicchetti M. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. Hepatology 2012;56(6):2125–33.
10. Correas J.M., Tissier A.M., Khairoune A. et al. Prostate cancer: diagnostic performance of real-time shear-wave elastography. Radiology 2015;275(1):280–9.
11. Woo S., Kim S.Y., Cho J.Y., Kim S.H. Shear wave elastography for detection of prostate cancer: a preliminary study. Korean J Radiol 2014;15(3): 346–55.

Мутации генов *BRCA1/2* при раке предстательной железы. Имеются ли перспективы для их клинического применения?

П.В. Копосов

Европейский медицинский центр; Россия, 129090, Москва, ул. Щепкина, 35

Контакты: Павел Валентинович Копосов pkoposov@emctmos.ru

У пациентов, страдающих раком предстательной железы, выявляют случаи необычного злокачественного течения заболевания. Возникнув в молодом возрасте, это заболевание может сочетаться с нормальными (до 4 нг/мл) значениями простатического специфического антигена, а также иметь плохой клинический прогноз, характеризующийся резистентностью к проводимому стандартному лечению. В обзоре литературы приведены данные по выделению из общей популяции тех пациентов, которые имеют носительство мутаций генов *BRCA1/2*. Доля таких больных составляет 2 %, для них необходимы проведение программ прицельного скрининга рака предстательной железы и разработка специальных схем лечения. Рассматривая механизм действия препаратов платины и данные, полученные из исследований по лечению *BRCA1/2*-зависимого рака яичников у женщин, согласно которым наблюдается высокая чувствительность к препаратам платины у пациенток с мутациями генов репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты путем гомологичной рекомбинации, можно предположить, что дефекты репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы также могут быть высокочувствительны к препаратам платины.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кастрационная резистентность, мутации генов *BRCA1/2*, цисплатин, организация здравоохранения, олапариб

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-80-83

Gene *BRCA1/2* mutation in prostate cancer patients: clinical administration aspects

P. V. Kuposov

European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow, 129090, Russia

The cases of the uncommon malignant disease state can take place in patients with the prostate cancer. This disease may appear at a young age and the level of the PSA may be normal (to 4 ng/ml), and also the negative clinical prognosis, due to the resistance to standard medical treatment, can take place. In the literature review there is a data on patients' carrier status of gene *BRCA1/2* mutation. There are 2 % of such patients and the program of the target screening of the prostate cancer and the special treatment regimen for them should be developed. According to the mechanism of action of the platinum-based drugs and the data from the studies on treatment of the *BRCA1/2*-dependent ovarian cancer in women, where the high sensitivity to the platinum-based drugs in patients with the mutations of the reparation genes of the deoxyribonucleic acid by the homologous recombination was validated, we supposed, that the defects of the deoxyribonucleic acid reparation in patients with the metastatic castration-resistant prostate cancer also might be highly sensitive to the platinum-based drugs.

Key words: prostate cancer, castration resistance, gene *BRCA1/2* mutation, cisplatin, public health organization, olaparib

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль у мужчин старше 60 лет, она является лидирующей причиной смерти от рака в развитых странах [1]. В настоящее время доказана молекулярно-генетическая гетерогенность этого заболевания у различных пациентов. Тем не менее стратегия лечения больных РПЖ практически не отличается ни на ранних этапах лечения, ни в случае наступления кастрационной резистентности метастатического процесса [2, 3]. Как и при других злокачественных новообразованиях, например при раке молочной железы или колоректальном раке, индивидуализация лечения таких больных становится современным трендом в онкологии. Это требует изучения влияния предиктивных

биомаркеров в целях выработки наилучшего варианта лечения при этом заболевании [4]. Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) может нести в себе черты геномных aberrаций, которые связаны с репарацией дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [3, 5]. Некоторые из этих aberrаций связаны с чувствительностью к препаратам платины и поли(аденозиндифосфат-рибозо)-полимеразным (poly(adenosinediphosphate-ribose)-polymerase, PARP) ингибиторам [6–9]. PARP вплетена в многочисленные точки репарации ДНК. Известно, что подобные генетические аномалии у женщин вызывают наследственный рак яичников и молочной железы и ассоциированы с мутациями генов *BRCA1/2*. Эти мутации определяют высо-

кую чувствительность к цисплатину [10, 11]. Ингибирование PARP связано с повышением противоопухолевого эффекта у мужчин с метастатическим КРПЖ с «вредными» мутациями гена *BRCA2*, ассоциированными с плохим прогнозом заболевания [8, 12].

Недавние исследования [13], опубликованные в 2015 г., показали исходы локального лечения мужчин – носителей мутаций генов, предрасполагающих к раку молочной железы и яичников [14].

Мутации этих генов предполагают высокий риск развития рака яичников и молочной железы у женщин и в меньшей степени РПЖ и других видов рака у мужчин [15, 16]. Для женщин – носительниц мутаций генов *BRCA* скрининг рака молочной железы начинается значительно раньше; в некоторых странах предусмотрены такие профилактические меры, как риск-редуцирующие хирургические вмешательства. У таких пациенток проведение профилактических мастэктомий и овариэктомий научно обосновано и влияет на снижение риска заболеваемости и риска смерти от злокачественных новообразований данных локализаций [15]. Теоретического обоснования для скрининга рака и его профилактики у мужчин – носителей мутаций гена *BRCA* пока еще не создано. Тем не менее E. Castro и соавт. проанализировали результаты лечения 67 носителей мутаций *BRCA* и 1235 пациентов с РПЖ после простатэктомии и лучевого лечения. Было выявлено, что число случаев прогрессирования и смертей у носителей мутаций генов *BRCA* было выше [14]. Мутации генов *BRCA* являются независимым плохим прогностическим фактором, его влияние на прогноз в многовариантном анализе выше, чем степень дифференцировки, стадия, уровень простатического специфического антигена (ПСА).

Каково клиническое применение данных, полученных в этом исследовании, для мужчин – носителей мутаций?

Прежде всего, необходимо уточнять у пациентов, страдающих РПЖ, и мужчин с повышенным уровнем ПСА наличие рака в семейном анамнезе (РПЖ – по мужской линии и рак молочной железы и/или яичников – по женской). Мутации генов *BRCA* должны быть исследованы в семьях с ранним РПЖ, раком молочной железы и яичников. Таких пациентов и их семьи необходимо направлять на генетическое консультирование, обязательно включающее проведение молекулярно-биологических тестов [15, 16].

Во-вторых, мужчины – носители мутаций имеют повышенный риск развития агрессивного РПЖ в молодом возрасте [13, 16, 17]. Таким пациентам, возможно, будет рекомендован контроль уровня ПСА в более молодом возрасте, начиная с 40 лет [18]. После стандартного скрининга РПЖ описана удивительно высокая смертность от данного заболевания для мужчин с мутациями генов *BRCA2* [17], это определяет более

короткие интервалы исследования уровня ПСА и более низкие пороговые значения этого маркера. Риск развития РПЖ у мужчин – носителей мутаций генов *BRCA1* выражен в меньшей степени, чем у носителей мутаций *BRCA2* [16]. Рациональным подходом в таких случаях следует считать контроль уровня ПСА у таких мужчин также с 40 лет. Исследование, посвященное определению уровня ПСА у мужчин – носителей мутаций *BRCA*, недавно опубликовано в журнале *European Urology* [18]. В другое исследование – IMPACT [19] – был включен 2481 мужчина с подозрением на наследственный РПЖ в возрасте 40–69 лет (62 центра из 20 стран). Им было проведено тестирование на носительство мутаций генов *BRCA1/2*. Уровень ПСА ≥ 3 нг/мл был выявлен у 199 мужчин (у 60 *BRCA1*-позитивных, у 52 контрольной группы, у 59 *BRCA2*-позитивных, у 28 контрольной группы). Первоначально 162 мужчинам была проведена биопсия, которая выявила РПЖ в 59 случаях: у 18 пациентов с мутацией гена *BRCA1*, у 24 – *BRCA2* и у 17 в контрольной группе (см. таблицу). Результаты показали, что уровень ПСА > 3 нг/мл является прогностическим фактором у носителей мутаций генов *BRCA1* (37,5 %), *BRCA2* (48,0 %) и в контрольных группах (23,3 и 33,3 % соответственно). Неудивительно, что пациенты – носители мутаций имеют генетическую предрасположенность к онкологическим заболеваниям вообще и к РПЖ в частности. Поэтому более низкий уровень ПСА (3–4 нг/мл) может быть поводом для назначения скрининга РПЖ у них. Как было показано в исследовании IMPACT, частота выявления РПЖ промежуточного и высокого рисков в этих подгруппах оказалась выше, чем у лиц без мутаций. Эти прогностически плохие опухоли выявлялись у 2,3 % *BRCA1*-позитивных пациентов (контрольная группа – 1,9 %) и у 3,3 % *BRCA2*-позитивных (контрольная группа – 1,6 %).

В-третьих, радикальное лечение пациентов – носителей мутаций должно начинаться как можно раньше. Повышенный уровень ПСА в таких случаях является неточным скрининговым ориентиром, особенно при мутациях гена *BRCA2*. Достичь высоких показателей выживаемости у таких пациентов можно не всегда даже при РПЖ низкого риска. E. Castro и соавт. доказали, что мутации генов *BRCA* являются независимыми негативными прогностическими факторами после радикальной простатэктомии или лучевой терапии [14]. Авторами не были представлены результаты лечения пациентов с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2* отдельно из-за небольшого числа больных в группах. Между тем эти результаты, а также неудовлетворительные показатели скрининга у носителей мутаций гена *BRCA2* [17] наводят на мысль о необходимости комбинации локального и адъювантного системного лечения. Ближайшие исследования будут нацелены

Таргетный скрининг рака предстательной железы у *BRCA1/2*-позитивных мужчин [по 19]

Уровень простатического специфического антигена ≥ 3 нг/мл				
Группа пациентов		Частота, %		
<i>BRCA1</i> -позитивные		37,5		
Контрольная группа по <i>BRCA1</i>		23,3		
<i>BRCA2</i> -позитивные		48,0		
Контрольная группа по <i>BRCA2</i>		33,3		
Частота выявления рака предстательной железы				
Группа пациентов	<i>BRCA1</i> -позитивные	Контрольная группа по <i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i> -позитивные	Контрольная группа по <i>BRCA2</i>
Рак предстательной железы, %	2,3	1,9	3,3	1,6
Промежуточный и высокий риск, <i>n</i>	61	80	71	43

на получение данных о том, что адъювантная терапия снижает смертность от РПЖ как в этой, так и в других группах. С другой стороны, мутации генов *BRCA* выявляют примерно у 2 % пациентов, страдающих РПЖ [17, 20]. Возможно, что проводимые исследования по адъювантному системному лечению больных с высоким риском с неизвестным статусом мутаций генов *BRCA* в ближайшем будущем включат пациентов с мутациями генов *BRC*.

