

ТОМ 12

№ 3

ОНКОУРОЛОГИЯ

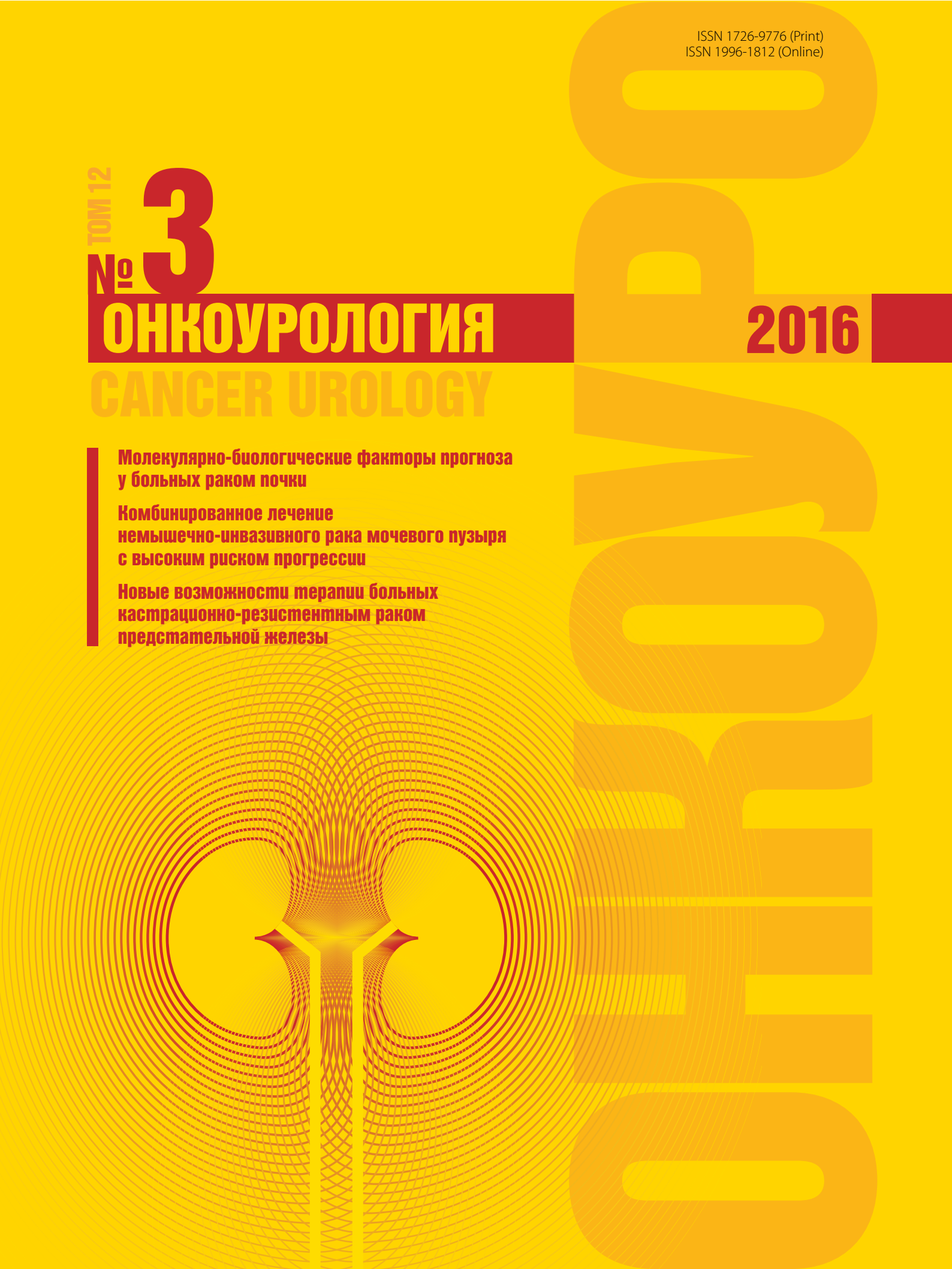
CANCER UROLOGY

2016

**Молекулярно-биологические факторы прогноза
у больных раком почки**

**Комбинированное лечение
немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря
с высоким риском прогрессии**

**Новые возможности терапии больных
кастрационно-резистентным раком
предстательной железы**



Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

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.

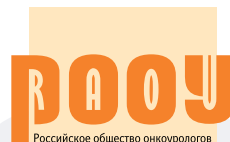
С 2006 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

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.

В августе 2016 г. принято решение о включении журнала в БД Scopus.

С сентября 2016 г. журнал индексируется в Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index (ESCI).



www.roou.ru

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 .

Адрес редакции:

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

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

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

Корректор О.С. Капполь

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
И.В. Шупраева, +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. № 3. 1–116

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 4000 экз.

www.oncurology.abvpress.ru

3 **ТОМ 12**
'16

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)

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «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 ГБУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (Казань, Россия)

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

Шаптыгин Леонид Васильевич, д.м.н., профессор, онкоуролог, заслуженный врач РФ (Новосибирск, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Моно Пьер, профессор Университета Гренобля им. Ж. Фурье (Франция), руководитель отдела Онкоурологии и роботической хирургии Европейского медицинского центра (Москва, Россия)

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

Юнкер Керстин, профессор, руководитель отделения клинических и экспериментальных исследований при Университетской клинике федеральной земли Саар (Хомбург, Германия), председатель секции научно-экспериментальных исследований при Европейской ассоциации урологов (ESUR)

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Камолов Баходур Шарифович, к.м.н., исполнительный директор РООУ, руководитель Урологической клиники Европейского медицинского центра (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Браузи Маурицио, профессор, заведующий кафедрой урологии Гериатрического 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 Марина 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 специалистов при Европейском совете по урологии (Аахен, 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).

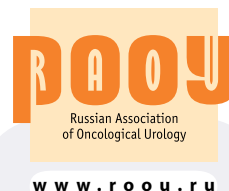
In 2006, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

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.

In August 2016, the decision was made to include the journal in the Scopus database.

Since September 2016, the journal has been indexed in the Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index (ESCI).



www.oncurology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

**QUARTERLY
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL
JOURNAL**

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

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

FOUNDED IN 2005

3 VOL. 12
'16

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 O.S. Kappol'
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

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
(ПН No.ФC 77–36986
dated 21 July 2009).*

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

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

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

Cancer urology. 2016.
Vol. 12. No 3. 1–116
© 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 (Rostov-on-Don, Russian Federation)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN MEMBERS

Monod Pierre, MD, PhD, J. Fourier Grenoble University (France), Director Division of Urologic Oncology and Robotic Surgery, European Medical Center (Moscow, Russian Federation)

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)

Junker Kerstin, MD, Professor, Chief, Department of clinical and experimental research at Clinic of Urology of Saarland University Medical Center (Homburg, Germany), Chair EAU Section of Urological Research (ESUR)

EDITORIAL COORDINATOR

Bakhodur Kamolov Sh., MD, PhD, Executive Director of Russian Association of Oncological Urology, Head of the Urology Clinic, European Medical 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 Urology Center (Volgograd, Russian Federation)

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

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

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

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

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

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

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

- Д.С. Михайленко, Б.Я. Алексеев, Г.Д. Ефремов, А.Д. Каприн*
Генетические особенности несветлоклеточного рака почки 14
- Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский, К.М. Ньюшко, И.А. Тараки, А.Д. Каприн*
Оптимизация последовательной таргетной терапии 22
- В.И. Широкопад, Г.П. Колесников, С.В. Кострицкий, К.Ю. Кашинцев, Д.В. Долгих*
Результаты и анализ применения последовательной таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных метастатическим почечно-клеточным раком в Москве (за период с июня 2005 г. по июль 2015 г.). 30
- Н.А. Горбань, А.М. Попов, О.Б. Карякин*
Прогностическое значение экспрессии карбоангидразы 9 в сочетании с другими маркерами при светлоклеточном почечно-клеточном раке. 40
- М.И. Коган, З.М. Ахохов, А.А. Гусев, Д.Г. Пасечник*
Молекулярно-биологические факторы прогнозирования течения почечно-клеточного рака (обзор литературы) 45
- П.С. Борисов, М.И. Школьник, Р.В. Орлова, П.А. Карлов*
Применение таргетной терапии и выбор оптимальной последовательности лечения в гетерогенной популяции больных метастатическим раком почки. Результаты ретроспективного исследования 52

Рак мочевого пузыря

- А.И. Ролевич*
Эффективность трансуретральной резекции под контролем фотодинамической диагностики и внутрипузырных инстилляций бациллы Кальметта—Герена при низкодифференцированном раке мочевого пузыря без мышечной инвазии 58
- Н.В. Поляков, Н.Г. Кешишев, А.А. Качмазов, М.В. Григорьева, Ш.Ш. Гурбанов, Г.А. Ковченко, С.А. Серебрянный, Б.Я. Алексеев*
Оперативное лечение стриктур нижней трети мочеоточника после лучевой терапии органов малого таза 68
- М.И. Волкова, В.А. Черняев, В.Б. Матвеев, Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, А.А. Пайчадзе, С.Ч. Майкопарова, Л.А. Рядинская, С.Н. Кабанов, А.Э. Сторожакова, Н.Ю. Саманева, А.В. Щербинин, С.А. Варламов, И.С. Варламов, Е.И. Копыльцов, А.А. Лебединец, М.В. Одинцова, С.С. Колесников, Е.В. Карабина*
Эффективность и безопасность винфлунина во 2-й линии терапии у больных распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей в клинической практике 74

Рак предстательной железы

<i>С.В. Головачев, Н.С. Нургалиев, З.П. Камарли, Э.К. Макимбетов</i> Состояние онкологической помощи и эпидемиология рака предстательной железы в центральноазиатских республиках.	82
---	----

<i>Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, А.С. Калпинский, А.Д. Каприн</i> Гормональная терапия второй линии с применением препарата энзалутамид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы	87
---	----

<i>Г.П. Колесников, А.С. Семков, А.А. Быстров, И.Н. Наумова</i> Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы: эффективность и переносимость.	96
--	----

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>А.В. Хайленко, К.М. Фигурин, А.П. Казанцев, Д.В. Рыбакова, А.Г. Перевоицков, К.А. Романова</i> Злокачественная параганглиома мочевого пузыря. Описание клинических случаев	102
---	-----

СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ

Резолюция по итогам Совещания экспертов по лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы	109
---	-----

ЮБИЛЕИ	112
-------------------------	-----

НЕКРОЛОГ	116
---------------------------	-----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

- D.S. Mikhaylenko, B.Ya. Alekseev, G.D. Efremov, A.D. Kaprin*
Genetic characteristics of the non-clear cell renal cancer 14
- B.Ya. Alekseev, A.S. Kalpinskiy, K.M. Nyushko, I.A. Taraki, A.D. Kaprin*
Optimization of sequential targeted therapy 22
- V.I. Shirokorad, G.P. Kolesnikov, S.V. Kostritskiy,
K.Yu. Kashintsev, D.V. Dolgikh*
**Results and analysis of the application of a consistent targeted therapy in patients
with metastatic renal cell carcinoma in Moscow
(for the period from June 2005 to July 2015)** 30
- N.A. Gorban', A.M. Popov, O.B. Karyakin*
**Prognostic value of the expression of carbonic anhydrase 9
in combination with other markers in patients with clear cell renal cell carcinoma** 40
- M.I. Kogan, Z.M. Akhokhov, A.A. Gusev, D.G. Pasechnik*
Biomolecular prognostic factors in renal cell carcinoma: a literature review 45
- P.S. Borisov, M.I. Shkol'nik, R.V. Orlova, P.A. Karlov*
**The use of targeted therapies and selection of the optimal treatment sequence
in heterogeneous population of patients with metastatic kidney cancer.
Results of retrospective study** 52

Urinary bladder cancer

- A.I. Rolevich*
**Effectiveness of transurethral resection under the control of photodynamic
diagnosis and intravesical instillation of bacillus Calmette—Guérin
in case of poorly differentiated non-muscle-invasive bladder cancer** 58
- N.V. Polyakov, N.G. Keshishev, A.A. Kachmazov, M.V. Grigorieva,
Sh.Sh. Gurbanov, G.A. Kovchenko, S.A. Serebryannyi, B.Ya. Alekseev*
**Surgical treatment of the stricture of the lower third of ureter
after radiation therapy of pelvic organs** 68
- M.I. Volkova, V.A. Chernyaev, V.B. Matveev, B.Ya. Alekseev, K.M. Nyushko,
L.V. Bolotina, A.L. Kornetskaya, A.A. Paichadze, S.Ch. Maikoparova,
L.A. Ryadinskaya, S.N. Kabanov, A.E. Storozhakova, N.Yu. Samaneva,
A.V. Shcherbinin, S.A. Varlamov, I.S. Varlamov, E.I. Kopyltsov,
A.A. Lebedinets, M.V. Odintsova, S.S. Kolesnikov, E.V. Karabina*
**The efficacy and safety of vinflunine in second-line therapy of patients
with disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract in clinical practice** 75

Prostate cancer

<i>S.V. Golovachev, N.S. Nurgaliev, Z.P. Kamarli, E.K. Makimbetov</i> Status of oncological care and epidemiology of prostate cancer in the republics of Central Asia	82
---	----

<i>B.Ya. Alekseev, K.M. Nyushko, A.S. Kalpinskiy, A.D. Kaprin</i> Second-line hormonal therapy with the enzalutamid in patients with castrate-resistant prostate cancer	87
---	----

<i>G.P. Kolesnikov, A.S. Semkov, A.A. Bystrov, I.N. Naumova</i> Somatostatin analogs in the treatment of castrate-resistant prostate cancer: efficacy and tolerability	96
--	----

CLINICAL NOTES

<i>A.V. Khaylenko, K.M. Figurin, A.P. Kazantsev, D.V. Rybakova, A.G. Perevoshchikov, K.A. Romanova</i> Malignant paraganglioma of the urinary bladder. Description of clinical cases	102
---	-----

CONGRESS AND CONFERENS

Resolution on the results of the Meeting of Experts on the treatment of castrate-resistant prostate cancer	109
---	-----

JUBILEE	112
----------------------	-----

OBITUARY	116
-----------------------	-----

Генетические особенности несветлоклеточного рака почки

Д.С. Михайленко^{1, 2}, Б.Я. Алексеев¹, Г.Д. Ефремов¹, А.Д. Каприн¹

¹НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 105425, Москва, ул. 3-я Парковая, 51/4;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Дмитрий Сергеевич Михайленко dimserg@mail.ru

Рак почки (РП) входит в число частых онкоурологических заболеваний, самой распространенной формой которого является светлоклеточная карцинома. Однако доля менее изученных вариантов несветлоклеточного РП (НСРП) составляет до 25 %, что говорит о необходимости их исследования, совершенствования диагностики и лечения. В основе канцерогенеза лежат генетические изменения, включающие хромосомные aberrации и точковые мутации в протоонкогенах и генах-супрессорах. В обзоре рассмотрены цитогенетические aberrации в контексте разнообразия форм НСРП согласно действующей классификации Международной ассоциации уропатологов (International Society of Urological Pathology, ISUP). Отдельно охарактеризованы транслокационные варианты НСРП (MiT-РП) как частные случаи хромосомных перестроек с вовлечением генов семейства MiT: TFE3, TFEB, MITF. Описаны основные наследственные формы НСРП, обусловленные герминальными мутациями в генах FLCN, FH и MET, а также современные исследования спорадических опухолей с применением секвенирования следующего поколения. Эти эксперименты были направлены на поиск соматических мутаций в масштабах всего генома или экзона опухоли и позволили определить различные мутационные профили I/II подтипов папиллярного РП, хромофобной карциномы в сравнении с онкоцитомой. Обзор может представлять интерес для онкологов, урологов, генетиков и специалистов смежных наук.

Ключевые слова: несветлоклеточный рак почки, мутация, секвенирование, экзом, ДНК-диагностика

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-14-21

Genetic characteristics of the non-clear cell renal cancer

D.S. Mikhaylenko^{1, 2}, B.Y. Alekseev¹, G.D. Efremov¹, A.D. Kaprin¹

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia; 51/4 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia;

²Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia

Renal cancer (RC) is one of the most frequent diseases in oncological urology; the most common form of RC is the clear cell carcinoma. However, percentage of less-studied non-clear cell RC (nccRC) reaches up to 25 % of cases suggesting further studying, improvement of diagnosis and treatment of these tumors. The key events of carcinogenesis are genetic alterations including chromosomal aberrations and point mutations in proto-oncogenes and tumor suppressor genes. This review describes cytogenetic aberrations in the context of nccRC diversity according to the current ISUP classification. Translocation variants of nccRC (MiT-RC) were characterized separately as particular cases of the chromosome rearrangements involving MiT gene family (TFE3, TFEB, MITF). In addition, the main nccRC hereditary forms caused by germinal mutations in the genes FLCN, FH, and MET, as well as recent studies of sporadic tumors with using the next generation sequencing techniques were reviewed. These experiments were designed to search for somatic mutations throughout the tumor genome or exom and revealed the different mutational profiles of I/II papillary RC subtypes, chromophobe carcinoma versus oncocytoma. The review may be informative for oncologists, urologists, geneticists and specialists in related sciences.

Key words: non-clear cell renal cancer, mutation, sequencing, exom, DNA-diagnostics

Гетерогенность несветлоклеточного рака почки

На сегодняшний день злокачественные новообразования почек в России входят в число наиболее часто возникающих опухолей в общей структуре онкологических заболеваний. Среди мужчин в возрасте 30–59 лет рак почки (РП) занимает 4-е место по распространенности после рака легкого, кожи и желудка [1]. Около 95 % всех случаев РП представлены почечно-клеточными карциномами (далее сокращение РП будет обозначать именно эти опухоли), остальные 5 % — опухольми почечной лоханки и мочеточника. РП раз-

вивается из эпителия почечных канальцев, но, несмотря на общность происхождения, представляет собой морфологически гетерогенную группу опухолей. Выделяют следующие основные типы РП: светлоклеточный, папиллярный, хромофобный, редкие и неклассифицируемые формы [2, 3]. Большинство молекулярно-биологических и клинических исследований фокусируются на самой частой форме РП — светлоклеточной, включающей 75 % случаев заболевания. Характерной чертой этого типа РП является инактивация гена *VHL* и, как следствие, гиперэкспрес-

сия индуцируемого гипоксией фактора HIF и его генов-мишеней [4, 5]. Несветлоклеточный РП (НСРП) реже становится объектом исследования, чем светлоклеточный, однако его доля достигает 20–25 % в общей структуре, что является клинически значимой величиной. В настоящее время в описании НСРП придерживаются Ванкуверской классификации, рекомендованной Международной ассоциацией уропатологов (International Society of Urological Pathology, ISUP).

1. Папиллярный РП. Папиллярные карциномы почки составляют 10–15 % случаев РП, в свою очередь, их подразделяют на опухоли I (характеризуется более благоприятным прогнозом) и II типов. Иммуногистохимический профиль включает экспрессию CK7 (чаще при типе I, чем при II), AMACR, CD10 и RCC–Ma. На цитогенетическом уровне папиллярный РП характеризуется увеличением числа копий хромосом 7 и 17, утратой Y-хромосомы.

2. Хромофобный РП. Хромофобные карциномы составляют до 5 % случаев РП. Клетки этого типа НСРП диффузно позитивны по CK7, негативны по CD9/10. В хромофобной карциноме обнаруживают потери участков или целых хромосом 1, 2, 6, 10, 13, 17 и 21.

3. Карцинома собирательных трубочек (Беллини). Этот тип опухолей составляет менее 1 % случаев РП, характеризуется быстрым прогрессированием. Рак собирательных трубочек не имеет какого-либо специфического паттерна хромосомных aberrаций.

4. Муцинозная тубулярная и веретенноклеточная карцинома. Клетки имеют позитивное окрашивание на CK7 и CD10, несут потери участков хромосом 1, 4, 6, 13–15 и 22 [6, 7].

5. MiT-РП. Транслокационный тип РП. Встречается, в основном, у детей и подростков, реже — в более позднем возрасте, составляя лишь 1 % случаев РП у взрослых. На генетическом уровне этот тип РП обусловлен, как правило, транслокациями с вовлечением области Xq11.2 и образованием химерных генов с участием гена *TFE3* и, реже, других генов семейства MiT. На иммуногистохимическом уровне в нем наблюдают позитивное окрашивание на AMACR, CD10, RCC–Ma, но главным иммуногистохимическим маркером, используемым в рутинной диагностике, является выраженная экспрессия С-концевого домена фактора *TFE3*.

6. Тубулокистозный РП. По цитологическим и молекулярно-генетическим характеристикам (aberrации хромосом 7, 17, Y и экспрессионный профиль) близок с папиллярному РП, иммуногистохимически окрашивают на CK8, CK18, CK19, CD10 и AMACR.

7. Приобретенный поликистоз почек, ассоциированный с РП. Часто мультифокальная опухоль, на цитогенетическом уровне описаны aberrации хромосом 1–3, 6, 7, 16, Y.

8. Светлоклеточная папиллярная карцинома. Иммуногистохимически характеризуется позитивным окрашиванием на CK7 и CA9, негативным — на CD10 и AMACR, составляет около 1 % случаев РП. В отличие от светлоклеточного РП, для нее, в целом, не характерны делеции гена *VHL*.

Кроме того, в отдельные типы выделяют **медуллярный РП, ассоциированный с мутациями гена *SDHB*** (РП с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы), **РП у больных наследственным лейомиоматозом, гибридный онкоцито-хромофобный РП**, который встречается у пациентов с множественными онкоцитомами почек и у пациентов с синдромом Берта–Хога–Дьюба, а также **РП с образованием химерного онкогена *VCL:ALK*** [8–10]. В 3 последних случаях определенные генетические нарушения могут являться классифицирующими признаками и диагностическими критериями.

Транслокационный (MiT) рак почки

В новой классификации ISUP существенные изменения затронули транслокационные варианты РП с участием генов MiT-семейства. Семейство транскрипционных факторов MiT включает *TFE3*, *TFEB*, *TFE1* и *MiTF*, активные, в основном, в регуляции дифференцировки меланоцитов и остеокластов, хотя их экспрессия отмечена и в клетках других типов. Факторы MiT имеют ДНК-связывающий и активационный домены, могут образовывать функциональные гетеродимеры между разными членами семейства MiT. Гены MiT-семейства вовлечены в перестройки, описанные в различных типах опухолей (табл. 1). В основном точки разрыва затрагивают область Xp11.2 [10]. Частота распространенности MiT-транслокационного РП у детей составляет до 50 % всех случаев РП и снижается до 1 % у взрослых. Транслокационный РП во взрослом возрасте имеет худший прогноз, чем в детском [8]. Морфологически MiT-РП неоднороден. Так, химера *ASPSCR1:TFE3* ассоциирована с объемными опухолевыми клетками, имеющими бесцветную или эозинофильную цитоплазму, собранными в участки с альвеолярным или папиллярным строением. В случае образования гена *PRCC:TFE3* опухолевые клетки имеют меньший объем цитоплазмы, зачастую в них присутствуют псаммоматозные тела или гиалиновые узелки.

Точная дифференциальная диагностика MiT-опухолей с другими типами РП затруднительна без использования иммуногистохимических или генетических методов. В качестве рутинных способов диагностики применяют FISH- или, чаще, иммуногистохимическую детекцию соответствующего домена *TFE3*. У некоторых пациентов описан вариант MiT-опухолей с транслокацией *t(6;11)(p21;q12)* и образованием химеры *alpfa:TFEB*. Поскольку точка разрыва находится в промоторе, опухоли гиперэкспрессируют нативный

Таблица 1. Характеристика транслокации с вовлечением генов семейства *MiT* на цито- и молекулярно-генетическом уровнях

Транслокация	Химерный ген	Тип опухоли
t(X;17)(p11.2;q25)	<i>ASPScri:TFE3</i>	MiT-РП
t(X;1)(p11.2;q21)	<i>PRCC:TFE3</i>	MiT-РП
der(17)(X;17)(p11.2q25)	<i>ASPScri:TFE3</i>	Альвеолярная мягкотканная саркома
t(X;1)(p11.2;q34)	<i>SFPQ:TFE3</i>	MiT-РП
t(X;17)(p11.2;q23)	<i>CLTC:TFE3</i>	MiT-РП
t(X;11)(p11.2;q13)	<i>YAP1:TFE3</i>	Эпителиоидная гемангиома
inv(X)(p11.2;q12)	<i>NonO:TFE3</i>	MiT-РП
t(X;3)(p11.2;q23), t(X;10)(p11.2;q23)	Не идентифицирован	MiT-РП
t(6;11)(p21;q12)	<i>alpha:TFEB</i>	MiT-РП
Не идентифицирована	<i>RBM10:TFE3, DVL2:TFE3, COL21A1:TFEB, ACTG1:MITF</i>	Папиллярный РП
Не идентифицирована	<i>CLTC:TFEB</i>	MiT-РП

TFEB; для выявления этой перестройки также применяют FISH- или иммуногистохимический метод. Хотя в большинстве случаев при дифференциальной диагностике MiT-РП главными маркерами выступают TFE3 или TFEB, для уточнения диагноза можно использовать СА9, панцитокератины, эпителиальный мембранный антиген, а также протеазу катепсин К и меланоцитарные факторы HMB-45 и Melan-A, экспрессию которых стимулируют члены семейства MiT [6, 12]. В MiT-опухолях зачастую гиперэкспрессируется MET, что указывает на возможность использования ингибиторов MET как противоопухолевых агентов. Часть новых MiT-транслокаций была обнаружена благодаря секвенированию транскриптома (RNAseq) в образцах HCRP (*RBM10:TFE3, DVL2:TFE3, COL21A1:TFEB, CLTC:TFEB, ACTG1:MITF*) при поиске соматических мутаций, в которых также была показана гиперэкспрессия антиапоптотического фактора BIRC7 как возможной мишени для таргетных препаратов [13, 14]. Это указывает на более значительную роль MiT-транслокаций в канцерогенезе, чем предполагалось ранее.

Редкие наследственные формы несветлоклеточного рака почки

Случаи HCRP, обусловленного герминальными мутациями (унаследованными в ряду поколений или возникшими *de novo*), относятся к проявлениям наследственных онкологических синдромов. Их доля в общей структуре заболеваемости HCRP не превышает нескольких процентов, но данная патология имеет ряд клинических (ранняя манифестация, билатеральность и/или мультифокальность поражения,

патологические изменения в других органах-мишенях) и молекулярно-генетических особенностей.

Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma – HLRCC, OMIM: 150800) манифестируют в среднем в 25 лет, проявляются в виде множественных лейомиом кожи и матки (иногда – лейомиосарком) и HCRP, который встречается у 15–20 % пациентов с HLRCC, и могут сочетаться с кистами почек. Злокачественные новообразования почки при этой семейной форме рака чаще представлены папиллярными карциномами II типа, в ряде случаев опухоли имеют тубулярное или тубуло-папиллярное строение. При HLRCC опухоли почки чаще солитарные, унилатеральные, однако характеризуются быстрой прогрессией и ранним метастазированием, поэтому тактика хирургического лечения при этом заболевании не отличается от таковой у пациентов со спорадическим РП. Развитие HLRCC связано с мутациями в гене *FH*, локализованном в области 1q42 и кодирующем фумаратгидратазу – один из ферментов цикла Кребса. Около 90 % из них составляют миссенс-мутации без выраженных «горячих точек», хотя у представителей европеоидной расы наблюдают локальный максимум частоты встречаемости в 190-м кодоне [15]. Инактивация 2-го аллеля в опухоли происходит по двухударной модели Кнадсена, что характеризует *FH* как опухолевый супрессор. Инактивация *FH* приводит к так называемому эффекту Варбурга, т. е. к переключению на гликолиз как основной путь получения аденозинтрифосфата (АТР), что характерно для злокачественных клеток, а также к накоплению в клетке индуцируемого гипоксией фактора (HIF) и гиперэкспрессии его

генов-мишеней [16]. ДНК-диагностика HLRCC заключается в секвенировании 10 экзонов гена *FH* [17].

Наследственная папиллярная карцинома I типа (hereditary papillary renal carcinoma — HPRC, OMIM: 605074) — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся развитием почечно-клеточных папиллярных карцином I типа, причем обнаруживают мультифокальные и билатеральные опухоли. Причина этой формы наследственного РП — активирующие мутации в протоонкогене *MET*, локализованном в районе 7q31. Мутации *MET* при HPRC приводят к конститутивной активации цитоплазматического домена рецептора и стимуляции деления клеток. Прямая ДНК-диагностика при HPRC заключается в идентификации мутации в экзонах 15–21 гена *MET*, кодирующих цитоплазматический домен рецептора [2, 18].

Синдром Берта–Хога–Дьюба (Birt–Hogg–Dube syndrome — BHDS, OMIM: 135150) — аутосомно-доминантный синдром, основным проявлением которого является развитие множественных фиброфолликулом. Они локализуются преимущественно на лице, шее и верхней части туловища. Примерно у 80 % больных развиваются легочные кисты. Количество и диаметр кист со временем могут увеличиваться, что в 10–30 % случаев приводит к спонтанному пневмотораксу. У 35 % пациентов с BHDS развиваются опухоли почки. Новообразования почки при этом синдроме, как правило, мультифокальные, билатеральные, принадлежат к разным патоморфологическим типам, но наиболее часто встречаются гибридные онкоцито-хромобластные и хромобластные карциномы. BHDS возникает вследствие герминальных мутаций в гене-супрессоре *FLCN*, локализованном в области 17p11.2 и кодирующем фолликулин. Примечательно, что биаллельная инактивация *FLCN* в опухоли приводит к активации сигнального пути АКТ–mTOR, как и при других типах НСРП. Генетическая лабораторная диагностика при BHDS заключается в анализе мутаций *FLCN* (секвенирование экзонов 4–14). Герминальные мутации *FLCN* относятся, преимущественно, к типу “loss of function”: инсерции, делеции и дупликации со сдвигом рамки считывания, комплексные мутации, нонсенс-мутации, мутации сайтов сплайсинга; миссенс-мутации были идентифицированы лишь в единичных случаях. Ген *FLCN* содержит «горячую точку» мутагенеза — мононуклеотидный тракт С8, локализованный в экзоне 11. Около 50 % семей несут герминальную мутацию в виде однонуклеотидной делеции/инсерции в этом тракте, поэтому целесообразно начинать поиск мутации с экзона 11 [19, 20]. Исследование *FLCN* на наличие точковых мутаций в экзонах может быть дополнительно методом МЛПА для выявления делеций. Показано, что промоторная область *FLCN* характеризуется повышенной частотой делеций относительно кодирующей части гена. Комбинация прямого секвенирования

и МЛПА позволяет увеличить клиническую чувствительность молекулярно-генетического анализа с 80 до 95 % семей с BHDS [21].

Всего описано около 10 отдельных форм наследственного РП, НСРП чаще встречается в 3 из них. Выявление патологической герминальной мутации в этих случаях имеет решающее значение для постановки окончательного диагноза и выбора оптимальной тактики лечения [2, 4]. Отдельные молекулярно-генетические исследования при спорадическом НСРП до недавнего времени не имели прикладного значения, однако с развитием полногеномных технологий ситуация с пониманием роли точковых мутаций при НСРП стала меняться.

Генетические различия хромобластной карциномы и онкоцитомы

С помощью метода сравнительной гибридизации на микрочипах показано, что все основные типы опухолей почек имеют свой паттерн отклонений от нормального числа копий (copy number variation, CNV) различных участков генома [22]. Это наблюдение относится и к различиям CNV между злокачественной опухолью — хромобластной карциномой — и доброкачественной опухолью — онкоцитомой, в дифференциальной диагностике которых гистологическое и иммуногистохимическое исследования затруднительны.

Различия CNV были подтверждены также в сравнительном исследовании хромобластного РП и онкоцитомы на наличие делеций и амплификаций с помощью определения копийности участков генома по SNP-микрочипу Affymetrix 100K SNP. Результаты этих работ во многом согласуются и показывают, что отклонения от диплоидного набора хромосом 2, 6, 10, 13q, 17 и в меньшей мере 1 и 21q в совокупности могут представлять собой критерий дифференциальной диагностики хромобластного РП и онкоцитомы [23]. С учетом этих данных другими авторами была разработана панель из 10 STR-маркеров (D1S2142, D1S3465, D2S1782, GAAT3A06, D10S2469, D13S634, D13S742, D17S1298, D21S1411 и D21S11), локализованных в участках с наибольшими различиями CNV между хромобластным РП и онкоцитомой. С помощью полимеразной цепной реакции и фрагментного анализа на капиллярном секвенаторе панель позволила различать эти типы опухолей с точностью до 90 % в информативных случаях [24].

Однако основные события канцерогенеза — это соматические мутации-драйверы, выявить которые в масштабах генома опухоли стало возможным только с развитием технологий секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing, NGS). В одной из работ провели полногеномное секвенирование 66 хромобластных карцином. В митохондриальном геноме выявлены 142 соматические мутации с той или

иной степенью гетероплазмии, из них 35 мутаций — в более чем 50 % митохондриальных ДНК (мтДНК), — ген *ND5* и другие, среди точковых мутаций ядерного генома наибольшие частоты были показаны для *TP53* и *PTEN*: 32 и 9 % соответственно. Несмотря на то, что большинство мутаций мтДНК потенциально могут нарушать функцию митохондрий, на уровне экспрессии генов мутации не имели последствий для функционирования цепи окислительного фосфорилирования. Этот факт наталкивает, в первую очередь, на мысль о том, что эффект Варбурга нивелируется в хромофобном РП за счет иных механизмов. Во-вторых, как минимум в 10 % случаев хромофобного РП обнаружены активирующие мутации в промоторе гена теломеразы *TERT*. Причем точковая мутация С228Т, приводящая к формированию дополнительного сайта связывания транскрипционных факторов и описанная ранее при уротелиальной карциноме и меланоме, обуславливала лишь двухкратное повышение экспрессии *TERT*. Существенно большее влияние на увеличение экспрессии *TERT* оказали впервые обнаруженные хромосомные перестройки с точками разрыва в промоторе *TERT* и затрагивающие в части случаев ген *NEK5* на хромосоме 13 [25, 26]. Полногеномное секвенирование 12 онкоцитом показало, что в них отсутствуют точковые мутации, часто встречающиеся в хромофобном РП (*TP53* и *PTEN*); по другим нарушениям их можно разделить на 2 группы: 1-я — перестройки с вовлечением гена *CCND1* без других aberrаций и 2-я — с CNV хромосом 1, 14, 21, X и/или Y. Мутации в мтДНК встречаются уже на ранних стадиях, причем во 2-й группе они ассоциированы с накоплением большого количества дефектных митохондрий, угнетением процесса их аутофагии и активацией гена *TP53*. Высказана интересная мысль о том, что обогащение дефектными органеллами и активация *TP53* «спасают» клетки онкоцитомы от злокачественной трансформации, но если они в ходе клональной эволюции приобретут инактивирующие мутации *TP53*, *PTEN* и перестройки *TERT*, то могут выступить источником формирования эозинофильного варианта хромофобного РП [27].

Молекулярная генетика спорадического папиллярного рака почки

Несмотря на то что активирующие герминальные миссенс-мутации *MET* являются причиной HPRC, при котором развиваются папиллярные карциномы I типа, аналогичные им точковые соматические мутации этого гена встречаются в спорадическом папиллярном РП I типа не более чем в 20 % случаев (в большинстве работ этот показатель не превышает 10 %). Вместе с тем амплификация локуса 7q31 с геном *MET* происходит в 45 % случаев, а гиперэкспрессия *MET* — в 90 % случаев папиллярного РП I типа, что делает его актуальной мишенью для разработки таргетных пре-

паратов [28]. На II стадии клинических испытаний находятся таргетные препараты — синтетические ингибиторы *MET* форетиниб (XL880), тивантиниб (ARQ197), волитиниб (HMPL-504); рилотумумаб (AMG-102) — моноклональное антитело к HGF (рецептору, кодируемому геном *MET*). Возможно, отдельные испытания в отношении HCRP будут проведены для кабозантиниба (XL184) и ингибитора ALK/*MET*/*ROS*/*RET* кризотиниба [29, 30]. Исследуют также возможности таргетной терапии папиллярного РП ингибиторами VEGFR2 (сунитинибом, сорафенибом), ингибиторами mTOR (темсиролимусом, эверолимусом), а также комбинированного назначения ингибиторов *MET* с ингибиторами EGFR [31]. Полученные ранее методами классической цитогенетики данные об увеличении количества копий хромосом 7, 17 и амплификации гена *MET*, как оказалось, относятся в основном к папиллярному РП I типа, тогда как для II типа более характерна утрата хромосом 8, 11, 18, что было показано методом сравнительной геномной гибридизации [30, 32].

К настоящему времени опубликованы результаты нескольких масштабных работ с применением методов NGS в отношении спорадического папиллярного РП. В одной из них провели комплексное генетическое исследование 161 образца папиллярного РП, включающее секвенирование экзона, анализ CNV, секвенирование транскриптома, анализ метилирования ДНК и протеомный анализ. Как и ожидалось, мутации *MET* были выявлены в 17 % опухолей I типа, причем 3 из 17 обнаруженных мутаций были не соматическими, а герминальными, что еще раз указывает на целесообразность диагностики HPRC у молодых пациентов с папиллярным РП. При проведении многофакторного анализа опухоли II типа разделились на 3 подгруппы с разными клиническими характеристиками, причем для одной из них были характерны мутации гена *SETD2*, а для другой — отличительный набор гиперметилированных локусов и мутации *FH*. Интересно, что в 8 случаях были выявлены опухоли с транслокациями MiT и образованием химерных генов. В 4 случаях это были ранее описанные химеры *PRCC:TFE3* и *SFPQ:TFE3*, а в остальных — новые варианты MiT-транслокаций: *RBM10:TFE3*, *DVL2:TFE3*, *COL21A1:TFEB* и *TFEB:CADM2*. Большинство из них были идентифицированы в опухолях II типа с суммарной частотой 12 %.

Как и при светлоклеточном, при папиллярном РП была выявлена высокая частота мутаций в генах ремоделлинга хроматина в опухолях I, и II типа. Мутации в генах *SMARCB1* и *PBRM1*, участвующих в формировании комплекса SWI/SNF, генах *SETD2*, *KDM6A*, *BAP1* и других модификаторах хроматина встречались при папиллярном РП с частотой 20–38 % случаев. Возможно, что мутации в генах, влияющих на состояние хроматина, повышают нестабильность генома и могут

Таблица 2. Генетические характеристики светлоклеточного рака почки

Тип	Хромосомные аберрации	Точковые мутации
Папиллярный	+7, +17 (I подтип); +8, +11, +18 (II подтип); +3q, +16, +20, -Y	<i>MET</i> (I подтип), <i>FH</i> (II подтип); <i>SETD2</i> , <i>KDM6A</i> , <i>BAP1</i> , <i>ARID2</i> и др. гены ремоделинга хроматина (суммарно до 38 % случаев)
МiT-РП	Транслокации с перемещением Xp11.2 и 6p21 на другие хромосомы	Образование химерных генов с 3'-частью, состоящей из генов <i>TFE3</i> и <i>TFEB</i>
Хроматофобный	-1, -2, -6, -10, -13, -17 и -21	<i>FLCN</i> (при BHDs); точковые мутации в митохондриальной ДНК (50 % аллелей), мутации <i>TP53</i> и <i>PTEN</i> (9–32 % случаев)

рассматриваться как инициирующие мутации-драйверы, действующие на начальных этапах канцерогенеза, так же, как и редкие при папиллярном РП мутации-драйверы *PTEN*, *TP53*, *TSC2*, *NRAS*, *KRAS* и некоторых других онкогенов или генов-супрессоров [14, 33].