В-четвертых, мужчины – носители генов *BRCA* с метастатическим РПЖ могут иметь удовлетворительные результаты и от стандартного лечения, которое стало доступным в терапии женщин с метастатическим раком яичников. Так, возможно, что олапариб, PARP-ингибитор, имеющий специфическую активность при *BRCA*-ассоциированном раке, может эффективно применяться и при РПЖ [21]. Более того, мутации гена *BRCA2* при метастатическом РПЖ могут иметь лучший ответ на препараты платины [22].

Результаты клинического исследования TOPARP [12] показали, что для лечения метастатического РПЖ необходима стратификация пациентов по молекулярно-генетическим подгруппам. Мутации в генах репарации ДНК в клетках опухоли встречаются в 25–30 % случаев КРППЖ [3, 23]. С помощью метода секвенирования нового поколения были определены множество типов aberrаций генома, ассоциированных с чувствительностью к PARP-ингибиторам. Альтерации были выявлены не только в генах *BRCA2*, но и в *ATM*, *BRCA1*, *PALB2*, *CHEK2*, *FANCA* и *HDAC2*. Все из них ранее были описаны как имеющие синтетическое летальное взаимодействие с PARP-ингибацией [24, 25]. Ингибирование гена *HDAC*, как было описано в более ранних публикациях [26, 27], оказа-

лось чувствительным к PARP-ингибированию. Между тем клиническое значение потери гена *HDAC* до сих пор неизвестно. Химиотерапию на основе препаратов платины обычно не используют для лечения метастатического КРППЖ, так как исследования III фазы не показали эффективности в лечении в общей популяции пациентов. Тем не менее в клиническом исследовании III фазы SPARK [28] был описан ответ на монотерапию платиновыми производными, такими как сатраплатин. Рассматривая механизм действия препаратов платины и данные, полученные из исследования по лечению рака яичников, согласно которому чувствительность к препаратам платины и PARP-ингибиторам коррелировала с наличием нарушений репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации [12, 29, 30], можно предположить, что опухолевые клетки с дефектами репарации ДНК при метастатическом КРППЖ могут быть высокочувствительны к препаратам платины.

Авторы констатировали, что PARP-ингибирование имело противоопухолевую активность и в спорадических случаях метастатического КРППЖ. Это наводит на мысль, что дефекты репарации ДНК в клетках РПЖ часто возникают и у пациентов без генеративных мутаций генов репарации.

В заключение хочется отметить, что предположение о необходимости определения мутаций генов *BRCA* поможет выявить узкую, но клинически крайне важную группу пациентов плохого прогноза с РПЖ [10]. Становится очевидным, что носители мутаций генов *BRCA* среди большого числа пациентов с РПЖ или мужчин с повышенным уровнем ПСА и их семьи станут новыми группами населения для таргетного скрининга в ежедневной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hellerstedt B.A., Pienta K.J. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52(3):154–79.
2. Baca S.C., Prandi D., Lawrence M.S. et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell* 2013;153(3):666–77.
3. Grasso C.S., Wu Y.M., Robinson D.R. et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2012;487(7406):239–43.
4. de Bono J.S., Ashworth A. Translating cancer research into targeted therapeutics. *Nature* 2010;467(7315):543–9.
5. Beltran H., Yelensky R., Frampton G.M. et al. Targeted next-generation sequencing of advanced prostate cancer identifies potential therapeutic targets and disease heterogeneity. *Eur Urol* 2013;63(5):920–6.
6. Farmer H., McCabe N., Lord C.J. et al. Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434(7035):917–21.
7. Bryant H.E., Schultz N., Thomas H.D. et al. Specific killing of *BRCA2*-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005;434(7035):913–7.
8. Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A. et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from *BRCA* mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361(2):123–34.
9. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline *BRCA1/2* mutation. *J Clin Oncol* 2015;33(3):244–50.
10. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366(15):1382–92.
11. Ledermann J., Harter P., Gourley C. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:856.
12. Mateo J., Carreira S., Sandhu S. et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(18):167–708.
13. Castro E., Goh C., Olmos D. et al. Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1748–57.
14. Castro E., Goh C., Leongamornlert D. et al. Effect of *BRCA* mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(2):186–93.
15. Nelson H.D., Pappas M., Zakher B. et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for *BRCA*-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2014;160(4):255–66.
16. Alaneer S.R., Glogowski E.A., Schrader K.A. et al. Clinical features and management of *BRCA1* and *BRCA2*-associated prostate cancer. *Front Biosci (Elite Ed)* 2014;6:15–30.
17. Akbari M.R., Wallis C.J., Toi A. et al. The impact of a *BRCA2* mutation on mortality from screen-detected prostate cancer. *Br J Cancer* 2014;111(6):1238–40.
18. Bancroft E.K., Page E.C., Castro E. et al. Targeted prostate cancer screening in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol* 2014;66(3):489–99.
19. Mikropoulos C., Castro E., Bancroft E. et al. Identification of men with a genetic predisposition to prostate cancer: targeted screening in men at higher genetic risk and controls. Program and abstracts of the 2014 Genitourinary Cancers Symposium; January 30 – February 1, 2014; San Francisco, California. Abstr. 8.
20. Leongamornlert D., Mahmud N., Tymrakiewicz M. et al. Germline *BRCA1* mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2012;106(10):1697–701.
21. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline *BRCA1/2* mutation. *J Clin Oncol* 2015;33(3):244–50.
22. Yang D., Khan S., Sun Y. et al. Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA* 2011;306(14):1557–65.
23. Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M. et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215–28.
24. McCabe N., Turner N.C., Lord C.J. et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Res* 2006;66(16):8109–15.
25. Murai J., Huang S.Y., Das B.B. et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res* 2012;72(2):5588–99.
26. Miller K.M., Tjeertes J.V., Coates J. et al. Human *HDAC1* and *HDAC2* function in the DNA-damage response to promote DNA nonhomologous end-joining. *Nat Struct Mol Biol* 2010;17(9):1144–51.
27. Chao O.S., Goodman O.B. Jr. Synergistic loss of prostate cancer cell viability by coinhibition of HDAC and PARP. *Mol Cancer Res* 2014;12(12):1755–66.
28. Sternberg C.N., Petrylak D.P., Sartor O. et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5431–8.
29. Fong P.C., Yap T.A., Boss D.S. et al. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition: frequent durable responses in *BRCA* carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2512–9.
30. Ceccaldi R., O'Connor K.W., Mouw K.W. et al. A unique subset of epithelial ovarian cancers with platinum sensitivity and PARP inhibitor resistance. *Cancer Res* 2015;75(4):628–34.

Промежуточные результаты многоцентровой наблюдательной программы по применению препарата Элигард 45 мг в клинической практике

В.Б. Матвеев, А.С. Маркова

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

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

В данной статье представлены промежуточные результаты многоцентровой наблюдательной программы по применению 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата (Элигард 45 мг). Основная цель исследования — подтверждение эффективности и безопасности препарата Элигард 45 мг у больных раком предстательной железы (РПЖ) в рутинной клинической практике российских онкоурологов. Через 12 мес гормональной терапии препаратом Элигард 45 мг у большинства пациентов было достигнуто значимое снижение уровня простатического специфического антигена (ПСА) на фоне адекватной супрессии уровня тестостерона ниже кастрационного значения 20 нг/дл. Уровень ПСА в сыворотке крови снижался в среднем на 82 % (с 41,4 до 7,65 нг/мл). Уровень тестостерона < 20 нг/дл был достигнут у 89 % больных, получавших препарат Элигард 45 мг. Анализ качества жизни пациентов с РПЖ, проходящих терапию препаратом Элигард 45 мг, показал улучшение данного показателя на фоне лечения. Таким образом, промежуточные результаты многоцентровой наблюдательной программы подтверждают хорошую переносимость и эффективность 6-месячной депо-формы препарата Элигард 45 мг в отношении супрессии уровней ПСА и тестостерона в сыворотке крови в рутинной клинической практике у больных РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормональная терапия, тестостерон, простатический специфический антиген, агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, лейпрорелина ацетат, Элигард

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-84-91

Intermediate results of the observational program on the Eligard (45 mg) administration in the clinical practice

V.B. Matveev, A.S. Markova

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

This article deals with the intermediate results of the multicentral observational program on the 6-month prodrug leuprorelin acetate (Eligard 45 mg) administration.

The study objective is to confirm the efficiency and safety of the Eligard 45 mg administration in patients with the prostate cancer in the clinical practice of the oncurology specialists in Russia. In 12 months of the hormone therapy with the Eligard 45 mg there was the clinically relevant decrease of the prostatic specific antigen (PSA) levels secondary to the appropriate suppression of the testosterone level lower than the castration one < 20 ng/dl. The PSA level decreased, at an average, on 82 % (from 41.4 to 7.65 ng/ml). In 89 % of patients, treated with Eligard 45 mg, the testosterone level was < 20 ng/dl. The patients, treated with Eligard 45 mg, quality of life analysis showed the improvement of this criteria in the course of the treatment. Thus, intermediate results of the multicentral observational program, proved the favorable tolerability and efficiency of the 6-month prodrug Eligard 45 mg towards the PSA and testosterone serum levels suppression in the routine clinical practice in prostate cancer patients.

Key words: prostate cancer, hormone therapy, testosterone, prostate specific antigen, luteinising hormone-releasing hormone agonists, leuprorelin acetate, Eligard

Введение

В России сохраняется тенденция к росту заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ). Так, в 2014 г. выявлено 34 443 новых случая заболевания, причем доля больных с III–IV стадиями по-прежнему составляет около 50 % [1]. Таким образом, более половины больных РПЖ не подлежат радикальному лечению ввиду распространенности опухолевого процесса или по ряду других причин, а нуждаются в немедленном или отсрочен-

ном системном лекарственном лечении, основой которого на протяжении уже нескольких десятилетий продолжает оставаться андроген-депривационная терапия (АДТ).

Современные рекомендации по гормональной терапии рака предстательной железы

Кастрация, хирургическая или фармакологическая, является современным стандартом гормональной терапии РПЖ, как андрогензависимой опухоли. Сни-

жение уровня тестостерона по сравнению с нормальными значениями (примерно 250–950 нг/дл, или 2,5–9,5 нг/мл, или 8–32 нмоль/л) до кастрационного уровня на фоне АДТ позволяет уменьшить размеры опухоли, снизить клинические проявления заболевания и улучшить выживаемость больных РПЖ. Мона-терапия антиандрогенами в настоящее время не рекомендована [2]. Спорной является и необходимость применения максимальной андрогенной блокады (МАОБ), сочетающей кастрационную терапию и антиандрогены. Наиболее крупное рандомизированное исследование, включавшее 1286 больных метастатическим РПЖ, не показало различий между хирургической кастрацией в сочетании с терапией флутамидом и хирургической кастрацией без применения флутамида [3]. По данным ряда авторов, МАОБ, при которой используют нестероидные антиандрогены (бикалутамид, флутамид), обеспечивает лишь незначительное преимущество в общей выживаемости (менее 5 %) по сравнению с монотерапией (хирургическая или фармакологическая кастрация аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ)) при длительности наблюдения более 5 лет [4, 5]. Согласно международным рекомендациям назначение МАОБ считается оправданным при планировании интермиттирующего режима гормональной терапии. Добавление антиандрогена к терапии агонистом ЛГРГ также необходимо для предотвращения феномена «вспышки» у пациентов с симптомами заболевания или в случае, если обострение может привести к серьезным осложнениям. Рекомендованная длительность терапии антиандрогенами составляет около 4 нед [6].

Большинство больных РПЖ, которым показана АДТ, нуждаются в пожизненном гормональном лечении. Хирургическая кастрация продолжает оставаться эталоном лечения, но несмотря на это большинство

пациентов делают выбор в пользу фармакологической кастрации, не уступающей по эффективности хирургической, но имеющей ряд значимых для них преимуществ. Для фармакологической кастрации применяют преимущественно различные агонисты ЛГРГ. Антагонисты ЛГРГ в клинической практике представлены только 1 препаратом — дегареликсом. Не существует рекомендаций 1-го уровня доказательности относительно выбора между агонистами и антагонистом ЛГРГ, кроме случаев компрессии спинного мозга при метастатическом РПЖ, когда важно избежать рисков, связанных со вспышкой уровня тестостерона, и возможного ухудшения состояния больного. У этой категории пациентов рекомендуется применять хирургический метод кастрации или антагонист ЛГРГ [2]. Назначение агонистов ЛГРГ приводит сперва к активации рецепторов ЛГРГ, что проявляется повышением уровня тестостерона — «вспышкой», которая обычно не проявляется клинически, а затем — к ингибированию рецепторов ЛГРГ и, как следствие, к снижению уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и тестостерона. Кастрационный уровень тестостерона, как правило, достигается через 2–4 нед терапии [7]. Прямых сравнительных исследований эффективности агонистов ЛГРГ не проводилось, поэтому считается, что они сопоставимы между собой [8] и сравнимы с двусторонней орхизектомией [9]. Некоторые параметры наиболее часто используемых агонистов ЛГРГ представлены в табл. 1.

Новый стандарт кастрационного уровня тестостерона

Эффективность АДТ необходимо оценивать посредством измерения уровня тестостерона в сыворотке крови. До недавнего времени кастрационным считался уровень тестостерона < 50 нг/дл, или 0,5 нг/мл,

Таблица 1. Сравнительная характеристика агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (адаптировано по данным Crawford и соавт. (2015) [10])

Параметр	Лейпрорелин	Гозерелин	Трипторелин
Доступная дозировка, мг	7,5 22,5 45	3,6 10,8	3,75 11,25 22,5
Кратность введения, мес	1, 3 и 6	1 и 3	1, 3 и 6
Способ введения	Только подкожный	Только подкожный	Только внутримышечный
Объем вводимой дозы, мл	0,25–0,5	2,0	2,0
Доля больных со снижением уровня тестостерона ≤ 50 нг/дл в конце исследования, %	99–100	65–91	93–96
Доля больных со снижением уровня тестостерона ≤ 20 нг/дл в конце исследования, %	88–98	55*	25**

*Данные исследований 1-месячной депо-формы.

**Данные исследований 3-месячной депо-формы.

или 1,7 нмоль/л. Это значение было установлено более 40 лет назад при использовании менее чувствительных тестовых систем для определения уровня тестостерона. По данным современных методов лабораторной диагностики показано, что средний уровень тестостерона в сыворотке крови после хирургической кастрации составляет 15 нг/дл [11]. Ориентация на результаты, достигаемые после двусторонней орхиэктомии, как на эталон для определения эффективности фармакологических препаратов, привела к пересмотру самого определения кастрации. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2015) кастрационный уровень тестостерона должен быть < 20 нг/дл, или 0,2 нг/мл, или 0,7 нмоль/л [2].

У большинства больных РПЖ, получающих агонисты ЛГРГ, уровень тестостерона снижается < 1 нмоль/л. Однако, по разным данным, в 13–38 % случаев не удается достичь целевого уровня тестостерона. Кроме того, до 24 % пациентов, имевших в начале кастрационный уровень тестостерона, затем сталкиваются с наличием его подъема («вспышки») > 50 нг/дл при длительной терапии аналогами ЛГРГ [2]. Также после хирургической кастрации уровень тестостерона > 20 нг/дл определяется примерно у 25 % больных РПЖ [11]. Регистрация повышения уровня тестостерона относительно установленных кастрационных значений может объясняться целым рядом причин, среди которых значимую роль играют андрогены надпочечников, стимуляция рецепторов ЛГРГ при очередном введении препарата, а также гистологический характер опухоли, ее генетические особенности и, возможно, ряд других факторов.

Прогностическое значение надира уровней тестостерона и простатического специфического антигена в процессе андроген-депривационной терапии

Динамика уровня тестостерона имеет большое значение, так как недостаточное его снижение может быть ассоциировано с увеличением вероятности летального исхода от РПЖ. Клиническая значимость более глубокой супрессии уровня тестостерона (ниже кастрационного уровня) наглядно продемонстрирована при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ. Так, абиратерона ацетат, показавший улучшение общей выживаемости больных РПЖ по сравнению с плацебо как до, так и после химиотерапии, снижает уровень тестостерона в сыворотке крови примерно на 90 % от значений, которые были достигнуты при кастрации, блокируя синтез андрогенов в органах-мишенях посредством ингибирования фермента 17-альфа-гидроксилазы [12, 13].

Наиболее веские доказательства влияния глубины кастрации на прогноз заболевания на ранних стадиях представлены в исследовании L. Klotz и соавт.

(2015), в которое были включены 696 больных неметастатическим РПЖ с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии или дистанционной лучевой терапии, получавших АДТ в постоянном режиме. Определение уровней простатического специфического антигена (ПСА) и тестостерона проводили каждые 2 мес. Медиана периода наблюдения составила 8 лет. В ходе исследования было показано, что надир тестостерона < 0,7 нмоль/л (20 нг/дл), достигнутый в течение 1-го года терапии, ассоциирован с увеличением длительности ответа на АДТ и опухолево-специфической выживаемости по сравнению с более высокими показателями. Так, пациенты с надиром тестостерона > 1,7 нмоль/л (50 нг/дл) характеризуются более высоким риском смерти от РПЖ (отношение рисков (ОР) 2,93; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,7–12,3) по сравнению с больными с уровнями 0,7–1,7 нмоль/л (20–50 нг/дл) (ОР 2,08; 95 % ДИ 1,28–3,38) и < 0,7 нмоль/л (20 нг/дл) (ОР 1). Также показано влияние «вспышек» уровня тестостерона > 1,7 нмоль/л (50 нг/дл) на время до развития кастрационной резистентности и смертность от РПЖ. Подобной корреляции с исходным уровнем тестостерона (до начала АДТ) не выявлено. Таким образом, авторы исследования заключают, что достижение уровня тестостерона < 0,7 нмоль/л (20 нг/дл) в течение 1-го года АДТ должно быть основной целью лечения [14].

Степень снижения уровня ПСА в процессе АДТ, так же как и надир тестостерона, имеет прогностическое значение. По данным исследования SWOG 9346, включавшего 1345 больных метастатическим РПЖ, получавших гормональную терапию в режиме МАБ, средний уровень ПСА перед началом АДТ составил 76,1 (5,0–12,906) нг/мл. Через 7 мес лечения общая выживаемость пациентов с уровнем ПСА < 0,2 нг/мл была наибольшей (медиана 75 мес) по сравнению с больными, имевшими уровень ПСА 0,2–0,4 нг/мл (медиана 44 мес) и > 4 нг/мл (медиана 13 мес) [15].

Контроль уровня тестостерона в процессе андроген-депривационной терапии

Несмотря на то, что больным РПЖ рекомендуется регулярно сдавать анализ крови на уровни ПСА и тестостерона, на практике только треть пациентов контролируют уровень тестостерона. Определение уровня тестостерона в сыворотке крови у больных РПЖ, получающих АДТ, должно быть неотъемлемой частью рутинной клинической практики. Проведение анализа через 3–6 мес лечения может позволить убедиться в достижении кастрационного уровня тестостерона. В противном случае стоит рекомендовать переход на другой агонист или антагонист ЛГРГ либо выполнение хирургической кастрации. У пациентов с ростом уровня ПСА и/или наличием симптомов

прогрессирования заболевания определение уровня тестостерона строго необходимо для подтверждения кастрационной резистентности. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2015) определение уровня тестостерона входит в обязательный алгоритм обследования больных метастатическим РПЖ, получающих кастрационную терапию, наряду с другими методами (уровень ПСА, пальцевое ректальное исследование, уровни щелочной фосфатазы и других лабораторных показателей), особенно в течение 1-го года лечения, несмотря на видимый положительный ответ на терапию (степень рекомендации А) [2].

Лейпрорелина ацетат (Элигард)

Лейпрорелина ацетат является одним из широко используемых в клинической практике агонистов ЛГРГ уже на протяжении более 20 лет. Лейпрорелина ацетат под торговым названием Элигард выпускается фирмой Astellas Pharma и характеризуется наличием уникальной системы доставки действующего вещества Атригель. Биоразлагаемая полимерная система позволяет использовать двойную дозу активного компонента. При подкожном введении образуется сферический имплантат, который медленно деградирует, приводя к постепенному высвобождению лейпрорелина. В настоящее время на российском рынке доступны депо-формы препарата Элигард на 1 (7,5 мг), 3 (22,5 мг) и 6 (45 мг) мес.

Безопасность и эффективность 6-месячной депо-формы препарата Элигард 45 мг оценивались в клиническом многоцентровом исследовании E. D. Crawford и соавт. (2006). У 99 % больных РПЖ уровень тестостерона был < 50 нг/дл через 12 мес лечения, а у 88 % больных — < 20 нг/дл. Кастрационный уровень тестостерона определялся в среднем через 21 день терапии. «Вспышка» уровня тестостерона после первоначального достижения кастрационного значения была зарегистрирована в 3,6 % случаев. Через 1 год терапии Элигардом 45 мг уровень ПСА снизился ниже порогового значения в 4 нг/мл и составил в среднем $1,2 \pm 0,3$ нг/мл у 97 % больных с метастатическим РПЖ. Преобладали явления токсичности легкой и средней степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными явлениями были приливы (около 30 %), постинъекционные местные реакции (около 10 %), усталость (около 5 %), атрофия яичек и гинекомастия [16].

Перспективная многоцентровая наблюдательная программа по применению препарата Элигард 45 мг в рутинной клинической практике российских онкоурологов

Целью данной наблюдательной программы, проводимой при поддержке компании Astellas Pharma,

является подтверждение эффективности и безопасности 6-месячной депо-формы препарата Элигард 45 мг у больных РПЖ в рутинной клинической практике российских онкоурологов. Исследование предполагает оценку результатов лечения препаратом Элигард 45 мг в рутинной клинической практике в течение 24 мес. В настоящей публикации приводятся промежуточные результаты исследования по итогам 12 мес терапии.