В другом исследовании был определен паттерн соматических мутаций в 19 генах, который различался между I и II типами папиллярного РП, показаны мутации и амплификация гена *ERBB2* в части случаев опухолей II типа, хотя, в целом, его активирующие мутации не характерны для РП [34]. Еще в одном исследовании был секвенирован экзом 31 образца папиллярного РП, где также в качестве мутаций-драйверов были идентифицированы нарушения в генах ремоделинга хроматина *SETD2*, *BAP1* и *ARID2* (кодируют гистоновую метилтрансферазу, деубиквитиназу и компонент ремоделирующего комплекса PBAF соответственно). Некоторые образцы в этом исследовании были взяты в виде серии кусочков ткани при мультифокальных опухолях или из разных участков одной и той же опухоли. Показано, что около 20 % соматических мутаций характеризуются внутриопухолевой гетерогенностью, которая обусловлена клональной эволюцией. Причем для опухолей на ранних стадиях заболевания были построены «классические» деревья дивергентной эволюции, тогда как у опухолей поздних стадий наблюдали явления конвергентной эволюции (например, независимое приобретение вторичных мутаций *SETD2*, изменения CNV участков хромосомы 3), аналогичные тем, которые ранее были показаны на примере светлоклеточного РП [35].

Следует отметить, что отдельный тип НСРП согласно классификации ISUP — светлоклеточная тубулопапиллярная карцинома — с одной стороны, имеет сочетание признаков светлоклеточного и папиллярного РП (например, в опухоли могут присутствовать соматические мутации *MET* и *VHL*), с другой — характеризуется специфическими признаками, в частности гиперэкспрессией микроРНК семейства miR-200, которая не характерна ни для светлоклеточного, ни для папиллярного РП [36]. Генетические различия между подтипами папиллярного РП имеют непосредственное отношение к поиску новых таргетных пре-

паратов. Активация гена *MET* и поиск ингибиторов HGF актуальны для опухолей I типа. Папиллярный РП II типа с дефицитом фумаратгидратазы вследствие инактивации гена *FH* отчетливо демонстрирует эффект Варбурга, в связи с чем была предложена гипотеза об эффективном воздействии именно на метаболические, а не на сигнальные пути при этом типе НСРП.

Повышенная концентрация фумарата посредством фактора KEAP1 стабилизирует ядерный E2-ассоциированный фактор (NRF2), увеличивая экспрессию генов, в промоторе которых присутствуют антиоксидант-чувствительные элементы. В настоящее время исследуют вещества, воздействующие на NRF2 [37]. Кроме того, в отношении НСРП проведены клинические испытания всех основных таргетных препаратов, которые используют при лечении метастатического РП: ингибиторов mTOR темсиrolимуса и эверолимуса, мультикиназных ингибиторов сунитиниба и сорafenиба, пазопаниба и некоторых других [7]. Наибольшую частоту объективных ответов при таргетной терапии НСРП наблюдали при применении сунитиниба или темсиrolимуса, последний эффективен независимо от числа линий предшествующей терапии [38, 39]. В целом, на настоящем этапе изучения опухолей почки можно суммировать основные цито- и молекулярно-генетические характеристики наиболее частых типов НСРП (табл. 2).

Заключение

Таким образом, НСРП представляет собой не только морфологически, но и генетически гетерогенную группу опухолей, которая может быть представлена как наследственными, так и спорадическими случаями. Разработаны алгоритмы ДНК-диагностики основных наследственных форм НСРП. Основной акцент в последние годы исследователи делают на секвенировании экзона НСРП, что позволяет определить полный профиль соматических мутаций. В результате этих работ была выявлена высокая частота мутаций в генах ремоделинга хроматина при папиллярном РП, а также расширено представление о роли химерных генов в развитии НСРП. Продукты генов с соматическими активирующими мутациями могут быть мишенями для поиска таргетных препаратов.

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. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014: morbidity and mortality. Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2016. 250 p. (In Russ.)].
2. Linehan W.M. Genetic basis of kidney cancer: role of genomics for the development of disease-based therapeutics. *Genome Res* 2012;22:2089–100. DOI: 10.1101/gr.131110.111.
3. Muglia V.F., Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras* 2015;48(3):166–74. DOI: 10.1590/0100-3984.2013.1927.
4. Михайленко Д.С., Залетаев Д.В. Молекулярно-генетическая диагностика в онкоурологии. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2013. 64 с. [Mikhaylenko D.S., Zaletaev D.V. Molecular genetic diagnostics in urologic oncology. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2013. (In Russ.)].
5. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки. *Онкоурология* 2013;9(1):28–33. [Matveev V.B., Volkova M.I. Sequential targeted therapy for disseminated kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2013;9(1):28–33. (In Russ.)].
6. Kuroda N., Tanaka A. Recent classification of renal epithelial tumors. *Med Mol Morphol* 2014;47(2):68–75. DOI: 10.1007/s00795-013-0033-0.
7. Bellmunt J., Dutcher J. Targeted therapies and the treatment of non-clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(7):1730–40. DOI: 10.1093/annonc/mdt152.
8. Srigley J.R., Delahunt B., Eble J.N. et al. The International society of urological pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37(10):1469–89. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318299f2d1.
9. Rao Q., Xia Q.Y., Cheng L., Zhou X.J. Molecular genetics and immunohistochemistry characterization of uncommon and recently described renal cell carcinomas. *Chin J Cancer Res* 2016;28(1):29–49. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.01.03.
10. Nagashima Y., Kuroda N., Yao M. Transition of organizational category on renal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(3):233–42. DOI: 10.1093/jjco/hyt006.
11. Argani P. MiT family translocation renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2015;32(2):103–13. DOI: 10.1053/j.semdp.2015.02.003.
12. Magers M.J., Udager A.M., Mehra R. MiT family translocation-associated renal cell carcinoma: a contemporary update with emphasis on morphologic, immunophenotypic, and molecular mimics. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(10):1224–33. DOI: 10.5858/arpa.2015-0196-RA.
13. Durinck S., Stawiski E.W., Pavia-Jimenez A. et al. Spectrum of diverse genomic alterations define non-clear cell renal carcinoma subtypes. *Nat Genet* 2015;47(1):13–21. DOI: 10.1038/ng.3146.
14. Linehan W.M., Spellman P.T., Ricketts C.J. et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374(2):135–45. DOI: 10.1056/NEJMoa1505917.
15. Schmidt L.S., Linehan W.M. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:253–60. DOI: 10.2147/IJNRD.S42097.
16. Menko F.H., Maher E.R., Schmidt L.S. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC). Renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer* 2014;13(4):637–44. DOI: 10.1007/s10689-014-9735-2.
17. Raymond V.M., Herron C.M., Giordano T.J., Gruber S.B. Familial renal cancer as an indicator of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome. *Fam Cancer* 2012;11(1):115–21. DOI: 10.1007/s10689-011-9485-3.
18. Wadt K., Gerdes A.M., Hansen T.V. et al. Novel germline c-Met mutation in a family with hereditary papillary renal carcinoma. *Fam Cancer* 2012;11(3):535–7. DOI: 10.1007/s10689-012-9542-6.
19. Haas N.B., Nathanson K.L. Hereditary renal cancer syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):81–90. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.10.001.
20. Schmidt L.S., Linehan W.M. Clinical features, genetics and potential therapeutic approaches for Birt–Hogg–Dube syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs* 2015;3(1):15–29.
21. Benhammou J.N., Vocke C.D., Santani A. et al. Identification of intragenic deletions and duplication in the FLCN gene in Birt–Hogg–Dube syndrome. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50(6):466–77. DOI: 10.1002/gcc.20872.
22. Krill-Burger J.M., Lyonce M.A., Kelly L.A. et al. Renal cell neoplasm contain shared tumor type-specific copy number variations. *Am J Pathol* 2012;180(6):2427–39. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.01.044.
23. Yusenko M.V. Molecular pathology of renal oncocyoma: a review. *Int J Urol* 2010;17(7):602–12. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02574.x.
24. Аполихин О.И., Михайленко Д.С., Михальченко А.Е. и др. Молекулярно-генетические нарушения как критерии в дифференциальной диагностике редких опухолей почки. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(3):21–7. [Apolikhin O.I., Mikhaylenko D.S., Mikhail'chenko A. E. et al. Molecular-genetic alterations as criteria in differential diagnostics of rare renal tumors. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2013;(3):21–7. (In Russ.)].
25. Davis C.F., Ricketts C.J., Wang M. et al. The genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2014;26(3):319–30. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.07.014.
26. Rathmell K.W., Chen F., Creighton C.J. Genomics of chromophobe renal cell carcinoma: implications from a rare tumor for pan-cancer studies. *Oncoscience* 2015;2(2):81–90.
27. Joshi S., Tolkunov D., Aviv H. et al. The genomic landscape of renal oncocyoma identifies a metabolic barrier to tumorigenesis. *Cell Rep* 2015;13(9):1895–908. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.10.059.
28. Albiqes L., Guegan J., Le Formal A. et al. MET is a potential target across all papillary renal cell carcinomas: result from a large molecular study of pRCC with CGH array and matching gene expression array. *Clin Cancer Res* 2014;20(13):3411–21. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2173.
29. Miyata Y., Asai A., Mitsunari K. et al. Met in urological cancers. *Cancer* 2014;6(4):2387–403. DOI: 10.3390/cancers6042387.
30. Courthod G., Tucci M., Di Maio M., Scaqliotti G.V. Papillary renal cell carcinoma: a review of the current therapeutic landscape. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;96(1):100–12. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.008.
31. Twardowski P.W., Mack P.C., Lara P.N. Jr. Papillary renal cell carcinoma: current progress and future directions. *Clin Genitourinary Cancer* 2014;12(2):74–9. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.11.013.
32. Kang X.L., Zou H., Pang L.J. et al. Chromosomal imbalances revealed in primary renal cell carcinomas by comparative genomic hybridization. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(4):3636–47.
33. Chen F., Zhang Y., Senbabaoglu Y. et al. Multilevel genomics-based taxonomy of renal cell carcinoma. *Cell Rep* 2016;14(10):2476–89. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.024.
34. Liu K., Ren Y., Pang L. et al. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathological and whole-genome exon sequencing study. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(7):8311–35.
35. Kovac M., Navas C., Horswell S. et al. Recurrent chromosomal gains and heterogeneous driver mutations characterise papillary renal cancer evolution. *Nat Commun* 2015;6:6336. DOI: 10.1038/ncomms7336.
36. Lawrie C.H., Larrea E., Larrinaga G. et al. Targeted next-generation sequencing

and non-coding RNA expression analysis of clear cell papillary renal cell carcinoma suggests distinct pathological mechanisms from other renal tumor subtypes. *J Pathol* 2014;232(1):32–42.

DOI: 10.1002/path.4296.

37. Srinivasan R., Ricketts C.J., Sourbier C., Linehan W.M. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease.

Clin Cancer Res 2015;21(1):10–7.

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2993.

38. Тимофеев И.В. Современные возможности лечения несветлоклеточного почечно-клеточного рака. *Онкоурология* 2015;11(4):24–33. [Timofeev I.V. Current treatment approaches to non-clear cell renal carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;11(4):24–33. (In Russ.)].

39. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Калпинский А.С. Применение сунитиниба в реальной клинической практике у больных метастатическим раком почки. *Онкоурология* 2016;12(1):14–20. [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Kalpinsky A.S. Using of sunitinib in patients with metastatic renal cancer in real clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(1):14–20. (In Russ.)].

Оптимизация последовательной таргетной терапии

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

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

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@ya.ru

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из ведущих мест по заболеваемости в мире среди злокачественных новообразований мочеполовой системы, около 25–30 % первичных больных выявляют на стадии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). С 2005 г. по настоящее время для лечения мПКР регистрировали и одобрили к применению 10 таргетных и иммуноонкологических препаратов. Быстрый рост терапевтических возможностей лечения мПКР создал проблему выбора для практикующих онкологов и урологов и необходимость понимания принципов оптимизации последовательной таргетной терапии для достижения максимальной эффективности каждой линии лечения. В статье обсуждаются вопросы правильного выбора препаратов 1-й линии таргетной терапии, оптимального дозирования сунитиниба и акситиниба, альтернативных и альтернирующих режимов применения сунитиниба, а также влияние объективного ответа и артериальной гипертензии, развившейся при таргетной терапии, на эффективность лечения.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, сунитиниб, акситиниб

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-22-29

Optimization of sequential targeted therapy

B. Ya. Alekseev, A. S. Kalpinskiy, K. M. Nyushko, I. A. Taraki, A. D. Kaprin

Moscow Research Oncological Institute named after P. A. Herzen — affiliated by the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Radiological Center”, Russian Ministry of Health; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284 Russia

Renal cell carcinoma (RCC) takes one of the leading places in the world incidence among malignant tumors of the genitourinary system. Metastatic renal cell cancer (mRCC) is detected in about 25–30 % of primary patients. 10 targeted immuno-oncology drugs for the treatment of mRCC were registered and approved for use from 2005 till the present time. Rapid growth of therapeutic options of mRCC treatment has created a problem for practicing oncologists and urologists as well as necessity to understand the principles and consistent optimization of targeted therapy to maximize the effectiveness of each treatment line. The article discusses issues of the correct choice of first-line targeted drugs, optimal dosing of sunitinib and aksitinib, alternative modes and alternating use of sunitinib, as well as the influence of objective response and hypertension, which developed on the background of the targeted therapy on the effectiveness of treatment.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, sunitinib, aksitinib

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из ведущих мест по заболеваемости в мире среди злокачественных новообразований мочеполовой системы. В 2012 г. в мире зарегистрированы более 337 тыс. первичных больных ПКР, 143 369 пациентов погибли от этого заболевания [1]. В России в 2014 г. зарегистрировано 22 234 новых случаев заболевания ПКР, что составило 3,92 % в общей структуре онкологической заболеваемости. По темпам прироста заболеваемости за последние 10 лет ПКР по-прежнему занимает одно из ведущих мест (29,39 %). Абсолютное число умерших от ПКР в России в 2014 г. составило 8430 человек, причем в последние 3 года впервые отмечен спад смертности на 7,08 %, который, вероятно, обусловлен ранней диагностикой и улучшением лечения поздних стадий заболевания [2].

В последние годы глубокое изучение и понимание молекулярно-биологических механизмов опухолевого

роста и прогрессии у больных ПКР послужили импульсом для развития нового лечебного направления в онкоурологии — таргетной терапии. С 2005 г. по настоящее время для лечения метастатического ПКР (мПКР) регистрировали и одобрили к применению 10 таргетных и иммуноонкологических препаратов: сорафениб (Нексавар®); сунитиниб (Сутент®); бевацизумаб (Авастин®) в комбинации с интерфероном альфа; пазопаниб (Вотриент®); темсиролimus (Торизел®); акситиниб (Инлита®); эверолимус (Афинитор®); кабозантиниб (Кабометикс®); ленватиниб (Ленвима®) в комбинации с эверолимусом и ниволумаб (Опдиво®). Опыт применения таргетных препаратов продемонстрировал уникальные результаты: увеличение безрецидивной выживаемости и общей выживаемости (ОВ) больных мПКР при умеренно выраженной токсичности, что позволяет проводить лечение в амбулаторном режиме. Все препараты, одобренные после 2013 г., при-

меняют во 2-й и последующих линиях терапии, в то время как группа препаратов 1-й линии остается неизменной и включает сунитиниб, бевацизумаб в комбинации с интерфероном альфа, пазопаниб. Быстрый рост терапевтических возможностей для лечения мПКР создал проблему выбора для практикующих онкологов и урологов и необходимость использовать способы оптимизации последовательной таргетной терапии для достижения максимальной эффективности каждой линии [3–10].

В отличие от рутинной химиотерапии цитостатическими препаратами, которая проводится в определенные отрезки времени, лечение таргетными агентами непрерывное и длительное, в некоторых случаях продолжающееся несколько лет. Длительный перерыв в терапии или ее отмена в связи с развитием побочных эффектов может привести к бурному прогрессированию заболевания. Следовательно, своевременная и эффективная терапия побочных эффектов, а также их профилактика являются важным звеном в достижении максимальной эффективности и помогают избежать ненужных снижений дозировок препарата, прерывания или полной отмены лечения, а также уменьшают дискомфорт, связанный с лечением [11].

Одним из первых одобренных таргетных препаратов 1-й линии стал сунитиниб, зарегистрированный более 10 лет назад и доказавший свою эффективность у нескольких тысяч больных. Сунитиниб – таблетированный ингибитор тирозинкиназ, который воздействует на все известные виды рецепторов PDGF и VEGF, c-KIT и FLT-3, участвующих в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании. Наиболее часто сообщаемые негематологические побочные эффекты всех степеней тяжести в клиническом исследовании III фазы сунитиниба включали диарею, утомляемость, тошноту, стоматит, рвоту, гипертонию и ладонно-подошвенный синдром. К наиболее часто сообщаемым гематологическим побочным эффектам сунитиниба относят лейкопению, нейтропению и тромбоцитопению [12, 13].

В целях улучшения профиля безопасности сунитиниба провели несколько исследований с альтернативными режимами дозирования. Так, в рандомизированном исследовании II фазы сунитиниб в дозировке 37,5 мг ежедневно без перерывов не продемонстрировал преимуществ перед классическим режимом приема препарата [14].

Другим способом уменьшить токсичность лечения сунитинибом является изменение курса приема препарата с режима 4/2 (4 нед приема/2 нед перерыв) на режим 2/1 (2 нед приема/1 нед перерыв). Так, в работе В. Negi и соавт. режим 2/1 продемонстрировал лучшую переносимость, чем режим 4/2 [15]. Аналогичное исследование провели Т. Kondo и соавт., которые с января 2010 г. по декабрь 2012 г. включили в ис-

следование 48 больных мПКР, из которых 26 получали сунитиниб в режиме 2/1 и 22 – в режиме 4/2. Частота объективного ответа у больных, получавших сунитиниб в режиме 4/2, оказалась выше, чем при использовании режима 2/1 (50 % против 32 %), а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания оказалась продолжительнее у пациентов, получавших сунитиниб в режиме 2/1, по сравнению с режимом 4/2 (18,4 мес против 9,1 мес). Однако эти различия не достигли статистической значимости ($p = 0,14$; $p = 0,13$). Авторы отметили, что режим 2/1 имеет меньшую частоту отмены приема препарата (27 % против 53 %, $p = 0,04$) и сходные онкологические результаты по сравнению со стандартным режимом 4/2 [16].

Y.G. Najjar и соавт. проанализировали результаты лечения 30 больных мПКР, которые получали сунитиниб в качестве таргетной терапии 1-й линии и у которых режим дозирования эмпирически изменили на 2/1. Нежелательные явления (НЯ) III и IV степени тяжести зарегистрировали у 97 % больных, получавших терапию сунитинибом в режиме 4/2. При использовании режима 2/1 НЯ IV степени тяжести не выявили ни у одного пациента, а НЯ III степени тяжести диагностировали у 27 % ($p = 0,0001$). Наиболее часто регистрировали усталость и ладонно-подошвенный синдром, которые встречались реже при режиме 2/1 в сравнении с 4/2 ($p = 0,0003$; $p = 0,0004$). Медиана продолжительности лечения в режиме 4/2 составила 12,6 мес, в режиме 2/1 – 11,9 мес. Авторы заключили, что применение сунитиниба в режиме 2/1 значительно увеличивает продолжительность лечения больных с НЯ III степени тяжести, принимавших ранее препарат в режиме 4/2 [17].

B.J. Atkinson и соавт. опубликовали результаты лечения 187 больных мПКР, включенных в исследование в период с января 2006 г. по март 2011 г. При развитии НЯ III и IV степени тяжести пациентов переводили на прием сунитиниба в режиме 2/1. Контрольная группа принимала сунитиниб в стандартном режиме 4/2; 87 % пациентов изначально принимали сунитиниб в стандартном режиме. Во время лечения 53 % больных продолжили получать препарат в стандартном режиме, 47 % были переведены на альтернативный режим дозирования 2/1. Клинические характеристики пациентов были сопоставимыми. К НЯ, потребовавшим смены режима дозирования, относились: гипертония (64 %), ладонно-подошвенный синдром (38 %), диарея (32 %). Медиана времени до смены режима дозирования составила 5,6 мес, медиана ОВ – 17,7 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 10,8–22,2) при стандартном режиме дозирования 4/2, при альтернативном режиме 2/1 – 33 мес (95 % ДИ 29,3 – медиана не достигнута, $p < 0,0001$). К неблагоприятным факторам, влияющим на ОВ, относились: статус по шкале ECOG, повышение уровня лактат-

дегидрогеназы, снижение уровня альбумина, неблагоприятный прогноз по критериям Heng, классический режим дозирования ($p < 0,05$). В.Ж. Atkinson и соавт. пришли к выводу, что сунитиниб в альтернативном режиме дозирования может снизить частоту развития НЯ и увеличить эффективность лечения пациентов с мПМКР [18].

Результаты наиболее крупного мультицентрового исследования опубликовали в 2015 г. S. Bracarda и соавт. В исследование включили 249 больных мПМКР, получающих в качестве препарата 1-й линии терапии сунитиниб, из которых 208 пациентов получили сунитиниб в режиме 4/2 и впоследствии в связи с развитием НЯ были переведены на режим 2/1; сразу терапию в режиме 2/1 получил 41 больной. В качестве контрольной группы отобрали 211 пациентов, получивших терапию сунитинибом в стандартном режиме 4/2. Основной целью исследования была оценка профиля безопасности, также дополнительно проводили анализ ВБП, ОВ и продолжительности терапии. В группе больных, принимавших сунитиниб в режиме 4/2 с последующим переходом на 2/1, НЯ III степени тяжести регистрировали значительно реже (снижение с 45,7 до 8,2 %, $p < 0,001$). Медиана продолжительности терапии составила 28,2 мес в группе 4/2 → 2/1 (суммарное время), 7,8 мес в группе 2/1 (95 % ДИ 7,7–23,0) и 9,7 мес (95 % ДИ 8,9–11,7) в группе контроля. Медиана ВБП была более продолжительной в группе 4/2 → 2/1 и составила 30,2 мес (95 % ДИ 23,2–47,1), в группе 2/1 – 10,4 мес и в группе контроля – 9,7 мес. Медиана ОВ в группе 4/2 → 2/1 не достигнута, в группе 2/1 – 23,2 мес (95 % ДИ 10,6 – медиана не достигнута) и 27,8 мес (95 % ДИ 23,1–35,8) в группе контроля. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что больные мПМКР, перешедшие на прием сунитиниба в режиме 2/1, имели меньшее число НЯ в сравнении с больными, принимавшими сунитиниб в режиме 4/2, и, соответственно, лучшую переносимость. Применение режима 2/1 может быть использовано в реальной клинической практике вместо снижения дозы препарата для более персонализированного лечения больных мПМКР, у которых развиваются неконтролируемые НЯ на фоне стандартного режима 4/2. Использование режима 2/1 позволяет отсрочить начало 2-й линии терапии у больных с плохой переносимостью и отсутствием прогрессирования заболевания. Кроме того, улучшение переносимости терапии трансформируется в увеличение ВБП и позволяет поддерживать повышенную дозу сунитиниба. Несомненно, для подтверждения данных результатов необходимо проведение проспективных исследований [19].

В литературе активно обсуждается влияние концентрации таргетных препаратов на эффективность и безопасность терапии. В 2009 г. В.Е. Nouk и соавт. опубликовали результаты фармакокинетического

и фармакодинамического метаанализа, в котором оценивали корреляцию между концентрацией препарата сунитиниб и онкологическими результатами лечения у больных с солидными опухолями, включая желудочно-кишечные стромальные опухоли и мПМКР. В исследование включили 639 пациентов с солидными опухолями, из них фармакокинетические данные имелись у 443 больных. Доза сунитиниба варьировала от 25 до 150 мг каждый день. В данную работу включили 169 больных мПМКР, участвовавших в 2 исследованиях, из которых фармакокинетические данные были доступны у 149 больных, принимавших сунитиниб в дозе 50 мг в режиме 4/2. Авторы отметили, что у больных с большей концентрацией препарата сунитиниб в плазме крови регистрировали достоверно более продолжительное время до прогрессирования, ОВ и увеличение частоты, но не степени тяжести утомляемости по сравнению с пациентами с меньшей концентрацией сунитиниба и его метаболита в плазме крови. Таким образом, данная работа подтвердила целесообразность приема препарата сунитиниб в полной стандартной дозе 50 мг для улучшения клинических результатов лечения [20].

При оценке прогностических маркеров ответа на терапию в ряде работ продемонстрировано влияние объективного ответа на выживаемость больных. Так, в ретроспективном исследовании, в котором участвовали 75 пациентов с мПМКР, выявили, что уменьшение в размере первичной опухоли более чем на 10 % через 2 мес лечения снижает риск смерти на 74 % ($p = 0,031$) [21].

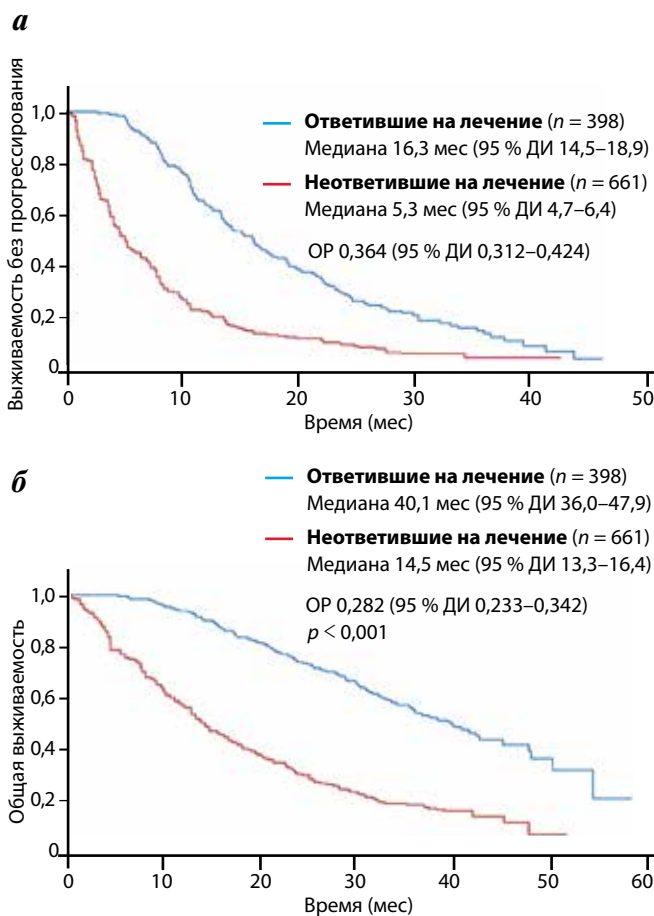
Одно из наиболее крупных исследований, посвященных изучению корреляции ответа на терапию с результатами лечения, провели А.М. Molina и соавт., которые по данным 6 клинических исследований включили в анализ 1059 больных мПМКР, получавших сунитиниб в 1-й линии таргетной терапии. Ретроспективно оценили онкологические результаты больных, рано (< 12 нед) ответивших, по сравнению с пациентами, поздно (> 12 нед) ответившими на терапию сунитинибом, а также провели сравнительный анализ результатов лечения больных, ответивших и не ответивших на терапию сунитинибом. Объективный ответ зарегистрировали у 398 (38 %) больных, причем полный ответ диагностирован у 12 из них. Ответ на терапию на 6, 12, 18 и 24-й неделях зарегистрировали у 26, 61, 79 и 86 % пациентов соответственно. Время до развития объективного ответа опухоли составило 10,6 нед и оказалось сопоставимым у ранее нелеченных больных мПМКР и пациентов, резистентных к цитокинотерапии. Медиана продолжительности ответа у больных с зарегистрированным ранним объективным ответом составила 52 нед, с поздним ответом – 55 нед. Несмотря на то, что медиана выживаемости до прогрессирования больных с зарегистрированным ранним ответом на терапию сунитинибом составила

13,8 мес, а у пациентов с поздним ответом 20,2 мес ($p = 0,001$), медиана ОВ в группах достоверно не отличалась (37,8 мес против 40,8 мес, $p = 0,144$). Клинические характеристики в обеих группах были сопоставимы, за исключением достоверно большей частоты выявления легочных метастазов в группе больных с ранним ответом ($p < 0,01$). Медиана выживаемости до прогрессирования у больных, ответивших на лечение, была достоверно более продолжительной и составила 16,3 мес, а у неответивших — 5,3 мес (см. рисунок). Медиана ОВ оказалась продолжительнее у ответивших на лечение и составила 40 мес по сравнению с неответившими, где она составила 14,5 мес ($p < 0,001$). Авторы отметили, что результаты данного исследования продемонстрировали возможность объективного и продолжительного ответа независимо от сроков его развития на фоне терапии сунитинибом, что создает условия для последующего длительного эффективного лечения [22].

Широко дискутируется вопрос выбора препарата 1-й и последующих линий, так как не все больные успевают получить таргетную терапию 2-й, 3-й и последующих линий, в связи с чем необходимо с осторожностью выбирать препарат 1-й линии. В 2015 г. J.J. Кнох и соавт. сообщили заключительные результаты одного из исследований, посвященных выбору оптимальной последовательности таргетной терапии у больных мПКР. В многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы RECORD-3 оценили результаты последовательной таргетной терапии 1-й линии сунитиниба с последующим назначением во 2-й линии терапии эверолимусом (SUN → EVE) по сравнению с последовательной терапией в 1-й линии эверолимусом и затем во 2-й линии сунитинибом (EVE → SUN). В период с октября 2009 г. по июнь 2011 г. в исследование включили 471 больного мПКР, ранее не получавших системной терапии, их рандомизировали 1:1 в группу терапии эверолимусом 10 мг/сут или сунитинибом 50 мг/сут в режиме 4/2. При зарегистрированном согласно критериям RESIST прогрессировании заболевания больных переводили на прием сунитиниба или эверолимуса соответственно. В группу EVE → SUN включили 238 больных, а в группу SUN → EVE 233 пациента. У большинства больных в обеих группах (~ 85 %) верифицировали светлоклеточный вариант ПКР. Пациентов, прекративших терапию 1-й линии по причине прогрессирования заболевания, далее перевели с эверолимуса на сунитиниб (128 больных — 55 %) и с сунитиниба на эверолимус (116 больных — 51 %). Основной причиной отсутствия кроссовера и отказа от проведения 2-й линии терапии послужил неблагоприятный статус больных, связанный с прогрессированием (~ 40 %). Медиана времени наблюдения составила около 3,7 года. Медиана ВВП составила 21,1 мес в группе EVE → SUN и 25,8 мес

в группе SUN → EVE (отношение рисков (ОР) 1,2; 95 % ДИ 0,91–1,59). Медиана ОВ составила 22,4 мес в группе EVE → SUN и 32,0 мес в группе SUN → EVE (ОР 1,09; 95 % ДИ 0,87–1,37). Неблагоприятные явления III и IV степени тяжести, связанные с приемом препаратов, составили 62 % в группе EVE → SUN и 71 % в группе SUN → EVE. Авторы сделали вывод, что результаты данного исследования согласуются с ранее проведенными, что еще раз подтвердило необходимость соблюдения стандартного подхода при последовательной таргетной терапии с первоначальным приемом сунитиниба и последующим назначением эверолимуса при прогрессировании [23].

Появление группы таргетных препаратов значимо улучшило прогноз течения заболевания больных мПКР, но тем не менее медиана времени до прогрессирования на 1-й линии терапии в среднем не превышает 11–12 мес, в связи с тем, что развивается резистентность к используемому препарату. Ряд авторов для преодоления резистентности предлагают использовать альтернирующий режим применения таргетной терапии с поочередным назначением ингибиторов тирозинкиназ и ингибиторов mTOR. В частности, в 2015 г.



Выживаемость без прогрессирования (а) и общая выживаемость (б) в группах больных, ответивших и не ответивших на терапию сунитинибом [22]

I.D. Davis и соавт. опубликовали результаты мульти-центрового исследования II фазы EVERSUN, в котором изучали эффективность и безопасность применения сунитиниба в чередовании с эверолимусом. Сунитиниб применяли в течение 12 нед в стандартной дозе 50 мг ежедневно в режиме 4/2. Афинитор использовали также в стандартной дозе 10 мг ежедневно в режиме 5/1 (5 нед приема/1 нед перерыв) до прогрессирования заболевания или развития НЯ III и IV степени тяжести. В исследование в период с сентября 2010 г. по август 2012 г. включили 55 больных групп благоприятного (16 %) и промежуточного прогноза (84 %). Лечение продолжали 80 % пациентов в течение более 14 нед; 64 % получили терапию < 22 нед; 78 % — ≥ 22 нед. Шестимесячная выживаемость до прогрессирования составила 53 % (95 % ДИ 40–66). Объективный ответ зарегистрировали у 13 % больных (95 % ДИ 4–22). Медиана периода наблюдения составила 20 мес. За время исследования у 47 (86 %) из 55 пациентов возникло прогрессирование опухолевого процесса и 30 (55 %) из 55 умерли. Медиана ВБП составила 8 мес (95 % ДИ 5–10), а медиана ОВ — 17 мес (95 % ДИ 12 — медиана не достигнута). Авторы резюмировали, что режимы применения препаратов в исследовании EVERSUN возможны и безопасны, но их эффективность не соответствовала ожидаемой, что еще раз подтвердило целесообразность применения стандартных подходов в таргетной терапии 1-й линии так долго, как возможно при условии сохраняющейся эффективности и удовлетворительной переносимости лечения [24].

Акситиниб — один из первых таргетных препаратов, продемонстрировавший во 2-й линии терапии эффективность в прямом сравнении с сорафенибом в рамках рандомизированного исследования III фазы AXIS у больных мПКР, с прогрессированием на фоне системной терапии 1-й линии. Акситиниб достоверно увеличивал медиану ВБП в общей популяции больных (6,7 мес), а также у пациентов, ранее получавших цитотоксическую терапию (12,1 мес) и терапию сунитинибом (4,8 мес) по сравнению с сорафенибом ($p < 0,0001$). По частоте объективного ответа акситиниб более чем в 2 раза превзошел сорафениб (19 % против 9 %, $p = 0,0001$) [25].

К наиболее часто встречающимся в исследовании AXIS побочным эффектам III степени тяжести и выше относили артериальную гипертензию, диарею и утомляемость у больных, получавших акситиниб, и ладонно-подошвенный синдром, артериальную гипертензию и диарею в группе сорафениба. В связи с высокой частотой регистрации артериальной гипертензии, ассоциированной с применением препарата акситиниб, авторы провели детальный анализ и выявили, что медиана ОВ больных, у которых диастолическое артериальное давление (АД) поднималось до 90 мм рт. ст. и выше в течение первых 8 или 12 нед лечения акситинибом, была более продолжительной, чем у больных с диастолическим АД ниже 90 мм рт. ст. Ту же закономерность выявили и у пациентов с систолическим АД 140 мм рт. ст. и выше, чем с систолическим АД ниже 140 мм рт. ст. (табл. 1). При проведении многофакторного анализа выявлено достоверное влияние на ОВ таких факторов, как диастолическое АД 90 мм рт. ст.

Таблица 1. Влияние систолического и диастолического артериального давления на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования в исследуемых группах (AXIS) [26]

Показатели	Акситиниб						Сорафениб					
	8 нед			12 нед			8 нед			12 нед		
	<i>n</i>	Медиана выживаемости, мес	Отноше- ние рисков; <i>p</i>	<i>n</i>	Медиана выживаемости, мес	Отноше- ние рисков; <i>p</i>	<i>n</i>	Медиана выживаемости, мес	Отноше- ние рисков; <i>p</i>	<i>n</i>	Медиана выживаемости, мес	Отноше- ние рисков; <i>p</i>
Общая выживаемость												
Диастолическое АД > 90 мм рт. ст. < 90 мм рт. ст.	189 161	21,3 13,9	0,775; <i>p</i> = 0,034	203 132	20,7 12,9	0,716; <i>p</i> = 0,011	182 154	21,1 15,8	0,724; <i>p</i> = 0,012	187 141	20,2 14,8	0,657; <i>p</i> = 0,002
Систолическое АД > 140 мм рт. ст. < 140 мм рт. ст.	217 133	20,7 15,7	0,781; <i>p</i> = 0,041	231 104	20,7 17,0	0,753; <i>p</i> = 0,032	225 111	20,8 14,8	0,726; <i>p</i> = 0,015	230 98	19,9 14,8	0,715; <i>p</i> = 0,015
Выживаемость без прогрессирования												
Диастолическое АД > 90 мм рт. ст. < 90 мм рт. ст.	159 121	8,1 8,3	1,009; <i>p</i> = 0,523	160 80	8,9 9,0	1,028; <i>p</i> = 0,564	138 105	4,8 4,7	0,922; <i>p</i> = 0,284	124 74	5,2 5,4	0,952; <i>p</i> = 0,377
Систолическое АД > 140 мм рт. ст. < 140 мм рт. ст.	179 101	8,1 8,3	0,1148; <i>p</i> = 0,830	168 72	8,9 7,9	1,064; <i>p</i> = 0,645	167 76	4,8 4,8	0,897; <i>p</i> = 0,232	145 53	5,3 5,4	0,960; <i>p</i> = 0,402

Примечание. АД — артериальное давление.

и выше или систолическое АД 140 мм рт. ст. и выше. ОР для диастолического АД 90 мм рт. ст. и выше по сравнению с диастолическим АД ниже 90 мм рт. ст. составило 0,627 (95 % ДИ 0,507–0,776; $p < 0,0001$). ОР для систолического АД 140 мм рт. ст. и выше по сравнению с систолическим АД ниже 140 мм рт. ст. составило 0,490 (95 % ДИ 0,391–0,613; $p < 0,0001$). При оценке влияния данных факторов на ВБП в обеих группах лечения в 8- и 12-недельные промежутки времени достоверных различий не выявлено [26].

B.I. Rini и соавт. опубликовали анализ результатов лечения больных с диагностированной артериальной гипертензией, принимавших акситиниб и сорафениб в исследовании AXIS. После исключения пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией выделили 145 (40,4 %) больных, принимавших акситиниб, и 103 (29,0 %) пациента, получавших сорафениб. Авторы отметили, что артериальную гипертензию III степени тяжести выявили у 55 (15,3 %) и 38 (10,7 %) пациентов соответственно; IV степень тяжести артериальной гипертензии зарегистрировали у 1 (0,3 %) больного в каждой группе. В перерыве в приеме препарата акситиниб из-за артериальной гипертензии нуждались 46 (12,8 %) больных, в снижении дозы – 16 (4,5 %) и в прекращении приема – 1 (0,3 %) пациент. Около 50 % больных из группы акситиниба, несмотря на артериальную гипертензию III или IV степени тяжести, продолжали лечение ≥ 9 мес. Неблагоприятные явления, связанные с артериальной гипертензией, диагностировали лишь у < 1 % больных, получавших терапию акситинибом. Артериальную гипертензию чаще регистрируют на фоне приема акситиниба, чем сорафениба. Ассоциированная с приемом акситиниба артериальная гипертензия редко приводит к прекращению лечения или сердечно-сосудистым осложнениям. По мнению авторов, мониторинг АД и корректирующая его терапия позволяют контролировать артериальную гипертензию и проводить длительное эффективное противоопухолевое лечение [27].