Всего в исследование включены 645 больных РПЖ на различных стадиях заболевания. Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 2. Средний возраст пациентов составил 69 (46–96) лет. Биопсию предстательной железы в целях верификации диагноза выполняли в 96,0 % случаев. Наиболее часто встречали опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7 (30,7 %). Низкодифференцированные опухоли (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8) определяли у 149 (23,9 %) пациентов. На момент включения в исследование средний уровень ПСА составил 41,4 нг/мл, средний уровень тестостерона — 88 нг/дл. Измерение уровня тестостерона перед началом терапии проводили менее чем у трети пациентов (195 из 645). В структуре предшествующего лечения гормональную терапию до включения в данную наблюдательную программу получали 423 пациента, из них 242 — в монорежиме, 181 — в комбинации с местными видами лечения. Большинство пациентов получали АДТ различными аналогами ЛГРГ (табл. 3). В 13,95 % случаев проводили монотерапию стероидными и нестероидными антиандрогенами. МАБ назначали примерно 12 % пациентов. Переход на другой аналог ЛГРГ осуществляли только у 4,4 % больных, получавших кастрационную терапию. Элигард как предшествующую терапию получали 106 (25,1 %) пациентов, половина из которых использовали 3-месячную депо-форму этого препарата.

В большинстве случаев гормональную терапию исследуемым препаратом Элигард 45 мг проводили по поводу местно-распространенного РПЖ (около 50 %) (см. табл. 2). Отдаленные метастазы были выявлены только у 15,66 % пациентов, метастазы в тазовые лимфатические узлы — у 11,63 %. Пациентам с первичным локализованным РПЖ (40,32 %) Элигард 45 мг назначали в связи с прогрессированием после проведенного местного лечения или невозможностью проведения другого лечения. Монотерапию препаратом Элигард 45 мг проводили в 90,7 % случаев. Только 9,3 % больных получали комбинированную гормональную терапию. Параллельно с исследуемым препаратом назначали бикалутамид, флутамид, ципротерона ацетат и золедроновую кислоту. В рамках МАБ бикалутамид использовали в 2 раза чаще флутамида.

Таблица 2. Исходные характеристики больных раком предстательной железы (n = 645), включенных в исследование (по протоколу ELI-RUS-001)

Исходные данные	Среднее значение (минимум–максимум)
Возраст, лет (медиана)	69 (46–96)
Длительность заболевания, мес (медиана)	22 (7–129)
Сумма баллов по шкале Глисона	6,7
Уровень простатического специфического антигена, нг/мл (медиана)	41,4 (0–2152)
Уровень тестостерона, нг/дл (медиана)	88 (0,07–925)
Классификация TNM	Число больных (%)
Категория T:	
T0	1 (0,16)
T1	45 (6,98)
T2	214 (33,18)
T3	324 (50,23)
T4	32 (4,96)
Tx	3 (0,47)
нет данных	26 (4,03)
Категория N:	
N0	304 (47,13)
N+	75 (11,63)
Nx	240 (37,21)
нет данных	26 (4,03)
Категория M:	
M0	448 (69,46)
M1	101 (15,66)
Mx	70 (10,85)
нет данных	26 (4,01)
Предшествующее лечение	Число больных (%)
Радикальная простатэктомия	112 (17,36)
Лучевая терапия	74 (11,47)
Гормональная терапия (включая комбинацию с местным лечением)	423 (65,58)
Гормональная терапия*	242 (33,64)
Нет данных	217 (33,64)
<i>Всего</i>	<i>645 (100,0)</i>

*Гормональная терапия как самостоятельный метод лечения (без предшествующего радикального вмешательства).

Промежуточные результаты терапии препаратом Элигард 45 мг через 12 мес лечения

Через 12 мес гормональной терапии 6-месячной депо-формой препарата Элигард 45 мг уровень ПСА в сыворотке крови снижался в среднем на 82 % (с 41,40 до 7,65 нг/мл). Только у 30 % пациентов, включенных в исследование, проводили определение уровня тестостерона в сыворотке крови. Среди них среднее сни-

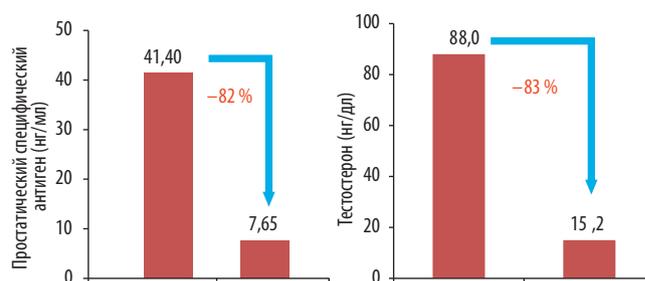
Таблица 3. Структура первичного назначения гормональной терапии

Предшествующая терапия	Число больных (%)
Кастрационная терапия	360 (85,1)
Монотерапия агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона*: Элигард другие агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона последовательное использование аналогов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона*	316 (87,7) 106 250 16 (4,7)
Монотерапия дегареликсом (антагонист лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона)	4 (0,95)
Андроген-депривационная терапия в комбинации с химиотерапией доцетакселом	2 (0,47)
Максимальная андрогенная блокада	44 (12,22)
Монотерапия антиандрогенами	59 (13,95)
Нет данных	21 (4,96)
<i>Всего</i>	<i>423 (100,0)</i>

*Среди больных, получавших кастрационную терапию.

жение уровня тестостерона составило 83 % (с 88,0 до 15,2 нг/дл) (см. рисунок). Через 12 мес гормональной терапии препаратом Элигард 45 мг уровень тестостерона < 50 и < 20 нг/дл был достигнут у 97 и 89 % больных соответственно.

Анализ качества жизни больных РПЖ, получающих Элигард 45 мг, показал его улучшение на фоне лечения (табл. 4). По результатам заполнения опросника оценки качества жизни EQ-5D на момент включения в программу среднее значение его индекса составило 0,84 ± 0,18 балла (состояние полного здоровья принято за «1»), среднее значение оценки состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале – 74,79 ± 15,92 мм (0 – самое плохое, 100 – самое хорошее состояние здоровья). Оценка распределения ответов по 5 базовым разделам опросника (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность,



Динамика изменения уровней тестостерона и простатического специфического антигена через 12 мес лечения препаратом Элигард 45 мг

Таблица 4. Распределение ответов пациентов по доменам 1–5* опросника качества жизни EQ-5D в течение 1–3 визитов

Домен опросника		Визит 1	Визит 2 (через 6 мес)	Визит 3 (через 12 мес)
Подвижность, %	Уровень 1	52,44	55,77	58,05
	Уровень 2	24,81	29,09	25,47
	Уровень 3	16,54	11,06	12,36
	Уровень 4	5,83	3,85	3,75
	Уровень 5	0,38	0,24	0,37
Уход за собой, %	Уровень 1	64,66	66,83	69,66
	Уровень 2	21,62	23,8	23,22
	Уровень 3	9,21	8,17	5,62
	Уровень 4	4,14	0,96	1,12
	Уровень 5	0,38	0,24	0,37
Привычная повседневная деятельность, %	Уровень 1	50,56	53,61	58,05
	Уровень 2	29,51	32,93	29,59
	Уровень 3	14,85	7,93	7,87
	Уровень 4	2,63	2,88	3,00
	Уровень 5	2,44	2,64	1,50
Боль/дискомфорт, %	Уровень 1	41,35	49,76	57,30
	Уровень 2	37,22	34,13	28,09
	Уровень 3	18,05	14,18	11,61
	Уровень 4	3,01	1,92	2,62
	Уровень 5	0,38	0	0,37
Тревога/депрессия, %	Уровень 1	43,23	52,40	57,30
	Уровень 2	26,69	32,21	26,97
	Уровень 3	24,62	13,70	14,98
	Уровень 4	4,89	1,44	0,37
	Уровень 5	0,56	0,24	0,37
Среднее значение индекса качества жизни		0,84	0,87	0,88
Среднее значение оценки состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале		74,79	77,94	78,96

*Уровень 1 соответствует отсутствию проблемы, уровень 5 – крайней степени выраженности проблемы.

боль/дискомфорт, тревога/депрессия) показала, что примерно 3/4 пациентов сообщали об отсутствии или о наличии лишь незначительного нарушения качества жизни. Через 12 мес терапии препаратом Элигард 45 мг наблюдали небольшое улучшение качества жизни: по данным опросника EQ-5D среднее значение его индекса увеличилось до $0,88 \pm 0,15$ балла; среднее значение оценки состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале – до $78,96 \pm 14,5$ мм.

В течение 12 мес лечения были зарегистрированы 8 (1,2 %) случаев нежелательных явлений среди 645 пациентов, включенных в анализ безопасности. Все нежелательные явления относятся к классу несерьезных: артериальная гипертензия ($n = 2$), головная боль ($n = 2$), головокружение, слабость ($n = 2$), прогрессирование опухоли ($n = 2$). Также в исследовании анализировали данные по случаям нарушения процедуры приготовления препарата, однако за время наблюде-

ния не было зарегистрировано случаев, связанных с неправильной подготовкой, смешиванием и введением лекарственного средства. Кроме того, в исследовании не было отмечено случаев отсутствия эффективности препарата на основе контроля уровня тестостерона.

Таким образом, настоящая наблюдательная программа подтверждает эффективность и безопасность 6-месячной депо-формы препарата Элигард 45 мг у больных РПЖ в рутинной клинической практике российских онкоурологов. Окончательные результаты исследования будут опубликованы в 2017 г. по завершении 24-месячного периода наблюдения за пациентами. При интерпретации результатов следует иметь в виду возможные ограничения, присущие любому неконтролируемому обсервационному исследованию.

Другие неинтервенционные исследования депо-форм препарата Элигард

Эффективность и безопасность 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата (Элигард 45 мг) уже оценивал U.W. Tunn (2011) в немецком неинтервенционном исследовании, включавшем 1273 больных распространенным РПЖ. Через 12 мес лечения препаратом Элигард 45 мг уровень ПСА снизился в среднем на 96 % (до 0,5 нг/мл), а уровень тестостерона — на 90 % (до 8,9 нг/дл). Также наблюдали дальнейшее снижение уровней ПСА и тестостерона у пациентов, перешедших с другого агониста ЛГРГ на 6-месячную депо-форму препарата Элигард 45 мг. Немецкие специалисты отметили удобство использования данной формы выпуска препарата, а пациенты — его хорошую переносимость. Длительный период действия являлся главным аргументом для практикующих врачей при назначении 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата, что особенно подходит больным, для кото-

рых неприемлемы частые поездки в клинику. В данном неинтервенционном исследовании по применению 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата в рутинной клинической практике показано сопоставимое снижение уровней ПСА и тестостерона с результатами клинических исследований [17].