Коллектив авторов во главе с B. Escudier в 2014 г. опубликовал результаты анализа результатов лечения больных, принимавших акситиниб в исследовании AXIS и ранее получивших в качестве терапии 1-й линии препараты сунитиниб или цитокины. Исследователи оценили ВБП и ОВ в группах пациентов, которые выделили в зависимости от наличия или отсутствия объективного ответа на предшествующую терапию, от продолжительности предшествующей терапии ($<$ или $\geq$ медианы), и в зависимости от объема опухолевого поражения ($<$ или $\geq$ медианы первоначальной суммы наибольших диаметров измеряемых очагов). Авторы продемонстрировали, что ответ на предшествующее лечение не влияет на результаты терапии 2-й линии препаратами акситиниб или сорафениб. ВБП оказалась более продолжительной у больных, при-

мавших акситиниб и ранее получивших цитокины, а также у больных из группы сорафениба с небольшим объемом опухолевого поражения и ранее получавших терапию сунитинибом. ОВ при таргетной терапии 2-й линии оказалась более продолжительной у больных, получавших более длительное время предшествующую терапию, хотя данные были недостоверными в группе последовательной терапии сунитинибом и затем акситинибом (табл. 2). ОВ также была продолжительнее у пациентов с меньшим объемом опухолевого поражения, но недостоверна при применении последовательности цитокины $\rightarrow$ акситиниб. Медиана ОВ в группе акситиниба с началом лечения сунитинибом составила 33,7 (95 % ДИ 28,6–36,9) и 33,6 (95 % ДИ 30,1–37,4) мес в группе сорафениба ($p = 0,560$). Медиана ОВ в группе акситиниба с начала лечения цитокинами составила 62,2 мес (95 % ДИ 43,6–86,1) против 55,8 мес (95 % ДИ 35,0–212,1) в группе сорафениба ($p = 0,139$). Медиана продолжительности предшествующего лечения была 9,7 мес в группе больных, принимавших сунитиниб, и 6,5 мес в группе пациентов, принимавших цитокины. ВБП оказалась значительно продолжительнее в группе больных, получивших 2-ю линию терапии акситинибом и ранее более длительное время получивших предшествующую терапию цитокинами по сравнению с теми больными, которые получили более продолжительную предшествующую терапию сунитинибом (см. табл. 2). Длительность предшествующей терапии 1-й линии в группе больных, получивших во 2-й линии сорафениб, не влияла на ВБП этих больных. В противоположность этому ОВ больных, получивших 2-ю линию терапии акситинибом или сорафенибом, была значительно выше у пациентов, ранее получавших более продолжительную терапию, за исключением больных, получивших последовательно сунитиниб $\rightarrow$ акситиниб. Авторы отметили, что большая продолжительность терапии 1-й линии в исследовании AXIS позволяет достичь лучших результатов на 2-й линии терапии, а отсутствие ответа на терапию 1-й линии не исключает положительный клинический ответ на таргетную терапию 2-й линии [28].

B.I. Rini и соавт. опубликовали результаты фармакокинетического и фармакодинамического исследования, в которое включили 383 здоровых добровольца, 181 пациента с мПКР и 26 больных с солидными опухолями других локализаций из 17 различных исследований, в рамках которых они получали акситиниб. В работе оценивали особенности приема акситиниба с помощью моделирования смешанных нелинейных эффектов. Акситиниб, как и другие представители класса ингибиторов VEGF, имеет следующий профиль токсичности: утомляемость, диарея и артериальная гипертензия. Именно наличие артериальной гипертензии, развившейся на фоне приема акситиниба, в исследовании явилось благоприятным прогностиче-

Таблица 2. Эффективность таргетной терапии акситинибом и сорафенибом в зависимости от эффективности предшествующей терапии (AXIS) [27]

Показатель	Предшествующая терапия сунитинибом		Предшествующая терапия цитокинами	
	< 9,7 мес	≥ 9,7 мес	< 6,5 мес	≥ 6,5 мес
Акситиниб				
Число пациентов, <i>n</i>	96	96	66	60
Медиана ВБП, мес (95 % ДИ)	6,4 (4,6–8,3)	6,6 (5,2–8,3)	8,6 (6,5–13,8)	15,7 (12,2–22,1)
ОР (95 % ДИ)	0,998 (0,726–1,371)		1,966 (1,265–3,058)	
<i>p</i>	0,996		0,002	
Медиана ОВ, мес (95 % ДИ)	11,7 (9,3–15,2)	18,1 (14,8–23,0)	26,3 (18,8–31,6)	НД (28,0–НД)
ОР (95 % ДИ)	1,242 (0,879–1,754)		1,983 (1,115–3,525)	
<i>p</i>	0,220		0,017	
Сорафениб				
Число пациентов, <i>n</i>	95	99	59	66
Медиана ВБП, мес (95 % ДИ)	3,5 (1,9–4,7)	4,5 (3,0–6,5)	6,7 (5,6–9,5)	8,4 (7,2–10,2)
ОР (95 % ДИ)	1,146 (0,824–1,593)		1,118 (0,747–1,675)	
<i>p</i>	0,431		0,580	
Медиана ОВ, мес (95 % ДИ)	14,9 (10,5–18,0)	19,0 (15,0–23,9)	23,1 (17,3–31,9)	34,5 (27,8–34,5)
ОР (95 % ДИ)	1,517 (1,073–2,416)		1,930 (1,133–3,289)	
<i>p</i>	0,018		0,014	

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; НД – медиана не достигнута.

ским фактором. При проведении многофакторного регрессионного анализа по Коксу продемонстрировано, что повышение АД является независимым фактором прогноза и связано с более высокими показателями ВБП и ОВ, а также с более высокой вероятностью частичного ответа у больных мПКР. В заключение авторы отметили, что результаты их исследования подтверждают целесообразность титрации дозы акситиниба для повышения диастолического АД и использования его в качестве потенциального маркера эффективности [24].

В 2015 г. те же авторы опубликовали данные рандомизированного двойного слепого исследования II фазы по изучению эффективности титрования акситиниба у больных мПКР. В работе оценивали фармакокинетические показатели, уровень АД и эффективность акситиниба. Все пациенты на 1-м этапе в течение 1-го курса получали препарат акситиниб 5 мг 2 раза в день, затем при отсутствии данных о повышении АД и НЯ больных рандомизировали в соотношении 1:1, и в одной из групп прогрессивно увеличивали дозу акситиниба/плацебо сначала до 7 мг 2 раза в день (5 мг акситиниба + 2 мг акситиниба/плацебо), а затем опять же при отсутствии индуцированной артериальной гипертензии до 10 мг 2 раза в день (5 мг акситиниба + 5 мг акситиниба/плацебо). Паци-

енты с отсутствием необходимых условий протокола, не подходящие для рандомизации, продолжали исследование без увеличения дозы акситиниба. Проводили последовательные фармакокинетические исследования и суточное мониторирование АД. При анализе данных выявили, что площадь под кривой для плазменной концентрации оказалась выше у пациентов в группе акситиниба с полным или частичным ответом по сравнению с пациентами с зарегистрированной стабилизацией опухолевого процесса или прогрессированием заболевания и была сопоставима у пациентов, получавших плацебо, и у пациентов, которых не рандомизировали. Значимой корреляции между показателями AUC в общей популяции и результатами эффективности акситиниба не выявили. У больных с увеличением диастолического АД ≥ 10 и ≥ 15 мм рт. ст. ВБП оказалась достоверно выше. Исследователи резюмировали, что индивидуализация режима дозирования акситиниба в настоящее время на основании использования фармакокинетических данных и показателей АД не должна использоваться в качестве единственного прогностического фактора [29].

Таким образом, для достижения максимальной эффективности последовательной таргетной терапии необходимо знать принципы оптимизации лечения больных мПКР, включающие правильный выбор пре-

паратов 1-й линии, оптимальное дозирование и контроль НЯ, а также максимальную продолжительность терапии. Быстрая необоснованная смена препаратов, так же как и применение альтернирующих режимов, не продемонстрировала в исследованиях своей эффективности. В случае выраженной непереносимости терапии сунитинибом возможно использование режима

2/1 с применением препарата в полной дозе 50 мг/сут. В ряде работ продемонстрировано влияние объективного ответа и артериальной гипертензии, развившейся при применении таргетной терапии, на выживаемость больных. В зависимости от индивидуальной чувствительности у ряда больных возможна оптимизация дозы акситиниба с учетом мониторингирования АД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Ed. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2016. (In Russ.)].
3. Patard J.-J. Tyrosine kinase inhibitors in clinical practice: patient selection. *Eur Urol Suppl* 2008;7:601–9.
4. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
5. Escudier B., Eisen T., Stadler W. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.
6. Hudes G., Carduc C.I. M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
7. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9.
8. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–11.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. 2016. Available at: <http://www.nccn.org/>.
10. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Volpe Guidelines on renal cell cancer. European Association of Urology 2016. Available at: <http://www.uroweb.org/>.
11. Ravaud A. How to optimise treatment compliance in metastatic renal cell carcinoma with targeted agents. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 19): i7–12. DOI: 10.1093/annonc/mdp073.
12. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295: 2516–24.
13. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584–90. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1293.
14. Motzer R.J., Hutson T.E., Olsen M.R. et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30:1371–7. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4133.
15. Neri B., Vannini A., Brugia M. et al. Biweekly sunitinib regimen reduces toxicity and retains efficacy in metastatic renal cell carcinoma: A single-center experience with 31 patients. *Int J Urol* 2013;20(5):478–83. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2012.03204.x.
16. Kondo T., Takagi T., Kobayashi H. et al. Superior tolerability of altered dosing schedule of sunitinib with 2-weeks-on and 1-week-off in patients with metastatic renal cell carcinoma – comparison to standard dosing schedule of 4-weeks-on and 2-weeks-off. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44:270–7. DOI: 10.1093/jjco/hyt232.
17. Najjar Y.G., Mittal K., Elson P. et al. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2014;50:1084–99. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.01.025.
18. Atkinson B.J., Kalra S., Wang X. et al. Clinical Outcomes for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Alternative Sunitinib Schedules. *J Urol* 2014;191(3):611–8. DOI: 10.1016/j.juro.2013.08.090.
19. Bracarda S., Iacovelli R. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol* 2015;26:2107–13. DOI: 10.1093/annonc/mdv315.
20. Houk B.E., Bello C.L., Poland B. et al. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:357–71. DOI: 10.1007/s00280-009-1170-y.
21. Abel E.J., Culp S.H., Tannir N.M. et al. Early primary tumor size reduction is an independent predictor of improved overall survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *Eur Urol* 2011;60:1273–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.008.
22. Molina A.M., Lin X., Korytowsky B. et al. Sunitinib objective response in metastatic renal cell carcinoma: Analysis of 1059 patients treated on clinical trials. *Eur J Cancer* 2014;50:351–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.08.021.
23. Knox J.J., Barrios C.H., Kim T.M. et al. Final overall survival analysis for the RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC (mRCC). *J Clin Oncol* 2015;33(suppl; abstr 4554). DOI: 10.1200/JCO.2013.54.6911.
24. Davis I.D., Long A., Yip S. et al. EVERSUN: a phase 2 trial of alternating sunitinib and everolimus as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26(6):1118–23. DOI: 10.1093/annonc/mdv078.
25. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:552–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7.
26. Rini B.I., Quinn D.I., Baum M. et al. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. *Target Oncol* 2015;10(1):45–53. DOI: 10.1007/s11523-014-0307-z.
27. Escudier B., Michaelson M.D., Motzer R.J. et al. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomized phase III trial. *Br J Cancer* 2014;110(12):2821–8. DOI: 10.1038/bjc.2014.244.
28. Rini B.I., Garrett M., Poland B. et al. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Clin Pharmacol* 2013;53(5):491–504. DOI: 10.1002/jcph.73.
29. Rini B.I., Melichar B., Fishman M.N. et al. Axitinib dose titration: analyses of exposure, blood pressure and clinical response from a randomized phase II study in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26(7): 1372–7. DOI: 10.1093/annonc/mdv103.

Результаты и анализ применения последовательной таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных метастатическим почечно-клеточным раком в Москве (за период с июня 2005 г. по июль 2015 г.)

В.И. Широкопад, Г.П. Колесников, С.В. Кострицкий, К.Ю. Кашинцев, Д.В. Долгих

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

Контакты: Валерий Иванович Широкопад Shirokorad@bk.ru

Введение. В данной статье приведен собственный опыт применения последовательной таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ за период с июня 2005 г. по июль 2015 г.

Цель исследования — оценка результатов последовательного применения таргетных препаратов в г. Москве в данный период.

Материалы и методы. Методом ретроспективного анализа была изучена суммарная выживаемость без прогрессирования (сВБП) у 220 из 354 пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, получавших последовательную таргетную терапию. Использована программа Statistica 10.0.

Результаты. Представлен анализ выживаемости и эффективности лечения больных, получавших данную терапию в онкологических учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы.

Заключение. При применении таргетной схемы сунитиниб → сорафениб мы не видим значительной разницы в сВБП по сравнению с использованием схемы сорафениб → сунитиниб при 2 линиях последовательной терапии ингибиторами тирозинкиназ (16,9 и 18,2 мес соответственно).

По нашим данным, сроки сВБП в применении в 1-й линии терапии ингибиторов тирозинкиназ (сорафениба и сунитиниба) с последующим назначением pazopanib во 2-й линии (12,5 и 14,4 мес соответственно) и pazopanib в 1-й линии с последующим назначением ингибиторов тирозинкиназ (сорафениба и сунитиниба) во 2-й линии (12,50 и 11,56 мес соответственно) по сравнению с предварительными результатами ожидаемого многоцентрового рандомизированного исследования SWITCH II также статистически не отличаются.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, последовательная таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, метастазы

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-30-39

Results and analysis of the application of a consistent targeted therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma in Moscow (for the period from June 2005 to July 2015)

V.I. Shirokorad, G.P. Kolesnikov, S.V. Kostritskiy, K. Yu. Kashintsev, D.V. Dolgikh

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

Background. This article is a personal experience of a sequential targeted therapy of tyrosine kinase inhibitors for the period from June 2005 to July 2015.

Objective: evaluation of the results of the consistent application of targeted therapies in Moscow in this period.

Materials and methods. A retrospective analysis of cumulative progression-free survival in 220 patients of 354 patients with mRCC were studied. Was used Statistica 10.0 program.

Results. This article presents an analysis of the effectiveness of treatment and survival of patients receiving this therapy in cancer institutions Department of Health in Moscow.

Conclusion. Using of targeted therapy scheme sunitinib → sorafenib, we see no significant difference sVBP compared with scheme sorafenib → sunitinib with two lines of sequential therapy tyrosine kinase inhibitors (16.9 and 18.2 months). According to our data total progression-free survival terms as applied to the 1st line of therapy tyrosine kinase inhibitors (sunitinib and sorafenib), followed by the appointment pazopanib in the 2nd line (12.5 and 14.4 months) and pazopanib in 1st line followed by the appointment tirazinkinaz inhibitors (sunitinib and sorafenib) in the 2nd line (12.50 and 11.56 months) compared to the preliminary results of a multicenter randomized trial expected SWITCH II also not statistically different.

Key words: kidney cancer, sequential targeted therapy, metastases, tyrosine kinase inhibitors

Введение

С развитием молекулярной и клинической онкологии, исключительными достижениями в генетических исследованиях принципиально изменился подход к лечению пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР). Благодаря интенсивным усилиям ученых за последние 15–20 лет в клиническую практику были внедрены около двух десятков специфических молекулярных ингибиторов, оказывающих подавляющее действие на сигнальные пути канцерогенеза (таргетных препаратов). Еще более сотни таргетных агентов в настоящий момент проходят различные стадии клинических испытаний [1]. До сих пор не существует общепринятой парадигмы и единой концепции в последовательности использования таргетных препаратов при лечении мПКР в связи с ограниченностью сроков их эффективности, но именно тактика последовательной терапии позволила перевести мПКР в разряд хронических заболеваний и добиться увеличения общей выживаемости больных раком почки с отдаленными метастазами на годы [2].

Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) неуклонно растет во всем мире и занимает 2-е место по темпам прироста после злокачественных новообразований центральной нервной системы. Также у 20–40 % больных после радикально выполненного оперативного лечения в последующем отмечается прогрессирование заболевания — появление метастазов [3, 4].

В настоящее время в арсенале онкоурологов России имеется 7 таргетных препаратов (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб, темсиролимус, эверолимус). Для данной категории лекарственных средств характерно воздействие на определенные рецепторы, а наличие этих рецепторов в опухоли определяет возможность предсказания эффективности лечения. В целях улучшения клинического эффекта важно понимать то, в какой последовательности нужно назначать таргетные препараты при мПКР.

Успешность и эффективность применения данных препаратов сопровождаются рядом проблем, среди которых — различные побочные эффекты и высокая стоимость лечения [5]. Оптимальная последовательность применения таргетных препаратов у пациентов с метастазами ПКР позволит отсрочить рефрактерность таргетных агентов и улучшить выживаемость больных [5, 6].

Цель исследования — поделиться собственным опытом и ретроспективно оценить результаты последовательного применения таргетных препаратов (мультикиназных ингибиторов) в г. Москве: сорафениба с последующим назначением сунитиниба, сунитиниба с последующим назначением сорафениба, а также групп сорафениб → пазопаниб, сунитиниб →

пазопаниб, пазопаниб → сунитиниб и пазопаниб → сорафениб у пациентов с мПКР.

Материалы и методы

Наша работа не претендует на клиническое исследование, а является ретроспективным сравнительным анализом применения последовательной таргетной терапии у больных мПКР в условиях российского здравоохранения (в частности, в г. Москве). Контингент больных (806 человек) был абсолютно разнообразен, группы пациентов не были сбалансированы и подобраны в зависимости от различных характеристик (возраст, пол, функциональный статус по шкале ECOG и шкале Карновского, морфологический вариант опухоли, локализация метастазов и др.), что присутствовало во многих исследованиях, в том числе и в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы SWITCH, где больные мПКР с хорошим или промежуточным прогнозом по критериям MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre), шкале ECOG, не получавшие ранее терапию, были рандомизированы в 2 группы. Характеристики пациентов в группах, получавших последовательную терапию таргетными агентами, соответствовали таковым в повседневной клинической практике. Последовательную терапию получали 354 (43,92 %) из 806 больных.

Общие данные, в которых отражены линии и сравнительные сроки применения последовательной таргетной терапии, представлены в табл. 1. В некоторых линиях мы не считали сроки приема таргетного препарата в связи с недостаточным числом пациентов и временем его применения, но лечение и наблюдение за судьбой пациентов, а также набор больных продолжается. Суммарную выживаемость без прогрессирования (сВБП) оценивали по методу Каплана–Майера.

Различная последовательность применения таргетных агентов, получившаяся на нашем материале представлена в табл. 1. В большинстве случаев последовательной таргетной терапии смена 1-го таргетного агента (ингибитора тирозинкиназ) происходила на препарат из той же группы. Детально мы изучили продолжительность применения препаратов в первых 6 группах пациентов ($n = 220$; 62,15 %). В этих группах пациенты по различным характеристикам распределились следующим образом. Данные представлены в таблице № 2.

Важное место в индивидуализации лечения мПКР отводят данным о пациенте. Во многих рандомизированных исследованиях учитывают функциональный статус по шкале ECOG и указывают прогноз по шкале MSKCC [7]. Возрастная характеристика пациентов, несомненно, должна учитываться из-за наличия у пожилых немалого числа различных сопутствующих заболеваний и возможности формирования тяжелых побочных явлений. Пожилые больные ограниченно

Таблица 1. Линии применения последовательной таргетной терапии

Последовательность таргетной терапии	Число пациентов, n (%)	Выживаемость без прогрессирования, мес
Сорафениб → сунитиниб	85 (10,55)	16,9
Сунитиниб → сорафениб	35 (4,34)	18,2
Сунитиниб → пазопаниб	32 (3,97)	14,4
Пазопаниб → сунитиниб	25 (3,10)	11,56
Сорафениб → пазопаниб	31 (3,84)	12,5
Пазопаниб → сорафениб	12 (1,49)	12,5
Бевацизумаб → сорафениб	21 (2,60)	—
Бевацизумаб → сунитиниб	19 (2,35)	—
Бевацизумаб → пазопаниб	4 (0,50)	—
Бевацизумаб → эверолимус	1 (0,12)	—
Эверолимус → пазопаниб	3 (0,36)	—
Эверолимус → сорафениб	1 (0,12)	—
Эверолимус → сунитиниб	2 (0,24)	—
Эверолимус → бевацизумаб	1 (0,12)	—
Эверолимус → бевацизумаб	5 (0,60)	—
Сунитиниб → эверолимус	14 (1,74)	—
Сунитиниб → акситиниб	1 (0,12)	—
Сорафениб → бевацизумаб	16 (2,0)	—
Сорафениб → эверолимус	21 (2,6)	—
Сорафениб → темсиrolимус	2 (0,24)	—
Сорафениб → тивозаниб	1 (0,12)	—
Акситиниб → сунитиниб	4 (0,48)	—
Темсиrolимус → сунитиниб	7 (0,87)	—
Пазопаниб → акситиниб	1 (0,12)	—
Пазопаниб → темсиrolимус	1 (0,12)	—
Пазопаниб → бевацизумаб	1 (0,12)	—
Пазопаниб → эверолимус	8 (0,99)	—
Всего	354 (100)	

включаются в рандомизированные исследования [7]. В нашей ретроспективной работе мы не во всех случаях указывали статус по шкале ECOG и прогноз по шкале MSKCC при назначении последовательной таргетной терапии, что отражено в табл. 2, в связи с тем что данная когорта пациентов получала лечение в различных медицинских учреждениях г. Москвы, под контролем разных врачей и выбор терапии определялся клиницистом индивидуально в каждом конкретном случае с учетом имеющейся информации о больном, различ-

ных характеристик и течения метастатического процесса.

До сих пор ведутся дискуссии по поводу подходов к лечению метастазов рака почки: активной хирургической тактики, таргетной терапии и лучевой терапии. Мы являемся сторонниками агрессивного подхода к лечению метастазов, особенно солитарных и единичных, с применением комбинированного и комплексного методов. Поэтому во всех возможных, целесообразных и необходимых случаях мы старались выполнять метастазэктомию на фоне проводимой таргетной терапии либо дистанционную лучевую терапию (ДЛТ). Характеристика групп пациентов, получивших ДЛТ, представлена в табл. 3.

В табл. 4 приведены виды операций, выполненных пациентам, получавшим последовательную терапию таргетными препаратами. Вмешательства также можно разделить на 2 группы: метастазэктомию и симптоматические операции в целях улучшения качества жизни.

Применение последовательности терапии сорафениб → сунитиниб и сунитиниб → сорафениб

Число пациентов, получавших в 1-й линии сорафениб с последующим назначением сунитиниба, составило 85 (24,0 %), больных, которым в 1-й линии проводили терапию сунитинибом с последующим назначением сорафениба, — 35 (9,89 %). Подробная характеристика групп пациентов и сравнение с исследованием SWITCH представлены в табл. 2. Из данной когорты пациентов ДЛТ на метастатические очаги получили 13 больных: 9 (10,59 %) — по схеме сорафениб → сунитиниб (1-я группа) и 4 (11,43 %) — по схеме сунитиниб → сорафениб (2-я группа) (см. табл. 3).

При оценке результатов применения последовательных линий терапии в группах сорафениб → сунитиниб и сунитиниб → сорафениб выявлено, что сВБП составляла 16,9 мес в 1-й группе против 18,2 мес во 2-й, что свидетельствует о довольно хороших сроках выживаемости. Данный факт мы объясняем несколькими причинами: несоблюдением сроков контрольных исследований по объективным причинам (нам не всегда в строго установленный срок удавалось выполнять исследования (компьютерную и магнитно-резонансную томографию) больным в связи с загруженностью отделений диагностики), тем, что в наше исследование пациенты отбирались не по определенным характеристикам, шкалам ECOG и MSKCC, а также тем, что многим из больных проводили комбинированное и комплексное (хирургическое и лучевое) лечение метастазов ПКР помимо лекарственной терапии таргетными агентами. Оценка сроков применения таргетных препаратов в последовательных линиях терапии при мПКР и сравнение с данными исследования SWITCH представлены на рис. 1.

Таблица 2. Характеристика групп пациентов, принимающих последовательную терапию ингибиторами тирозинкиназ

Показатель	Сорафениб → сунитиниб		Сунитиниб → сорафениб		Сунитиниб → пазопаниб	Пазопаниб → сунитиниб	Сорафениб → пазопаниб	Пазопаниб → сорафениб
	В.И. Ши-рокорад	SWITCH, M.S. Michel и соавт.	В.И. Ши-рокорад	SWITCH, M.S. Michel и соавт.	В.И. Ши-рокорад	В.И. Ши-рокорад	В.И. Ши-рокорад	В.И. Ши-рокорад
Число пациентов, <i>n</i>	85	182	35	183	32	25	31	12
Средний возраст, лет (диапазон)	60,68 (29–78)	64 (39–84)	58,88 (43–75)	65 (40–83)	60,40 (46–76)	57,91 (32–68)	61,50 (40–83)	57,91 (32–68)
Женщины, <i>n</i> (%)	20 (23,52)	н/д (23,6)	9 (25,71)	н/д (26,2)	7 (21,88)	5 (41,67)	9 (29,00)	5 (41,67)
Мужчины, <i>n</i> (%)	65 (76,48)	н/д (76,4)	26 (74,29)	н/д (73,8)	25 (78,13)	7 (58,33)	22 (70,97)	7 (58,33)
Сторона поражения, <i>n</i> (%): правая левая обе почки	44 (51,76) 39 (46,88) 2 (2,36)		13 (37,10) 20 (57,14) 2 (5,72)		14 (43,76) 18 (56,25) 0	6 (50,00) 6 (50,00) 0	16 (51,61) 14 (45,16) 1 (3,23)	6 (50,00) 6 (50,00) 0
Вид операции, <i>n</i> (%): нефрэктомия резекция почки другое	78 (91,77) 2 (2,36) 5 (5,87)	н/д (91,8)	30 (85,71) 4 (11,43) 1 (2,86)	н/д (91,8)	29 (90,63) 2 (6,25) 1 (3,13)	10 (83,33) 0 0	29 (93,55) 0 2 (6,45)	1 0 (83,33) 0 0
Функциональный статус по шкале ECOG, <i>n</i> (%): 0 1 2 3 не определяли	1 (1,18) 3 (3,53) 10 (11,76) 3 (3,53) 68 (80,00)	н/д (67,8) н/д (32,2)	0 2 (5,71) 1 (2,86) 2 (5,71) 30 (8,57)	н/д (61,3) н/д (38,2)				
Прогноз по MSKCC, <i>n</i> (%): благоприятный промежуточный неблагоприятный не определяли	2 (2,35) 11 (12,94) 4 (4,70) 68 (80,00)	н/д (39,0) н/д (59,3) н/д (0,5) —	— 3 (8,57) 2 (5,71) 30 (8,57)	н/д (44,8) н/д (51,4) н/д (0,5) —				
Морфологический вариант опухоли, <i>n</i> (%): светлоклеточный папиллярный хромофобный саркомоподобный из собирательных трубочек смешанный	82 (96,47) 2 (2,36) 0 1 (1,17) 1 (1,17) 0	н/д (90,1)	33 (94,29) 2 (5,71) 0 0 0 0	н/д (84,2)	32 (100,00) 0 0 0 0 0 0	19 (76,00) 1 (4,00) 0 1 (4,00) 0 0 0	29 (93,55) 1 (3,23) 0 1 (3,23) 0 0 0	11 (91,67) 0 0 1 (8,33) 0 0 0
Локализация метастазов, <i>n</i> (%): легкие кости головной мозг печень лимфатические узлы надпочечник	23 (27,10) 9 (10,60) 2 (2,36) 4 (4,70) 7 (8,24) 4 (4,70)		26 (74,29) 7 (20,00) 2 (5,71) 4 (11,43) 15 (42,86) 6 (17,14)		18 (56,25) 9 (28,13) 3 (9,38) 3 (9,38) 10 (31,25) 5 (15,63)	16 (64,00) 9 (36,00) 3 (12,00) 2 (8,00) 4 (16,00) 4 (16,00)	19 (61,29) 11 (35,48) 2 (6,45) 3 (9,68) 9 (29,00) 0	7 (58,33) 4 (33,33) 0 0 0 0
Лучевая терапия, <i>n</i> (%)	9 (10,59)		4 (11,43)		4 (12,50)	2 (8,00)	3 (9,67)	2 (16,67)
Стереотаксис (гамма-нож на метастазы в головной мозг), <i>n</i> (%)	2 (2,35)		4 (11,43)		1 (3,13)	0	2 (6,45)	0

Примечание. н/д — нет данных.

Таблица 3. Характеристика групп пациентов, получивших дистанционную лучевую терапию совместно с последовательной таргетной терапией

Область облучения	Дозировка, Гр					
	сорафениб → сунитиниб	сунитиниб → сорафениб	сунитиниб → пазопаниб	пазопаниб → сунитиниб	сорафениб → пазопаниб	пазопаниб → сорафениб
ДЛТ на метастазы в С7-позвонок	РОД – 2 СОД – 36					
ДЛТ на метастазы в L1-позвонок	СОД – 32					
ДЛТ на метастазы в L2-позвонок	СОД – 28		СОД – 30			
ДЛТ на метастазы в L4-позвонок	СОД – 25					
ДЛТ на метастазы в Th10-позвонок	СОД – 32					
ДЛТ на очаг деструкции в X ребре справа	РОД – 3 СОД – 42					
ДЛТ на рецидив в правой гемисфере мозжечка;	СОД – 54					
ДЛТ на остеолитический метастаз в большеберцовую кость справа	СОД – 24					
ДЛТ на ложе удаленной левой почки	СОД – 44	СОД – 48			СОД – 40	
ДЛТ на ложе удаленной правой почки	СОД – 40	СОД – 40			РОД – 2 СОД – 60	
ДЛТ на метастазы в С3-позвонок		СОД – 24	СОД – 36			
ДЛТ на область подвздошной кости		РОД – 5 СОД – 20	СОД – 32	СОД – 40		СОД – 49
ДЛТ на правую половину крестца с крестцово-подвздошным сочленением					РОД – 5 СОД – 40	
ДЛТ на большой и малый вертелы правой бедренной кости с 2 встречных полей					РОД – 5 СОД – 40	
ДЛТ на область правой половины таза, правого тазобедренного сустава и верхней трети правого бедра			СОД – 30			
ДЛТ на зону метастатического поражения Th6-позвонка с прилежащим задним отделом VI ребра						СОД – 45
ДЛТ на метастазы в Th12-позвонке				СОД – 54		
Всего пациентов, n (%)	9 (10,59)	4 (11,43)	4 (12,50)	2 (8,0)	3 (9,67)	2 (16,67)

Примечание. ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; РОД – разовая очаговая доза; СОД – суммарная очаговая доза.

Применение последовательности терапии сорафениб → пазопаниб и сунитиниб → пазопаниб

В нашей работе мы хотим отразить последовательное применение у пациентов таргетной терапии следующих линий: сорафениб → пазопаниб ($n = 31$) и сунитиниб → пазопаниб ($n = 32$) (см. табл. 2).

Из данного контингента больных ДЛТ получили 7: 3 (9,67 %) – в группе сорафениб → пазопаниб

и 4 (12,50 %) – в группе сунитиниб → пазопаниб (см. табл. 3). При целесообразности операций старались выполнять метастазэктомии либо симптоматические операции в целях улучшения качества жизни (см. табл. 4).

Оценка сроков применения таргетных препаратов в последовательных линиях терапии при мПКР представлена на рис. 2.

Таблица 4. Виды операций, выполненных пациентам, получавшим последовательную таргетную терапию

Операция	Сорафениб → сунитиниб	Сунитиниб → сорафениб	Сунитиниб → пазопаниб	Пазопаниб → сунитиниб	Сорафениб → пазопаниб	Пазопаниб → сорафениб
Метастазэктомии						
Резекция легкого	4	7	4	1	3	
Лобэктомия	2	1				
Резекция верхней челюсти	1					
Резекция правой молочной железы	1					
Удаление опухолей мягких тканей	1				1	
Резекция правой лопатки	1					
Резекция бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава	1	1				
Резекция метастазов Th11-позвонка и стабилиза- ция Th10–Th12	1					
Ампутация левого бедра при патологическом переломе	1					
Резекция проксимального отдела правой плечевой кости с эндопротезированием	1					
Резекция ключицы	1					
Резекция тела L4 с имплантацией металлокон- струкции	1					
Удаление метастазов в крестец	1					
Удаление метастазов волосистой части головы	1		1			
Удаление метастазов головного мозга	5	1	1	2	1	
Удаление метастазов в околоушную слюнную железу	1					
Удаление метастазов в уретру	1					
Тромбэктомия, резекция нижней полой вены	1					
Струмэктомия при метастазах в щитовидную железу	1					
Резекция единственной правой почки, панкреатэк- томия, холецистэктомия, спленэктомия, дуоденэк- томия с резекцией желудка, адреналэктомия справа		1				
Иссечение опухоли мягких тканей и лимфатиче- ских узлов подмышечной области справа		1				
Адреналэктомия		2	1			2
Забрюшинная лимфаденэктомия, удаление рецидивной опухоли		1		1	2	
Удаление рецидива опухоли правой почки, удаление 7-го сегмента печени, холецистэктомия				1		
Левосторонняя гемиколэктомия					1	
Резекция печени					1	
Спондилэктомия C3, транспедикулярная стабили- зация L1–L3-позвонков			1			

Операция	Сорафениб → сунитиниб	Сунитиниб → сорафениб	Сунитиниб → пазопаниб	Пазопаниб → сунитиниб	Сорафениб → пазопаниб	Пазопаниб → сорафениб
Метастазэктомии						
Дистальная резекция поджелудочной железы, спленэктомия, адреналэктомия, резекция единственной правой почки						
Всего, n (%)	27 (31,70)	15 (42,90)	9 (28,10)	5 (2,00)	9 (29,03)	2 (16,67)
Симптоматические операции (без удаления метастазов)						
Остеопластика подвздошной кости слева и бедренных костей		1				
Остеосинтез правой бедренной кости	1					
Декомпрессионная ламинэктомия	1	1	1		1	2
Чрескожная вертебропластика	2				1	
Протезирование тазобедренного сустава			2			
Итого, n (%)	4 (4,70)	2 (5,70)	3 (9,40)	0	2 (6,45)	2 (16,67)
Всего, n (%)	31 (36,47)	17 (48,57)	12 (37,50)	5 (20,00)	11 (35,48)	4 (33,30)

Применение последовательности терапии пазопаниб → сорафениб и сорафениб → пазопаниб, а также сунитиниб → пазопаниб и пазопаниб → сунитиниб

В настоящее время в завершающую стадию входит многоцентровое рандомизированное исследование SWITCH II, сравнивающее эффективность применения таргетной терапии в последовательности сора-

фениб → пазопаниб и пазопаниб → сорафениб, но окончательных данных пока нет, предварительные результаты ожидаются. Мы представляем собственные результаты последовательного применения схем сорафениб → пазопаниб ($n = 31$) и пазопаниб → сорафениб ($n = 12$), а также сунитиниб → пазопаниб ($n = 32$) и пазопаниб → сунитиниб ($n = 25$) (см. табл. 2).

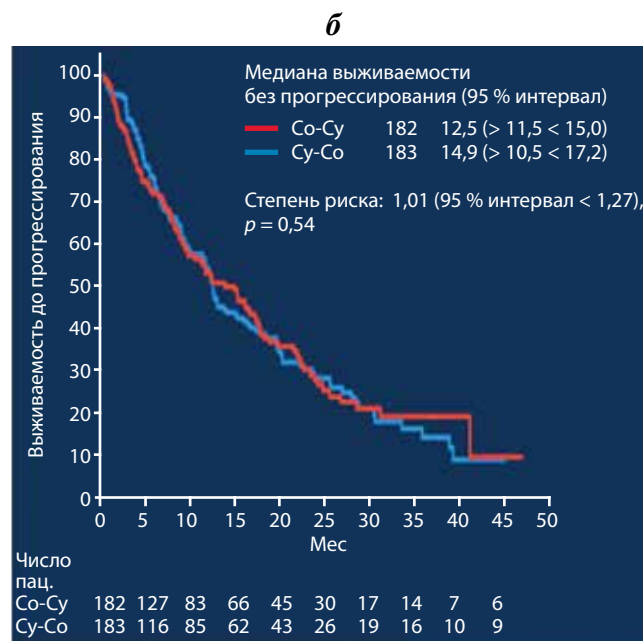
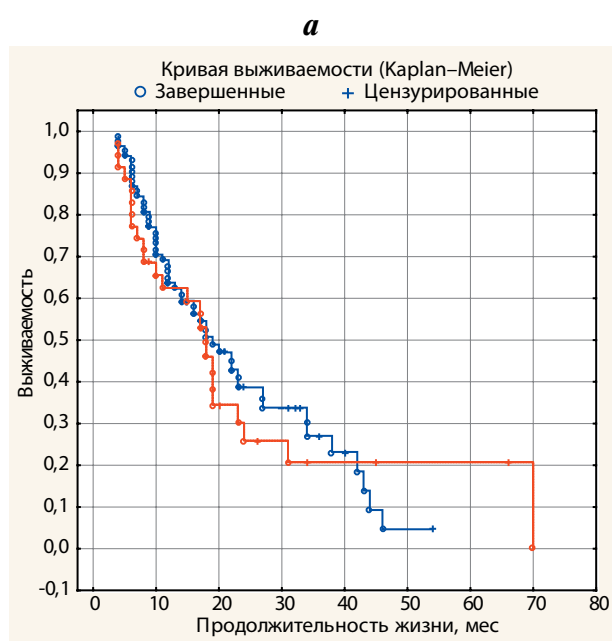


Рис. 1. Сравнительная оценка суммарной выживаемости без прогрессирования при применении таргетных препаратов в последовательных линиях таргетной терапии сорафениб → сунитиниб и сунитиниб → сорафениб при метастатическом почечно-клеточном раке: а — настоящее исследование; б — исследование SWITCH (Co — сорафениб; Cy — сунитиниб)

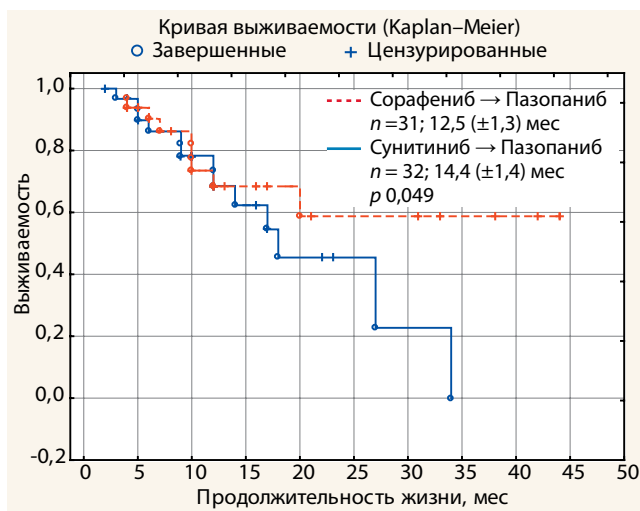


Рис. 2. Суммарная выживаемость без прогрессирования при применении таргетных препаратов в последовательных линиях таргетной терапии сорафениб → пазопаниб и сунитиниб → пазопаниб при метастатическом почечно-клеточном раке

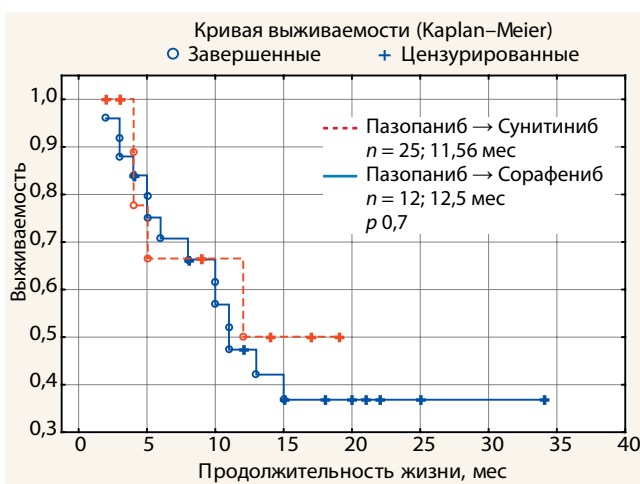


Рис. 3. Оценка суммарной выживаемости без прогрессирования при применении таргетных препаратов в последовательных линиях таргетной терапии пазопаниб → сорафениб и пазопаниб → сунитиниб при метастатическом почечно-клеточном раке

В данной когорте ДЛТ получили 4 пациента: 2 (16,67 %) в группе пазопаниб → сорафениб и 2 (8,00 %) больных в группе пазопаниб → сунитиниб (см. табл. 3).

В рамках терапии мы также, при целесообразности операций, старались выполнять метастазэктомии либо симптоматические операции в целях улучшения качества жизни пациентов. Виды хирургических вмешательств, выполненных у больных, получавших последовательную таргетную терапию по схемам пазопаниб → сорафениб и пазопаниб → сунитиниб, представлены в табл. 4.

Оценка сВБП при применении таргетных препаратов в последовательных линиях терапии пазопаниб → сорафениб и пазопаниб → сунитиниб при мПКР представлена на рис. 3.

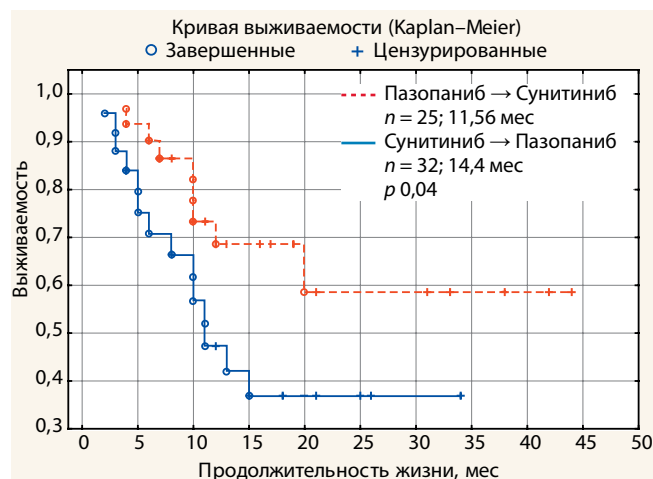


Рис. 4. Оценка сроков суммарной выживаемости без прогрессирования в последовательных линиях таргетной терапии пазопаниб → сунитиниб и сунитиниб → пазопаниб при метастатическом почечно-клеточном раке

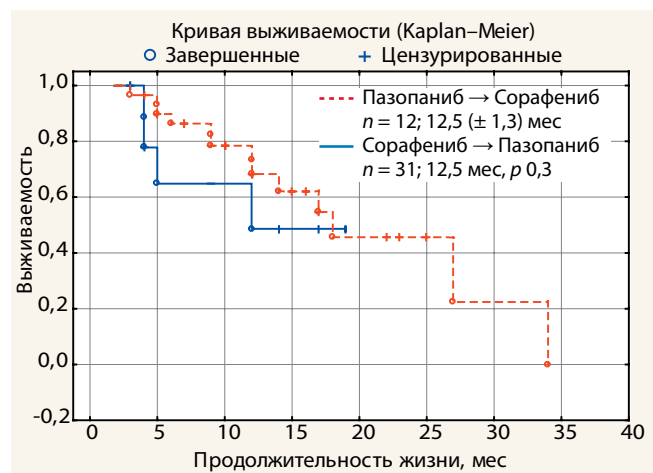


Рис. 5. Оценка сроков суммарной выживаемости без прогрессирования в последовательных линиях таргетной терапии пазопаниб → сорафениб и сорафениб → пазопаниб при метастатическом почечно-клеточном раке

Также мы сравнили последовательность применения линий пазопаниб → сунитиниб ($n = 25$) и сунитиниб → пазопаниб ($n = 32$). Оценка сроков сВБП при применении данной терапии представлена на рис. 4. Сравнение сроков сВБП при применении последовательностей пазопаниб → сорафениб и сорафениб → пазопаниб представлено на рис. 5.

Заключение

В настоящее время в литературе доступно несколько работ, посвященных исследованию применения последовательной таргетной терапии: оценки действия сорафениба с последующим назначением сунитиниба и сунитиниба с последующим назначением сорафениба, а также действие сорафениба и сунитиниба в 1-й линии таргетной терапии с последующим назначением пазопаниба во 2-й линии.

Нами проведен анализ данных основных ретроспективных работ и рандомизированных клинических исследований по последовательной таргетной терапии, наиболее интересны, по нашему мнению, являются SWITCH и SWITCH II [8]. Результаты данных исследований представлены в табл. 5.

Таким образом, наши результаты ретроспективного исследования практически не отличаются от итоговых показателей многих других ретроспективных работ, в том числе многоцентрового рандомизированного исследования III фазы SWITCH. Принципиальной разницы в последовательности применения таргетной терапии по схемам сорафениб → сунитиниб либо сунитиниб → сорафениб мы не выявили, в связи с тем что сВБП при 2 линиях последовательной терапии

ингибиторами тирозинкиназ (16,9 и 18,2 мес соответственно) практически не отличается.

По нашим данным, сроки сВБП при применении в 1-й линии терапии ингибиторами тирозинкиназ (сорафениба и сунитиниба) с последующим назначением пазопаниба во 2-й линии (12,5 и 14,4 мес соответственно) и пазопаниба в 1-й линии с последующим назначением ингибиторов тирозинкиназ (сорафениба и сунитиниба) во 2-й линии (12,5 и 11,56 мес соответственно) по сравнению с предварительными результатами многоцентрового рандомизированного исследования SWITCH II также статистически не отличаются.

При последовательной терапии таргетными препаратами мы придерживаемся тактики агрессивного воздействия на метастазы, что и показали в нашей ра-

Таблица 5. Ретроспективные работы и рандомизированные клинические исследования последовательного применения линий сорафениб → сунитиниб и сунитиниб → сорафениб в период 2009–2016 гг.

Автор	Год публикации	Сорафениб → сунитиниб				Сунитиниб → сорафениб			
		Число пациентов, n	Выживаемость без прогрессирования, мес	Общая выживаемость, мес	Достоверность (p), отношение рисков (ОР)	Число пациентов, n	Выживаемость без прогрессирования, мес	Общая выживаемость, мес	Достоверность (p), отношение рисков (ОР)
В.И. Широкопад	2016	85	16,9	—	$p = 0,047$	35	18,2	—	—
M.S. Michel и соавт., SWITCH, III фаза [8]	2014	182	12,5	31,5	$p = 0,92$ ОР 1,19	183	14,9	30,2	$p = 0,49$ ОР 0,997
M.P. Sablin и соавт. (ретроспективное) [9]	2009	68	12,4	31,5	—	22	9,0	19,1	$p = 0,04$ ОР 0,49
A.Z. Dudek и соавт. (ретроспективное) [10]	2009	29	18,2	23,8	$p = 0,016$ ОР 3,0	20	8,5	10,5	$p = 0,061$
E. Herrmann и соавт. [11]	2011	33	12,1	28,8	—	54	15,4	28,8	—
T. Buchler и соавт. [12]	2012	122	18,8	30,0	$p = 0,47$ ОР 1,1	138	17,7	35,4	$p = 0,99$ ОР 0,9
C. Porta и соавт. (ретроспективное) [13]	2011	90	16,3	—	—	99	12,0	—	—
F. Stenner и соавт. [14]	2012	455	15,3	—	$p = 0,003$	405	12,4	—	$p = 0,0013$
G. Di Lorenzo и соавт. [15, 16]	2009	—	—	—	—	52	3,7	7,4	—
S.-T. Wang и соавт. [17]	2009	53	10,0	—	—	28	10,1	—	—
T.K. Choueiri и соавт. (ретроспективное) [18]	2008	31	13,4	—	—	7	21,0	—	—
I. Tamaskar и соавт. (ретроспективное) [19]	2008	4	12,1	—	—	5	14,5	—	—
S. Richter и соавт. (ретроспективное) [20]	2009	5	17,7	—	—	5	17,5	—	—
K. Zimmermann и соавт. (ретроспективное) [21]	2009	22	16,6	—	—	—	—	—	—
C. Eichelberg и соавт. (ретроспективное) [22]	2009	30	17,3	—	—	—	—	—	—

боте. Только комбинированное и комплексное лечение позволяет максимально улучшить выживаемость без прогрессирования, общую выживаемость, а также качество жизни пациентов с мПКР. Последовательная терапия ингибиторами тирозинкиназ не исключает в дальнейшем переход больного на 2-ю и последующие линии терапии с включением таргетных препаратов других групп.

Таким образом, мы считаем, что последовательное назначение таргетных препаратов при мПКР — это серьезный процесс, который должен осуществляться при взвешенной оценке и сопоставимости абсолютно всех параметров, характеризующих метастатический процесс и функциональное состояние организма больного.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Имянитов. Е.Н. Общие представления о таргетной терапии. *Practical oncology* 2010;11(3):123–30. [Imyanitov E.N. General perceptions of target therapy. *Practical Oncology* 2010;11(3):123–30. (In Russ.)].
- Носов Д.А., Ворошилова Е.А. Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов. *Онкоурология* 2014;10(3):12–21. [Nosov D.A., Voroshilova E.A., Sayapina M.S. Current idea of an algorithm for drug treatment and optimal succession of using targeted drugs. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014; 10(3):12–21. (In Russ.)].
- 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.)].
- Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Сорафениб в последовательной терапии метастатического рака почки. *Медицинский совет* 2013;(5–6):86–90. [Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Sorafenib in the consequent therapy of the metastatic kidney cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2013;(5–6):86–90. (In Russ.)].
- Ширококорд В.И., Махсон А.Н., Русаков И.Г. и др. Промежуточные результаты таргетной терапии больных метастатическим раком почки в Москве (за период с июня 2005 г. по июль 2015 г.). *Онкоурология* 2016;12 (2):14–7. [V.I. Shirokorad, A.N. Makhson, I.G. Rusakov et al. Interim results of targeted therapy of patients with metastatic kidney cancer in Moscow (for the period from June 2005 to July 2015). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12 (2):14–7. (In Russ.)].
- Ширококорд 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.)].
- Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Применение таргетных препаратов в гетерогенной популяции больных метастатическим раком почки. *Онкоурология* 2011; (1):20–4. [Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Use of target drugs in a heterogeneous population of patients with metastatic kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2011;(1):20–4. (In Russ.)].
- Michel M.S., Vervenne W., de Santis M. et al. SWITCH I: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32 (suppl 4; abstract 393), Genitourinary Cancers Symposium. PMID:25952317; DOI:10.1016/j.eururo.2015.04.017.
- Sablin M.P., Negrier S., Ravaud et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;182 (1):29–34. DOI: 10.1016/j.juro.2009.02.119.
- Dudek A.Z., Zolnieriek J., Dham A. et al. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(1):61–7. DOI: 10.1002/cncr.24009.
- Herrmann E., Marschner N., Grimm M.O. et al. Sequential therapies with sorafenib and sunitinib in advanced or metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* 2011;29(3):361–6. DOI: 10.1007/s00345-011-0673-4.
- Buchler T., Klapka R., Melichar B. et al. Sunitinib followed by sorafenib or vice versa for metastatic renal cell carcinoma — data from the Czech registry. *Ann Oncol* 2012;23 (2):395–401. DOI: 10.1093/annonc/mdr065.
- Porta C., Procopio G., Carteni G. et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal cell carcinoma (RCC): an Italian multicentre retrospective analysis of 189 patient cases. *BJU Int* 2011;108 (8 Pt 2):E250–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10186.x.
- Stenner F., Chastonay R., Liewen H. et al. A pooled analysis of sequential therapies with sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Oncology* 2012;82(6):333–40. DOI: 10.1159/000338001.
- Di Lorenzo G., Buonerba C., Federico P. et al. Third-line sorafenib after sequential therapy with sunitinib and mTOR inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2010;58(6):906–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.09.008.
- Di Lorenzo G., Autorino R., Bruni G. et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009;20(9):1535–42. DOI: 10.1093/annonc/mdp025.
- Yuan J.L., Wang F.L., Yi X.M. et al. More than 10 years survival with sequential therapy in a patient with advanced renal cell carcinoma: a case report. *Braz J Med Biol Res* 2015;48(1):34–8.
- Choueiri T.K., Brick A.J., McDermott D. Treatment and dosing patterns for angiogenesis inhibitor (AIS) therapies in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Ann Oncol* 19 (Suppl):593P. DOI: 10.2147/OTT.S56370; PMID: PMC3942215.
- Tamaskar I., Garcia J.A., Elson P. et al. Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. *J Urol* 2008;179(1):81–6.
- Richter S., Pfister D., Thur D. et al. Second-line treatment of progressive metastatic renal cell cancer with temsirolimus following first-line therapy with sunitinib or sorafenib. *Onkology* 2009;31(abstr V684):324. PMID: PMC3602729.
- Zimmermann K., Schmitt A., Steiner U. et al. Sunitinib treatment for patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma after progression on sorafenib. *Oncology* 2009;76(5):350–4. DOI: 10.1159/000209961.
- Eichelberg C., Heuer R., Chun F.K. et al. Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective outcome analysis. *Eur Urol* 2008;54(6):1373–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.051.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Reeves J. et al. Randomized open-label phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC): Results of the COMPARZ trial. 2012 ESMO Congress. Abstract LBA8. Presented October 1, 2012.

Прогностическое значение экспрессии карбоангидразы 9 в сочетании с другими маркерами при светлоклеточном почечно-клеточном раке

Н.А. Горбань¹, А.М. Попов², О.Б. Карякин²

¹ФГКУ «Главный военно-клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко»; Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., 3;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Нина Андреевна Горбань perovanina@mail.ru

Введение. В структуре онкологической заболеваемости России доля почечно-клеточного рака (ПКР) составляет 3,9 %. По темпам прироста эта нозология занимает одну из лидирующих позиций. С 2004 по 2014 г. число новых случаев ПКР увеличилось на 42,9 %. Карбоангидразы (СА) — трансмембранные ферменты, которые играют важную роль в регуляции pH, катализируя обратимые реакции угольной кислоты в диоксид углерода и воду. В последнее время появились исследования, посвященные прогностическому и предиктивному значению экспрессии СА9 в светлоклеточном ПКР.

Цель исследования — изучение взаимосвязи между экспрессией СА9 и пролиферативной активностью, апоптозом, морфологической картиной и клиническим течением опухоли.

Материалы и методы. В исследование включены 67 пациентов (47 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 32 до 73 лет ($55,0 \pm 7,6$ года) со светлоклеточным ПКР. Все больные проходили лечение в Медицинском радиологическом научном центре. Сроки наблюдения составили от 8 до 116 мес (в среднем — 36,5 мес). Пациентам выполнена нефрэктомия, проведено гистологическое исследование с оценкой градации по Фурман, иммуногистохимическое исследование с антителами к p53, bcl-2, Ki-67 и СА9.

Результаты и выводы. Экспрессия СА9 ассоциируется с экспрессией bcl-2, отсутствие экспрессии — с p53. Потеря экспрессии СА9 является неблагоприятным фактором прогноза и связана с развитием метастазов и рецидива заболевания, а также с низкой безрецидивной выживаемостью.

Ключевые слова: карбоангидраза, светлоклеточный почечно-клеточный рак, пролиферативная активность, апоптоз, факторы прогноза, выживаемость

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-40-44

Prognostic value of the expression of carbonic anhydrase 9 in combination with other markers in patients with clear cell renal cell carcinoma

N.A. Gorban'¹, A.M. Popov², O.B. Karyakin²

¹Federal State-Owned and State-Financed Enterprise "Chief Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko"; 3 Gospitalnaya place, Moscow, 105094, Russia;

²Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Radiological Center" of the Russian Ministry of Health; 4 Koroleva St., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russia

Background. The proportion of renal cell carcinoma (RCC) in the structure of oncological incidence in Russia is 3.9 %. This nosology has a leading position by the growth rate. The number of new cases of RCC from 2004 to 2014 increased by 42.9 %. Carbonic anhydrase (CA) enzymes are transmembrane enzymes that play an important role in pH regulation catalyzing reversible reactions of carbonic acid to carbon dioxide and water. Recently we have seen studies on prognostic and predictive value of CA9 expression in clear cell RCC.

Objective — reveal relationship between CA9 expression and proliferative activity, apoptosis, morphological picture and clinical course of a tumor.

Materials and methods. The study included 67 patients (47 men and 20 women) aged from 32 to 73 years (55.0 ± 7.6 years), suffering from clear cell RCC. All the patients were treated at the Medical Radiological Research Center. Follow-up period lasted from 8 to 116 months (mean — 36.5 months). Patients underwent nephrectomy, histological study with Fuhrman nuclear grading, immunohistochemistry with antibodies against p53, bcl-2, Ki-67 and CA9.

Results and conclusions. CA9 expression is associated with the expression of bcl-2, while the lack of CA9 expression is associated with p53. Loss of CA9 expression is a poor prognostic factor and it is associated with the development of metastasis and recurrence of the disease, as well as lower disease-free survival.

Key words: carbonic anhydrase, clear cell renal cell carcinoma, proliferative activity, apoptosis, prognostic factors, survival

Введение

В структуре онкологической заболеваемости России доля почечно-клеточного рака (ПКР) составляет 3,9 %. По темпам прироста эта нозология занимает одну из лидирующих позиций. С 2004 по 2014 г. число новых случаев ПКР увеличилось на 42,9 % [1]. Прогностических маркеров для ПКР на сегодняшний день не существует [2, 3]. Карбоангидраза 9 (CA9) экспрессируется в разных гистологических подтипах ПКР. Большинство (95 %) светлоклеточных опухолей имеют высокую и гомогенную экспрессию CA9; в онкоцитомах, хромофобном и папиллярном типах рака ее экспрессия значительно ниже [4].

Впервые CA9 (G250) была описана в 1986 г. в исследовании, посвященном опухолевой специфичности моноклонального антитела G250 [5]. CA9 — трансмембранный гликопротеин, относящийся к карбоангидразной группе ферментов, которые являются критическими в регуляции избыточного выделения протонов в клетке и таким образом контролируют pH. [6, 7]. Экспрессия CA9 выявляется почти во всех типах опухолей (при раке шейки матки, пищевода, легких, молочной железы, головного мозга, вульвы, где экспрессия гетерогенна) и связана с гипоксией [8].

В последнее время появились исследования, посвященные прогностическому и предиктивному значению экспрессии CA9 при светлоклеточном ПКР [9–12]. Прогностическими маркерами при светлоклеточном ПКР являются Ki-67, отражающий пролиферативный уровень опухоли, а также маркеры апоптоза p53 и bcl-2 [13].

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи между экспрессией CA9 и пролиферативной активностью, апоптозом, морфологической картиной и клиническим течением опухоли.

Материалы и методы

В исследование включены 67 пациентов (47 мужчин, 20 женщин) в возрасте от 32 до 73 лет ($55,0 \pm 7,6$ года) со светлоклеточным ПКР. Больные проходили лечение в Медицинском радиологическом научном центре. Сроки наблюдения составили от 8 до 116 мес (в среднем — 36,5 мес). Всем пациентам выполнена нефрэктомия. После операции больным с распространенным опухолевым процессом назначали таргетную терапию 1-й линии согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU).

Гистологическое исследование проводили по разработанному протоколу на большом числе фрагментов опухоли с учетом ее гетерогенности. Гистологические срезы опухолевой ткани окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для иммуногистохимического исследования. Блокирование эндогенной пероксидазы проводили охлажденной 3 % перекисью водорода в течение 10 мин. В целях восстановления антигенной структуры клеток материала, фиксированного в фор-

малине и заключенного в парафин, выполняли прогревание гистологических срезов на водяной бане в течение 20 мин в 0,01 М цитратном буферном растворе (pH 6.0). Инкубацию с первичными антителами (Dako) проводили при комнатной температуре в течение 60 мин. Для визуализации продуктов иммунной реакции был использован стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод (EnVision+ System-HRP, Dako), в качестве хромогенного субстрата применяли раствор диаминобензидина (Liquid DAB+, Dako), ядра окрашивали гематоксилином. В качестве негативного контроля использовали срезы, на которые наносили лишь вторичные антитела, без предварительного нанесения первичных.

Степень дифференцировки опухоли оценивали по Фурман согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения 2004 г. [14]. Положительной экспрессией белка Ki-67 считали наличие специфического окрашивания в коричневый цвет ядер опухолевых клеток и p53-специфического ядерного окрашивания более чем в 10 % опухолевых клеток. Положительной экспрессией bcl-2 — специфическое цитоплазматическое окрашивание более 75 % опухолевых клеток, положительной экспрессией CA9 считали специфическое мембранное окрашивание более 75 % опухолевых клеток.

Для морфометрических исследований опухоли использовали программу компьютерного анализа изображений OpenCVTool, цифровой сканер MIRAX MIDI (Zeiss), системный блок на базе процессора Intel Core I3 с оперативной памятью 4 Гб.

Подсчет индекса Ki-67 проводили на базе анализа более 1000 клеток. Индекс Ki-67 вычисляли как соотношение количества специфически окрашенных ядер и количества всех ядер, выраженное в процентах.

Анализ выживаемости выполняли с помощью метода Каплана—Майера (1958), достоверность различий между кривыми выживаемости подтверждали посредством Cox's F-Test. Значимым принимали уровень достоверности $p \leq 0,05$. Статистическую обработку полученных параметров проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0.

Результаты

По распространенности заболевания на момент диагностики больные распределились следующим образом: 31 (46,3 %) имели локализованный рак и 36 (53,7 %) — метастатический. За период наблюдения у 13 пациентов с локализованной опухолью на момент диагностики в различные сроки после хирургического лечения развилось прогрессирование заболевания.

Во всех случаях морфологически был верифицирован светлоклеточный вариант ПКР, распределение по Фурман было следующим: градиция 1 — 3 пациента,

градация 2 — 17, градация 3 — 23 и градация 4 — 24. В 13 (19,4 %) опухолях был выявлен саркоматоидный компонент. Очаги некроза обнаружены в 35 случаях (52,2 %).

К негативным по СА9 мы отнесли 31 опухоль (46,3 %), из них только в 10 (14,9 %) экспрессия отсутствовала полностью, а в 21 — регистрировалась очаговая слабо выраженная экспрессия.

Средний уровень Ki-67 составил $9,7 \pm 1,3$ % (от 0,1 до 49,0 %); Ki-67 выше 10 % выявили у 22 пациентов.

У 19 (28,4 %) пациентов регистрировали ядерную экспрессию p53 разной степени выраженности как по количеству окрашенных клеток, так и по интенсивности окрашивания.

Полное отсутствие экспрессии bcl-2 наблюдалось у 31 пациента, еще у 9 была очаговая экспрессия (этих пациентов мы отнесли в группу bcl-2-негативных опухолей), а выраженная цитоплазматическая экспрессия выявлена только у 27 пациентов (40,3 %).

В саркоматоидном компоненте в 6 (46 %) случаях зарегистрирована экспрессия p53 и во всех 100 % случаев потеря экспрессии bcl-2 и СА9, а уровень Ki-67 более 10 %.

Мы провели анализ экспрессии СА9 и ее связи с клиническими и морфологическими данными, а также с другими маркерами. В группе высокодифференцированных опухолей (ядерной градации, 1 и 2 по Фурман) только 4 из 20 мы отнесли к СА9-негативным, хотя экспрессия СА9 все-таки была очаговая и слабо

выраженная, полного отсутствия экспрессии не зарегистрировано ни в одном случае (см. таблицу). При градациях 3 и 4 мы отнесли 27 из 47 случаев к негативным (в 10 случаях наблюдали полное отсутствие экспрессии, в остальных — очаговое слабо выраженное окрашивание) ($p = 0,0047$). Однако с наличием саркоматоидного компонента достоверной связи не выявлено (см. таблицу), как и не обнаружено связи с уровнем Ki-67.

Экспрессия СА9 связана с хорошей безрецидивной выживаемостью ($p = 0,02$) (рис. 1), а зависимость специфической выживаемости от экспрессии СА9 — на уровне тенденции ($p = 0,098$) (рис. 2).

Метастатический потенциал опухоли связан с потерей экспрессии СА9 ($p = 0,009$) (см. таблицу). Так,

Соотношение экспрессии СА9, клинических признаков и экспрессии других маркеров

Показатель	СА9+	СА9–	<i>p</i>
Градация 1 и 2	16 (23,9 %)	4 (6 %)	0,0047
Градация 3 и 4	20 (29,8 %)	27 (40,3 %)	
Саркоматозный компонент имеется	5 (7,5 %)	8 (11,9 %)	0,18
Саркоматозный компонент отсутствует	31 (46,3 %)	23 (34,3 %)	
Локализованный рак	22 (32,8 %)	27 (40,3 %)	0,009
Метастатический рак	14 (20,9 %)	4 (6,0 %)	
Ki-67 > 10 %	9 (13,4 %)	13 (19,4 %)	0,11
Ki-67 < 10 %	27 (40,3 %)	18 (26,9 %)	
P53+	5 (7,5 %)	14 (20,9 %)	0,005
P53–	31 (46,3 %)	17 (25,4 %)	
bcl-2+	19 (28,4 %)	8 (11,9 %)	0,02
bcl-2–	17 (25,4 %)	23 (34,3 %)	

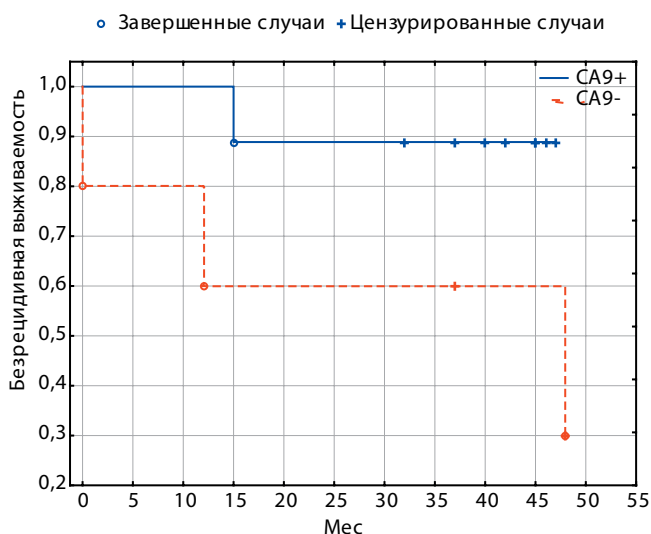


Рис. 1. Зависимость безрецидивной выживаемости от экспрессии СА9

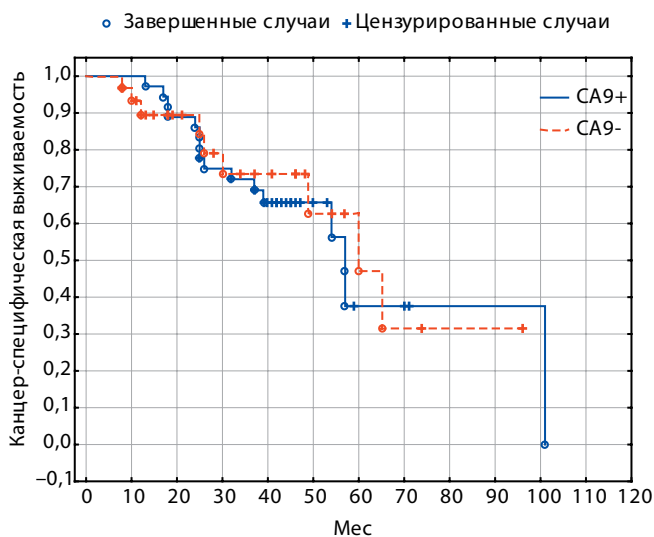


Рис. 2. Зависимость канцерспецифической выживаемости от экспрессии СА9

в группе пациентов, у которых опухоль экспрессировала СА9, метастазы выявили в 22 (61,1 %) случаях, а в группе с отсутствием экспрессии — в 27 (87,1 %). Причем метастазы выявили у 21 из 31 пациента с отсутствием экспрессии на момент диагностики, а в группе с экспрессией — у 15 из 36 ($p = 0,029$).

Экспрессия p53 сопровождается потерей экспрессии СА9 ($p = 0,005$), потеря экспрессии bcl-2 также сочетается с потерей СА9 (см. таблицу).

Обсуждение

Карбоангидразы — трансмембранные ферменты, которые играют важную роль в регуляции рН, катализируя обратимые реакции угольной кислоты в диоксид углерода и воду. Большинство работ, посвященных СА9, рассматривают ее экспрессию в различных вариантах ПКР [4, 15]. Мы оценивали прогностическое значение СА9 только при светлоклеточном варианте ПКР. В нашем исследовании выявлена четкая связь экспрессии СА9 со степенью дифференцировки опухоли (градацией Фурман). При понижении степени дифференцировки опухоли снижается и даже полностью теряется экспрессия СА9. Такие же результаты мы встретили в работах других исследователей [8, 15, 16]. Мы не обнаружили корреляции с наличием саркоматоидного компонента. Однако следует отметить, что ни в одном случае в саркоматоидном компоненте опухоли СА9 не выявлялась, хотя в более дифференцированных участках экспрессия могла быть интенсивной, в связи с чем мы относили опухоль в группу СА9-позитивных. Возможно, при оценке экспрессии СА9 следует учитывать гетерогенность ПКР, точно так же необходимо учитывать саркоматоидный компонент как неблагоприятный фактор независимо от его объема. Саркоматоидный компонент является отражением дедифференцировки опухоли с потерей ее морфологических и иммуногистохимических характеристик. В саркоматоидном компоненте наблюдается высокий уровень пролиферативной активности, отражением которого является Ki-67, часто появляется экспрессия онкопротеина p53 и потеря экспрессии bcl-2, а потеря экспрессии СА9 является закономерной.

В нашем предыдущем исследовании [13] Ki-67 связан с высокой ядерной градацией и плохим прогнозом при светлоклеточном ПКР, а его уровень выше 10 % — с развитием метастазов и низкой безметастатической выживаемостью. Со снижением дифференцировки увеличивается пролиферативная активность, и можно ожидать, что экспрессия СА9 и уровень Ki-67 будут коррелировать, однако в настоящем исследовании достоверной корреляции не выявлено. По всей видимости, они являются независимыми прогностическими факторами.

Экспрессия p53 во многих [17, 18], в том числе в нашем [13], исследованиях является неблагоприят-

ным прогностическим фактором при ПКР, связана с прогрессированием заболевания, наличием метастазов и низкой канцерспецифической выживаемостью. По нашим данным, в опухолях с наличием мутации гена p53 и экспрессией p53-протеина экспрессия СА9 ослабевает или вовсе теряется, хотя отсутствие экспрессии p53 не является гарантией сохранения СА9. Связь экспрессии bcl-2 и СА9 прямая: большая часть опухолей, экспрессирующих bcl-2, сохраняет и СА9, а при потере bcl-2 теряет и СА9.

Потеря экспрессии СА9 сочетается с такими неблагоприятными факторами прогноза, как экспрессия p53 и потеря экспрессии bcl-2. Отсутствие экспрессии СА9 является неблагоприятным фактором прогноза при светлоклеточном ПКР, который связан с развитием метастазов, причем в большинстве случаев болезнь оказывается метастатической уже на момент диагностики.

Связь потери экспрессии СА9 с метастазами выявляют и другие исследователи [19]. Однако М.Н. Вуй и соавт. [20] показали, что низкий уровень экспрессии СА9 в первичном светлоклеточном ПКР был неблагоприятным предиктором выживаемости в исследовании, включавшем 321 пациента. Причем у больных с локализованным раком, по их данным, СА9 не имеет прогностического значения (нет различий в выживаемости), а при метастатическом раке низкий уровень экспрессии отражает медиану канцерспецифической выживаемости (5,5 мес против 24,8 мес) с высоким уровнем экспрессии. Кроме того, в одной из работ Z. Pan и соавт. показали, что экспрессия СА9 в метастазах даже выше, чем в первичной опухоли, но объяснения этому феномену не дали [21].

По результатам нашего исследования экспрессия СА9 связана с хорошей безрецидивной выживаемостью ($p = 0,02$), зависимость канцерспецифической выживаемости от экспрессии СА9 рассматривается на уровне тенденции ($p = 0,098$). Полученные нами сведения согласуются с результатами метаанализа данных литературы, проведенного Z. Zhao и соавт. для уточнения прогностической роли СА9 при ПКР [22]. Согласно их выводам, многочисленные исследования, оценивающие СА9 в качестве прогностического маркера для ПКР, имеют противоречивые результаты, но большинство полученных данных позволяют предположить, что низкая экспрессия СА9 ассоциируется с низкой канцерспецифической выживаемостью ($p = 0,006$), плохими общей выживаемостью ($p = 0,002$) и выживаемостью без прогрессирования ($p = 0,02$). Некоторые исследователи не находят прогностического значения экспрессии СА9 [8, 23].

Полученные нами результаты и данные литературы указывают на потенциал СА9 как ценного биологического маркера для прогнозирования течения заболевания у пациентов со светлоклеточным ПКР.

Кроме того, в последнее время СА9 придается большое значение как потенциальному эффективному биологическому маркеру для определения наилучшего курса лечения в отношении конкретных пациентов.

Вывод

Потеря экспрессии СА9 является неблагоприятным фактором прогноза при светлоклеточном ПКР, связана с развитием метастазов и рецидива заболевания, низкой безрецидивной выживаемостью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Ed. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2016. (In Russ.)].
2. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак почки. Русский медицинский журнал 2007;15(14):1094. [Matveev V.B., Volkova M.I. Kidney cancer. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2007;15(14):1094. (In Russ.)].
3. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Нюшко К.М. и др. Определение факторов прогноза эффективности терапии бевацизумабом у больных метастатическим почечно-клеточным раком. Онкоурология 2013;(3):17–23. [Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S., Nyushko K.M. et al. Determination of factors for the forecast of the efficiency of therapy with bevacizumab at patients with metastatic renal cell carcinoma. Onkourologiya = Oncourology 2013;(3):17–23. (In Russ.)].
4. Takacova M., Bartosova M., Skvarkova L. et al. Carbonic anhydrase IX is a clinically significant tissue and serum biomarker associated with renal cell carcinoma. Oncol Lett 2013;5(1):191–7. PMID: 23255918; PMCID: PMC3525455; DOI: 10.3892/ol.2012.1001.
5. Oosterwijk E., Ruiter D.J., Hoedemaeker P.J. Monoclonal antibody G250 recognizes a determinant present in renal-cell carcinoma and absent from normal kidney. Int J Cancer 1986;38(4):489–94. PMID: 2428759.
6. Oosterwijk-Wakka J.C., Boerman O.C., Mulders P.F., Oosterwijk E. Application of Monoclonal Antibody G250 Recognizing Carbonic Anhydrase IX in Renal Cell Carcinoma. Int J Mol Sci 2013;14(6):11402–23. PMID: 23759990; PMCID: PMC3709739; DOI: 10.3390/ijms140611402.
7. Stillebroer A.B., Mulders P.F., Boerman O.C. et al. Carbonic anhydrase IX in renal cell carcinoma: implications for prognosis, diagnosis, and therapy. Eur Urol 2010;58(1):75–83. PMID: 20359812.
8. Leibovich B.C., Sheinin Y., Lohse C.M. et al. Carbonic anhydrase IX is not an independent predictor of outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2007;25(30):4757–64. PMID: 17947723; DOI: 10.1200/JCO.2007.12.1087.
9. Muriel López C., Esteban E., Berros J.P. et al. Prognostic factors in patients with advanced renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2012;10(4):262–70. DOI: 10.1016/j.clgc.2012.06.005.
10. Muriel López C., Esteban E., Astudillo A. et al. Predictive factors for response to treatment in patients with advanced renal cell carcinoma. Invest New Drugs 2012;30(6):2443–9. DOI: 10.1007/s10637-012-9836-4.
11. Zhang B.Y., Thompson R.H., Lohse C.M. et al. Carbonic anhydrase IX (CAIX) is not an independent predictor of outcome in patients with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) after long-term follow-up. BJU Int 2013;111(7):1046–53. DOI: 10.1111/bju.12075.
12. Tostain J., Li G., Gentil-Perret A., Gigante M. Carbonic anhydrase 9 in clear cell renal cell carcinoma: a marker for diagnosis, prognosis and treatment. Eur J Cancer 2010;46(18):3141–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.020.
13. Горбань Н.А., Иванова С.В., Карякин О.Б. и др. Клиническое значение маркеров пролиферации и апоптоза в светлоклеточном варианте почечно-клеточного рака. Онкоурология 2014;(1):30–5. [Gorban' N.A., Ivanova S.V., Karyakin O.B. et al. Clinical value of both proliferation markers and apoptosis in the clear-cell carcinoma. Onkourologiya = Oncourology 2014;(1):30–5. (In Russ.)].
14. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press, 2004.
15. Genege E.M., Ghebremichael M., Najarian R. et al. Carbonic anhydrase IX expression in renal neoplasms: correlation with tumor type and grade. Am J Clin Pathol 2010;134(6):873–9. PMID: 21088149; PMCID: PMC3778911; DOI: 10.1309/AJCP57HNJMSLZ.
16. Mickley A., Kovaleva O., Kzhyshkowska J., Gratchev A. Molecular and immunologic markers of kidney cancer-potential applications in predictive, preventive and personalized medicine. EPMA J 2015;6:20. DOI: 10.1186/s13167-015-0042-2.
17. Uzunlar A.K., Sahin H., Yilmaz F., Ozekinci S. Expression of p53 oncoprotein and bcl-2 in renal cell carcinoma. Saudi Med J 2005;26 (1):37–41. PMID: 15756350.
18. Warburton H.E., Brady M., Vlatković N. et al. p53 regulation and function in renal cell carcinoma. Cancer Res 2005;65(15):6498–503. PMID: 16061625; DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0017.
19. Chamie K., Klöpfer P., Bevan P. et al. Carbonic anhydrase-IX score is a novel biomarker that predicts recurrence and survival for high-risk, nonmetastatic renal cell carcinoma: Data from the phase III ARISER clinical trial. Urol Oncol 2015;33(5):204.e25–33. PMID: 25823535; DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.02.013.
20. Bui M.H., Visapaa H., Seligson D. et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and Ki67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. J Urol 2004;171(6 Pt 1):2461–6. PMID: 15126876.
21. Pan Z., Grizzle W., Hameed O. Significant variation of immunohistochemical marker expression in paired primary and metastatic clear cell renal cell carcinomas. Am J Clin Pathol 2013;140(3):410–8. PMID: 23955461; DOI: 10.1309/AJCP8DMPEIMVH6YP.
22. Zhao Z., Liao G., Li Y. et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX immunohistochemical expression in renal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. PLoS One 2014;9(11):e114096. PMID: 25426861; PMCID: PMC4245260; DOI: 10.1371/journal.pone.0114096.
23. Choueiri T.K., Cheng S., Qu A.Q. et al. Carbonic anhydrase IX as a potential biomarker of efficacy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma patients receiving sorafenib or placebo: analysis from the treatment approaches in renal cancer global evaluation trial (TARGET). Urol Oncol 2013;31(8):1788–93. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.07.004.

Молекулярно-биологические факторы прогнозирования течения почечно-клеточного рака (обзор литературы)

М.И. Коган¹, З.М. Ахохов¹, А.А. Гусев¹, Д.Г. Пасечник²

¹Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии — андрологии ФПК и ППС,

²кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Контакты: Залимхан Муаедович Ахохов dr.ahohov@mail.ru

На основе анализа данных отечественной и зарубежной литературы рассмотрены молекулярные факторы опухолей почки, некоторые из них могут рассматриваться как диагностические и прогностические маркеры течения опухолевого процесса. Представлено наше мнение о возможности использования данных показателей в совокупности с классическими факторами в прогнозе выживаемости и оценке риска метастазирования при раке почки.