В Бельгии проводили неинтервенционное исследование (MANTA), целью которого являлась оценка эффективности и безопасности 1- (7,5 мг) и 3-месячной (22,5 мг) депо-форм препарата Элигард у больных РПЖ. Было подтверждено, что 1- и 3-месячные депо-формы лейпрорелина ацетата эффективно снижают уровни ПСА и тестостерона. Через 4 мес после 1-го введения депо-формы лейпрорелина ацетата длительностью 1 или 3 мес средний уровень ПСА снижался на 95 % (с 12,0 до 0,6 нг/мл). Определение уровня тестостерона проводили только у трети больных, у которых средний уровень тестостерона снижался на 94 % (с 360 до 20 нг/дл). Эффективность изучаемых депо-форм была сопоставимой. Примерно 90 % специалистов градируют безопасность и переносимость данных депо-форм лейпрорелина ацетата как хорошую или очень хорошую [18].

Заключение

Представленные промежуточные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы по оценке эффективности и безопасности применения 6-месячной депо-формы препарата Элигард 45 мг у больных РПЖ в рутинной клинической практике российских онкоурологов сопоставимы с данными клинических исследований и зарубежных неинтервенционных исследований и подтверждают хорошую переносимость и эффективность 6-месячной депо-формы препарата Элигард 45 мг в отношении супрессии уровней ПСА и тестостерона в сыворотке крови в рутинной клинической практике у больных РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. 236 с. [Cancer care status in 2014. Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen MSROI, 2015. 236 p. (In Russ.)].
2. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology (EAU). 2015. 137 p.
3. Eisenberger M.A., Blumenstein B.A., Crawford E.D. et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339(15):1036–42.
4. Akaza H., Hinotsu S., Usami M. et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009;115(15):3437–45.
5. Schmitt B., Bennett C., Seidenfeld J. et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001526.
6. Tsushima T., Nasu Y., Saika T. et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Urol Int* 2001;66(3):135–9.
7. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1531–8.
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. Hedlund P.O., Damber J.E., Hagerman I. et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final

- evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. Scand J Urol Nephrol 2008;42(3):220–9.
10. Crawford E.D., Moul J.W., Sartor O., Shore N.D. Extended release, 6-month formulations of leuprolide acetate for the treatment of advanced prostate cancer: achieving testosterone levels below 20 ng/dl. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol 2015;11(9):1465–74.
11. Oefelein M.G., Feng A., Scolieri M.J. et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. Urology 2000;56(6):1021–4.
12. 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 3 study. Lancet Oncol 2012;13(10):983–92.
13. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-302, a randomized phase 3 study of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy. Ann Oncol 2014;25:iv255–79.
14. Klotz L., O’Callaghan C., Ding K. et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. J Clin Oncol 2015;33(10):1151–6.
15. Hussain M., Tangen C.M., Higano C. et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol 2006;24(24):3984–90.
16. Crawford E.D., Sartor O., Chu F. et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. J Urol 2006;175(2):533–6.
17. Tunn U.W. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. BMC Urol 2011;11:15.
18. Braeckman J., Michielsen D. Efficacy and tolerability of 1- and 3-month leuprorelin acetate depot formulations (Eligard®/Depo-Eligard®) for advanced prostate cancer in daily practice: a Belgian prospective non-interventional study. Arch Med Sci 2014;10(3):477–83.

Авторы выражают благодарность клиникам, принявшим активное участие в исследовании: ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; Медико-хирургический центр «КОРОНА», Краснодар; ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой онкологический диспансер», Ставрополь; ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 57 Обособленное подразделение онкологический диспансер № 3», Москва; ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ЧУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Нижний Новгород ОАО «Российские железные дороги», Нижний Новгород; ГБУ Рязанской области «Областной клинический онкологический диспансер», Рязань; ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург; ГБУЗ «Онкологический диспансер № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск; СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ООО «Хирургический центр», Анапа; ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер», Курск; ГБУЗ «Онкологический диспансер № 5 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; МБУЗ «Городская поликлиника № 152», Зеленоград; Медицинская клиника «Здоровье», Новосибирск; ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск; ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург; ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородский областной неврологический госпиталь ветеранов войн», Нижний Новгород.

Современные представления о лейомиосаркомах вен забрюшинного пространства. Обзор клинических случаев

А.Ю. Павлов, С.В. Гармаш, Т.К. Исаев, Р.А. Гафанов, И.Б. Кравцов

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России;
Россия, 117997, ГСП-7, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

Лейомиосаркомы вен забрюшинного пространства — редкие злокачественные неорганические образования мезодермального происхождения, развивающиеся из гладкой мышечной ткани стенки сосуда. Это медленно растущие опухоли, которые характеризуются довольно поздней симптоматикой и диагностируются уже при запущенных формах. Лейомиосаркомы почечной вены являются еще более редким онкологическим заболеванием. Лечение данной патологии в основном хирургическое, часто дополняется химиолучевым. Учитывая редкость данных злокачественных заболеваний, репортирование каждого клинического случая имеет высокую научную ценность и значимость. В статье приведены 2 клинических случая с описанием проблем диагностики и лечения пациентов.

Ключевые слова: лейомиосаркома, опухоли забрюшинного пространства, неорганические образования, саркома, сосудистые опухоли

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-92-96

Current view: leiomyosarcoma of the veins of the retroperitoneum. Case histories review

A.Yu. Pavlov, S.V. Garmash, T.K. Isaev, R.A. Gafanov, I.B. Kravtsov

Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine at the Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia

Leiomyosarcoma of the veins of the retroperitoneum — the rare malignant non-organ mesodermal formation, derived from the smooth-muscle tissue of the vessel wall. These slow-growing tumors with the delayed symptoms are often advanced. The leiomyosarcoma of the renal vein is the rarer oncological disease. The treatment of this condition is mainly surgical, often with the chemoradiation. In view of the rarity of these malignant diseases, the every case history review is very important for the science. There are two case history reports with the description of the diagnosis and treatment problems.

Key words: leiomyosarcoma, retroperitoneum tumors, non-organ formations, sarcoma, vascular tumor

Введение

Лейомиосаркомы вен забрюшинного пространства (ЛВЗП) — редкие злокачественные неорганические образования мезодермального происхождения, развивающиеся из гладкой мышечной ткани стенки сосуда.

Частота встречаемости лейомиосарком составляет около 0,05 % от общего числа злокачественных новообразований, около 0,5 % от всех сарком у взрослых и 45 % — от забрюшинных опухолей [1–3]. Встречаемость у женщин в 6 раз чаще, чем у мужчин [4, 5]. Обычно отмечают экстравазальный рост опухоли — до 72,9 %, реже наблюдают внутрипросветное поражение, в том числе без деформации стенки сосуда, — в 27,1 % [5–7].

ЛВЗП — это медленно растущие опухоли, что определяет довольно позднюю симптоматику и диагностику опухолевого процесса при запущенных формах заболевания. Пациентов чаще всего (52–96 %) беспокоит болевой синдром различной интенсивности

в поясничной области. При запущенных формах заболевания регистрируют потерю веса (30 %), слабость (14,6 %), тошноту (14 %), анорексию (13 %), одышку (13 %), рвоту (10 %), лихорадку (9 %), желтуху (4 %), ночную потливость (4 %). В половине случаев в брюшной полости пальпируется объемное образование [7].

Согласно современным представлениям ЛВЗП рассматриваются как частный случай гладкомышечных опухолей. Лечебная тактика при данном злокачественном процессе базируется на информации как о морфологической характеристике опухоли, так и о распространенности опухолевого процесса [8]. В этой связи в клинической практике широкое применение получили несколько систем оценки злокачественности: двухступенчатая (low grade, high grade) TNM-классификация Международного противоракового союза (Union for International Cancer Control, UICC) и трехступенчатая система градации степени злокачественности сарком мягких тканей Француз-

ской федерации национальных противораковых центров (Federation Nationale des Centres de Lutte Centre Cancer, FNCLCC) [9].

Морфологически отличительным признаком лейомиосаркомы являются злокачественные веретенообразные клетки с сигароподобными ядрами, переплетающиеся в пучки. Нередко можно встретить некроз и кровоизлияния в опухолевом узле [10]. Степень дифференцировки в пределах опухолевого узла может варьировать, что следует учитывать при выполнении пункционной биопсии или исследовании операционного материала [11]. При иммуногистохимическом анализе для лейомиосарком нижней полой вены (НПВ) характерны те же реакции, что и для лейомиосарком других локализаций. Опухолевые клетки экспрессируют десмин, виментин, гладкомышечный актин, но не протеин S-100, а при применении метода флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) характерна полисомия X-хромосомы [12, 13].

Среди ЛВЗП преобладающую часть занимают лейомиосаркомы НПВ, также встречаются лейомиосаркомы почечной вены (ПВ); другие крупные вены поражаются гораздо реже.

A. Mingoli и соавт. в 1991 г. сообщили данные о 144 клинических наблюдениях лейомиосаркомы НПВ, причем 97 случаев были зарегистрированы в период с 1976 по 1991 г. [7, 14].

C.J. Staley и соавт. (1967) предложили классифицировать лейомиосаркомы НПВ по анатомическому расположению опухолевого процесса в зависимости от сегмента поражения НПВ: нижний (I) — ниже уровня впадения почечных вен; средний (II), включающий устья 2 почечных и печеночных вен; верхний (III) — надпеченочный сегмент [15]. Частота поражения нижнего сегмента НПВ 13,6–36,7 %, среднего — 43,1–63,6 %, верхнего — 18,8–22,73 % [5–7]. Симптоматика, обусловленная нарушением кровотока по НПВ, определяется уровнем окклюзии. Опухоли, исходящие из II–III сегмента НПВ, проявляются синдромом Бадда–Киари вследствие обтурации печеночных вен, встречаются примерно в 20 % случаев [7, 16].

Лейомиосаркомы ПВ являются чрезвычайно редким злокачественным заболеванием. На сегодняшний день в мире описано порядка 35 случаев [17]. В целом лейомиосаркомы ПВ встречаются преимущественно слева и, как правило, у женщин в возрасте от 50 до 69 лет [18, 19].

Генетическая предрасположенность может играть важную роль в развитии первичных лейомиосарком ПВ. Но на сегодняшний день четкой корреляции генетической предрасположенности не выявлено.

Дифференциальный диагноз лейомиосаркомы ПВ проводится с почечно-клеточным раком (ПКР), уротелиальным раком, а также с лимфомами, гранулематозом, тромбом ПВ и метастатическим поражением

при наличии злокачественного процесса другой этиологии [20].

Как правило, распространение на ПВ имеется при ПКР при размере первичной опухоли > 8 см. Лишь в 5 % случаев распространение на ПВ при ПКР выявляют при размере первичной опухоли < 4 см. Первичные лейомиосаркомы ПВ гораздо меньшего размера и в основном располагаются за пределами почек, сдавливая окружающие структуры и вызывая тем самым болевой синдром [18, 21].

Лечение лейомиосарком, происходящих как из НПВ, так и из ПВ, в основном хирургическое и часто дополняется химиолучевым. Текущие международные рекомендации предлагают проводить адьювантную химиорadiотерапию лишь у пациентов с распространенным опухолевым процессом и при нерадикальном объеме хирургического лечения, потому что эти факторы являются предикторами метастазов и местного рецидива заболевания [22].