Ключевые слова: молекулярно-биологические маркеры, факторы прогноза прогрессии опухоли, выживаемость, почечно-клеточный рак

DOI: 10.17 650/1726-9776-2016-12-3-45-50

Biomolecular prognostic factors in renal cell carcinoma: a literature review

M.I. Kogan¹, Z.M. Akhokhov¹, A.A. Gusev¹, D.G. Pasechnik²

¹Department of urology and reproductive health with the course of pediatric urology — andrology, Rostov State Medical University of the Ministry of Health, Russia,

²Department of Pathological Anatomy, Rostov state medical university of the ministry of health, Russia; 29 Nakhichevanskiy Avenue, Rostov-on-Don, 344022, Russia

While analyzing data from domestic and foreign literature, we looked at various molecular factors of kidney tumors, some of which may be considered as diagnostic and prognostic markers of the clinical course of the cancer process. Here presented also is an assessment of the possible use of these indicators, in conjunction with other classic factors, in the prognosis of survival and the evaluation of the risk of metastasis in renal cancer.

Key words: biomolecular markers, prognostic factors of tumor progression, survival, renal cell carcinoma

В настоящее время почечно-клеточный рак (ПКР) является значимой проблемой урологии. В структуре злокачественных новообразований доля ПКР составляет 2–3 % [1]. Около 46 тыс. новых диагнозов ПКР устанавливается ежегодно в США, при этом 13 тыс. пациентов умирают от данного заболевания [2]. Заболеваемость составляет 12 случаев на 100 тыс. населения в год, соотношение числа мужчин и женщин с ПКР остается неизменным — 3:2 [3]. Показатели заболеваемости на 10–20 % выше у лиц негроидной расы [4]. Заболеваемость ПКР с 1970 г. увеличивается в среднем на 3 % в год для представителей европеоидной расы и на 4 % — для негроидной [4]. Эта тенденция коррелирует с повышением частоты случайно выявленных опухолей и улучшением 5-летней выживаемости у пациентов с локализованным ПКР [5].

По данным Е.М. Аксель, в 2012 г. в России зарегистрированы 19 675 новых больных ПКР. По сравнению с 2007 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 16,1 % у мужчин и 19,0 % у женщин. Среди мужчин возрастной группы 40–54 года заболеваемость достигла 7,2 % (3-е ранговое место), 55–69 лет — 5 %

(6-е ранговое место). Доля ПКР в структуре онкологической заболеваемости мужского населения стран СНГ достигла 2,0–5,8 %, женского — 1,8–3,8 %. Средний возраст заболевших колеблется от 54 до 59 лет в Кыргызстане, Азербайджане и Казахстане, от 61 до 66 лет в России, Беларуси и Армении [6]. По данным О.И. Аполихина и соавт., доля злокачественных новообразований почки в 2012 г. составила 3,7 % всех злокачественных новообразований населения России, занимая 10-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости обоих полов, причем среди мужского населения — 4,5 %, среди женщин — 3,1 %. Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований почки в России в 2012 г. составило 8305 человек, увеличившись по сравнению с 2002 г. на 4,4 %. Динамика данного показателя в течение десятилетия (2002–2012) характеризовалась чередованием периодов подъемов и спадов, в целом имея тенденцию к незначительному росту. Средний возраст умерших от ПКР в России в 2012 г. составил 66,6 года, тогда как в 2002 г. он был равен 64,6 года [7–9].

Курение, ожирение и артериальная гипертензия на сегодняшний день являются основными факторами риска развития ПКР, но точная этиология заболевания до сих пор неизвестна [10]. Небольшой процент ПКР — это результат наследственных генетических аномалий, наиболее распространенным из которых является ген Гиппеля—Линдау (*VHL*) [11]. Детальное исследование метаболических расстройств, лежащих в основе патогенеза ПКР, привело к более глубокому пониманию молекулярных основ этого заболевания и выявлению потенциальных биомаркеров [12].

Несмотря на то что широкое использование методов лучевой визуализации увеличило число случаев выявления ПКР преимущественно локальных бессимптомных (инцидентальных) форм, радикальная нефрэктомия остается основным методом его хирургического лечения [13, 14].

За появлением и развитием эффективной таргетной терапии метастатического ПКР последовали исследования ее эффективности в режиме адъювантной терапии в группе больных ПКР высокого риска прогрессирования. В настоящее время определение таких групп происходит на основе классических, хорошо изученных факторов прогноза. В дальнейшем, вероятно, к ним добавятся молекулярно-биологические маркеры, активно изучаемые в последнее время [15].

Целью работы явился анализ данных литературы о молекулярно-биологических маркерах, оценивающих жизненный прогноз больных ПКР.

Маркеры ПКР делят на несколько групп. Одной из основных групп является группа тканевых биомаркеров. К этой группе относятся ген *VHL*, факторы, индуцируемые гипоксией (HIF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), карбоангидраза 9 (CA9) [16].

Ген *VHL* был впервые описан, выделен и идентифицирован как ген-супрессор опухолевого роста на хромосоме 3p, приводящий к дефицитным белковым изоформам pVHL19 и pVHL30. *VHL* инактивирован практически у всех пациентов с синдромом Гиппеля—Линдау и примерно у 70 % больных со спорадическим светлоклеточным ПКР [17]. Наличие изменений *VHL* (мутаций или гиперметилования) предсказывает лучшую выживаемость без прогрессирования и снижение смертности для светлоклеточного ПКР I и III стадии ($p = 0,024$ и $p = 0,023$ соответственно) [17]. Исследователи предположили, что регулирование ангиогенеза и пролиферации ПКР зависит не напрямую от мутации *VHL*. J. Daghe и соавт. обнаружили, что изменения в гене *VHL* при раке почки были статистически значимо связаны с высоким индексом Фурман, более частыми случаями метастазирования, наличием саркомоподобного компонента в опухоли, а также с более высокой степенью экспрессии VEGF [18].

Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF). HIF- α накапливается либо в гипоксических условиях, либо

при недостатке гена *pVHL*. Повышенная экспрессия HIF- α была зарегистрирована в 75 % (24 из 32) случаев светлоклеточного ПКР и только в 38 % (3 из 8) несветлоклеточного ПКР [19]. Было доказано, что паралоги HIF- α — HIF-1 α и HIF-2 α — оказывают противоположные эффекты на развитие и прогрессию опухоли. HIF-1 α действует как супрессор опухоли, в то время как HIF-2 α имеет онкогенный потенциал [20].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) — это димерный гликопротеин, представитель фактора роста тромбоцитов, который влияет на ангиогенез при нормальных и патологических состояниях. В опухолевой ткани ангиогенез происходит благодаря VEGF. В светлоклеточном ПКР активация мРНК VEGF наблюдается в связи с нарушением регуляции HIF-1 α и является результатом потери белка VHL и гипоксии окружающей среды. Большие опухоли имеют недостаточное кровоснабжение и усугубляют состояние гипоксии, вызывая дополнительную активацию VEGF. Повышенная экспрессия VEGF была зарегистрирована у 29 % пациентов со светлоклеточным типом ПКР и у 67 % пациентов с папиллярным типом ПКР ($p = 0,02$) [21]. При светлоклеточном ПКР экспрессия VEGF коррелирует с размером опухоли ($p = 0,05$) [21], шкалой Фурман ($p = 0,002$), некрозом опухоли ($p = 0,001$), стадией опухоли ($p = 0,006$) [22], инвазией в микрососуды ($p = 0,01$) [60], скоростью прогрессирования заболевания ($p = 0,01$) [22] и канцерспецифической выживаемостью [21–23].

Карбоангидраза 9 (CA9) является HIF-1 α -регулируемым трансмембранным белком, связанным в новообразованиях с агрессивным фенотипом и неблагоприятным прогнозом в большом спектре опухолей человека [24, 25]. Принято считать, что CA9 помогает в регулировании внутриклеточного и внеклеточного уровней pH в ответ на гипоксию опухоли и последующий анаэробный метаболизм. Экспрессия CA9 выражена более чем в 80 % случаев ПКР (в 90 % случаев светлоклеточного ПКР). Отмечено, что высокая экспрессия CA9 связана с благоприятным прогнозом при локализованном и метастатическом ПКР [26, 27]. Было доказано, что уровень окрашивания CA9 обратно пропорционален способности ПКР к метастазированию ($p = 0,036$), а высокая экспрессия CA9 предполагала лучшую выживаемость при многофакторном анализе с учетом таких прогностических факторов, как T-стадия, шкала Фурман и общее состояние ($p \leq 0,005$) [27].

Следующая группа биомаркеров — **mTOR**. В нее входят рибосомный белок S6 (pS6), протеинкиназы B (pAkt), гомолог фосфатазы и тензина (PTEN). Метаболический путь mTOR заключается в регуляции роста клеток. Его позитивная активация в опухолях способствует реализации таких важных клеточных функций, как дегенерация белка и ангиогенез [28]. Прогности-

ческая роль mTOR в качестве биомаркера на сегодняшний день противоречива и мало исследована. Тем не менее ингибиторы mTOR (темсиrolimus [29], эверолимус [30]) являются препаратами выбора для терапии метастатического ПКР.

Рибосомный белок S6 (pS6) сверхэкспрессируется в светлоклеточном ПКР и связан с активацией mTOR на его метаболическом пути [31]. pS6 является предиктором выживаемости как при локализованном (отношение рисков (ОР) 3,14; $p = 0,002$), так и при метастатическом ПКР (ОР 1,55; $p = 0,04$) [31]. Высокая экспрессия киназы S6 ($p = 0,02$) предсказала реакцию на темсиrolimus у 20 из 32 пациентов [32]. Определение уровня экспрессии S6 является полезным в прогнозировании оптимальных биологических доз ингибиторов mTOR в лечении ПКР [33].

Протеинкиназы B (pAkt) регулируют как рост, так и механизмы выживания клеток за счет фосфорилирования широкого спектра субстратов в цитоплазме и ядре [34]. При однофакторном анализе повышенное иммуноокрашивание pAkt было связано с более низкой степенью дифференцировки ($p = 0,04$), более высокой скоростью метастазирования ($p = 0,004$) и снижением канцерспецифической выживаемости ($p = 0,01$) [35]. Другие работы показывают благоприятный прогноз при локализованном ПКР с высокой экспрессией pAkt (ОР 0,66; $p = 0,3$) и, наоборот, неблагоприятный прогноз при высокой цитоплазматической экспрессии pAkt метастатического ПКР (ОР 1,31; $p = 0,2$) [35].

Гомолог фосфатазы и тензина (PTEN) является белком-супрессором опухоли, кодируемым геном опухолевого супрессора PTEN. Фосфатаза PTEN регулирует путь метаболизма mTOR путем ингибирования и фосфорилирования pAkt [36]. Хотя мутации PTEN происходят редко, потеря его во время канцерогенеза связана с неблагоприятным прогнозом при ПКР [36]. Экспрессия PTEN выше в опухолях с начальной Т-стадией несветлоклеточного локализованного ПКР. По данным A.J. Pantuck, экспрессия PTEN улучшает выживаемость при ПКР (ОР 0,74; $p = 0,3$) [31].

Группа альтернативных биомаркеров. Важным представителем этой группы биомаркеров является **сурвивин**. Канцерогенез связан с дерегуляцией апоптоза, способствующей приобретению раковыми клетками вредных характеристик, в том числе потери генов-супрессоров опухолевого роста, ангиогенных изменений и иммортализации [37]. Сурвивин является представителем семейства ингибиторов генов апоптоза, который контролирует прогрессирование митоза и вызывает изменения в экспрессии генов, связанных с инвазивностью опухолевых клеток. Сурвивин сверхэкспрессируется при всех видах рака человека, включая ПКР [38].

К группе альтернативных биомаркеров также относится **белок p53**, который является связывающей молекулой ДНК, участвующей в остановке клеточно-

го цикла [39], и маркером регуляции апоптоза [40, 41]. Избыточная экспрессия p53 при папиллярном, хромофобном и светлоклеточном ПКР была зарегистрирована в 70, 27 и 12 % опухолей соответственно. Избыточная экспрессия p53 является независимым предиктором улучшения безметастатической выживаемости больных с локализованным светлоклеточным ПКР ($p = 0,01$) [42].

В эту же группу входят и **матричные металлопротеиназы (ММР)** – семейство ферментов, состоящих из важных протеаз внеклеточного матричного ремоделирования, активность которых определена в ряде ключевых нормальных и патологических процессов. Последние включают рост опухоли, прогрессирование и метастазирование, а также дизрегуляцию ангиогенеза и процессов, с ним связанных. Некоторые работы доказывают повышенную экспрессию ММР-2 и ММР-9 в 67–76 и 43 % случаев ПКР соответственно. Согласно сообщениям N. Kawata и соавт. избыточная экспрессия ММР-2 и ММР-9 более распространена при светлоклеточном ПКР, также есть взаимосвязь с агрессивным поведением, степенью дифференцировки опухоли и выживаемостью [43, 44].

Еще один представитель группы альтернативных биомаркеров – это **белок, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста II (IMР3)**. IMР3 является онкофетальным РНК-связывающим белком, который регулирует транскрипцию мРНК инсулиноподобного фактора роста II. IMР3 экспрессируется в развивающихся эпителиальных, мышечных и плацентарных клетках на ранних стадиях эмбриогенеза человека и мышей, выражен в низких или неопределимых уровнях у взрослых. Экспрессия IMР3 обусловлена клеточной пролиферацией и инвазией при различных раковых заболеваниях. При ПКР экспрессия IMР3 коррелирует с более высокой стадией, низкой степенью дифференцировки опухоли, саркомоподобной трансформацией и повышенной канцерспецифической смертностью. В исследовании, включавшем 371 пациента с локализованным светлоклеточным, папиллярным, хромофобным и неклассифицированным ПКР, Z. Jiang и соавт. показали, что экспрессия IMР3 в опухолевых клетках в значительной степени связана с прогрессированием заболевания, появлением отдаленных метастазов и повышением летальности при многофакторном анализе, учитывающем возраст пациента, пол, размер опухоли, стадию и степень дифференцировки, гистологический вариант ПКР [45].

Представитель группы альтернативных биомаркеров **Ki-67** является маркером клеточной пролиферации [46]. Экспрессия Ki-67 коррелирует с агрессивным фенотипом при светлоклеточном типе ПКР [47–49]. Высокая экспрессия Ki-67 предсказывает ранние рецидивы (ОР 1,05; $p = 0,02$) [50] и низкую выживаемость (ОР 1,95; $p < 0,001$) [51, 52].

К этой группе также относится **виментин**, являющийся цитоплазматическим промежуточным филаментом, который обычно не экспрессируется в эпителиальных клетках. Экспрессия виментина встречается при светлоклеточном (26–51 %) и папиллярном ПКР (61 %) [53]. Избыточная экспрессия виментина (30–53 %) предсказывает неблагоприятный прогноз ($p < 0,007$), независимый от Т-стадии и степени дифференцировки опухоли [54].

Прогностический потенциал биомаркера крови **тромбоцитоза** был зарегистрирован в нескольких исследованиях. Тромбоцитоз не добавил никакой значимой информации (+0,3 %) к прогностической модели, состоящей из стадии TNM, возраста, размера опухоли, шкалы Фурман, гистологического подтипа и предоперационного гемоглобина ($n = 1828$) [55]. Тем не менее он достиг статуса независимого фактора (ОР 1,49; $p = 0,01$) в прогнозировании общей выживаемости у пациентов с метастатическим ПКР.

С-реактивный белок (СРБ). По данным T.V. Johnson, СРБ является мощным прогностическим фактором метастазирования опухоли ($p < 0,001$) и повышения общей смертности ($p < 0,001$) после нефрэктомии при локализованном ПКР в исследовании 130 пациентов [56]. СРБ увеличил прогностическую точность нескольких установленных клинических и патологических факторов на 3,7 % ($p < 0,001$) [57].

Сывороточный амилоид А (SAA) также относится к группе биомаркеров крови. Человеческий SAA представляет собой липопротеин высокой плотности и играет важную роль в качестве модулятора воспаления, в метаболизме и транспорте холестерина. SAA является потенциально полезным биомаркером для мониторинга пациентов с различными видами злокачественных опухолей. При ПКР концентрации SAA оказываются выше у пациентов с метастазами, в исследовании [58] уровень SAA являлся независимым прогностическим фактором общей выживаемости.

Нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин (NGAL) является белком, который активируется в поврежденных опухолевых клетках. NGAL обладает защитным эффектом против острого ишемического повреждения [59]. Его высокая экспрессия наблюдается при некоторых злокачественных опухолях человека, включая ПКР [60].

Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) — представитель той же группы биомаркеров. Несмотря на многообразие функций IGF-1, есть многочисленные научные доказательства того, что он является важным метаболическим биомаркером. В исследованной группе 256 пациентов с ПКР сывороточные уровни IGF-1 коррелировали с общей выживаемостью после поправки эффекта стадии опухоли [61]. Исследования прогностической роли IGF при ПКР находятся в начальной стадии.

Мочевые маркеры. Мочевой белок ядерного матрикса (NMP-22) является биомаркером, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для скрининга и мониторингирования рака мочевого пузыря [62]. Несколько исследований показали, что уровень NMP-22 был выше у больных ПКР по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,005$) [63].

Заключительная группа биомаркеров — иммунологические маркеры.

Опухолеинфильтрирующие лимфоциты (TILs). ПКР является иммуногенным раком с патологическими образцами, которые несут большое количество TILs [61]. TILs — проявления иммунных реакций хозяина, направленных против рака. Доказано, что увеличение TILs положительно коррелирует с более высокой стадией процесса и степенью дифференцировки опухоли [63]. В другом исследовании пациенты с выраженной экспрессией TILs (CD8+) имели более ранние рецидивы и более высокую смертность по данным моноклаторного анализа [64].

Т-регуляторные клетки (Tregs) также относятся к иммунологическим маркерам. TILs, Tregs, которые поддерживают активацию других Т-клеток, играют основную роль в подавлении иммунного ответа на формирование опухоли и препятствуют развитию эффективного противоопухолевого иммунитета. Повышенное количество Т-регуляторных клеток (> 10 %) в опухолевых очагах ПКР (CD4+, CD25+, Foxp3 —) связано с высокой стадией (TNM IV: 22 % против 11 %; $p = 0,01$), большим размером опухоли (10 см: 36 % против 20 %; $p = 0,02$), а также с наличием коагуляционного некроза опухоли (14 % против 6 %; $p = 0,03$) [65]. Экспрессия Tregs также коррелирует с канцерспецифической смертностью (ОР 1,03; $p = 0,007$) [65].

В7-Н1 — корегулятор молекул Т-клеток, которые являются сильным и независимым фактором прогрессирования ПКР [66]. Экспрессия В7-Н1 ингибирует опухольспецифический Т-клеточный иммунитет через индукцию апоптоза Т-клеток, снижает продукцию цитокинов и цитотоксичность активированных Т-клеток [67]. Высокая экспрессия В7-Н1 коррелирует с более высокой канцерспецифической (ОР 3,92; $p < 0,001$) и общей смертностью (ОР 2,37; $p < 0,001$) в группе из 306 пациентов после нефрэктомии по поводу светлоклеточного ПКР [68].

На сегодняшний день роль молекулярно-биологических маркеров в прогнозировании течения ПКР полностью не определена. По данным ранее проведенных исследований, некоторые маркеры вполне могут встать в один ряд с классическими прогностическими факторами. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на определение прогностической значимости молекулярно-биологических маркеров ПКР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Padrik P. Лечение несветлоклеточного почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли 2011;1(1):40–4. [Padrik P. Treatment of Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Malignant Tumors 2011;1(1):40–4. (In Russ.)].
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics 2012. CA Cancer J Clin 2012;62(1):10–29.
3. Landis S.H., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics: 1999. CA Cancer J Clin 1999;49:8–31.
4. Chow W.H., Devesa S.S., Warren J.L., Fraumeni J.R. Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 1999;281:1628–31.
5. Konnak J.W., Grossman H.B. Renal cell carcinoma as an incidental finding. J Urol 1985;134:1094–6.
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012. М., 2014. С. 48–9. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and in countries of the CIS in 2012. Moscow, 2014. Pp. 48–9. (In Russ.)].
7. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г. и др. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012 гг.) по данным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология 2012;(1):10. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G. et al. Analysis of urological morbidity in the Russian Federation for a period of ten years(2002–2012), according to official statistics. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2012;(1):10. (In Russ.)].
8. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2012(morbidity and mortality). Ed. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2014. 250 p. (In Russ.)].
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. 232 с. [The state of cancer care in Russia in 2012. Ed. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2013. 232 p. (In Russ.)].
10. Decastro G.J., McKiernan J.M. Epidemiology, clinical staging and presentation of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 2008;35:581–92. DOI: 10.1016/j.ucl.2008.07.005.
11. Pavlovich C.P., Schmidt L.S. Searching for the hereditary causes of renal – cell carcinoma. Nature Rev Cancer 2004;4: 381–93.
12. Ngo Tin C., Wood C.G., Karam J.A. Biomarkers of renal cell carcinoma. Urol Oncol 2014;32:243–51. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.07.011.
13. Аль-Шукри С.Х., Рыбакова М.Г., Лукьянов А.Э., Пономарева Ю.А. Роль некоторых клинико-морфологических критериев в прогнозе рака почки. Ученые записки СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова 2005;12(3):34–8. [Al'-Shukri S.H., Rybakova M.G., Lukyanov A.E., Ponomareva Y.A. The role of some clinical and morphological criteria in the prediction of kidney cancer. Uchenye zapiski SPb GMU im. Akad.I. P. Pavlova = Scientific Notes of The Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University 2005;12(3):34–8. (In Russ.)].
14. Дорошенко В.С., Лазарев А.Ф., Варламов С.Ф. и др. Клинико – морфологические и молекулярно-биологические особенности почечно – клеточного рака в прогнозировании результатов хирургического лечения. Проблемы клинической медицины 2008;1(13):39–48. [Doroshenko V.S., Lazarev A.F., Varlamov S.F. et al. Clinico-morphological and biomolecular peculiarities of renal cell carcinoma in predicting the results of surgical treatment. Problemy klinicheskoy meditsiny = Problems of Clinical Medicine 2008;1(13):39–48. (In Russ.)].
15. Маслякова Г.Н., Медведева А.В. Изучение факторов агрессивности для диагностики и прогнозирования течения опухолей почек (анализ литературных данных). Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2013;3(4):845–8. [Maslyakova G.N., Medvedeva A.V. A Study of factors of aggression for the Diagnosis and Prognosis of the course of Renal Tumors(a literature review). Bulletin' meditsinskikh Internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet-Conference 2013;3(4):845–8. (In Russ.)].
16. Sun M., Shariat S.F., Cheng C. et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review Eur Urol 2011;60(4):644–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.041.
17. Yao M., Yoshida M., Kishida T. et al. VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94:1569–75.
18. Dagher J., Kammerer-Jacquet S.-F., Brunot A. et al. Wild-type VHL clear cell renal cell carcinomas are a distinct clinical and histologic entity: a 10-year follow-up. Eur Urol Focus 2016;1:284–90.
19. Wiesener M.S., Münchenhagen P.M., Berger I. et al. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha in clear cell renal carcinomas. Cancer Res 2001;61:5215–22.
20. Schödel J., Gramp S., Maher E.R. et al. Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factors, and renal cancer. Eur Urol 2016;69(4):646–57. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.007.
21. Paradis V., Lagha N.B., Zeimoura L. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. Virchows Arch 2000;436:351–6.
22. Rioux-Leclercq N., Fergelot P., Zerrouki S. et al. Plasma level and tissue expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma: a prospective study of 50 cases. Hum Pathol 2007;38:1489–95.
23. Jacobsen J., Grankvist K., Rasmuson T. et al. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. BJU Int 2004;93:297–302.
24. Dorai T., Sawczuk I.S., Pastorek J. et al. Role of carbonic anhydrases in the progression of renal cell carcinoma subtypes: proposal of a unified hypothesis. Cancer Invest. 2006;24:754–79.
25. Matak D., Szymanski L., Szczylik C. et al. Biology of renal tumour cancer stem cells applied in medicine. Contemp Oncol (Pozn) 2015;19(1A): A44–51. DOI: 10.5114/wo.2014.47128.
26. Atkins M., Regan M., McDermott D. et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. Clin Cancer Res 2005;11:3714–21.
27. Zhang B.Y., Thompson R.H., Lohse C.M. et al. Carbonic anhydrase IX (CAIX) is not an independent predictor of outcome in patients with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) after long-term follow-up. BJU Int 2013;111:1046–53. DOI: 10.1111/bju.12075.
28. Sarbassov D., Ali S., Sabatini D. Growing roles for the mTOR pathway. Curr Opin Cell Biol 2005;17:596–603.
29. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271–81.
30. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9.
31. Pantuck A.J., Seligson D.B., Klatte T. et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. Cancer 2007;109:2257–67.

32. Cho D., Signoretti S., Dabora S. et al. Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;1:85–91.
33. Tanaka C., O'Reilly T., Kovarik J. et al. Identifying optimal biologic doses of everolimus (RAD001) in patients with cancer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *J Clin Oncol* 2008;26:1596. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1127.
34. Toker A., Yoeli-Lerner M. Akt signaling and cancer: surviving but not moving on. *Cancer Res* 2006;66:3963–66.
35. Horiguchi A., Oya M., Uchida A. et al. Elevated Akt activation and its impact on clinicopathological features of renal cell carcinoma. *J Urol* 2003;169:710–3.
36. Brenner W., Färber G., Herget T. et al. Loss of tumor suppressor protein PTEN during renal carcinogenesis. *Int J Cancer* 2002;99:53–7.
37. Altieri D.C. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer. *Oncogene* 2003;22:8581–9.
38. Shariat S.F., Karakiewicz P.I., Godoy G. et al. Survivin as a prognostic marker for urothelial carcinoma of the bladder: a multicenter external validation study. *Clin Cancer Res* 2009;15:7012–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2554.
39. Krabbe L.M., Margulis V., Lotan Y. et al. Prognostic Role of Cell Cycle and Proliferative Markers in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Urol Clin North Am* 2016;43(1):105–18. DOI: 10.1016/j.ucl.2015.08.010.
40. Лоран О.Б., Франк Г.А., Серегин А.В. и др. Факторы апоптоза и пролиферации при раке почки. *Онкоурология* 2008;(2):16–21. [Loran O.B., Frank G.A., Seregin A.V. et al. Factors of apoptosis and proliferation in renal cancer. *Onkourologiya* = *Oncourology* 2008;(2):16–21. (In Russ.)].
41. Шуститский Н.А. Факторы апоптоза и пролиферации в течении рака почки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007, 24 с. [Shustitskiy N.A. Factors of apoptosis and proliferation in renal cancer. *Autoab. thesis ... of candidate of medicine*, 2007. 24 p. (In Russ.)].
42. Zigeuner R., Ratschek M., Rehak P. et al. Value of p53 as a prognostic marker in histologic subtypes of renal cell carcinoma: a systematic analysis of primary and metastatic tumor tissue. *Urology* 2004;63:651–5.
43. Kallakury B., Karikehalli S., Haholu A. et al. Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:3113–9.
44. Kawata N., Nagane Y., Igarashi T. et al. Strong significant correlation between MMP-9 and systemic symptoms in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology* 2006;68:523–7.
45. Jiang Z., Chu P., Woda B. et al. Analysis of RNA-binding protein IMP3 to predict metastasis and prognosis of renal-cell carcinoma: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2006;7:556–64.
46. Margulis V., Lotan Y., Karakiewicz P. et al. Multi-institutional validation of the predictive value of Ki-67 labeling index in patients with urinary bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:114–9. DOI: 10.1093/jnci/djn451.
47. Bui M.H. T., Visapaa H., Seligson D. et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and Ki67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol* 2004;171:2461–6.
48. Dudderidge T.J., Stoeber K., Loddo M. et al. Mcm2, Geminin, and Ki67 define proliferative state and are prognostic markers in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11:2510–7.
49. Lam J.S., Shvarts O., Said J.W. et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;103:2517–25.
50. Klatte T., Seligson D.B., Larochele J. et al. Molecular signatures of localized clear cell renal cell carcinoma to predict disease-free survival after nephrectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:894–900. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0786.
51. Tollefson M.K., Thompson R.H., Sheinin Y. et al. Ki-67 and coagulative tumor necrosis are independent predictors of poor outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma and not surrogates for each other. *Cancer* 2007;110:783–90.
52. Rink M., Chun F.K. H., Robinson B. et al. Tissue-based molecular markers for renal cell carcinoma. *Minerva Urol Nefrol* 2011;63:293–308.
53. Avery A.K., Beckstead J., Renshaw A.A. et al. Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2000;24:203–10.
54. Moch H., Schraml P., Bubendorf L. et al. High-throughput tissue microarray analysis to evaluate genes uncovered by cDNA microarray screening in renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 1999;154:981–6.
55. Karakiewicz P.I., Trinh Q.-D., Lam J.S. et al. Platelet count and preoperative haemoglobin do not significantly increase the performance of established predictors of renal cell carcinoma-specific mortality. *Eur Urol* 2007;52:1428–37.
56. Johnson T.V., Abbasi A., Owen-Smith A. et al. Absolute preoperative C-Reactive protein predicts metastasis and mortality in the first year following potentially curative nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;183:480–5. DOI: 10.1016/j.juro.2010.06.027.
57. Karakiewicz P.I., Hutterer G.C., Trinh Q.-D. et al. C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients. *Cancer* 2007;110:1241–7.
58. Ramankulov J., Lein M., Johannsen M. et al. Serum amyloid A as indicator of distant metastases but not as early tumor marker in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Lett* 2008;269:85–92. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.04.022.
59. Mori K., Thomas Lee H., Rapoport D. et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005;115:610.
60. Tong Z., Wu X., Ovcharenko D. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a survival factor. *Biochem J* 2005;391:441–8.
61. Rasmuson T., Grankvist K., Jacobsen J. et al. Serum insulin-like growth factor-1 is an independent predictor of prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2004;43:744–8.
62. Hutterer G.C., Karakiewicz P.I., Zippe C. et al. Urinary cytology and nuclear matrix protein 22 in the detection of bladder cancer recurrence other than transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2008;101:561–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07352.x.
63. Kolbeck P., Kaveggia F., Johansson S. et al. The relationships among tumor-infiltrating lymphocytes, histopathologic findings, and long-term clinical follow-up in renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 1992;5:420–5.
64. Nakano O., Sato M., Naito Y. et al. Proliferative activity of intratumoral CD8(+) T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: clinicopathologic demonstration of antitumor immunity. *Cancer Res* 2001;61:5132–6.
65. Siddiqui S.A., Frigola X., Bonne-Annee S. et al. Tumor-infiltrating Foxp3-CD4+CD25+ T cells predict poor survival in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:2075–81.
66. Thompson R.H., Kuntz S.M., Leibovich B.C. et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res* 2006;(7):3381–5.
67. Winterle S., Schreiner B., Mitsdoerffer M. et al. Expression of the B7-related molecule B7-H1 by glioma cells: a potential mechanism of immune paralysis. *Cancer Res.* 2003;63:7462–7.
68. Thompson R., Gillett M., Cheville J. et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:17174–9.

Рецензия на статью «Молекулярно-биологические факторы прогнозирования течения почечно-клеточного рака (обзор литературы)» (Н.А. Горбань)

Статья является обзором литературы, посвященной молекулярно-биологическим факторам прогнозирования у больных почечно-клеточным раком (ПКР). В работе рассмотрено большое количество маркеров. Не совсем понятен принцип деления маркеров на группы. К группе тканевых маркеров авторы относят ген *VHL*, факторы, индуцируемые гипоксией (HIF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), карбоангидразу 9 (CA9). Непонятен принцип отнесения *p53*, Ki-67, матричной металлопротеиназы, сурвивина к альтернативным маркерам, которые тоже определяются в ткани.

Остается непонятным, о чем же свидетельствует наличие изменений в гене *VHL*, которые ассоциированы с «лучшей выживаемостью без прогрессирования и снижением смертности для светлоклеточного ПКР» и в то же время «статистически значимо связаны с высоким индексом Фурман, более частыми случаями метастазирования, наличием саркомоподобного компонента в опухоли» (что является признаками неблагоприятного прогноза). Желательно оговориться, что речь идет о спорадическом ПКР, а не ПКР, ассоциированном с синдромом Гиппель—Линдау.

CA9 — маркер, который используют для дифференциальной диагностики вариантов ПКР, а так как он экспрессируется только при светлоклеточном варианте опухоли, уровень его экспрессии может иметь прогностическое значение только для этого варианта ПКР.

О роли сурвивина у больных ПКР в литературе нет сведений вообще.

О значении *p53* ссылка приводится только на 1 статью, причем более чем 10-летней давности. При этом

авторы высказывают полностью противоположное мнение о значении экспрессии *p53*. Во-первых, экспрессия *p53* — редкое явление в ПКР, особенно в хромофобном. Во-вторых, мутация гена *p53* и экспрессия протеина *p53* **всегда (!)** является неблагоприятным прогностическим фактором, в том числе и при ПКР, о чем свидетельствует огромное количество работ.

«Экспрессия Ki-67 коррелирует с агрессивным фенотипом при светлоклеточном типе ПКР [47–49]». Экспрессия Ki-67 выявляется всегда, а прогностическое значение имеет уровень экспрессии, т. е. индекс Ki-67. «Высокая экспрессия Ki-67 предсказывает ранние рецидивы (ОР 1,05; $p = 0,02$) [50] и низкую выживаемость (ОР 1,95; $p < 0,001$) [51, 52]». Хотелось бы в обзоре увидеть какие-нибудь значения уровня экспрессии Ki-67, имеющие прогностическое влияние.

Экспрессия виментина является характерной чертой светлоклеточного варианта ПКР и совершенно не экспрессируется в хромофобном. Для папиллярного рака характерна вариабельная экспрессия. Непонятно, что имеется в виду под «избыточной экспрессией» виментина, которая является «неблагоприятным фактором». Не совсем правильно рассматривать ПКР в общем, не разделяя его на варианты. Для разных вариантов одни и те же маркеры могут иметь разное значение, так, например, появление экспрессии виментина при хромофобном раке свидетельствует о потере дифференцировки и возникновении саркоматоидного компонента, что является плохим фактором прогноза. А при светлоклеточном варианте виментин экспрессируется всегда, независимо от дифференцировки и наличия саркоматоидного компонента.

Применение таргетной терапии и выбор оптимальной последовательности лечения в гетерогенной популяции больных метастатическим раком почки. Результаты ретроспективного исследования

П.С. Борисов¹, М.И. Школьник², Р.В. Орлова³, П.А. Карлов¹

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

Россия, 197022, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5;

²ФБГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России;

Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199043, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7

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

Рак почки — одно из наиболее активно распространяющихся заболеваний в мире. Как известно, еще несколько лет назад показатели общей выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) разочаровывали: медиана общей выживаемости редко превышала 13 мес, а 5-летняя выживаемость составляла не более 5 %. Иммунотерапия препаратами группы интерферон альфа и интерлейкинами демонстрировала невысокую эффективность. Появление таргетных препаратов для лечения мПКР существенно увеличило продолжительность и качество жизни пациентов, получающих лекарственное лечение. На сегодняшний день благодаря данной методике и руководствуясь результатами рандомизированных клинических исследований мы можем выбирать оптимальную последовательность терапии и контролировать течение заболевания в 3 последовательных линиях на протяжении около 30 мес. В настоящей статье мы хотели бы поделиться опытом применения таргетных препаратов в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере у пациентов со светлоклеточным мПКР.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетные препараты, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость

DOI: 10.17 650/1726-9776-2016-12-3-52-57

The use of targeted therapies and selection of the optimal treatment sequence in heterogeneous population of patients with metastatic kidney cancer. Results of retrospective study

P.S. Borisov¹, M.I. Shkol'nik², R.V. Orlova³, P.A. Karlov¹

¹Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Oncological Dispensary"; 3/5 2nd Berezhovaya alleya, Saint Petersburg, 197022, Russia;

²Federal State Budgetary Institution "Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies", Russian Ministry of Health; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy Suttlement, Saint Petersburg, 197758, Russia;

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Saint-Petersburg State University"; 7 Universitetskaya Pr., Saint Petersburg, 199043, Russia

Renal cancer is one of the most rapidly spreading diseases in the world. As you know, a few years ago, overall survival of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) was disappointing: median overall survival rarely exceeded 13 months, while 5-year survival rate was less than 5 %. Immunotherapy with interferon- α and interleukins demonstrated low efficiency. Appearance of targeted therapies for the treatment of mRCC significantly increased the duration and quality of life of patients receiving drug treatment. Nowadays due to this methodology and guided by the results of randomized clinical trials we can choose an optimal sequence of therapy and control the disease in three consecutive lines for about 30 months. In this article we would like to share an experience of the use of targeted therapies in the Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary in patients with clear-cell mRCC.

Key words: metastatic renal cell cancer, targeted medications, progression-free survival, overall survival

Введение

Рак почки представляет собой одно из наиболее активно распространяющихся заболеваний в мире [1].

За последние четверть века уровень заболеваемости увеличился практически в 2 раза для локализованных форм — с 7,6 до 12,2 на 100 тыс. населения, заболева-

емость местно-распространенным и метастатическим раком почки сохраняется примерно на одном уровне: 3 на 100 тыс. населения.

В России в 2012 г. зарегистрировано 8265, а в 2013 г. уже 10 841 случай почечно-клеточного рака (ПКР) [2]. Уровень заболеваемости составляет 12,9 на 100 тыс. населения. Примерно у 25 % пациентов [3] рак почки диагностируется на этапе местно-распространенного или метастатического процесса, также у четверти пациентов наблюдается прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов. Летальность от рака почки составляет 5,2 %. Средний возраст заболевших — 61,6 года. В России отмечается рост заболеваемости при сохранении уровня смертности. В Санкт-Петербурге в 2014 г. зарегистрированы 220 больных метастатическим раком почки (данные МИАЦ).

Как известно, еще несколько лет назад показатели общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим ПКР (мПКР) разочаровывали: медиана ОВ редко превышала 13 мес, а 5-летняя выживаемость составляла не более 5 % [4]. Иммуноterapia (ИМТ) препаратами группы интерферон альфа (ИНФ) и интерлейкинами демонстрировала невысокую эффективность. Некоторые авторы показывают скромное преимущество терапии цитокинами по сравнению с плацебо [5, 6]. У пациентов группы промежуточного прогноза по MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) преимущества в эффективности лечения по сравнению с плацебо получено не было [7]. Появление таргетных препаратов для лечения мПКР существенно увеличило продолжительность и качество жизни пациентов, получающих лекарственное лечение. С появления препарата сорафениб в 2005 г. начался отсчет новой эры в лечении мПКР. На сегодняшний день, благодаря данной методике лечения и руководствуясь результатами рандомизированных клинических исследований, мы можем выбирать оптимальную последовательность терапии и контролировать течение заболевания в 3 последовательных линиях лечения на протяжении около 30 мес. Каждый из препаратов таргетной терапии является оптимальным для больных мПКР с определенными характеристиками с учетом выбора лекарственного средства на предыдущей линии лечения. Выбор оптимальной тактики строится на основании стратификации пациентов по группам прогноза, которые были разработаны еще в эру цитокинов по прогностической модели MSKCC. На основании факторов риска, включенных в данную модель, были выделены 3 группы прогноза: благоприятного, промежуточного и плохого [8]. Возможность выбора препарата для таргетной терапии в зависимости от группы прогноза позволила создать оптимальные когорты пациентов для получения наилучшего ответа на лечение. Конечно, группы пациентов, получавших таргетную терапию

в рамках рандомизированных исследований, существенно отличаются от общего контингента пациентов с мПКР, и практикующих врачей, безусловно, интересует эффективность, переносимость и целесообразность применения этих лекарственных средств у всех больных мПКР [9].

В настоящей статье мы хотели бы поделиться опытом применения таргетных препаратов в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере у пациентов со светлоклеточным мПКР.

Материалы и методы

Проведен анализ данных 147 пациентов, которые получали лечение в связи с мПКР в клиниках СПб ГБУЗ ГКОД и ФГБУ РНЦРХТ с 2008 по 2015 г. Все пациенты получили как минимум 1 линию таргетной терапии в течение не менее 3 мес. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 61,7 (28–82) года. Мужчины заболевали вдвое чаще. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1. У всех пациентов при гистологическом исследовании первичной опухоли был выявлен светлоклеточный ПКР.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов и виды выполненных им хирургических вмешательств

Показатель	Значение	%	p
Возраст (диапазон), лет	61,7 (28–82)		
Мужчины	98	66,7	0,028
Женщины	49	33,3	0,028
Радикальная нефрэктомия	99	67,3	0,78
Циторедуктивная нефрэктомия	48	32,7	0,78
Неполная циторедукция	47	32,0	0,09
Безрецидивный период (диапазон), мес	38,5 (1–187)		

Степень распространенности процесса и локализация метастазов представлены в табл. 2.

Лечение проводили согласно общео онкологическим принципам. Все пациенты при прогрессировании переходили на следующую линию терапии. Так, 1-я линию лечения получили все 147 (100 %) пациентов, 2-ю — 80 (54,4 %), 3-ю — 20 (13,6 %), 4-ю и 5-ю — 4 (2,7 %) и 3 (2,0 %) соответственно (табл. 3).

Первичной контрольной точкой для оценки считали медиану времени до прогрессирования (ВДП). Вторичными контрольными точками стали медиана ОВ в 1, 2 и 3-й линиях лечения и частота общих ответов (ОО + стабилизация) и объективных ответов (ОО = ПО + ЧО).

Таблица 2. Характеристика пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от степени распространенности процесса

Характеристика	Подгруппа	Абс.	%	<i>p</i>
Прогноз по MSKCC	Всего	147	100	0,07
	Благоприятный	30	20,4	
	Промежуточный	85	57,8	
	Плохой	32	21,8	
Соматический статус по шкале ECOG	Всего	147	100	0,48
	0	31	21,1	
	1	86	58,5	
	2	30	20,4	
Число пораженных органов	Всего	147	100	0,098
	1	54	36,7	
	2	44	29,9	
	3	30	20,4	
	4 и более	19	12,9	
Максимальное число метастазов в 1 органе	Всего	147	100	0,42
	1	34	23,1	
	1 < <i>n</i> < 3	37	25,2	
	> 3	76	51,7	
Локализация метастатических очагов перед 1-й линией терапии	Всего	147	100	0,09
	Легкие	103	70,1	
	Регионарные лимфатические узлы	26	17,6	0,92
	Рецидив в ложе Контралатеральная почка	26	17,6	0,17
	Отдаленные лимфатические узлы	33	22,4	0,42
	Печень	20	13,6	0,1
	Надпочечник	21	14,3	0,06
	Кости	41	27,9	0,5
	Головной мозг	7	4,8	—
	Другая локализация (щитовидная железа, яичник, кожа)	19	12,9	0,0007

Для определения и построения графиков выживаемости использовали метод Каплана–Майера, различия в выживаемости сравнивали с помощью *log-rank*-теста. Статистически достоверными считали различия между сравниваемыми величинами при уровне значимости $p < 0,05$. Математическая обработка полученных результатов проведена с использованием программ Statistica и MedCalc 15.6.1.

Результаты

Средняя продолжительность лечения мПКР составила 28,0 (4,0–30,9) мес. Эффективность и частота общих ответов в зависимости от препарата и линии лечения представлены в табл. 4.

Только при применении сунитиниба зафиксирован полный регресс у 2 пациентов. Кроме того, сунитиниб (25,0 %) и бевацизумаб (30,0 %) продемонстрировали наибольшую долю объективных ответов.

Наименьшее количество объективных ответов было получено у больных, получавших ИМТ (9,1 %). У каждого 3-го пациента на фоне проведения ИМТ (29,1 %) максимальным ответом на лечение было прогрессирование, в то время как на других препаратах он не превышал 11,2 %. Тем не менее частота общих ответов, достигнутых на ИМТ, составила 70,9 %. У 8 больных зарегистрирована длительная стабилизация процесса (более 5 лет).

Более половины пациентов (54,5 %), получивших 1-ю линию, после диагностированного прогрессирования стали получать 2-ю линию терапии. Для лечения мПКР применяли следующие препараты: сорафениб ($n = 27$), сунитиниб ($n = 21$), эверолимус ($n = 18$) и акситиниб ($n = 11$). Наибольшее число объективных ответов (ЧОО) выявлено в группах акситиниба и сорафениба: 18,2 и 14,9 % соответственно. ЧОО препарата эверолимус достигло 6,7 %. Сунитиниб объективного ответа на лечение не продемонстрировал. Чаще всего прогрессирование наблюдалось на сунитинибе (28,6 %), в то время как сорафениб и эверолимус не достигли порога 15,0 %, а у акситиниба он отсутствовал (см. табл. 4).

Таблица 3. Общие характеристики видов системного лечения у больных метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от линии терапии

Линия терапии	Подгруппа	Абс.	%	<i>p</i>
1-я	Всего	147	100	0,008
	Интерферон альфа	55	37,4	
	Бевацизумаб + интерферон-альфа	10	6,8	
	Пазопаниб	12	8,2	
	Сорафениб	42	28,6	
	Сунитиниб	28	19,0	
2-я	Всего	80	100	
	Интерферон альфа	1	1,3	
	Бевацизумаб + интерферон альфа	1	1,3	
	Пазопаниб	4	5,0	
	Сорафениб	27	33,8	
	Сунитиниб	21	26,3	
	Акситиниб	11	13,8	
3-я	Всего	20	100	
	Пазопаниб	5	25,0	
	Сорафениб	4	20,0	
	Сунитиниб	4	20,0	
	Эверолимус	7	35,0	
4-я	Всего	4	100	
	Пазопаниб	1	25,0	
	Сорафениб	2	50,0	
	Сунитиниб	1	25,0	
5-я	Всего	3	100	
	Сунитиниб	1	33,3	
	Эверолимус	2	66,7	

Таблица 4. Основные характеристики полученного системного лечения у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

Препарат	Всего, абс. (%)	Полный ответ + частичный ответ, абс. (%)	Стабилизация, абс. (%)	Прогрессирование, абс. (%)
1-я линия, n = 147				
Иммунотерапия	55 (37,4)	5 (9,1)	34 (61,8)	16 (29,1)
Бевацизумаб + интерферон	10 (6,8)	3 (30,0)	7 (70,0)	—
Пазопаниб	12 (8,2)	2 (16,7)	9 (75,0)	1 (8,3)
Сорафениб	42 (28,6)	8 (19,4)	29 (69,0)	5 (11,2)
Сунитиниб	28 (19,0)	7 (2/5) (25,0)	20 (71,4)	1 (3,6)
2-я линия, n = 80				
Иммунотерапия	1 (1,3)	—	1 (100,0)	—
Бевацизумаб + интерферон	1 (1,3)	1 (25,0)	1 (100,0)	—
Пазопаниб	4 (5,0)	4 (14,9)	3 (75,0)	—
Сорафениб	27 (33,8)	—	19 (70,2)	4 (14,9)
Сунитиниб	21 (26,3)	2 (18,2)	15 (71,4)	6 (28,6)
Акситиниб	11 (13,8)	1 (6,7)	9 (81,8)	—
Эверолимус	15 (18,8)	—	12 (80,0)	2 (13,3)
3-я линия, n = 20				
Пазопаниб	5 (25,0)	—	3 (60,0)	2 (40,0)
Сорафениб	4 (20,0)	—	3 (75,0)	1 (25,0)
Сунитиниб	4 (20,0)	—	4 (100,0)	—
Эверолимус	7 (35,0)	—	4 (57,1)	3 (42,9)
4-я линия, n = 4				
Пазопаниб	1 (25,0)	—	1 (100,0)	—
Сорафениб	2 (50,0)	—	1 (50,0)	1 (50,0)
Сунитиниб	1 (25,0)	—	—	1 (50,0)
5-я линия, n = 3				
Сунитиниб	1 (33,4)	—	—	1 (100,0)
Эверолимус	2 (66,7)	—	1 (50,0)	1 (50,0)

Третью линию терапии получили 20 пациентов. Больным назначали эверолимус, пазопаниб, сорафениб и сунитиниб: 7, 5, 4 и 4 соответственно. В 14 (70 %) случаях достигнут эффект стабилизации и в 6 (30 %) отмечено прогрессирование.

Также в табл. 4 представлены сведения о пролеченных 4 больных в 4-й и 3 в 5-й линии терапии.

Для оценки показателей медианы ВДП и медианы ОВ в 1-й линии лечения исследовано 3 препарата, представленных наибольшей выборкой: интерферон 2β ($n = 55$), сорафениб ($n = 42$) и сунитиниб ($n = 28$). Медиана ВДП составила 11 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 8–12). Длительность лечения составила от 1 до 62 мес. Таргетная терапия продемонстрировала достоверно значимое превосходство в ВДП ($p < 0,0001$) над ИМТ: 14 мес (95 % ДИ 10–21) и 12 мес (95 % ДИ 10–16) у сунитиниба и сорафениба соответственно по сравнению с 7 мес (95 % ДИ 5–9) на ИМТ (рис. 1).

Медиана ОВ в группе сунитиниба была выше и составила 37,4 мес (95 % ДИ 28,6–46,2). В группе ИНФ и сорафениба данный показатель соответствовал 37,2 мес (95 % ДИ 31,6–42,7) и 29,0 мес (95 % ДИ 23,3–36,0). Статистическая значимость достигнута не была ($p = 0,43$) (рис. 2).

Оценка медианы ВДП продемонстрировала преимущества препарата акситиниб перед другими исследуемыми лекарственными средствами (рис. 3). Она составила 16 мес (95 % ДИ 6–18). Несколько меньшая

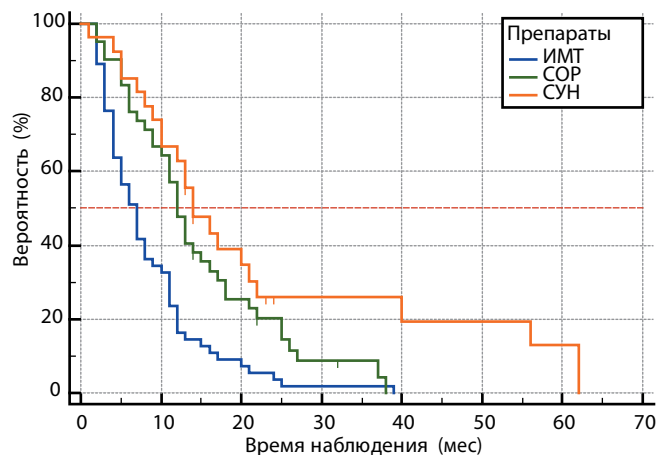


Рис. 1. Показатель медианы выживаемости до прогрессирования при лечении метастатического почечно-клеточного рака в 1-й линии системной терапии. Эффективность применения таргетной терапии в сравнении с иммунотерапией. Здесь и в рис. 2–4: АКСИ — акситиниб, ИМТ — иммунотерапия, СОР — сорафениб, СУН — сунитиниб, ЭВЕ — эверолимус

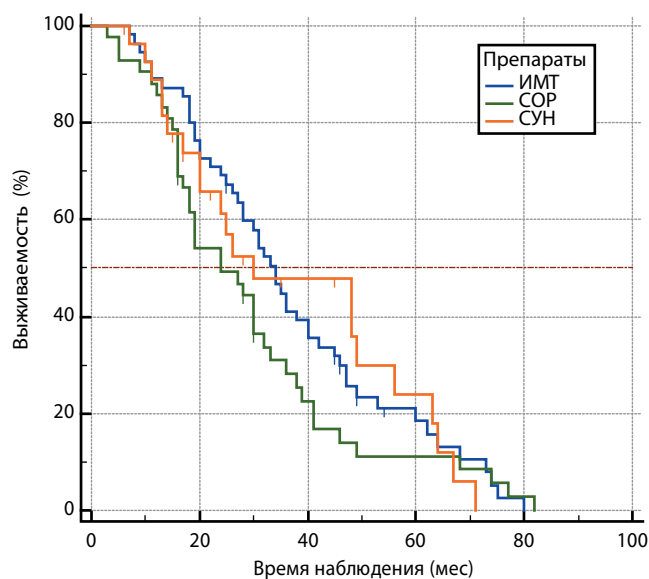


Рис. 2. Показатели общей выживаемости в зависимости от метода выбора лекарственного средства в 1-й линии терапии

продолжительность эффекта лечения была у сорафениба — 12 мес (95 % ДИ 6–20). Сунитиниб и эверолимус значительно уступили по данному показателю: 8 и 6 мес соответственно. Статистическая значимость в показателе ВДП во 2-й линии терапии достигнута не была ($p = 0,14$).

При оценке показателей медианы ОВ во 2-й линии также выявили преимущества акситиниба и сорафениба, которые составили 25,3 мес в обеих группах (95 % ДИ 18,9–31,6 и 14,4–36,2 соответственно). Сунитиниб и эверолимус продемонстрировали результаты 12,4 и 11,9 мес соответственно (95 % ДИ 8,4–16,5 и 8,4–15,4 соответственно). Однако в отличие от медианы ВДП показатель медианы ОВ достиг статистической значимости ($p = 0,008$) (рис. 4).

В 3-ю линию терапии мПКР вошли 20 пациентов: из них 7 (35 %) получили эверолимус, остальным 13 (65 %) проводили терапию препаратами группы ингибиторов тирозинкиназ (пазопаниб, сорафениб, сунитиниб). Медиана ВДП составила 5 мес (95 % ДИ 2–6) (рис. 5а). При исследовании 3-й линии лечения показатель медианы ОВ для всех препаратов таргетной терапии составил 8 мес (95 % ДИ 5–14) (рис. 5б).

Заключение

При анализе результатов исследования мы установили, что показатели эффективности лечения больных, получавших таргетную терапию во всех линиях, существенно не отличались от данных рандомизированных клинических исследований. Таргетная терапия продемонстрировала достоверно значимое превосходство ВДП ($p < 0,0001$) над ИМТ: ВДП у пациентов в группах сунитиниба и сорафениба достигла 14 и 12 мес

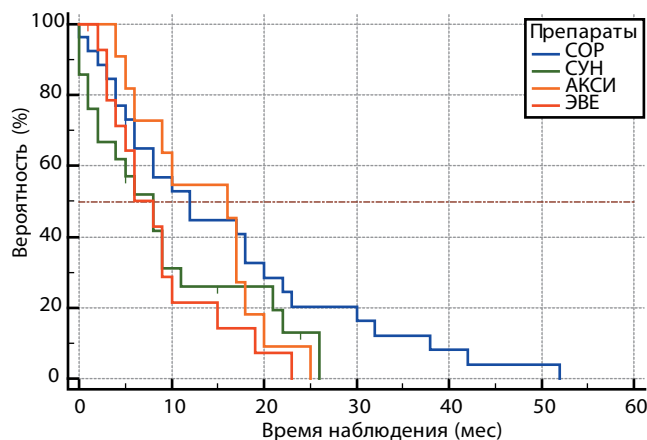


Рис. 3. Время до прогрессирования во 2-й линии системного лечения в зависимости от выбора лекарственного средства в лечении метастатического почечно-клеточного рака

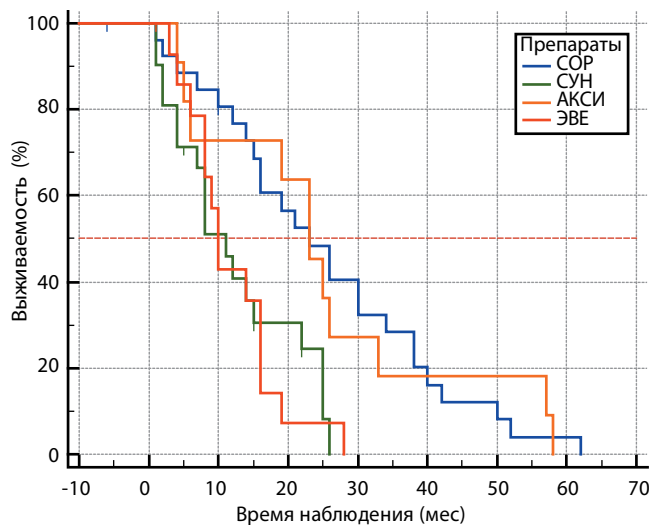


Рис. 4. Общая выживаемость при проведении системного лечения во 2-й линии у больных метастатическим почечно-клеточным раком ($p = 0,008$)

соответственно, тогда как в группе ИМТ — только 7 мес. При этом достоверной разницы в ОВ между препаратами в 1-й линии терапии выявлено не было. ЧОО у пациентов, принимавших сунитиниб, было несколько выше и составило 25 %, при этом в 2 случаях был зарегистрирован полный регресс. Ожидаемым результатом стало 2-кратное превосходство сунитиниба над ИМТ. Тем не менее 3/4 больных, получивших ИМТ, реагировали на лечение, более того, у каждого 10-го зафиксирован частичный регресс.

Выбор эверолимуса как препарата 2-й линии становится сомнительным, что также нашло подтверждение по результатам нашего исследования. Препаратами выбора в данной линии лечения являются сорафениб и акситиниб, продемонстрировавшие высокие показатели медианы как ВДП, так и ОВ; результаты были признаны статистически значимыми.

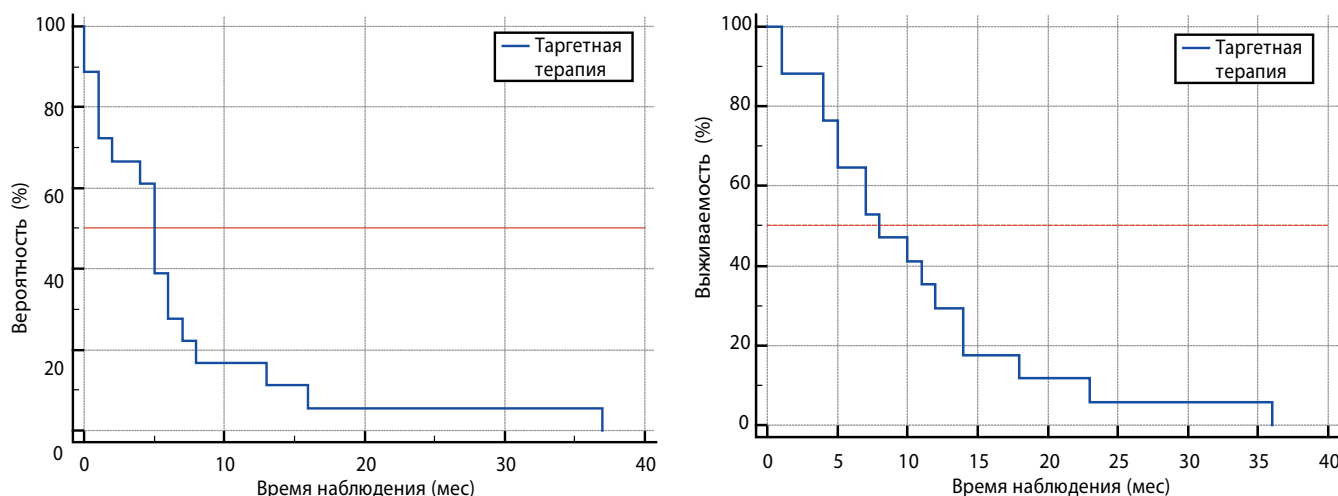


Рис. 5. Показатели выживаемости до прогрессирования (а) и общей выживаемости (б) в 3-й линии системной терапии метастатического почечно-клеточного рака

В 3-й линии лечения ввиду недостаточности выборки не был выявлен оптимальный препарат. Тем не менее был получен ответ на лечение в виде 5 мес медианы ВДП.

Факт применения таргетных препаратов в 4-й и 5-й линиях терапии говорит о наличии огромного нераскрытого потенциала в лечении мПКР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Simard E.P., Ward E.M., Siegel R., Jemal A. Cancers with Increasing Incidence Trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin* 2012;62(2): 118–28. DOI: 10.3322/caac.20141.
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. [Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and fatality). Ed. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. (In Russ.)].
3. Keane T., Gilliat D. Current and future trends in treatment of renal cancer. *Eur Urol* 2007;(Suppl 6):374–84.
4. Cohen H.T., McCovern F.J. Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl J Med* 2005;353(23):2477–90.
5. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289–96.
6. Coppin C., Porzolt F., Awa A. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001425.
7. Negrier S., Perol D., Ravaud A. et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer* 2007;110(11):2468–77.
8. Motzer R.J., Masumdar M., Murphy B.A. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530–40.
9. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Эффективность применения таргетной терапии в гетерогенной популяции больных метастатическим раком почки. *Онкоурология* 2012;8(3): 37–42. [Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Target therapy efficiency in the heterogenous population of patients with metastatic kidney cancer. *Onkourologiya = Oncouriology* 2012;8(3):37–42. (In Russ.)].

Эффективность трансуретральной резекции под контролем фотодинамической диагностики и внутрипузырных инстилляций бациллы Кальметта–Герена при низкодифференцированном раке 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. Низкодифференцированный рак мочевого пузыря без мышечной инвазии (РМПБМИ) характеризуется высокой частотой рецидивирования, прогрессирования и смертности, связанной с данным заболеванием. Начальной тактикой лечения большинства таких пациентов является органосохраняющее лечение посредством трансуретральной резекции (ТУР) и иммунотерапии бациллой Кальметта–Герена (БЦЖ), однако возможности такой терапии ограничены, что обосновывает использование дополнительных методов, например ТУР под контролем фотодинамической диагностики (ФДД). Целью данного исследования стала оценка эффективности лечебных воздействий у пациентов, страдающих низкодифференцированным РМПБМИ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы результаты наблюдения за пациентами с первичным или рецидивным переходо-клеточным низкодифференцированным РМПБМИ, леченным с использованием ТУР в сочетании с БЦЖ или без нее в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2004 по 2013 г. Всего в исследование включены 113 пациентов (27 женщин и 86 мужчин), медиана возраста — 72 года. Рассчитаны 5-летние безрецидивная выживаемость и выживаемость до прогрессирования, проанализировано влияние факторов прогноза и методов лечения на риск рецидива и прогрессирования с использованием модели Кокса и метода Каплана–Мейера.

Результаты. При медиане наблюдения 59 (12–116) мес показатели 5-летней безрецидивной выживаемости и выживаемости до прогрессирования составили 42,5 и 71,6 % соответственно.

В мультивариантном регрессионном анализе Кокса статистически значимая связь с риском рецидива отмечалась для рецидивных опухолей (отношение рисков (ОР) 2,73; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,61–4,62) и проведения иммунотерапии БЦЖ (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,31–0,99). БЦЖ существенно увеличивала безрецидивную выживаемость у пациентов как с первичными опухолями, так и с рецидивными. В отношении риска прогрессирования значимыми факторами в мультивариантном анализе оказались подозрение на мышечно-инвазивную опухоль по данным цистоскопической картины (ОР 3,36; 95 % ДИ 1,09–10,4), измененная свободная от опухоли слизистая оболочка мочевого пузыря, подозрительная на карциному *in situ* (ОР 7,23; 95 % ДИ 2,64–19,8), локализация опухоли в шейке, зоне устьев, простатической уретре (ОР 2,91; 95 % ДИ 1,17–7,25) и ТУР под контролем ФДД (ОР 0,10; 95 % ДИ 0,01–0,78). Проведение ТУР под контролем ФДД статистически значимо повышало выживаемость до прогрессирования вне зависимости от риска прогрессирования, тогда как БЦЖ существенно не влияла на выживаемость до прогрессирования.

Выводы. У пациентов, страдающих низкодифференцированным РМПБМИ, проведение 6-недельного курса БЦЖ существенно снижает риск рецидива и не влияет на риск прогрессирования опухоли. Проведение ТУР под контролем ФДД обеспечивает значимое снижение риска прогрессирования, но не рецидива. Результаты исследования обосновывают включение обоих воздействий в алгоритм органосохраняющего лечения низкодифференцированного РМПБМИ.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря без мышечной инвазии, низкодифференцированный рак, органосохраняющее лечение, бацилла Кальметта–Герена, фотодинамическая диагностика, безрецидивная выживаемость, выживаемость до прогрессирования

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-58-67

Effectiveness of transurethral resection under the control of photodynamic diagnosis and intravesical instillation of bacillus Calmette–Guérin in case of poorly differentiated non-muscle-invasive bladder cancer

A. I. Rolevich

State Institution N.N. Alexandrov National Cancer Centre; Lesnoy Village, Minsk Region, 223040, Republic of Belarus

Background. High-grade non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) is characterized by a high rate of recurrence, progression, and mortality associated with this disease. Organ-preserving treatment by transurethral resection and immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin (BCG) is an initial approach to therapy in these patients. However, the efficacy of such therapy is limited. This justifies the use of other methods of treatment, such as TUR under the control of photodynamic diagnosis (PDD). Aim of this study was to evaluate the effectiveness of therapeutic interventions in patients with high-grade NMIBC.

Materials and methods. We have retrospectively analyzed results of follow-up of patients with primary or recurrent high-grade transitional cell NMIBC, treatment by TUR in conjunction with BCG or without it N.N. Alexandrov National Cancer Centre in the period from 2004 to 2013. In total, the study included 113 patients (27 women and 86 men), in the median age of 72 years. We have evaluated 5-year recurrence- and progression-free survival, analyzed an influence of prognostic factors and methods of treatment on the risk of recurrence and progression with Cox model and Kaplan–Meier method.

Results. With a median of follow up of 59 (12–116) months the rates of 5-year recurrence- and progression-free survival were respectively 42.5 and 71.6 %.

Statistically significant association with the risk of recurrence was observed in multivariate Cox regression analysis for recurrent tumors (hazard ratio (HR) 2.73; 95 % confidence interval (CI) 1.61–4.62) and immunotherapy with BCG (HR 0.56; 95 % CI 0.31–0.99). BCG significantly increased recurrence-free survival in patients with both primary tumors, and with recurrent ones. Significant factors in the multivariate analysis with regard to the risk of progression were suspicion for muscle-invasive tumors according to the cystoscopic picture (HR 3.36; 95 % CI 1.09–10.4), abnormal tumor-free bladder mucosa, suspicious for carcinoma in situ (HR 7.23; 95 % CI 2.64–19.8), localization of tumor in the bladder neck, orifice zone, prostatic urethra (HR 2.91; 95 % CI 1.17–7.25) and PDD-assisted TUR (HR 0.10; 95 % CI 0.01–0.78). TUR under the control of photodynamic diagnosis significantly increased the survival to progression, regardless of the risk of progression, while BCG did not significantly affect the progression-free survival.

Conclusions. 6-week course of BCG therapy in patients with high-grade NMIBC significantly reduces the risk of recurrence and has no effect on the risk of tumor progression. PDD-assisted TUR provides a significant reduction in the risk of progression, but not recurrence. The findings justify the inclusion of both modalities in the treatment of high-grade NMIBC.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer, poorly differentiated, bladder-sparing therapy, bacillus Calmette-Guerin, photodynamic diagnostics, recurrence-free survival, progression-free survival

Введение

Низкодифференцированный рак мочевого пузыря (РМП) составляет небольшую, но важную группу среди всех РМП без мышечной инвазии (РМПБМИ). Так, если при большинстве высокодифференцированных опухолей вероятность прогрессирования опухоли в мышечно-инвазивный рак, развития метастазов или смертности от РМП крайне мала, и основной проблемой в этих случаях является профилактика местного рецидивирования [1], то при низкодифференцированных опухолях частота прогрессирования весьма существенна и колеблется от 20 до 40 % [2]; прогрессия опухоли связана с высокой смертностью от РМП, которая достигает 10–15 % [3].

Лечение данной категории РМПБМИ является предметом дискуссий и включает трансуретральную резекцию (ТУР) с последующей иммунотерапией бациллой Кальметта–Герена (БЦЖ) либо выполнение ранней радикальной цистэктомии [4]. С учетом относительно редкой встречаемости низкодифференцированного РМПБМИ рекомендации по лечению этой патологии основаны на нерандомизированных ретроспективных исследованиях [5] или крупных протоколах, включавших смешанную группу пациентов с РМПБМИ с неблагоприятным и промежуточным прогнозом [6, 7]. В этих условиях даже ретроспективные работы, оценивающие эффективность различных методов терапии, достаточно актуальны. Кроме того, роль ряда относительно новых лечебных и диагности-

ческих воздействий, например ТУР под контролем фотодинамической диагностики (ФДД), недостаточно определена при данной патологии.

Целью нашего исследования стала оценка эффективности лечебных воздействий у пациентов, страдающих низкодифференцированным РМПБМИ.

Материалы и методы

Из базы данных РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова были отобраны все случаи, удовлетворяющие следующим критериям: визуально радикальная ТУР мочевого пузыря, выполненная с 2004 по 2013 г. включительно; верификация переходно-клеточного РМП либо его вариантов и отсутствие инвазии в мышечный слой мочевого пузыря по данным послеоперационного гистологического исследования удаленного материала, низкая степень дифференцировки опухоли по классификациям ВОЗ 1973 г. (grade 3) и/или ВОЗ 2004 г. (high grade), проведение органосохраняющего лечения с или без использования рестадирующей ТУР (реТУР) и различных видов внутривезикулярной терапии. Критериями исключения из исследования были отсутствие данных о последующем наблюдении, повышение стадии до T2 и выше при реТУР, проведение экспериментальной терапии (фотодинамическая терапия), отсутствие данных наблюдения и повторные случаи лечения одного и того же пациента. Всего в исследование включены 113 пациентов – 27 женщин и 86 мужчин – в возрасте от 39 до 93 лет (медиана – 72 года).

Из медицинской документации были отобраны факторы, характеризующие демографические показатели пациента (пол, возраст, место жительства), стандартные факторы прогноза РМПБМИ (частота рецидивирования, мультифокальность, размер опухоли, категория Т, наличие сопутствующей карциномы *in situ* (CIS)), дополнительные показатели (подробная цистоскопическая характеристика опухоли и слизистой оболочки мочевого пузыря вне опухоли, локализация опухоли) и факторы, характеризующие лечение (опыт хирурга, проведение ФДД во время ТУР, реТУР, внутрипузырная терапия).

Хирургическое лечение под контролем ФДД проводили с использованием 5-альфа-левулиновой кислоты (5-АЛК) в качестве фотосенсибилизатора (аламин, НПЦ «ХимФармСинтез» Института биоорганической химии НАН Беларуси) и коммерчески доступного эндоскопического оборудования (Richard Wolf GmbH) по стандартной методике, описанной ранее [8]. За 90–120 мин до начала ТУР в асептических условиях пациентам внутрипузырно вводили свежеприготовленный раствор 5-АЛК 1,5 г, разведенной в 3 % гидрокарбонате натрия, и рекомендовали удерживать раствор в течение 2 ч. Затем пациента доставляли в операционную и проводили цистоскопию в белом и синем свете и стандартную ТУР/электрокоагуляцию всех видимых в белом и синем свете опухолей.

В качестве адъювантной внутрипузырной терапии 41 (36,3 %) пациенту использовали индукционный 6-недельный курс БЦЖ (имурон, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи) без поддерживающей терапии. Остальным пациентам адъювантную внутрипузырную терапию не проводили.

Проанализирована связь проведения иммунотерапии БЦЖ и ФДД с различными характеристиками пациентов и опухолей, статистическую значимость различий оценивали с помощью χ^2 -теста или точного критерия Фишера. По методу Каплана–Майера оценивали 5-летние показатели безрецидивной выживаемости и выживаемости до прогрессирования и их 95 % доверительные интервалы (ДИ).

Проведен моновариантный регрессионный анализ факторов прогноза в отношении безрецидивной выживаемости и выживаемости до прогрессирования с использованием модели Кокса. С показателями, продемонстрировавшими высокий уровень статистической значимости ($p < 0,1$) отношения рисков (ОР), проведен мультивариантный регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных. Оценена эффективность лечебных воздействий в различных прогностических стратах с использованием метода Каплана–Майера, статистическая значимость различий оценена с помощью *log-rank*-теста; все значения p были двусторонними.

Результаты

В исследуемой когорте пациентов иммунотерапию БЦЖ значительно чаще выполняли женщинам. Проведение ФДД статистически значимо было связано с повышенной частотой выявления CIS (табл. 1).

Медиана наблюдения для всех 113 пациентов составила 59 мес (разброс значений от 12 до 116 мес). В течение этого времени выявлено 59 (52,2 %) рецидивов и 27 (23,9 %) случаев прогрессирования. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 42,5 % (95 % ДИ 32,1–52,9), 5-летней выживаемости до прогрессирования – 71,6 % (95 % ДИ 62,2–81,0).

В моновариантном регрессионном анализе Кокса статистически значимая связь с риском рецидива отмечалась для следующих факторов: рецидивная опухоль по сравнению с первичной, отсутствие внутрипузырной иммунотерапии БЦЖ, локализация опухоли в простатической уретре, зоне устьев и шейке мочевого пузыря (тренд к статистической значимости) (табл. 2). В мультивариантном анализе статистически значимыми оказались только наличие рецидивной опухоли и иммунотерапия БЦЖ (табл. 3). Проведение БЦЖ существенно повышало безрецидивную выживаемость пациентов как с первичными опухолями, так и с рецидивными (рис. 1). В то же время выполнение ТУР под контролем ФДД значимо не влияло на безрецидивную выживаемость ни в одной прогностической группе пациентов с низкодифференцированным РМПБМИ (рис. 2).

Статистически значимая связь с риском прогрессирования в моновариантном анализе отмечалась для следующих факторов: подозрение на мышечно-инвазивную опухоль по данным цистоскопической картины, измененная свободная от опухоли слизистая оболочка мочевого пузыря, подозрительная на CIS, локализация опухоли в шейке, зоне устьев, простатической уретре, проведение ТУР под контролем ФДД, рецидивный характер опухоли и категория grade 3 по сравнению с категорией high grade (см. табл. 2). Примечательно отсутствие статистически значимого снижения риска прогрессирования при определяемом мышечном слое в препарате по сравнению с его отсутствием (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,21–1,87), однако это может быть обусловлено невысокой статистической мощностью, связанной с отсутствием патоморфологической информации об определении данного параметра у 34 (30,1 %) пациентов. Тем не менее среди 79 больных с патоморфологической оценкой наличия мышечного слоя в препарате прогрессирование наблюдали у 5 из 18 (27,8 %) без мышечного слоя в препарате по сравнению с 9 из 61 (14,8 %) с определяемым мышечным слоем.

В мультивариантном анализе статистически значимыми оказались только первые 4 фактора (табл. 4). Проведение ТУР под контролем ФДД значимо повышало выживаемость до прогрессирования как в груп-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование, и сравнение их распределения в зависимости от проведения терапии бациллой Кальметта–Герена и фотодинамической диагностики, n (%)

Показатель	Всего	БЦЖ/без БЦЖ	ФДД/без ФДД
Пол:			
женский	27 (23,9)	16/11 (39,0/15,3) ***	6/21 (26,1/23,3)
мужской	86 (76,1)	25/61 (61,0/84,7) ***	17/69 (73,9/76,7)
Возраст:			
< 65	35 (31,0)	16/19 (39,0/26,4)	8/27 (34,8/30,0)
65–74	38 (33,6)	16/22 (39,0/30,6)	5/33 (21,7/36,7)
≥ 75	40 (35,4)	9/31 (22,0/43,1)	10/30 (43,5/33,3)
Частота рецидивирования:			
первичная опухоль	81 (71,7)	29/52 (70,7/72,2)	17/64 (73,9/71,1)
> 1 рецидива в год	18 (15,9)	8/10 (19,5/13,9)	3/15 (13,0/16,7)
< 1 рецидива в год	14 (12,4)	4/10 (9,8/13,9)	3/11 (13,0/12,2)
Клиническая (цистоскопическая) стадия:			
cT1	90 (79,6)	32/58 (78,0/80,6)	20/70 (87,0/77,8)
cT2	8 (7,1)	4/4 (9,8/5,6)	1/7 (4,3/7,8)
н/д	15 (13,3)	5/10 (12,2/13,9)	2/13 (8,7/14,4)
Мультифокальность:			
одиночная	38 (33,6)	11/27 (26,8/37,5)	6/32 (26,1/35,6)
2–7	58 (51,3)	21/37 (51,2/51,4)	13/45 (56,5/50,0)
8 и более	17 (15,0)	9/8 (22,0/11,1)	4/13 (17,4/14,4)
Макроскопический вид опухоли:			
папиллярная	91 (80,5)	32/59 (78,0/81,9)	20/71 (87,0/78,9)
солидная	21 (18,6)	9/12 (22,0/16,7)	3/18 (13,0/20,0)
н/д	1 (0,9)	0/1 (0/1,4)	0/1 (0/1,1)
Размер в наибольшем измерении:			
< 3 см	62 (54,9)	21/41 (51,2/56,9)	16/46 (69,6/51,1)
≥ 3 см	50 (44,2)	20/30 (48,8/41,7)	6/44 (26,1/48,9)
н/д	1 (0,9)	0/1 (0/1,4)	1/0 (4,3/0)
Патология слизистой оболочки мочевого пузыря:			
гиперемия	18 (15,9)	8/10 (19,5/13,9)	7/11 (30,4/12,2)
подозрение на карциному <i>in situ</i>	10 (8,8)	6/4 (14,6/5,6)	3/7 (13,0/7,8)
буллез	4 (3,5)	1/3 (2,4/4,2)	9/4 (39,1/4,4)
всего с патологией слизистой оболочки	24 (21,2)	10/14 (24,4/19,4)	7/17 (30,4/18,9)
Категория pT:			
Ta	7 (6,2)	1/6 (2,4/8,3)	1/6 (4,3/6,7)
T1	106 (93,8)	40/66 (97,6/91,7)	22/84 (95,7/93,3)
Наличие мышечного слоя в препарате:			
нет	18 (15,9)	7/11 (17,1/15,3)	1/17 (4,3/18,9)
да	61 (54,0)	23/38 (56,1/52,8)	18/43 (78,3/47,8)
н/д	34 (30,1)	11/23 (26,8/31,9)	4/30 (17,4/33,3)
Наличие сопутствующей карциномы <i>in situ</i>	8 (7,1)	5/3 (12,2/4,2)	6/2 (26,1/2,2) *
Степень злокачественности:			
high grade	65 (57,5)	21/44 (51,2/61,1)	16/49 (69,6/54,4)
grade 3	48 (42,5)	20/28 (48,8/38,9)	7/41 (30,4/45,6)
Локализация опухоли:			
шейка	28 (24,8)	11/17 (26,8/23,6)	5/23 (21,7/25,6)
правое устье	6 (5,3)	3/3 (7,3/4,2)	1/5 (4,3/5,6)
левое устье	6 (5,3)	2/4 (4,9/5,6)	1/5 (4,3/5,6)
треугольник	28 (24,8)	12/16 (29,3/22,2)	7/21 (30,4/23,3)
правая стенка	56 (49,6)	20/36 (48,8/50,0)	12/44 (52,2/48,9)
левая стенка	46 (40,7)	16/30 (39,0/41,7)	11/35 (47,8/38,9)
задняя стенка	67 (59,3)	30/37 (73,2/51,4) ****	16/51 (69,6/56,7)
простатическая уретра	8 (7,1)	3/5 (7,3/6,9)	0/8 (0/8,9)
дно	32 (28,3)	12/20 (29,3/27,8)	3/29 (13,0/32,2)
передняя стенка	21 (18,6)	6/15 (14,6/20,8)	2/19 (8,7/21,1)
Терапия:			
ФДД	23 (20,4)	9/14 (22,0/19,4)	23/0 (100/0)
ранняя однократная инстилляция	16 (14,2)	6/10 (14,6/13,9)	8/8 (34,8/8,9) **
БЦЖ	41 (36,3)	41/0 (100/0)	9/32 (39,1/35,6)
повторная трансуретральная резекция	21 (18,6)	11/10 (26,8/13,9)	4/17 (17,4/18,9)

Примечание. БЦЖ – бацилла Кальметта – Герена; ФДД – фотодинамическая диагностика; н/д – нет данных.