Первичные лейомиосаркомы ПВ являются опасным злокачественным заболеванием. Пятилетняя выживаемость в наблюдении крупнейшей серии пациентов с опухолями, не являющимися венозными лейомиосаркомами, составляет 25 %. Пятилетняя выживаемость при лейомиосаркомах НПВ, как сообщается, колеблется от 33 до 53 % [6, 18]. Метастазирование происходит, как правило, гематогенно (легкие, печень, кости скелета), реже — лимфогенно [23, 24].

Клинический случай 1

Пациент 1, 62 лет. В связи с болевым синдромом в поясничной области обследован в поликлинике по месту жительства. По данным ультразвукового исследования выявлено образование брюшинного пространства. Выполнена мультиспиральная компьютерная томография брюшинного пространства: паракавально справа на уровне от верхнего края тела L3 до L5 определяется образование мягкой тканной плотности с нечеткими неровными контурами, неравномерно накапливающее контрастный препарат, размером 72 × 65 × 103 мм, прилежающее к нижнему полюсу правой почки (рис. 1).

В целях морфологической верификации диагноза выполнена толстоигольная биопсия образования. Гистологическое заключение: лейомиосаркома. Пациенту было выполнено хирургическое лечение в объеме резекции лейомиосаркомы брюшинного пространства справа с резекцией стенки нижней полой вены с регионарной лимфодиссекцией (рис. 2).

Гистологическое заключение: лейомиосаркома НПВ, III степень злокачественности (по FNCLCC). Опухоль инфильтрирует адвентициальную и среднюю оболочки стенки НПВ. Не обнаружено вставания опухоли во внутреннюю оболочку стенки НПВ (рис. 3). Вокруг опухолевого узла местами сформирована фиброзная псевдокапсула, опухоль инфильтрирует окружающую жировую

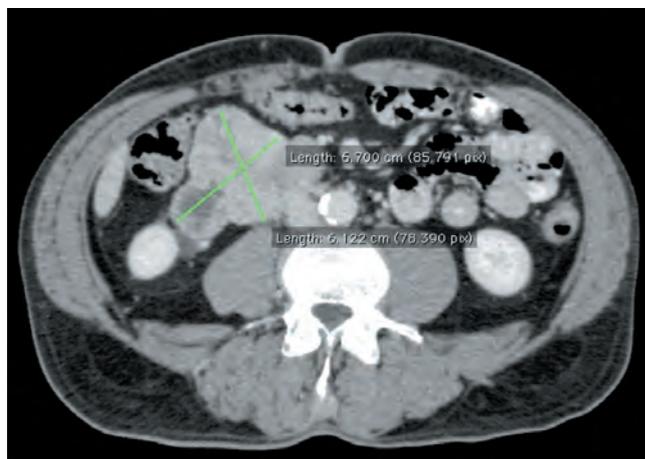


Рис. 1. Пациент 1: мультиспиральная компьютерная томограмма забрюшинного пространства



Рис. 2. Удаленная опухоль на разрезе

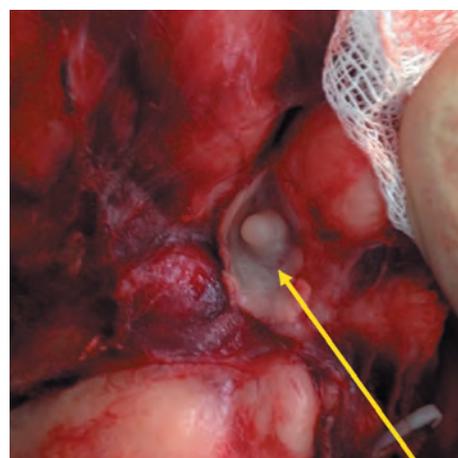


Рис. 3. Резецированная стенка нижней полой вены с эндофитным компонентом опухоли (стрелка)

клетчатку. В 4 регионарных лимфатических узлах опухолевых клеток не обнаружено.

В дальнейшем, с учетом размера и степени злокачественности образования, больному были проведены 4 курса химиотерапии доксорубицином $65 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в течение 21 сут. На данный момент пациент находится под динамическим наблюдением. Прогрессирования и местного рецидива заболевания не выявлено.

Клинический случай 2

Пациентка 2, 63 лет. В связи с болевым синдромом в левой поясничной области обратилась в поликлинику по месту жительства. При классических рутинных обследованиях, таких как ультразвуковое исследование и рентгенография, данных за очаговую патологию в брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлено. В дальнейшем в течение 6 мес периодически возникающие боли купировались симптоматически.

Спустя 6 мес больной выполнена магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства с па-

рамагнетиком: в проекции левой почечной ножки выявлено образование неоднородной структуры неправильной формы с неровными контурами размером $32 \times 15 \times 26 \text{ мм}$. При контрастном усилении образование неоднородно накапливает контрастное вещество. Отмечается вовлечение в процесс левой ПВ. Парааортальные лимфатические узлы на исследуемом уровне не увеличены (рис. 4).

Пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме лапароскопии, биопсии образования забрюшинного пространства со срочным гистологическим исследованием; выявлена лейомиосаркома. С учетом распространенности опухолевого процесса, инвазии в почечные сосуды больной проведена нефрадреналэктомия слева.

В стенке почечной вены визуализируется опухолевый узел диаметром 4 см (рис. 5). Ткань опухоли построена из веретенообразных клеток с овальными гиперхромными ядрами (рис. 6). В клетках опухоли регистрируется умеренная митотическая активность

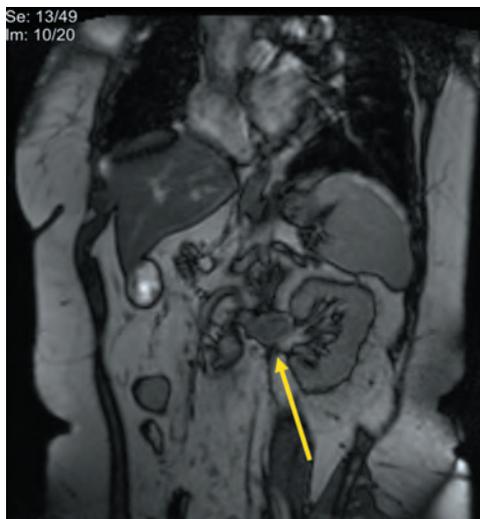


Рис. 4. Пациентка 2: магнитно-резонансная томограмма брюшного пространства (1,5 Тл)

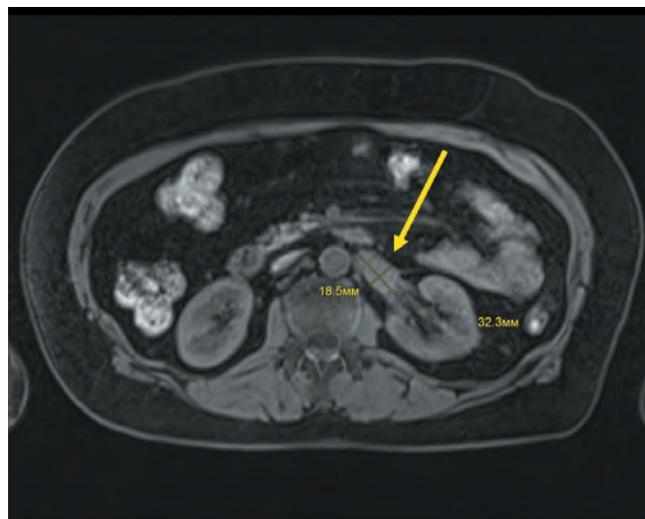


Рис. 5. В просвете почечной вены визуализируется опухолевый узел (стрелка)

(6 mf/10 HPF). Клетки опухоли формируют прямые пучки среди коллагеновой стромы. Очагов некроза не обнаружено. Опухоль инфильтрирует интиму и мышечную оболочку стенки вены, прорастает адвентициальную оболочку и врастает в жировую клетчатку ворот почки. Заключение: лейомиосаркома ПВ I степени злокачественности (по системе FNCLCC).

На фоне проводимой антибактериальной и противовоспалительной терапии послеоперационный период протекал без осложнений. В дальнейшем больной были выполнены 4 курса химиотерапии доксорубицином 70 мг/м²/сут в течение 21 сут. На сегодняшний день пациентка находится под динамическим наблюдением, данных за местное и отдаленное рецидивирование лейомиосаркомы не получено.

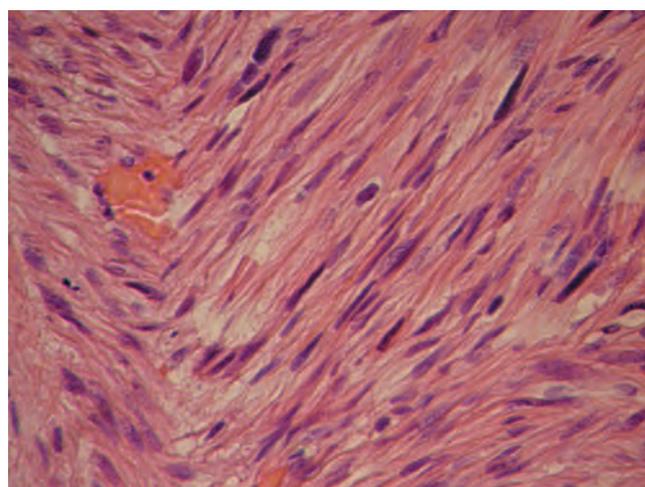


Рис. 6. Лейомиосаркома почечной вены. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 400$