* $p = 0,001$; ** $p = 0,004$; *** $p = 0,009$; **** $p = 0,047$; во всех остальных случаях $p > 0,05$.

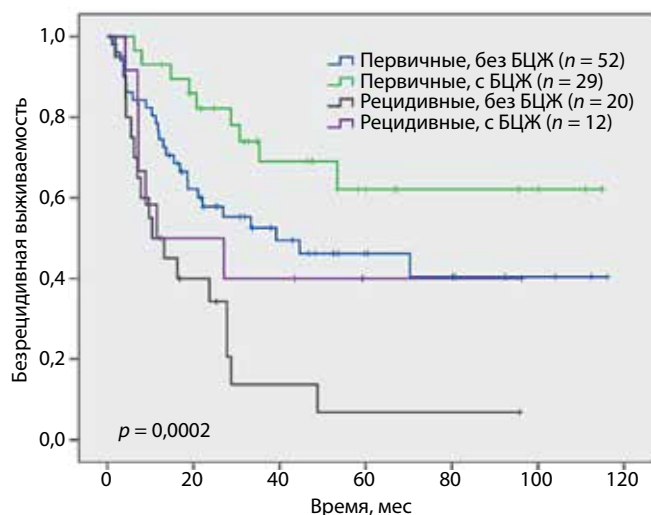


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от проведения иммунотерапии бациллой Кальметта—Герена и статуса рецидивирования

пе с низким риском прогрессирования (без немодифицируемых факторов риска прогрессирования), так и с высоким (наличие цистоскопического подозрения на CIS, и/или локализация опухоли в шейке, зоне устьев, простатической уретре, и/или цистоскопическая стадия T2) (рис. 3). Напротив, проведение иммунотерапии БЦЖ существенно не влияло на выживаемость до прогрессирования в 3 группах риска этого события (рис. 4).

Обсуждение

Несмотря на очевидные успехи, связанные с улучшением эндоскопической эрадикации опухоли, более

точной оценкой прогноза, повышением эффективности внутрипузырной терапии и улучшением технологий наблюдения за пациентами, результаты лечения пациентов с низкодифференцированным РМПБМИ остаются все еще неудовлетворительными. Это обусловлено агрессивным течением заболевания и высокой частотой прогрессирования в мышечно-инвазивные опухоли, достигающей 20–40 %, несмотря на использование длительных курсов иммунотерапии БЦЖ, считающихся наиболее эффективным лечением [9]. Хотя в большинстве работ среди низкодифференцированного РМПБМИ выделяют опухоли T1G₃, мы не разделяли опухоли в зависимости от стадии, поскольку прогноз в изучаемой когорте пациентов был приблизительно одинаковым вне зависимости от категории Т.

Европейская ассоциация урологов выделяет случаи низкодифференцированного РМПБМИ в подгруппу с высоким или наивысшим риском и рекомендует проводить внутрипузырную иммунотерапию БЦЖ в полной дозе с поддерживающей терапией в течение 1–3 лет или радикальную цистэктомию при наличии таких дополнительных неблагоприятных факторов прогноза, как сопутствующая CIS, множественные, большие или рецидивные опухоли T1G₃, нетипичные гистологические формы опухоли [4]. Однако в отношении низкодифференцированных опухолей эти рекомендации основаны на непрямых данных и в основном перенесены с гетерогенной группы опухолей с высоким и промежуточным риском.

Критически оценивая доказательства эффективности иммунотерапии БЦЖ при опухолях T1G₃, необходимо разделить исследования, сравнивающие

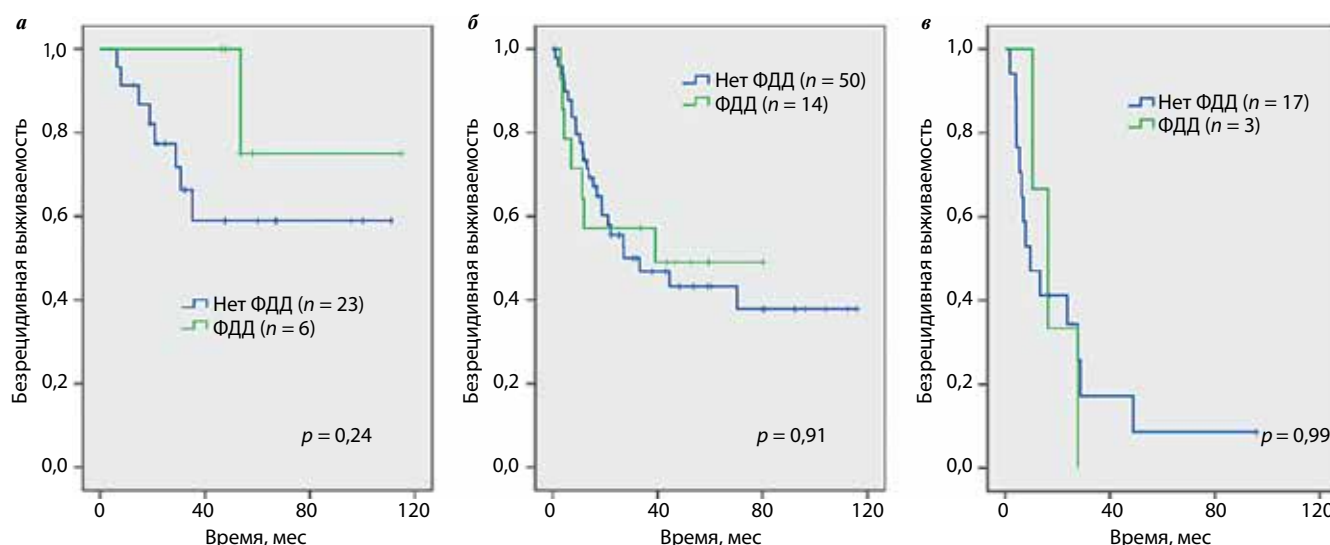


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от выполнения фотодинамической диагностики при трансуретральной резекции в подгруппах пациентов с первичными опухолями и внутрипузырной терапией бациллой Кальметта—Герена (а), с рецидивными опухолями с бациллой Кальметта—Герена или первичными без иммунотерапии (б) и с рецидивными опухолями без внутрипузырной иммунотерапии бациллой Кальметта—Герена (в)

Таблица 2. Результаты мультивариантного анализа

Фактор прогноза	Риск рецидива		Риск прогрессирования	
	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)	<i>p</i>	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)	<i>p</i>
Пол: мужской/женский	1,49 (0,80–2,76)	0,21	0,70 (0,32–1,57)	0,39
Возраст, 1 год	1,01 (0,99–1,04)	0,26	1,03 (0,99–1,07)	0,15
Опухоль: рецидивная/первичная	2,56 (1,51–4,32)	< 0,001	2,31 (1,08–4,93)	0,031
Мультифокальность: 1/2–7/≥ 8	1,00/1,00 (0,57–1,76)/1,00 (0,46–2,20)	1,00	1,0/1,20 (0,50–2,87)/1,62 (0,53–4,96)	0,70
Размер: ≥ 3 см/< 3 см	0,74 (0,44–1,24)	0,25	0,86 (0,40–1,86)	0,70
Макроскопический тип опухоли: солидная/папиллярная	0,77 (0,39–1,52)	0,44	1,88 (0,82–4,30)	0,14
Цистоскопическая стадия: cT2/cT1	1,65 (0,70–3,89)	0,25	4,13 (1,52–11,21)	0,005
Цистоскопическое подозрение на карциному <i>in situ</i> : да/нет	1,29 (0,55–3,00)	0,56	3,39 (1,36–8,41)	0,009
Локализация опухоли:				
шейка/нет	1,71 (1,00–2,95)	0,052	2,44 (1,12–5,31)	0,025
устье правого мочеточника/нет	2,73 (1,17–6,37)	0,020	4,10 (1,41–11,91)	0,01
устье левого мочеточника/нет	0,63 (0,15–2,56)	0,51	1,87 (0,44–7,90)	0,40
треугольник/нет	1,07 (0,6–1,9)	0,83	1,92 (0,87–4,24)	0,11
правая боковая стенка/нет	1,03 (0,61–1,72)	0,92	0,97 (0,45–2,10)	0,94
левая боковая стенка/нет	1,07 (0,64–1,8)	0,80	1,06 (0,49–2,31)	0,88
задняя стенка/нет	0,96 (0,56–1,62)	0,86	1,08 (0,49–2,37)	0,86
простатический отдел уретры/нет	2,84 (1,27–6,35)	0,011	4,48 (1,67–12,07)	0,003
дно/нет	1,19 (0,68–2,07)	0,55	1,16 (0,50–2,67)	0,73
передняя стенка/нет	1,12 (0,59–2,11)	0,73	1,01 (0,38–2,69)	0,98
Локализация опухоли в шейке, зоне устьев, простатической уретре: да/нет	1,73 (1,03–2,91)	0,038	2,94 (1,38–6,30)	0,005
Категория Т: T1/Ta	1,09 (0,40–3,02)	0,86	0,92 (0,22–3,91)	0,92
Мышечный слой в препарате: есть/нет	1,11 (0,53–2,37)	0,78	0,62 (0,21–1,87)	0,40
Категория G: grade 3/high grade	1,16 (0,70–1,94)	0,57	2,35 (1,07–5,13)	0,032
Карцинома <i>in situ</i> : есть/нет	0,29 (0,07–1,18)	0,084	0,77 (0,18–3,25)	0,72
Хирург: менее опытный/более опытный	1,5 (0,86–2,64)	0,16	1,40 (0,62–3,14)	0,42
Фотодинамическая диагностика: да/нет	0,76 (0,39–1,47)	0,42	0,11 (0,02–0,80)	0,029
Однократная ранняя инстилляция доксорубина: да/нет	0,63 (0,29–1,40)	0,26	0,35 (0,08–1,50)	0,16
Рестадрирующая трансуретральная резекция: да/нет	0,68 (0,34–1,39)	0,29	0,70 (0,24–2,03)	0,51
Внутрипузырная терапия бациллой Кальметта–Герена: да/нет	0,51 (0,29–0,91)	0,023	0,99 (0,45–2,16)	0,98

эффективность БЦЖ (обычно индукционного 6-недельного курса) и наблюдения [10–13], работы по сравнению БЦЖ и внутрипузырной химиотерапии [14–18] и исследования, оценивающие эффективность поддерживающей терапии [6, 7, 19] (табл. 5). Работы, включавшие только опухоли T1G₃, являются, как правило, ретроспективными [12, 13], тогда как в проспективных рандомизированных исследованиях доля низкодифференцированных опухолей колебалась от 12,5 [18] до 65,0 % [19], что делает их результаты не вполне применимыми к данной категории РМПБМИ.

Необходимо отметить, что результаты исследований по всем вышеуказанным разделам достаточно противоречивы. Так, если в раннем проспективном рандомизированном исследовании, включавшем значительную долю опухолей T1G₃ [10], а также в его субанализе, включавшем только эти опухоли [11], показано существенное превосходство терапии БЦЖ в отношении профилактики прогрессирования, общей и раковоспецифической смертности [12], в другой крупной ретроспективной работе иммунотерапия БЦЖ несколько задерживала развитие

Таблица 3. Результаты мультивариантного анализа в отношении риска рецидива

Фактор прогноза	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)	<i>p</i>
Рецидивная опухоль/первичная опухоль	2,73 (1,61–4,62)	< 0,001
Иммунотерапия бациллой Кальметта–Герена: да/нет	0,56 (0,31–0,99)	0,048
Наличие карциномы <i>in situ</i> / отсутствие карциномы <i>in situ</i>	0,29 (0,07–1,18)	0,084

Таблица 4. Результаты мультивариантного анализа в отношении риска прогрессирования

Фактор прогноза	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)	<i>p</i>
Цистоскопическое подозрение на карциному <i>in situ</i> : да/нет	7,23 (2,64–19,80)	< 0,001
Локализация опухоли в шейке, зоне устьев, простатической уретре: да/нет	2,91 (1,17–7,25)	0,022
Фотодинамическая диагностика: да/нет	0,10 (0,01–0,78)	0,028
Цистоскопическая стадия: cT2/cT1	3,36 (1,09–10,40)	0,035

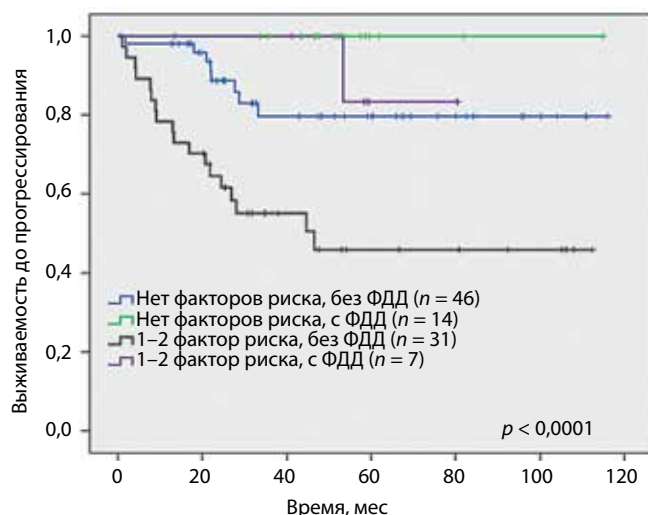


Рис. 3. Выживаемость до прогрессирования в зависимости от выполнения фотодинамической диагностики и количества факторов риска прогрессирования

рецидива, но не влияла на прогрессирование и смертность [13].

В большинстве проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих по эффективности адъювантную иммунотерапию БЦЖ с поддерживающей терапией и внутрипузырную химиотерапию, было показано преимущество первой в отношении безрецидивной выживаемости, но не выживаемости до прогрессирования и смертности [14–17]. Только в крупном протоколе EORTC было выявлено превосходство длительного курса БЦЖ в выживаемости до метастазирования, общей и раковоспецифической, что, однако, было наиболее выражено у пациентов с промежуточным риском, куда не входили низкодифференцированные опухоли [18]. В метаанализах, включавших больных с высоким риском прогрессирования [16], или на основе индивидуальных данных

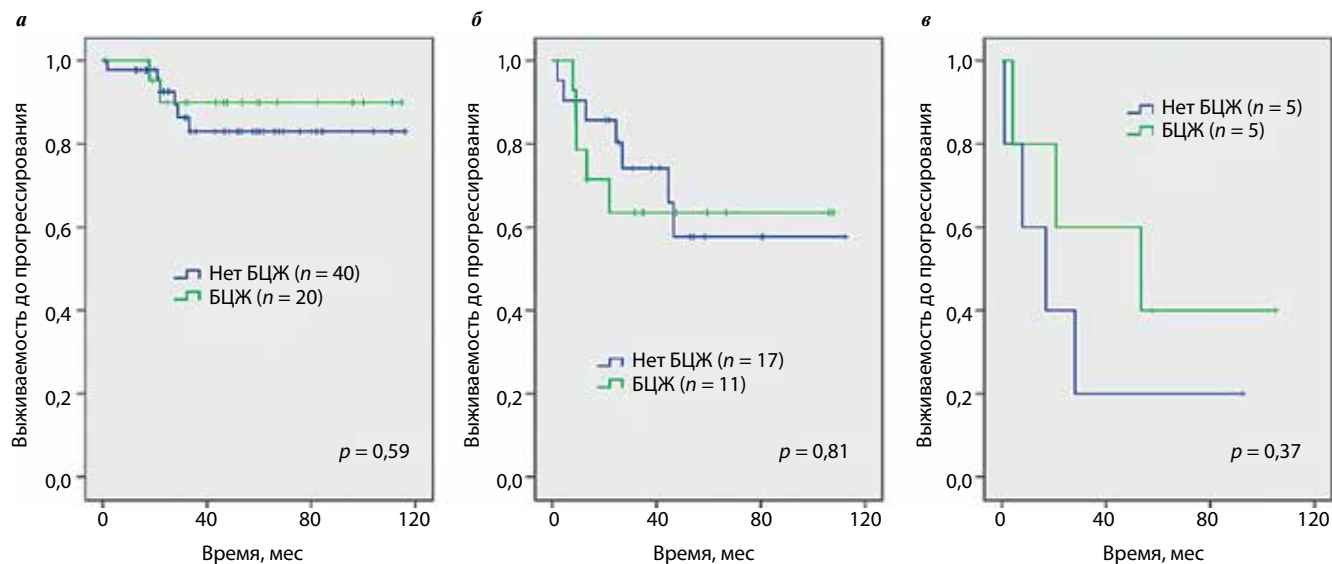


Рис. 4. Выживаемость до прогрессирования пациентов в зависимости от проведения адъювантной иммунотерапии бациллой Кальметта–Герена в подгруппах пациентов без немодифицируемых факторов риска прогрессирования (а), с 1 фактором риска (б) и 2 факторами риска (в)

Таблица 5. Результаты исследований эффективности терапии бациллой Кальметта—Герена у пациентов с низкодифференцированным раком мочевого пузыря без мышечной инвазии

Автор	Число, категория пациентов, тип исследования	Исследуемая группа	Контрольная группа	Длительность наблюдения, лет	Результат
Иммунотерапия БЦЖ против наблюдения					
H.W. Herr и соавт. [10]	86, высокий риск (56 % T1G ₃), РКИ	БЦЖ × 6	Наблюдение	10–14	ВДП, РСВ: БЦЖ лучше
H.W. Herr [11]	48, T1G ₃ , подгруппа РКИ			10–15	ВДП: БЦЖ лучше
J.J. Patard и соавт. [12]	80, T1G ₃ , ретроспективное	БЦЖ × 6 (+ ПТ у 26 %)	Наблюдение	5,1–5,4	БРВ, ВДМ, ОВ, РСВ: БЦЖ лучше
O. Shanin и соавт. [13]	153, T1G ₃ , ретроспективное	БЦЖ × 6	Наблюдение	5,3	БРВ, ВДМ, ОВ, РСВ: нет различий
Иммунотерапия БЦЖ против химиотерапии					
P.U. Malmström и соавт. [14]	261, высокий риск (35 % G ₃), РКИ	БЦЖ × 6 + ПТ 2 года	ММС × 6 + ПТ 2 года	5,0	БРВ: БЦЖ лучше, ВДП, ОВ, РСП: нет различий
T. Gårdmark и соавт. [15]				10,3	ВДП, ОВ, РСП: нет различий
M.D. Shelley и соавт. [16]	1901, высокий риск, метаанализ	БЦЖ × 6 ± ПТ	ММС 6–24 мес	—	БРВ: БЦЖ лучше, ВДП: нет различий
P.U. Malmström и соавт. [17]	2820, 16 % G ₃ , метаанализ	БЦЖ × 6 ± ПТ	ММС ± ПТ	—	БРВ: без ПТ — ММС лучше, с ПТ — БЦЖ лучше, ВДП, ОВ, РСВ: нет различий
R.J. Sylvester и соавт. [18]	957, промежуточный и высокий риски (13 % G ₃), РКИ	БЦЖ × 6 + ПТ 3 года	ЭПИ × 6 + ПТ 3 года	9,2	БРВ, ВДМ, ОВ, РСВ: БЦЖ лучше (преимущественно при промежуточном риске), ВДП: нет различий
Поддерживающая терапия БЦЖ					
D.L. Lamm и соавт. [6]	386, высокий риск (G ₃ не указан), РКИ	БЦЖ × 6 + ПТ 3 года	БЦЖ × 6	10,0–9,9	БРВ, ВДУ: ПТ лучше, ОВ, РСВ: нет значимых различий
J.R. Oddens и соавт. [7]	1355, промежуточный и высокий риски (27 % G ₃), РКИ	БЦЖ × 6 + ПТ 3 года	БЦЖ × 6 + ПТ 1 год	7,1	БРВ: промежуточный риск — полная доза, 1 год лучше; высокий риск — полная доза, 3 года лучше, ВДП: нет различий
		Полная доза БЦЖ	1/3 полной дозы БЦЖ		
J. Palou и соавт. [19]	131, карцинома <i>in situ</i> или G ₃ (65 % G ₃), РКИ	БЦЖ × 6 + ПТ 2 года	БЦЖ × 6	6,6	БРВ, ВДП: нет значимых различий

Примечание: БРВ — безрецидивная выживаемость; БЦЖ — бацилла Кальметта—Герена; ВДМ — выживаемость до метастазирования; ВДП — выживаемость до прогрессирования; ВДУ — выживаемость до ухудшения; ОВ — общая выживаемость; ПТ — поддерживающая терапия; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; РСВ — раковоспецифическая выживаемость.

пациентов [17] также не было показано снижения риска прогрессирования в группах пациентов, получавших терапию БЦЖ. Последний метаанализ убедительно продемонстрировал, что только проведение поддерживающей терапии обеспечивает преимущество БЦЖ над внутрипузырной химиотерапией митомицином С в отношении профилактики рецидивов, в противном случае все выгоды от использования иммунотерапии теряются. Тем не менее данные выводы сложно перенести на категорию низкодифференцированных опухолей, поскольку в работе P.U. Malmström и соавт. больных с такими опухолями было всего 16,4 % от общего количества [17].

И, наконец, при рассмотрении необходимости поддерживающей терапии стоит отметить, что ни одно исследование не показало улучшение выживаемости до прогрессирования опухоли в мышечно-инвазивный рак при таком подходе, и только D.L. Lamm и соавт. отметили снижение частоты ухудшения заболевания [6]. В своей работе они учитывали следующие факторы: прогрессирование, необходимость цистэктомии, лучевой или системной химиотерапии, что вызвало неоднозначные оценки экспертов. Что касается безрецидивной выживаемости, то в небольшом испанском рандомизированном исследовании, включавшем наибольшую долю опухолей T1G₃, не было

показано различий в этом показателе [19], тогда как в крупном протоколе EORTC, насчитывающем 26,6 % низкодифференцированных опухолей, было показано улучшение безрецидивной выживаемости при использовании длительного курса (3 года) полной дозой БЦЖ по сравнению с более коротким (1 год) курсом сниженной дозы вакцины [7].

Таким образом, суммируя весьма разнородные данные из ретроспективных и рандомизированных исследований, можно заключить, что иммунотерапия БЦЖ значительно снижает риск рецидива при низкодифференцированных опухолях, что, вероятно, происходит в большей степени при проведении длительного поддерживающего курса терапии. Доказательства влияния этого лечения на выживаемость до прогрессирования и на смертность от РМП весьма слабы и заслуживают дальнейшего изучения.

Данная работа, хотя и является ретроспективной и имеет все недостатки таких исследований, добавляет ряд доказательств в поддержку вышеуказанных заключений. Так, используемый нами 6-недельный курс иммунотерапии существенно снижал риск рецидива — в мультивариантном анализе ОР рецидива при применении БЦЖ составил 0,56 (95 % ДИ 0,31–0,99) — и не влиял на риск прогрессирования. Достойным внимания является также тот факт, что только чуть более трети наших пациентов получали адъювантную иммунотерапию БЦЖ, хотя по большей части она была доступна на протяжении всего времени исследования. Несмотря на то что возможными причинами низкой частоты использования иммунотерапии являлись логистические проблемы, пожилой возраст и коморбидность пациентов, в недавней работе было показано, что даже у пожилых пациентов эффективность БЦЖ вполне оправдывает ее использование [20]. Учитывая высокую эффективность иммунотерапии в подгруппе пациентов с низкодифференцированным РМП, частоту ее применения можно использовать как один из критериев качества лечения пациентов, страдающих РМПБМИ. Важной в данном исследовании является возможность продемонстрировать выраженную связь между проведением ФДД во время ТУР у пациентов с низкодифференцированным РМПБМИ и низкой вероятностью последующего прогрессирования опухоли при отсутствии существенного влияния на риск возникновения рецидива. Несмотря на то что первые публикации, посвященные оценке отдаленных результатов комбинации ФДД и ТУР, датируются началом 2000-х годов, вышеуказанное наблюдение является одним из первых. Так, в метаанализе 12 проспективных рандомизированных исследований, из которых в 9 (1973 пациентов) оценивалась выживаемость до прогрессирования, влияния комбинации ФДД и ТУР на частоту прогрессирования опухоли по сравнению с ТУР в белом свете не было показано

(отношение шансов 0,85; $p = 0,39$) [21]. К сожалению, достоверность этих результатов ограничена тем, что метаанализ включал лишь 2 исследования с достаточно длительным сроком наблюдения, способных адекватно оценить риск прогрессирования [22, 23], причем в одном из них наблюдалось некоторое снижение частоты прогрессирования в группе с ФДД [22].

Возможно ли снижение риска прогрессирования под влиянием лечебного метода без соответствующего снижения риска рецидива либо полученные результаты являются артефактом? Существует большое количество работ, показывающих, что рецидивирование и прогрессирование РМПБМИ являются относительно независимыми процессами с различным патогенезом и обусловлены различными факторами. Если основными маркерами рецидива являются мультифокальность и частое рецидивирование опухоли в анамнезе, то прогрессирование связано с низкой дифференцировкой и наличием сопутствующей CIS [9, 24]. Таким образом, возможным механизмом эффективности ТУР с ФДД в отношении профилактики прогрессирования может быть элиминация очагов дисплазии и CIS, а также более полное удаление низкодифференцированных опухолей. Хотя в данном исследовании частота выявления CIS составила всего 7 %, что, по всей видимости, является следствием явного нераспознавания этой патологии во многих случаях из-за местных традиций интерпретации морфологических исследований, в подгруппе пациентов с ФДД частота встречаемости CIS достигала 26 % по сравнению с 2 % в группе без ФДД ($p = 0,001$).

Также привлекает внимание отсутствие объективных факторов, включая морфологические, предсказывающих прогрессирование опухоли. Несмотря на то что в литературе наиболее важными показателями, учитываемыми при принятии решения о тактике лечения, являются наличие CIS и глубина инвазии опухоли, определяемая морфологически [25], в настоящей работе эти данные не подтвердились, что обосновывает, с одной стороны, необходимость повышения качества морфологического исследования, а с другой — поиск новых, объективно определяемых биомаркеров, способных дать клиницисту информацию о прогнозе течения заболевания.

Выводы

У пациентов, страдающих низкодифференцированным РМПБМИ, индукционный курс БЦЖ существенно снижает риск рецидива и не влияет на риск прогрессирования опухоли. Проведение ТУР под контролем ФДД обеспечивает значимое снижение риска прогрессирования, но не рецидива. Результаты исследования обосновывают включение обоих воздействий в алгоритм органосохраняющего лечения низкодифференцированного РМПБМИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Falke J., Witjes J.A. Contemporary management of low-risk bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2011;8(1):42–9. DOI: 10.1038/nrurol.2010.208.
2. Orsola A., Palou J., Solsona E. High-risk nonmuscle invasive bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(2):227–36. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.10.009.
3. van den Bosch S., Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60(3):493–500. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.045.
4. 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. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.046.
5. Raj G.V., Herr H., Serio A.M. et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007;177(4):1283–6.
6. Lamm D.L., Blumenstein B.A., Crissman J.D. et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163(4):1124–9.
7. Oddens J., Brausi M., Sylvester R. et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette – Guérin in intermediate and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63(3):462–72. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.039.
8. Мохорт А.А. Применение препарата «Аламин» для фотодинамической диагностики рака мочевого пузыря. *Здравоохранение* 2007;(11):73–5. [Mokhort A.A. Administration of Alamine substance for the photodynamic diagnostics of the bladder cancer. *Zdravookhranenie = Healthcare* 2007;(11):73–5. (In Russ.)].
9. Cambier S., Sylvester R.J., Collette L. et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta – T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1–3 Years of Maintenance Bacillus Calmette – Guérin. *Eur Urol* 2016;69(1):60–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.045.
10. Herr H.W., Schwalb D.M., Zhang Z.F. et al. Intravesical bacillus Calmette – Guérin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995;13(6):1404–8.
11. Herr H.W. Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol* 1997;80(5):762–5.
12. Patard J.J., Rodriguez A., Leray E. et al. Intravesical Bacillus Calmette – Guérin treatment improves patient survival in T1G3 bladder tumours. *Eur Urol* 2002;41(6):635–41.
13. Shahin O., Thalmann G.N., Rentsch C. et al. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette – Guérin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol* 2003;169(1):96–100.
14. Malmström P.U., Wijkström H., Lundholm C. et al. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette – Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. J Urol* 1999;161(4):1124–7.
15. Gårdmark T., Jahnson S., Wahlquist R. et al. Analysis of progression and survival after 10 years of a randomized prospective study comparing mitomycin-C and bacillus Calmette – Guérin in patients with high-risk bladder cancer. *BJU Int* 2007;99(4):817–20.
16. Shelley M.D., Wilt T.J., Court J. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004;93(4):485–90.
17. Malmström P.U., Sylvester R.J., Crawford D.E. et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette – Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(2):247–56. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.038.
18. Sylvester R.J., Brausi M.A., Kirkels W.J. et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette – Guérin, and bacillus Calmette – Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010;57(5):766–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.024.
19. Palou J., Laguna P., Millán-Rodríguez F. et al. Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette – Guérin for carcinoma in situ and/or high grade bladder tumors. *J Urol* 2001;165(5):1488–91.
20. Oddens J.R., Sylvester R.J., Brausi M.A. et al. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus Calmette – Guérin relative to maintenance epirubicin in patients with stage Ta T1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. *Eur Urol* 2014;66(4):694–701. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.033.
21. Yuan H., Qiu J., Liu L. et al. Therapeutic outcome of fluorescence cystoscopy guided transurethral resection in patients with non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(9):e74142. DOI: 10.1371/journal.pone.0074142.
22. Danilchenko D.I., Riedl C.R., Sachs M.D. et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005;174(6):2129–33.
23. Denzinger S., Burger M., Walter B. et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology* 2007;69(4):675–9.
24. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466–5.
25. Martin-Doyle W., Leow J.J., Orsola A. et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade T1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol* 2015;33(6):643–50. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.6967.

Оперативное лечение стриктур нижней трети мочеточника после лучевой терапии органов малого таза

Н.В. Поляков, Н.Г. Кешисhev, А.А. Качмазов, М.В. Григорьева, Ш.Ш. Гурбанов,
Г.А. Ковченко, С.А. Серебрянный, Б.Я. Алексеев

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России;
Россия, 105425, Москва, ул. 3-я Парковая, 51

Контакты: Григорий Александрович Ковченко gkovchenko@gmail.com

Постлучевые обструктивные изменения дистальных отделов мочеточников наиболее часто возникают после проведения лучевой терапии по поводу рака шейки матки, рака тела матки, рака мочевого пузыря. Патогенез постлучевого поражения стенки мочеточника объясняется разрушающим воздействием радиации на базальные мембраны клеток капилляров, вследствие чего возникают окклюзия, тромбоз и неоваскуляризация, что, в свою очередь, приводит к пролиферации фибробластов и развитию фиброза стромы. Возможные осложнения включают гематурию, инфекцию мочевых путей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, миграцию стента, инкрустацию стента, кроме того, нередко наличие стента ассоциировано у пациентов с болью и дискомфортом. Цель настоящей работы — улучшение результатов лечения стриктур нижней трети мочеточника, возникших после лучевой терапии, за счет оценки эффективности экстравезикального уретероцистоанастомоза и операции Боари.

Ключевые слова: стриктуры нижней трети мочеточника, постлучевые обструктивные изменения, экстравезикальный уретероцистоанастомоз, операция Боари

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-68-73

Surgical treatment of the stricture of the lower third of ureter after radiation therapy of pelvic organs

N. V. Polyakov, N. G. Keshishev, A. A. Kachmazov, M. V. Grigorieva, Sh. Sh. Gurbanov,
G. A. Kovchenko, S. A. Serebryannyi, B. Ya. Alekseev

Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after O. N. Lopatkin — branch of the Federal State Budgetary Institution of the National Medical Research Center of Radiology, Russian Ministry of Health; 51 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

Postirradiation obstructive changes of distal parts of the ureter most commonly occur after radiation therapy for cervical cancer, endometrial cancer, bladder cancer. Pathogenesis of postirradiation lesions of the ureteral wall are explained by destructive effects of radiation on the basal membranes of the capillary cell, causing an occlusion, thrombosis, and neovascularization, which in turn leads to proliferation of fibroblasts and stromal fibrosis. Possible complications include hematuria, urinary tract infections, vesicoureteral reflux, stent migration, stent encrustation. By the way, presence of the stent is often associated with pain and discomfort in patients. Aim of this work is to improve the results of treatment of strictures of the lower ureter following radiotherapy, by evaluating effectiveness of extravesical ureterocystoanastomosis and Boari procedure.

Key words: stricture of the lower third of the ureter, post radial obstructive changes, extravesical uretero-cysto-anastomosis, Boari procedure

Введение

Постлучевые обструктивные изменения дистальных отделов мочеточников составляют 33,6 % среди всех отдаленных урологических осложнений лучевой терапии органов малого таза [1]. Наиболее часто данная патология возникает после проведения лучевой терапии по поводу рака шейки матки, рака тела матки, рака мочевого пузыря [2]. По механизму развития лучевые стриктуры мочеточника относят к ишемическим. Патогенез постлучевого поражения стенки мочеточника объясняется разрушающим воздействием радиации на базальные мембраны клеток капилляров, вследствие чего возникают окклюзия, тромбоз и неоваскуляризация, что, в свою очередь, приводит к пролиферации фибробластов и развитию фиброза стромы [3]. Период развития поражения мочеточников может

составлять от 6 мес до 20 лет после проведения лучевой терапии на область малого таза, причем с каждым годом риск повышается на 0,15 % [4].

После лучевого воздействия ухудшается кровоснабжение и снижается способность ткани к регенерации, что значительно ограничивает возможные варианты лечения. На сегодняшний день в мире не существует стандартного подхода к ведению пациентов с постлучевой обструкцией мочеточников. При выборе метода лечения в первую очередь следует основываться на данных о протяженности дефекта и общем соматическом статусе пациента.

Длительное стентирование мочеточников, как правило, применяется у соматически ослабленных пациентов, которым противопоказано обширное оперативное вмешательство [5]. Длительность стентирования

определяется индивидуально по показаниям. Замену полимерных стентов необходимо проводить через каждые 3 мес. Металлические стенты реже подвержены инкрустации, в связи с чем сроки замены могут достигать 1 раза в 12 мес, однако у пациентов с постлучевыми стриктурами их эффективность снижается [6, 7]. Положительный эффект (уменьшение дилатации чашечно-лоханочной системы и снижение уровня сывороточного креатинина) на фоне длительного стентирования наблюдается лишь у 45,5 % пациентов с постлучевыми стриктурами мочеточника.

Возможные осложнения включают гематурию, инфекцию мочевых путей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), миграцию стента, инкрустацию стента, кроме того, нередко наличие стента ассоциировано у пациентов с болью и дискомфортом [5, 8].

Эффективность эндоуретеротомии и баллонной дилатации мочеточников в лечении постлучевых стриктур мочеточника, к сожалению, крайне мала. Это обусловлено нарушением регенерации в облученной ткани мочеточника [9–11, 7].

У соматически неотягощенных пациентов возможно проведение открытых или лапароскопических оперативных вмешательств — уретероцистоанастомоз, psoas-hitch, операция Боари, которые высокоэффективны при лечении постлучевых стриктур мочеточников. Выполнение уретероцистоанастомоза показано пациентам со стриктурами дистального отдела мочеточника небольшой протяженности (до 5 см). Реимплантацию мочеточника предпочтительно выполнять с антирефлюксной защитой [12]. Существует несколько вариантов антирефлюксных методик, включая интравезикальные (операция Коэна), трансвезикальные (операция Политано—Лидбеттера) и экстравезикальные (операция Лич—Грегуара) техники.

Если протяженность дефекта предполагает возможность натяжения анастомоза при реимплантации мочеточника, возможно применение методики psoas-hitch, которая позволяет компенсировать до 5–10 см длины дефекта. Принцип методики psoas-hitch основан на мобилизации мочевого пузыря в пространство Ретциуса с последующей его фиксацией к сухожилию поясничной мышцы [13]. Данная методика противопоказана пациентам с микроцистисом. К возможным осложнениям относятся рецидивные стриктуры мочеточников, а также «псоас-синдром», возникающий при интраоперационном повреждении бедренно-полового нерва [14].

При выраженных дефектах дистальных отделов мочеточника, когда выполнение уретероцистоанастомоза невозможно, альтернативой является операция Боари. Операция Боари позволяет компенсировать дефекты протяженностью до 10–15 см [15]. Техника Боари предполагает формирование тубуляризованного лоскута из передне-боковой стенки мочевого

пузыря с последующим выполнением уретероцистоанастомоза с антирефлюксной защитой. Нередко технику Боари применяют в сочетании с psoas-hitch. Наиболее распространенное возможное осложнение операции Боари — рецидивные стриктуры мочеточника.

При протяженных стриктурах мочеточника, а также при неэффективности предшествующих вмешательств выполняются различные варианты кишечной пластики мочеточника. Наиболее часто для замещения используют лоскут подвздошной кишки [16–23]. Противопоказания к замещению мочеточника кишечным сегментом включают уровень сывороточного креатинина > 2 мг/дл, нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря, воспалительные заболевания кишечника, лучевой энтерит [24]. По мнению ряда авторов, формирование анастомоза может осуществляться без антирефлюксной защиты, а перистальтические волны подвздошного сегмента способны предотвратить обратный заброс мочи [23, 25, 26]. Согласно данным других авторов кишечная пластика мочеточника с антирефлюксным механизмом более предпочтительна [27–29].

Стандартные антирефлюксные техники связаны с повышенным риском возникновения стриктур в области анастомоза. В качестве решения этой проблемы была предложена методика с формированием подвздошно-поясничного тоннеля [22]. При выполнении кишечной пластики дистальная часть верхней трети мочеточника фиксируется между поясничной мышцей и сегментом подвздошной кишки, что позволяет создать антирефлюксную защиту. Было продемонстрировано, что кишечная пластика мочеточника с созданием подвздошно-поясничного тоннеля высокоэффективна в лечении пациентов со стриктурами мочеточника, так как позволяет добиться значительного улучшения функции почек с минимальным риском рецидивирования и возникновения отдаленных осложнений [30].

Таким образом, проблема выбора оптимального метода лечения постлучевых стриктур мочеточников остается актуальной.

Цель настоящей работы — улучшение результатов лечения стриктур нижней трети мочеточника, возникших после лучевой терапии, за счет оценки эффективности экстравезикального уретероцистоанастомоза и операции Боари.

Материалы и методы

С 2007 по 2015 г. на базе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина проведено лечение 192 пациенток (22–49 лет) со стриктурами и облитерациями нижней трети мочеточника. Во всех случаях причиной развития стриктуры или облитерации являлась предшествующая лучевая терапия на область малого таза по поводу онкогинекологических

заболеваний (преимущественно рак шейки матки). В зависимости от вида выполненного оперативного вмешательства исследуемые были разделены на 3 группы.