Заключение

Лейомиосаркомы вен брюшного пространства довольно редки, очень злокачественны и крайне тяжело диагностируемы на дооперационном этапе ввиду анатомического расположения опухолевого процесса и медленного роста. Учитывая редкость данных злокачественных заболеваний, мы считаем, что описание каждого случая имеет высокую научную ценность и значимость для выработки дальнейшего правильного алгоритма лечения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Guerrero M.A., Cross C.A., Lin P.H. et al. Inferior vena cava reconstruction using fresh inferior vena cava allograft following caval resection for leiomyosarcoma: midterm results. *J Vasc Surg* 2007;46(1):140–3.
2. Laskin W.B., Fanburg-Smith J.C., Burke A.P. et al. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: clinicopathologic study of 40 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(6):873–81.
3. Tilkorn D., Hauser J., Ring A. et al. Leiomyosarcoma of intravascular – a rare tumor entity: clinical pathological study of twelve cases. *World J Surg Oncol* 2010;8:103–10.
4. Alexander A., Rehders A., Raffel A. et al. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: Radical surgery and vascular reconstruction. *World J Surg Oncol* 2009;7:56–61.
5. Kieffer E., Alaoui M., Piette J.C. et al. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava. Experience in 22 cases. *Ann Surg* 2006;244(2):289–95.
6. Mingoli A., Cavallaro A., Sapienza P. et al. International registry of inferior vena cava leiomyosarcoma: analysis of a world series on 218 patients. *Anticancer Res* 1996;16(5B):3201–5.
7. Терешин О.С., Важенин А.В., Зотов С.П., Панов И.О. Лейомиосаркома нижней полой вены. Сибирский онкологический журнал 2012;6(54):84–8. [Tereshin O.S., Vazhenin A.V., Zotov S.P., Panov O.I. Leiomyosarcoma of the low superior vena cava. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncological Journal* 2012;6(54): 84–8. (In Russ.)].
8. Guillou L., Coindre J.M., Bonichon F. et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15(1):350–62.
9. Trojani M., Contesso G., Coindre J.M. et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984;33(1):37–42.
10. Bibbo C., Schroeder M. Review of vascular leiomyosarcoma and report of a case localized to the greater saphenous vein of the ankle. *J Foot Ankle Surg* 2011;50(3):329–35.
11. Kulayat M.N., Karakousis C.P., Doerr R.J. et al. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: a clinicopathologic review and report of three cases. *J Surg Oncol* 1997;65(3):205–17.
12. Abdullgaffar B. Undifferentiated pleomorphic sarcoma (so-called malignant fibrous histiocytoma) of the inferior vena cava with extension into the right atrium. *Pathology* 2010;42(3):298–300.
13. Tilkorn D.J., Hauser J., Ring A. et al. Leiomyosarcoma of intravascular origin – a rare tumor entity: clinical pathological study of twelve cases. *World J Surg Oncol* 2010;8:103.
14. Mingoli A., Feldhaus R.J., Cavallaro A., Stipa S. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: analysis and search of world literature on 141 patients and report of three new cases. *J Vasc Surg* 1991;14(5):688–99.
15. Staley C.J., Valaitis J., Trippel O.H., Franzblau S.A. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava. *Am J Surg* 1967;113(2):211–6.
16. Gowda R.M., Gowda M.R., Mehta N.J. et al. Right atrial extension of primary venous leiomyosarcoma: pulmonary embolism and Budd-Chiari syndrome at presentation – a case report. *Angiology* 2004;55(2):213–6.
17. Ikegami Y., Umemoto Y., Kohri K. Leiomyosarcoma of the renal vein. *Int J Urol* 2009;16(9):768.
18. Brandes S., Chelsky M.J., Petersen R., Greenberg R.E. Leiomyosarcoma of the renal vein. *J Surg Oncol* 1996;63(3):195–200.
19. Gage M.J., Patel A.V., Koenig K.L., Newman E. Non-vena cava venous leiomyosarcomas: a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2012;19(11):3368–74.
20. Imao T., Amano T., Takemae K. Leiomyosarcoma of the renal vein. *Int J Clin Oncol* 2011;16(1):76–9.
21. Maturen K.E., Vikram R., Wu A.J. et al. Renal vein leiomyosarcoma: imaging and clinical features of a renal cell carcinoma mimic. *Abdom Imaging* 2013;38(2):376–87.
22. NCCN National Comprehensive Cancer Network. Practice guidelines in oncology: Soft tissue sarcoma – retroperitoneal/ intraabdominal. Available at: http://www.globalgist.org/docs/NCCN_guidelines.pdf.
23. Kim J.T., Kwon T., Cho Y. et al. Multidisciplinary treatment and long-term outcomes in six patients with leiomyosarcoma of the inferior vena cava. *J Korean Surg Soc* 2012;82(2): 101–9.
24. Lemos G.C., El Hayek O.R., Apezato M. Leiomyosarcoma of the renal vein. *J Urol* 2003;29(1):43–4.

Миграция клипсы в мочевой пузырь после роботической радикальной простатэктомии

Е.И. Велиев^{1, 2}, А.А. Томилов¹, А.Б. Богданов^{1, 2}, Е.В. Филимонов¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

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

Контакты: Андрей Александрович Томилов toandrei33@yandex.ru

В целях быстрого достижения стабильного гемостаза в лапароскопической/роботической хирургии широко используются клипсы. В настоящей статье описан клинический случай миграции клипсы в полость мочевого пузыря с формированием конкремента без сопутствующей стриктуры везикоуретрального анастомоза у пациента после роботической радикальной простатэктомии.

Ключевые слова: клипса, Hem-o-lok, простатэктомия, лапароскопия, осложнения

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-97-99

Clip migration into the bladder after robotic radical prostatectomy

E.I. Veliev^{1, 2}, A.A. Tomilov¹, A.B. Bogdanov^{1, 2}, E.V. Filimonov¹

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Passage, Moscow, 125284, Russia;

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

Clips are widely used in order to rapidly achieve stable hemostasis in laparoscopic/robotic surgery. This article describes a clinical case of clip migration into the bladder with calculus formation without concomitant vesicourethral anastomosis stricture in a patient after robotic radical prostatectomy.

Key words: clip, Hem-o-lok, prostatectomy, laparoscopy, complications

Введение

Робот-ассистированный лапароскопический доступ в США вытеснил по частоте применения позадилодную радикальную простатэктомию, а в Европе и других странах используется все чаще [1]. При малоинвазивном доступе (лапароскопическом/роботическом) в качестве альтернативы интракорпоральному шву в гемостатических целях и при сохранении сосудисто-нервных пучков широко применяют клипсы, что сопряжено с развитием специфических осложнений, одним из которых является их миграция. В настоящей статье мы приводим клинический случай миграции клипсы после роботической радикальной простатэктомии в мочевой пузырь с формированием конкремента.

Клинический случай

Пациент П., 61 года, поступил в клинику урологии ГКБ им. С.П. Боткина в марте 2015 г. с жалобами на затрудненное и учащенное мочеиспускание, в значительной степени ухудшающее качество жизни. Из анамнеза:

в 2013 г. в одной из урологических клиник г. Москвы пациенту была выполнена трансуретральная резекция предстательной железы с цистолитотрипсией. После удаления уретрального катетера качество мочеиспускания удовлетворительное. При гистологическом исследовании резецированной ткани выявлена аденокарцинома простаты. Пациент обратился за помощью в Германию, где в июне 2014 г. была выполнена робот-ассистированная радикальная простатэктомия. Согласно выписке, уретральный катетер удален на 7-е сутки после цистографии. После операции пациент отметил эректильную дисфункцию, недержание мочи от легкой до средней степени, мочеиспускание удовлетворительной струей; остаточной мочи не выявлено. По данным гистологического заключения: мультифокальная аденокарцинома предстательной железы с очагами до 0,8 см преимущественно в периферических зонах и очагами простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени, без инвазии в семенные пузырьки, сумма баллов по шкале Глисона 7 (3+4), хирургический край отрицательный. Затрудненное и учащенное мочеиспускание больной стал

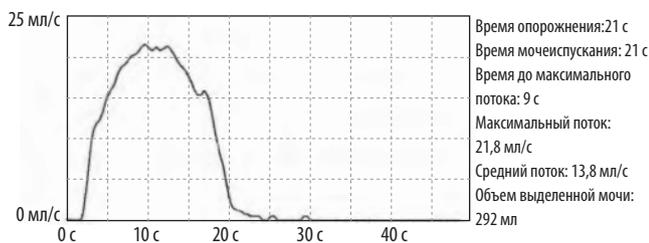


Рис. 1. Урофлоуметрия

отмечать с лета 2015 г. В начале 2016 г. пациенту было выполнено ультразвуковое исследование, по результатам которого в полости мочевого пузыря выявлен конкремент. Больной обратился за помощью в ГКБ им. С. П. Боткина.

При обследовании: статус согласно опроснику IPSS – 11 баллов (обструктивные симптомы – 6 баллов, ирритативные симптомы – 5 баллов), QoL – 6 баллов. По данным урофлоуметрии: максимальная скорость мочеиспускания 21,8 мл/с, средняя скорость мочеиспускания 13,8 мл/с, объем мочеиспускания 292 мл (рис. 1). При ультразвуковом исследовании в полости мочевого пузыря визуализируется конкремент размером 29,2 мм, смещаемый при изменении положения тела, остаточной мочи нет (рис. 2). Уровень простатического специфического антигена 0 нг/мл. При пальцевом ректальном исследовании ложе предстательной железы без признаков рецидива. Мочу удерживает.

В марте 2016 г. больному была выполнена оптическая ревизия уретры, цистолитотрипсия. Интраоперационно: зона везикоуретрального анастомоза с достаточным просветом. При цистоскопии дефектов слизистой оболочки мочевого пузыря не выявлено, устья около 1 см от внутреннего отверстия уретры. В просвете мочевого пузыря визуализируется свободно лежащий



Рис. 2. Конкремент мочевого пузыря (ультразвуковое исследование)

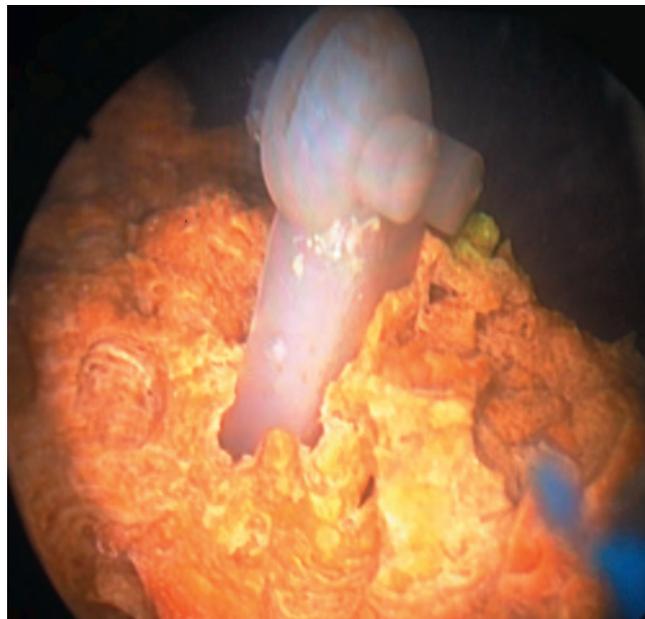


Рис. 3. Частично фрагментированный конкремент мочевого пузыря, в центре которого расположена клипса

конкремент желто-коричневого цвета около 3 см в диаметре. Произведена лазерная трипсия конкремента до мелких фрагментов. Ядром конкремента являлась пластиковая клипса типа Net-o-lok (рис. 3). Клипса и фрагменты конкремента отмыты. Послеоперационный период протекал гладко. После удаления катетера на следующие сутки пациент жалоб не предъявлял, мочу удерживал.

Обсуждение

Клипсы Net-o-lok широко используются при лапароскопической и роботической радикальных простатэктомиях. В литературе описано несколько случаев миграции клипсы в нижние мочевые пути [2–8], а также в прямую кишку [9]. Часто миграция клипсы сопряжена со склерозом шейки мочевого пузыря. В работе К. Blumenthal и соавт. описаны 2 случая миграции клипсы с развитием склероза шейки мочевого пузыря, в связи с чем производили экстракцию клипсы и внутреннюю оптическую уретротомию. Авторы предполагают, что нарушение герметичности анастомоза клипсой приводит к плохому ранозаживлению, развитию воспаления с последующим формированием стриктуры [2]. L. Cognio и соавт. сообщают о случае миграции клипсы в зоне везикоуретрального анастомоза с формированием стриктуры этой зоны и последующим развитием стрессового недержания мочи [10]. В статье С.С. Yu и соавт. описаны результаты 750 роботических простатэктомий. Частота миграции клипсы составила 0,8 %. Описаны 3 типа миграции клипсы: при 1-м типе через 2–8 мес возникают симптомы обструкции, 2-й тип приводит к формиро-

ванию конкремента, макрогематурии или спазмам мочевого пузыря, при 3-м типе клипса самостоятельно отходит через несколько недель после операции [11]. С учетом клинического опыта, часть исследователей у пациентов с персистирующими расстройствами мочеиспускания после простатэктомии в целях выявления мигрировавших клипс рекомендуют выполнять цистоскопию. Несмотря на то, что механизм миграции клипс остается непонятным, все исследователи сходятся во мнении, что необходимо избежать

использования клипс в зоне везикоуретрального анастомоза, а каждую «потерянную» в брюшной полости клипсу следует найти и извлечь.

Заключение

Миграция клипс после малоинвазивной радикальной простатэктомии является редким осложнением, иногда сопровождающимся развитием склероза шейки мочевого пузыря. Следует избегать применения клипс в зоне везикоуретрального анастомоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mottet N, Bellmunt J., Briers E. et al. 2016 EAU PCa Guidelines. Available at: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6>.
- Blumenthal K., Sutherland D., Wagner K. et al. Bladder neck strictures related to the use of Hem-o-Lok clips in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Urology* 2008;72(1):158–61.
- Banks E.B., Ramani A., Monga M. Intravesical Weck clip migration after laparoscopic radical prostatectomy. *Urology* 2008;71(2):351.e3–4.
- Tunnard G.J., Biyani C.S. An unusual complication of a Hem-o-Lok Clip following laparoscopic radical prostatectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009;19(5):649–51.
- Moser R.L., Narepalem N. Erosion of Hem-o-Lok clips at the bladder neck after robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2009;23(6):949–51.
- Tugcu V., Polat H., Ozbay B. et al. Stone formation from intravesical Hem-o-lok clip migration after laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol* 2009;23(7):1111–3.
- Mora E.R., Gali O.B., Garin J.A., Arango O. Intravesical migration and spontaneous expulsion of a Hem-o-lok polymer ligating clip after laparoscopic radical prostatectomy. *Urology* 2010;75(6):1317.
- Shin Y.S., Doo A.R., Cha J.S. et al. Floating Hem-o-Lok Clips in the Bladder without Stone Formation after Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *Korean J Urol* 2012;53(1):60–2.
- Wu S.D., Rios R.R., Meeks J.J., Nadler R.B. Rectal Hem-o-Lok clip migration after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Can J Urol* 2009;16(6):4939–40.
- Cormio L., Massenio P., Lucarelli G. et al. Hem-o-lok clip: a neglected cause of severe bladder neck contracture and consequent urinary incontinence after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BMC Urol* 2014;14:21.
- Yu C.C., Yang C.K., Ou Y.C. Three Types of Intravesical Hem-o-Lok Clip Migration After Laparoscopic Radical Prostatectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2015;25(12):1005–8.

Лечение препаратом ЗИТИГА® с преднизолоном повышает показатель общей выживаемости у мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы на ранних стадиях заболевания или в случае его неагрессивного течения (Мюнхен, Германия)

14 марта 2016 г. Janssen-Cilag International NV объявила о том, что данные апостериорного анализа исследования III фазы COU-AA-302 показывают, что показатели общей выживаемости при использовании препарата ЗИТИГА® (абиратерона ацетат) в комбинации с преднизолоном составляют 11,8 мес (53,6 мес против 41,8 мес; отношение рисков (ОР) 0,61; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,43–0,87; $p = 0,0055$) по сравнению с активно контролируемым плацебо в комбинации с преднизолоном у ранее не проходивших курс химиотерапии мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) на ранних стадиях заболевания или в случае его неагрессивного течения [1].

Представленные на проходящем в Мюнхене Конгрессе Европейской ассоциации урологов данные апостериорного анализа исследования COU-AA-302 (34,7 мес ЗИТИГА® + преднизолон против 30,3 мес плацебо + преднизолон; ОР 0,81; 95 % ДИ 0,70–0,93; $p = 0,0033$) доказали, что показатель выживаемости вырос почти в 3 раза по сравнению с зарегистрированным в ходе предыдущих исследований (4,4 мес). Изначально эти данные были представлены в 2014 г. на Конгрессе Европейского общества специалистов по лекарственной терапии злокачественных опухолей и включали более широкий круг ранее не проходивших курс химиотерапии пациентов-мужчин с асимптомным или малосимптомным течением мКРРПЖ [2].

При проведении апостериорного анализа пациенты были рандомизированы на 2 группы для определения наиболее благоприятных показателей выживаемости. В 1-ю группу включали пациентов с начальной

стадий заболевания и менее выраженной симптоматикой (интенсивность боли по шкале ВРІ-SF 0–1, уровень простатического специфического антигена ≥ 80 нг/мл и/или показатель по шкале Глисона ≥ 8). У больных обеих групп зарегистрировано значимое увеличение выживаемости при лечении препаратом ЗИТИГА® с преднизолоном по сравнению с плацебо с преднизолоном (1-я группа: 11,8 мес; ОР 0,61; 95 % ДИ 0,43–0,87; $p = 0,0055$; 2-я группа: 2,8 мес; ОР 0,84; 95 % ДИ 0,72–0,99; $p = 0,0321$) [3].

«Проведение подобного апостериорного анализа чрезвычайно важно для определения того, для каких пациентов наиболее эффективно использование таких терапевтических методов, как новые гормональные препараты, и на какой стадии заболевания они дают наилучшие результаты», — отметил проф. Курт Миллер из отделения урологии берлинской клиники Charité Berlin.

Проведенный анализ показал, что в обеих группах при назначении препарата ЗИТИГА® с преднизолоном по сравнению с плацебо с преднизолоном увеличиваются не только показатели выживаемости, но и улучшается общая картина заболевания:

- период до начала химиотерапии увеличился до 12,7 мес в 1-й группе и 8,8 мес во 2-й (1-я группа: 37,0 мес по сравнению с 24,3 мес; ОР 0,64; 95 % ДИ 0,46–0,89; $p = 0,0073$; 2-я группа: 23,3 мес по сравнению с 14,5 мес; ОР 0,71; 95 % ДИ 0,60–0,85; $p = 0,0001$);

- в обеих группах увеличился период времени до назначения наркотических анальгетиков для купирования болевого синдрома (1-я группа: значение

*Данный пресс-релиз относится к стендовому докладу № 775 на Конгрессе Европейской ассоциации урологов, представленному 14 марта 2016 г.

не достигнуто по сравнению с 41,0 мес; ОР 0,69; 95 % ДИ 0,48–0,99; $p = 0,0409$; 2-я группа: 30,5 мес по сравнению с 19,3 мес; ОР 0,70; 95 % ДИ 0,59–0,84; $p = 0,0001$);

- средний период лечения в обеих группах увеличился почти в 2 раза (1-я группа: 20,4 мес по сравнению с 11,2 мес; ОР 0,41; 95 % ДИ 0,31–0,54; $p < 0,0001$; 2-я группа: 12,3 мес по сравнению с 7,2 мес; ОР 0,54; 95 % ДИ 0,46–0,62; $p < 0,0001$).

Джейн Гриффитс, президент группы компаний «Янссен», фармацевтического подразделения «Джон-

сон & Джонсон» в регионе Европа, Ближний Восток и Африка, отметила: «Мы горды тем, что это исследование содержит полезную и нужную информацию о способах лечения неоперабельного рака предстательной железы на различных стадиях. Мы надеемся, что приведенные данные помогут врачам разработать наиболее эффективные методы терапии пациентов. Мы будем и дальше продолжать исследования в этой области для того, чтобы иметь возможность как сегодня, так и в будущем оказывать максимальную помощь мужчинам, страдающим данным заболеванием».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miller K. Исследование COU-AA-302 третьей стадии лечения с использованием абиратерона ацетата (AA) ранее не проходивших курса химиотерапии мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРППЖ): стратифицированный анализ на основе данных по болевым ощущениям, простатическим специфическим антигенам (PSA) и шкале Глисона (GS). Стендовый доклад № 61 на конгрессе Европейской ас-

социации урологов, 11–15 марта 2016 г., Мюнхен (Германия).

2. Ryan C.J. Окончательный анализ общей выживаемости COU-AA-302, рандомизированное исследование третьей стадии лечения с использованием абиратерона ацетата (AA) ранее не проходивших курса химиотерапии мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРППЖ). Отрывок представлен на конгрессе Европейского

общества специалистов по лекарственной терапии злокачественных опухолей, 26–30 сентября 2014 г., Мадрид (Испания). Устная презентация. Отрывок ESMO № 7530. Доступно по ссылке: <https://www.webges.com/cslide/library/esmo/browse/search/eor#9f9k02Lm>. Наличие проверялось в последний раз в сентябре 2014 г.

3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения препарата ЗИТИГА®.

Понукалину Андрею Николаевичу – 60 лет

Андрей Николаевич Понукалин в 1976 г. окончил лечебный факультет Саратовского медицинского института, прошел интернатуру по специальности «хирургия». Работал общим хирургом в Хвалынской центральной районной больнице. В период с 1980 по 1982 г. обучался в ординатуре при кафедре урологии, с 1984 г. работал ассистентом кафедры урологии.

В 1986 г. Андрей Николаевич был удостоен почетного звания «Заслуженный изобретатель СССР». В 1990 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Обоснование хирургического метода окклюзии артерий при раке мочевого пузыря».

С 2002 г. по настоящее время – доцент кафедры урологии. В 2004 г. А.Н. Понукалин был награжден



Андрей Николаевич Понукалин, доцент, кандидат медицинских наук, заслуженный врач Российской Федерации, руководитель Клиники урологии и нефрологии клинической базы кафедры урологии Саратовского ГМУ

знаком «Отличник здравоохранения». В 2011 г. ему было присвоено почетное звание «Заслужен-

ный врач Российской Федерации».

Андрей Николаевич активно ведет научно-исследовательскую работу, возглавляя отдел реконструктивной уронефрологии и трансплантации почки Саратовского НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, является руководителем Клиники урологии и нефрологии., входит в состав редакционной коллегии журнала «Онкоурология», является председателем Общества онкоурологов Саратова. На протяжении 30 лет Андрей Николаевич руководит студенческим научным кружком, непосредственно участвуя в подготовке врачебных и научных кадров. А.Н. Понукалин – автор более 200 публикаций, более 20 изобретений и рационализаторских предложений.

**Правление Российского общества онкоурологов
и редколлегия журнала «Онкоурология» поздравляют
Андрея Николаевича с юбилеем
и желают ему крепкого здоровья и успехов
в профессиональной и личной жизни.**