Первую группу ($n = 49$) составили пациентки с протяженностью дефекта мочеточника менее 4 см, которым был выполнен экстравезикальный уретероцистоанастомоз (операция Барри) (рис. 1).

Вторую ($n = 45$) и 3-ю ($n = 98$) группы составили пациентки с протяженностью дефекта мочеточника 4–15 см, которым была выполнена операция Боари с использованием антирефлюксной техники и без антирефлюксной защиты соответственно (рис. 2).

Операция Боари без антирефлюксной защиты не включает формирование подслизистого тоннеля в лоскуте, мочеточник соединяется с лоскутом конца-в-конец.

Медиана периода наблюдения составила 38,2 (12–96) мес. Оценивали функцию почек (по данным изотопной ренографии), количество эпизодов обострения хронического пиелонефрита в течение года, число рецидивов стриктур или облитераций мочеточников, количество случаев возникновения клинически значимого ПМР.

Следует отметить, что 180 (93,75 %) больных со стриктурами и облитерациями были госпитализированы с ранее установленными по поводу острого обструктивного пиелонефрита нефростомическими дренажами. Остальные 12 (6,25 %) пациенток (со стриктурами) готовились к операции без предварительной нефростомии, так как на момент операции отсутствовали признаки обострения хронического пиелонефрита.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного пакета Statistica 6.0. Для описания данных использованы медиана, 25 и 75 процентиля (25 %:75 %). Для оценки достоверности различий по исследуемым количественным признакам

в зависимых группах (до и после лечения) применяли критерий Уилкоксона. Для оценки достоверности различий по исследуемым качественным признакам использовали критерий хи-квадрат.

Результаты

В 1-й группе ($n = 49$) после экстравезикального уретероцистоанастомоза у 47 (96 %) больных отмечено полное восстановление проходимости мочеточника, тогда как у 2 (4 %) пациенток через 1 мес после удаления внутреннего стента были выявлены рецидивные стриктуры нижней трети мочеточника. В обоих случаях была выполнена операция Боари с положительным эффектом.

Медианы дефицита функции почки до и после операции составили 34 % (22,00:58,50) и 32 % (15,75:39,00) соответственно. Статистически достоверных различий по уровню дефицита секреторной функции почки до и после проведенного лечения в данной группе не отмечено ($p \geq 0,05$).

Большинство пациенток ($n = 40$) отрицали эпизоды обострения хронического пиелонефрита в послеоперационном периоде. Лишь у 7 больных отмечено однократное возникновение атаки пиелонефрита в течение 1 года после оперативного вмешательства.

Случаев возникновения клинически значимого ПМР в данной группе отмечено не было.

Во 2-й группе ($n = 45$) после операции Боари с использованием антирефлюксной техники у 43 (95,5 %) больных отмечено полное восстановление проходимости мочеточника. У 2 (4,5 %) пациенток в течение 2 мес после удаления внутреннего стента были выявлены стриктуры уретеровезикального анастомоза (соединение мочеточника с лоскутом мочевого пузыря), потребовавшие выполнения прямого уретеровезикоанастомоза без антирефлюксной защиты.

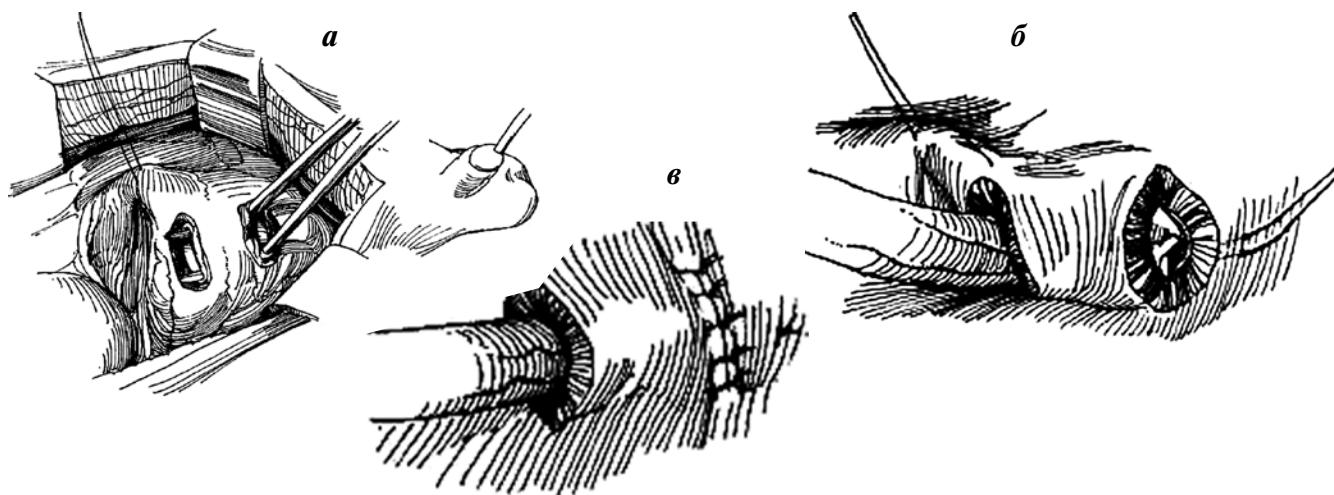


Рис. 1. Операция Барри: а — формирование подслизистого тоннеля; б — проведение мочеточника в подслизистый тоннель; в — соединение дистальной части мочеточника со слизистой оболочкой мочевого пузыря, ушивание мочевого пузыря [31]

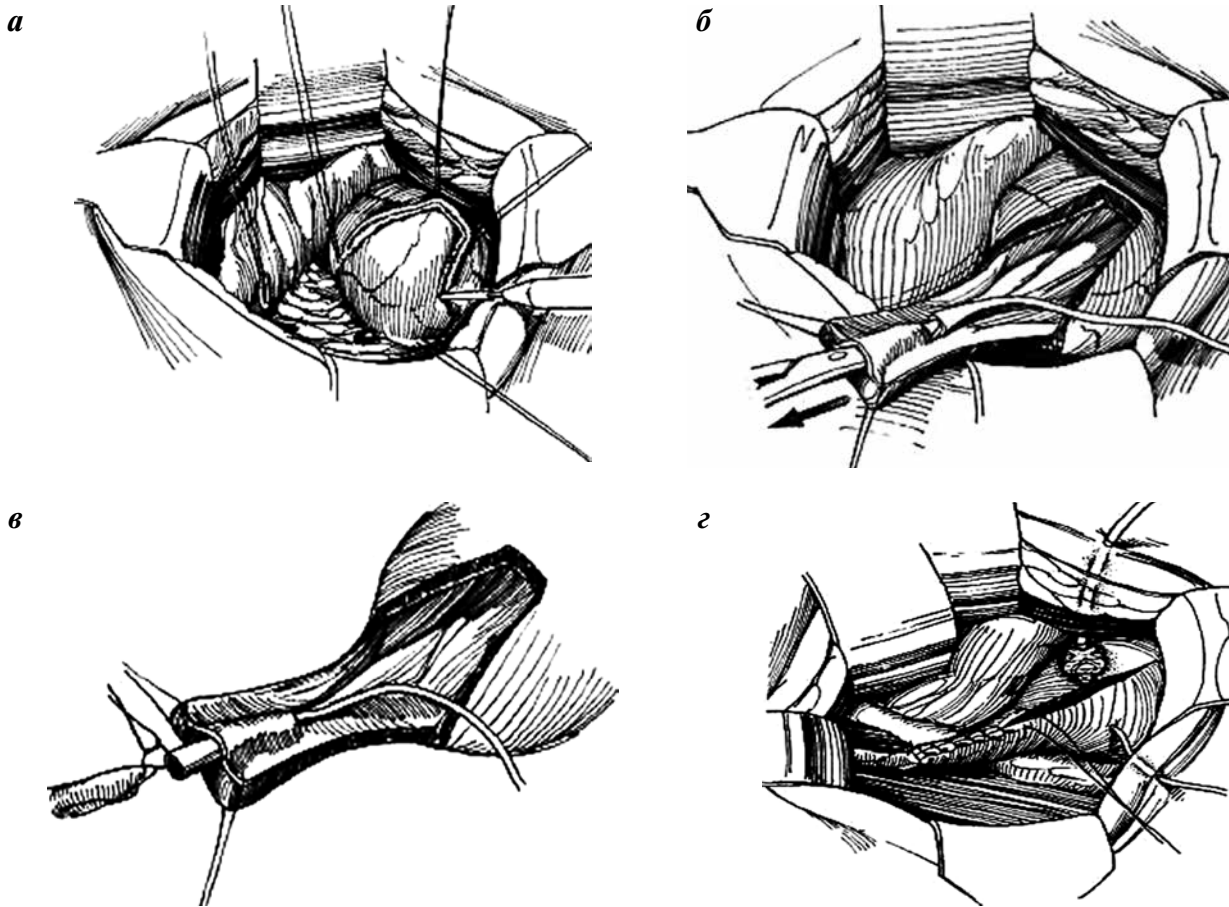


Рис. 2. Операция Боари: а — выкраивание лоскута мочевого пузыря; б — формирование подслизистого тоннеля в лоскуте; в — проведение мочеточника в подслизистый тоннель; г — ушивание лоскута и мочевого пузыря на внутреннем стенне [31]

Медианы дефицита функции почек до и после операции составили 44 % (28,00:61,75) и 38 % (16,00:42,00) соответственно. В данной группе также не было отмечено статистически достоверных различий по уровню дефицита секреторной функции почек до и после хирургического лечения ($p \geq 0,05$).

У 40 пациенток в послеоперационном периоде отсутствовали атаки пиелонефрита. Три больные отметили однократные эпизоды обострения хронического пиелонефрита в течение 1 года наблюдения.

В данной группе пациенток не отмечено ни одного случая развития клинически значимого ПМР.

В результате проведенного лечения у всех больных 3-й группы ($n = 98$), которым была выполнена операция Боари без антирефлюксной защиты, отмечено полное восстановление проходимости мочеточника.

Медианы дефицита функции почек до и после оперативного лечения составили 46 % (31,00:65,00) и 45 % (32,00:61,00) соответственно. Существенных различий по уровню дефицита секреторной функции почек до и после проведенного лечения в 3-й группе не отмечено ($p \geq 0,05$).

У 80 пациенток атаки пиелонефрита в послеоперационном периоде отсутствовали. У 15 больных отмечены однократные эпизоды обострения хронического пиелонефрита, и у 3 — 2 атаки в течение 1 года.

У 5 пациенток после проведенного лечения отмечено возникновение клинически значимого ПМР, сопровождающегося частыми обострениями хронического пиелонефрита (1–2 раза в год) и увеличением дефицита функции почек на 10 % от исходного.

Обсуждение

Одной из основных трудностей в лечении пациентов с постлучевыми поражениями мочеточников является риск рецидивирования заболевания, обусловленный трофическими поражениями ткани. При повторном возникновении протяженность стриктур и облитераций, как правило, возрастает, что приводит к увеличению объема повторных оперативных вмешательств, вплоть до кишечной пластики. Разумный выбор метода лечения таких пациентов крайне важен и требует особого внимания.

В настоящем исследовании у большинства пациенток в результате проведенного лечения отмечен

положительный эффект, в том числе в отдаленном послеоперационном периоде: улучшение или стабилизация функции почек, восстановление проходимости мочеточника, избавление от нефростомического дренажа.

Результаты настоящего исследования подтверждают данные, представленные в литературе, свидетельствующие об эффективности экстравезикального уретероцистоанастомоза при лечении стриктур дистальных отделов мочеточника [32–34]. Риск рецидивирования в послеоперационном периоде составил 4 %, что сопоставимо с результатами других авторов [32]. Частота атак пиелонефрита составила 14,28 %. Результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что экстравезикальный уретероцистоанастомоз является оптимальным методом лечения стриктур и облитераций мочеточника при протяженности дефекта до 4 см.

Вопрос целесообразности применения антирефлюксной техники при выполнении операции Боари представляется неоднозначным. Одни авторы рекомендуют использовать антирефлюксный механизм для достижения наиболее оптимального эффекта лечения [35], другие же демонстрируют противоположные данные [36]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что выполнение операции Боари без антирефлюксной методики позволяет избежать рецидивирования стриктур мочеточника, однако ассоциировано с риском возникновения ПМР (5,10 %) и высокой частотой эпизодов обострения хронического пиелонефрита (18,36 %). При выполнении операции Боари с антирефлюксным механизмом риск рецидивирования составляет всего 4,44 %, при этом частота атак пиелонефрита снижается до 6,66 %. В результате проведения статистического анализа было выявлено, что различия по частоте возникновения ПМР и атак

пиелонефрита между 2-й и 3-й группами не были значимы. Различия по частоте рецидивирования стриктур в послеоперационном периоде имели низкую статистическую достоверность (см. таблицу).

Осложнения операции Боари с антирефлюксной защитой и без применения антирефлюксной техники

Показатель	2-я группа (n = 45)	3-я группа (n = 98)	p
Число пациенток с рецидивными стриктурами/облитерациями	2 (4,44 %)	0 (0 %)	< 0,05
Число пациенток с пузырно-мочеточниковым рефлюксом	0 (0 %)	5 (5,10 %)	> 0,05
Число пациенток с атаками пиелонефрита	3 (6,66 %)	18 (18,36 %)	> 0,05

Таким образом, применение антирефлюксной техники при выполнении операции Боари у пациенток с постлучевыми стриктурами и облитерациями мочеточников протяженностью 4–15 см не оказывает существенного влияния на результат лечения.

Выводы

Экстравезикальный уретероцистоанастомоз является оптимальным методом лечения стриктур и облитераций мочеточника при протяженности дефекта до 4 см у больных после лучевой терапии.

У больных с постлучевыми стриктурами и облитерациями нижней трети мочеточника от 4 до 15 см целесообразно применение операции Боари. Антирефлюксная техника при выполнении данной операции не оказывает существенного влияния на результат лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кан Я.Д. Урологические осложнения лучевой терапии злокачественных новообразований органов таза. Дис. ... д-ра мед. Наук. М., 1989. [Kан Ya. D. Urologic complications in the radiation therapy of malignant tumors of pelvic organs. Thesis ... of the doctor of medicine. Moscow, 1989. (In Russ.)].
2. Elliott S.P., Bahaa S. Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. *World J Urol* 2011;29(1): 35–41. DOI: 10.1007/s00345-010-0603-x.
3. Tibbs M.K. Wound healing following radiation therapy: a review. *Radiother Oncol* 1997;42:99–106.
4. McIntyre J. F., Eifel P.J., Levenback C. et al. Ureteral stricture as a late complication of radiotherapy for stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1995;75(3): 836–43.
5. Lehmann S. Double-J stents: They're not trouble free. *RN* 2002;1:54.
6. Schwartz B.F. Indwelling Stents for Chronic Urinary Obstruction. *Ren Urol News* 2013. Available at: <http://www.renalandurologynews.com/medicalslideshows/indwelling-stents-for-chronic-urinary-obstruction/article/276721/>.
7. Wyre H.W. Radiation induced strictures present treatment challenges. *AUA Daily News*. 2015. Available at: <http://www.auadailynews.org/radiation-induced-strictures-present-treatment-challenges/>.
8. Joshi H.B., Stainthorpe A., MacDonagh R.P. et al. Indwelling ureteral stents: evaluation of symptoms, quality of life and utility. *J Urol* 2003;169(3):1065–9.
9. Wolf J.S. Jr, Elashry O.M., Clayman R.V. Long-term results of endoureterotomy for benign ureteral and ureteroenteric strictures. *J Urol* 1997;158:759.
10. Thomas R. Choosing the ideal candidate for endoscopic en-doureterotomy [abstr]. *J Urol* 1993;149:314A.
11. Gnessin E., Yossepowitch O., Holland R., et al. Holmium laser endoureterotomy

- for benign ureteral stricture: A single-centre experience. *J Urol* 2009;182:2775–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.051.
12. Png J.C., Chapple C.R. Principles of ureteric reconstruction. *Curr Opin Urol* 2000;10(3):207–12.
13. Zimmerman I.J., Precourt W.E., Thompson C.C. Direct uretero-cysto-neostomy with the short ureter in the cure of ureterovaginal fistula. *J Urol* 1960;83:113–5.
14. Manassero F.F., Mogorovich A., Fiorini G. et al. Clinical Study Ureteral Reimplantation with Psoas Bladder Hitch in Adults: A Contemporary Series with Long-Term Volume. *Sci World J* 2012;2012:379316. DOI: 10.1100/2012/379316.
15. Bishoff J.T., Kavoussi L.R. Atlas of Laparoscopic Urologic Surgery. Front Cover. Elsevier Health Sciences, 2007.
16. Muraishi O., Yashi M., Shioji Y. et al. Ureteral replacement using a tabularized gastric segment. *Urology* 2001;57:1038–43.
17. Ali-el-Dein B., Ghoneim M.A. Bridging long ureteral defects using the Yang-Monti principle. *J Urol* 2003;169:1074–7.
18. Gill I.S., Savage S.J., Senagore A.J., Sung G.T. Laparoscopic ileal ureter. *J Urol* 2000;163:1199–202.
19. Matlaga B.R., Shah O.D., Hart L.J., Assimos D. Ileal ureter substitution: a contemporary series. *Urology* 2003;62: 998–1011.
20. Verduyck F.J., Heesakkers J.P., Debruyne F.M. Long-term results of ileum interposition for ureteral obstruction. *Eur Urol* 2002;42:181–7.
21. Bonfig R., Gerharz E.W., Riedmiller H. Ileal ureteric replacement in complex reconstruction of the urinary tract. *BJU Int* 2004;93:575–80.
22. Kato H., Abol-Enein H., Igawa Y. et al. A case of ileal ureter with proximal antireflux system. *Int J Urol* 1999;6: 320–3.
23. Boxer R.J., Fritzsche P., Skinner D.G. et al. Replacement of the ureter by small intestine: clinical application and results of the ileal ureter in 89 patients. *J Urol* 1979;121:728–31.
24. Fallon B., Gaynor-Drupnick D.M. Adult ureteral reconstruction. *Urol Board Rev Manual* 2004;12(30):2–11.
25. Nabizadeh I., Reid R.E., Henderson J.L. Simplified nonrefluxing ileovesical anastomosis. Experimental study and clinical application. *Urol* 1981;18:11–4.
26. Olsson C.A. Ileal ureter and renal autotransplantation. *Urol Clin North Am* 1983;10:685–97.
27. Benchechroun A., Faik M., Assem F. et al. Ureteral replacement with ileal graft with anti-reflux valve. *Prog Urol*. 1992;2(2):311–6.
28. Esmat M., Abdelaal A., Mostafa D. Application of Yang-Monti principle in ileal ureter substitution: is it a beneficial modification? *Int Braz J Urol* 2012;38(6):779–85.
29. Fritzsche P., Skinner D.G., Craven J.D. et al. Long-term radiographic changes of the kidney following the ileal ureter operation. *J Urol* 1975;14:843–7.
30. Xu Y.M., Feng C., Kato H. et al. Long-term Outcome of Ileal Ureteric Replacement With an Iliopsoas Muscle Tunnel Antirefluxing Technique for the Treatment of Long-segment Ureteric Strictures. *Urol* 2016;88:201–6. DOI: 10.1016/j.urology.2015.11.005.
31. Хинман Ф. Оперативная урология: атлас. Под ред. Ю.Г. Аляева, В.А. Григоряна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Hinman F. Operative urology: atlas. Ed. by: Yu.G. Alyaev, V.A. Grigoryan. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. (In Russ.)].
32. Gözen A.S., Cresswell J., Canda A.E. et al. Laparoscopic ureteral reimplantation: prospective evaluation of medium-term results and current developments. *Urol* 2010;28(2):221–6. DOI: 10.1007/s00345-009-0443-8.
33. Komjakov B.K., Guliev B.G. Laparoscopic uretero-cystoanastomosis in treatment of pelvic ureteral strictures *Urologiia* 2015;(3):64–70.
34. Permpongkosol S., Bella A.J., Tantarawongsa U. et al. Laparoscopic extravesical ureteral reimplantation for iatrogenic distal ureteral stricture. *J Med Assoc Thai* 2009;92(10):1380–6.
35. Rassweiler J.J., Gozen A.S., Erdogru T. et al. Ureteral reimplantation for management of ureteral strictures: a retrospective comparison of laparoscopic and open techniques. *Eur Urol* 2007;51:512–22.
36. Nerli R.B., Reddy M.R., Ravish I.R. et al. Laparoscopic bladder(Boari) flap ureteroneocystostomy. *J Multidiscip Healthc* 2008;1:15–6.

Эффективность и безопасность винфлунина во 2-й линии терапии у больных распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей в клинической практике

М.И. Волкова¹, В.А. Черняев¹, В.Б. Матвеев¹, Б.Я. Алексеев², К.М. Нюшко², Л.В. Болотина²,
А.Л. Корниецкая², А.А. Пайчадзе², С.Ч. Майкопарова³, Л.А. Рядинская⁴, С.Н. Кабанов⁴,
А.Э. Сторожакова⁴, Н.Ю. Саманева⁴, А.В. Щербинин⁵, С.А. Варламов⁶, И.С. Варламов⁶,
Е.И. Копыльцов⁷, А.А. Лебединец⁸, М.В. Одинцова⁹, С.С. Колесников¹⁰, Е.В. Карабина¹¹

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

²МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России;

Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

³ГБУЗ РА «Адыгейский республиканский клинический онкологический диспансер им. М.Х. Аишамафа»;

Россия, 385000, Майкоп, ул. 2-я Короткая, 6;

⁴ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России;

Россия, 344037, Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63;

⁵ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер»; Россия, 614066, Пермь, ул. Баумана, 15;

⁶ГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656049, Барнаул, ул. Никитина, 77;

⁷БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644043, Омск, Больничный пер., 6;

⁸СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

⁹ФБГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России;

Россия, 117997, ГСП-7, Москва, ул. Профсоюзная, 86;

¹⁰ГБУЗ «Псковский областной онкологический диспансер»; Россия, 180000, Псков, ул. Профсоюзная, 10;

¹¹ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»;

Россия, 300040, Тула, Пролетарский р-н, ул. Плеханова, 201 А

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования – изучение безопасности, частоты и длительности ответов, беспрогрессивной и общей выживаемости у больных, получавших винфлунин в рутинной клинической практике по поводу распространенного переходного-клеточного рака мочевых путей, резистентного к 1-й линии химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы. В ретроспективное наблюдательное многоцентровое исследование включены данные 25 больных верифицированным распространенным переходным-клеточным раком мочевых путей, получавших винфлунин по поводу прогрессии опухоли после проведения ХТ 1-й линии с 23.03.2013 по 26.06.2016 в 11 клинических центрах России. Медиана возраста – 60 (44–81) лет. Исходный соматический статус по шкале ECOG был расценен как 0 у 1 (4,0 %), 1 – у 13 (52,0 %), 2 – у 9 (36,0 %), 3 – у 2 (8,0 %) больных. Наиболее распространенными локализациями опухолевых очагов были кости (n = 14; 56,0 %), лимфатические узлы различных групп (n = 14; 56,0 %) и легкие (n = 9; 36,0 %).

Результаты. Нежелательные явления были зарегистрированы в 24 (96,0 %) случаях. Наиболее распространенными видами токсичности являлись астения (n = 19; 76,0 %), анемия (n = 18; 72,0 %), нейтропения (n = 13; 52,0 %), тошнота (n = 12; 48,0 %). Нежелательные явления в большинстве наблюдений имели I–II степени тяжести и хорошо контролировались. Смертности, обусловленной нежелательными явлениями, не зарегистрировано. Наилучший ответ на лечение расценен как частичный у 6 (24,0 %), стабилизация – у 10 (40,0 %), прогрессирование – у 9 (36,0 %) больных. Медиана длительности частичного ответа составила 5,1 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,6–15,0) мес, стабилизации – 3,4 (95 % ДИ 1,2–6,3) мес. Медиана беспрогрессивной и общей выживаемости всех 25 больных составила 3,7 (95 % ДИ 2,1–5,3) и 6,5 (95 % ДИ 5,2–7,8) мес соответственно. Соматический статус являлся фактором прогноза общей выживаемости (p < 0,0001).

Заключение. Эффективность и безопасность применения винфлунина во 2-й линии терапии распространенного переходного-клеточного рака мочевых путей, резистентного к 1-й линии ХТ, у неотобранных больных соответствуют ранее полученным результатам рандомизированного исследования III фазы.

Ключевые слова: распространенный переходный-клеточный рак мочевых путей, химиотерапия, винфлунин, беспрогрессивная выживаемость, общая выживаемость

The efficacy and safety of vinflunine in second-line therapy of patients
with disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract in clinical practice

M.I. Volkova¹, V.A. Chernyaev¹, V.B. Matveev¹, B. Ya. Alekseev², K.M. Nyushko², L.V. Bolotina², A.L. Kornetskaya², A.A. Paichadze², S.Ch. Maikoparova³, L.A. Ryadinskaya⁴, S.N. Kabanov⁴, A.E. Storozhakova⁴, N.Yu. Samanava⁴, A.V. Shcherbinin⁵, S.A. Varlamov⁶, I.S. Varlamov⁶, E.I. Kopyltsov⁷, A.A. Lebedinets⁸, M.V. Odintsova⁹, S.S. Kolesnikov¹⁰, E.V. Karabina¹¹

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

²P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 Second Botkinsky Passage, Moscow, 125284, Russia;

³M. Kh. Ashkhamaf Adygei Republican Clinical Oncology Dispensary; 6 Second Korotkaya St., Maikop, 385000, Russia;

⁴Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 Fourteenth Line, Rostov-on-Don, 344037, Russia;

⁵Perm Territorial Oncology Dispensary; 15 Bauman St., Perm, 614066, Russia;

⁶Altay Territorial Oncology Dispensary; 77 Nikitin St., Barnaul, 656049, Russia;

⁷Clinical Oncology Dispensary; 6 Bolnichnyi Lane, Omsk, 644043, Russia;

⁸Saint Luke Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg, 194044, Russia;

⁹Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., GSP-7, Moscow, 117997, Russia;

¹⁰Pskov Regional Oncology Dispensary; 10 Profsoyuznaya St., Pskov, 180000, Russia;

¹¹Tula Regional Oncology Dispensary; 201A Plekhanov St., Proletarsky District, Tula, 300040, Russia

Objective: to investigate the safety of vinflunine, the rate and duration of its treatment response, progression-free and overall survival rates in patients receiving this drug in routine clinical practice for first-line chemotherapy (CT) – resistant disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract.

Materials and methods. This retrospective observational multicenter study included data on 25 patients with verified disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract who took vinflunine for tumor progression after first-line CT performed in 11 Russian clinical centers in 23 March 2013 to 26 June 2016. The median age of the patients was 60 (44–81) years. Their baseline somatic status was rated as ECOG 0 in 1 (4.0 %) patient, ECOG 1 in 13 (52.0 %) patients, ECOG 2 in 9 (36.0 %), and ECOG 3 in 2 (8.0 %). The most common sites of tumor foci were bones (n = 14; 56.0 %), lymph nodes of different groups (n = 14; 56.0 %), and lung (n = 9; 36.0 %).

Results. Adverse reactions were recorded in 24 (96.0 %) cases. The most common types of toxicity were asthenia (n = 19; 76.0 %), anemia (n = 18; 72.0 %), neutropenia (n = 13; 52 %), and nausea (n = 12; 48.0 %). Most adverse events were grades I–II and well controlled. There were no deaths due to adverse events. The best treatment response was regarded as partial in 6 (24.0 %) patients; stabilization and progression were observed in 10 (40.0 %) and 9 (36.0 %) patients, respectively. The median duration of partial response was 5.1 (95 % confidence interval (CI), 0.6–15.0) months; that of stabilization was 3.4 (95 % CI, 1.2–6.3) months. In all the 25 cases, the median progression-free and overall survival rates were 3.7 (95 % CI, 2.1–5.3) and 6.5 (95 % CI, 5.2–7.8) months, respectively. The somatic status was a predictor of overall survival (p < 0.0001).

Conclusion. The efficacy and safety of vinflunine in second-line therapy for first-line CT-resistant disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract in unselected patients agree with those previously observed in Phase III randomized trial.

Key words: disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract; chemotherapy; vinflunine; progression-free survival; overall survival

Введение

Переходно-клеточный рак мочевых путей является часто встречающимся злокачественным новообразованием, входящим в десятку лидеров по заболеваемости в России и странах Западной Европы [1, 2]. Распространенные формы данной опухоли чувствительны к химиотерапии (ХТ). Применение режимов, основанных на цисплатине, таких как гемцитабин и цисплатин (GC); метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин (MVAC); паклитаксел, цисплатин и гемцитабин (PCG) позволяет добиться объективного ответа на лечение в 40–70 % случаев [3–5]. Однако длительность ответа, как правило, невелика: у больных метастатическим переходо-клеточным раком мочевых путей, получавших 1-ю линию терапии, медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) составляют 8 и 15 мес соответственно [6].

В течение последних 10 лет проводилось изучение активности различных препаратов в монорежиме и комбинациях при опухолях, резистентных к цисплатину. В том числе исследовались возможности применения паклитаксела [7], наб-паклитаксела [8], иринотекана [9], иксабепилона [10], бортезומиба [11], пеметрекседа [12], оксалиплатина [13], ифосфамида [14], лапатиниба [15], доцетаксела [16], гефитиниба [17], сорафениба [18], сунитиниба [19] и пазопаниба [20] у данной категории больных. Наилучшие результаты среди предлагавшихся комбинаций продемонстрировали режимы, включавшие паклитаксел и гемцитабин [21], ифосфамид и гемцитабин [22], а также карбоплатин и паклитаксел [23]. Тем не менее, несмотря на все усилия, полученные результаты были более чем скромными. Частота объективных ответов в большинстве серий наблюдений составляла 10–20 % при медиане ВБП от 6 до 9 мес [24].

Винфлунин — новый винкаалкалоид, недавно ставший доступным в широкой клинической практике в нашей стране. Механизм действия препарата основан на нарушении полимеризации микротрубочек во время митоза и индукции апоптоза [25]. Основным отличием винфлунина от других винкаалкалоидов является его больший аффинитет к митотическому, чем к аксональному, тубулину. Это приводит к редукции нейротоксичности и позволяет создавать большую концентрацию препарата в плазме [26]. Исходно клиническая активность винфлунина при распространенном переходно-клеточном раке мочевых путей была показана в 2 нерандомизированных исследованиях II фазы [27, 28]. В этих протоколах частота ответов на лечение составила 18 и 15 % при медиане длительности эффектов 9,1 и 6,0 мес соответственно. Медиана ВБП и ОВ равнялась 3,0 и 6,6 мес в одном и 2,8 и 8,2 мес в другом исследовании. Полученные результаты послужили основанием для инициации пилотного многонационального рандомизированного исследования, в ходе которого сравнивали винфлунин с наилучшей поддерживающей терапией при распространенном переходно-клеточном раке уротелия у больных с прогрессированием после ХТ, основанной на цисплатине [29]. В исследование были включены 370 больных, и винфлунин продемонстрировал не достигшее статистической достоверности преимущество по сравнению с поддерживающим лечением — 6,9 и 4,6 мес соответственно (отношение рисков (ОР) 0,88; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,69–1,12; $p = 0,287$). Однако при анализе фактических лечебных групп разница результатов в пользу винфлунина оказалась статистически значимой в отношении ОВ (6,9 и 4,3 мес соответственно; $p = 0,04$), а также частоты ответов (16 и 0 %; $p = 0,0063$), контроля над болезнью (41,1 и 24,8 %; $p = 0,0024$) и медианы ВБП (3,0 и 1,5 мес; $p = 0,0012$). Длительность объективного ответа на терапию винфлунином составила 7,4 (95 % ДИ 4,5–17,0) мес. В этом исследовании данные отдаленной выживаемости при наблюдении в течение более 45 мес подтвердили преимущество в группе винфлунина по сравнению с контрольной группой (медиана ОВ 6,9 и 4,6 мес соответственно) [30]. На основании результатов данного исследования винфлунин стал первым препаратом, разрешенным к применению при цисплатин-резистентном распространенном переходно-клеточном раке мочевых путей.

Мы провели ретроспективное наблюдательное многоцентровое исследование, направленное на изучение токсичности, частоты и длительности ответов, ВБП и ОВ у больных, получавших винфлунин в рутинной клинической практике по поводу распространенного переходно-клеточного рака мочевых путей, резистентного к 1-й линии ХТ.

Материалы и методы

В ретроспективное наблюдательное многоцентровое исследование включены данные 25 больных верифицированным распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей, получавших винфлунин по поводу прогрессирования опухолевого процесса после проведения ХТ 1-й линии с 23.03.2013 по 26.06.2016 в 11 клинических центрах Российской Федерации. Медиана возраста составляла 60 (44–81) лет. Соотношение мужчин и женщин — 4:1. Первичная опухоль локализовалась в мочевом пузыре у 21 (84,0 %), почечной лоханке — у 4 (16,0 %) пациентов. Диагноз переходно-клеточного рака был верифицирован у всех 25 (100 %) больных. До начала терапии винфлунином первичная опухоль была полностью удалена у 9 (36,0 %) пациентов, в том числе 3 (12,0 %) больным раком почечной лоханки; удаление метастазов переходно-клеточного рака выполняли в 6 (24,0 %) случаях. В 12 (48,0 %) наблюдениях до ХТ проводили дистанционную лучевую терапию (по радикальной программе — 5 (20,0 %), адъювантную — 6 (24,0 %), паллиативную — 1 (4,0 %)).

Все пациенты до назначения винфлунина получали ХТ, основанную на цисплатине ($n = 20$; 80,0 %), карбоплатине ($n = 4$; 16,0 %) или паклитакселе ($n = 1$; 4,0 %). В среднем в 1-й линии лечения проводилось 2 (1–6) курса терапии. Ответ на 1-ю линию ХТ был расценен как частичный у 3 (12,0 %), стабилизация — у 15 (60,0 %), прогрессирование — у 7 (28,0 %) пациентов. Медиана длительности контроля за опухолью на фоне 1-й линии ХТ (сумма частичных ответов и стабилизаций опухолевого процесса) составила 7 (3–17) мес. У всех больных после ХТ 1-й линии зарегистрировано радиологически подтвержденное прогрессирование опухолевого процесса.

В 1 (4,0 %) случае лечение винфлунином проводили по поводу местного рецидива рака мочевого пузыря, не подлежащего хирургическому лечению, в 24 (96,0 %) наблюдениях — при наличии метастазов. У большинства ($n = 20$ (80,0 %)) больных имели место множественные метастазы. Одна локализация опухолевых очагов выявлена у 5 (20,0 %), более 1 — в 20 (80,0 %) случаях. Чаще всего диагностировали метастазы в кости ($n = 14$; 56,0 %), лимфатические узлы различных групп ($n = 14$; 56,0 %) и легкие ($n = 9$; 36,0 %). У 18 (72,0 %) пациентов опухолевые очаги являлись измеряемыми. На момент начала терапии винфлунином соматический статус по шкале ECOG был расценен как 0 у 1 (4,0 %), 1 — у 13 (52,0 %), 2 — у 9 (36,0 %), 3 — у 2 (8,0 %) больных (табл. 1).

Всем 25 пациентам проводили терапию винфлунином. Стартовую дозу препарата рассчитывали согласно инструкции по применению: 320 мг/м² ($n = 6$; 24,0 %), 280 мг/м² ($n = 13$; 52,0 %) или 250 мг/м² ($n = 6$; 24,0 %). Медиана числа циклов терапии составила 4 (1–7).

Медицинские данные пациентов были формализованы в виде электронных таблиц. Продолжительностью ВПБ считали период от начала терапии винфлунином до даты регистрации прогрессирования заболевания или смерти пациента от переходно-клеточного рака. Общую продолжительность жизни рассчитывали от начала терапии винфлунином до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Ответ на лечение оценивал лечащий врач; при наличии измеряемых опухолевых очагов — по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1 [31]. Объективным считали полный или частичный ответ, контролем над опухолью — полный, частичный ответы и стабилизацию заболевания в течение 3 мес

Таблица 1. Характеристика больных распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей, получающих винфлунин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии

Характеристика числа	Число пациентов (n = 25)	
	n	%
Возраст, медиана (min–max), лет	60 (44–81)	
Пол:		
мужской	20	80,0
женский	5	20,0
Локализация первичной опухоли		
мочевой пузырь	21	84,0
почечная лоханка	4	16,0
Радикальное удаление первичной опухоли	9	36,0
Предшествующая лучевая терапия	12	48,0
Предшествующая химиотерапия:		
основанная на цисплатине	20	80,0
основанная на карбоплатине	4	16,0
паклитаксел	1	4,0
Количество опухолевых очагов:		
солитарные	5	20,0
множественные	20	80,0
Число локализаций опухолевых очагов:		
1	5	20,0
> 1	20	80,0
Локализация опухолевых очагов:		
кости	14	56,0
легкие	9	36,0
тазовые лимфатические узлы	8	32,0
забрюшинные лимфатические узлы	3	12,0
печень	3	12,0
мягкие ткани	2	8,0
медиастинальные лимфатические узлы	2	8,0
паховые лимфатические узлы	1	4,0
местный рецидив	1	4,0
ECOG:		
0	1	4,0
1	13	52,0
2	9	36,0
3	2	8,0

и более. Нежелательным явлением считали любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие у участвующего в исследовании пациента после начала терапии винфлунином. Степень тяжести нежелательных явлений оценивали согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 4.0 [32].

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании коммерчески доступного блока статистических программ. ОВ и ВБП оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста.

Результаты

На момент окончания сбора медицинских данных в июне 2016 г. 21 (84,0 %) пациент закончил терапию винфлунином, 4 (16,0 %) продолжали лечение. У 17 (68,0 %) больных зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса, 9 (36,0 %) пациентов умерли от переходно-клеточного рака. Медиана продолжительности терапии винфлунином составила 2,1 (1–18) мес.

Нежелательные явления были зарегистрированы в 24 (96,0 %) из 25 случаев. Наиболее распространенными видами токсичности являлись общая (76,0 %), гематологическая (72,0 %) и гастроинтестинальная (48,0 %). Проявления общей токсичности включали астению ($n = 19$; 76,0 %), снижение массы тела ($n = 4$; 16,0 %), отеки ($n = 2$; 8,0 %) и миалгии ($n = 2$; 8,0 %); гематологическая токсичность была представлена анемией ($n = 18$; 72,5 %), нейтропенией ($n = 13$; 52,0 %) и тромбоцитопенией ($n = 8$; 32,0 %). Основными нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта были тошнота ($n = 12$; 48,0 %) и запоры ($n = 11$; 44,0 %). Нежелательные явления в большинстве наблюдений имели I–II степени тяжести и хорошо контролировались. Третьей степени тяжести достигали проявления гематологической токсичности: анемия ($n = 3$; 12,0 %), нейтропения ($n = 9$; 36,0 %); кроме того, к таким нежелательным явлениям были отнесены: запор — у 1, пневмония — у 1 и гипертонический криз — у 2 пациентов. Единственным осложнением IV степени тяжести являлась анемия у 1 пациента (табл. 2). Случаев смерти, обусловленной нежелательными явлениями на фоне терапии винфлунином, не зарегистрировано. Редукция дозы препарата потребовалась в 2 (8,0 %) случаях, отмена лечения потребовалась у 1 (4,0 %) больного из-за анемии IV степени тяжести.

Наилучший ответ на лечение расценен как частичный у 6 (24,0 %), стабилизация — у 10 (40,0 %), прогрессирование — у 9 (36,0 %) из 25 больных. Контроль за опухолью (частичный ответ или стабилизация) достигнут у 16 (64,0 %) пациентов. Из 18 больных с измеряемыми очагами частичный ответ зарегистрирован

Таблица 2. Нежелательные явления на фоне терапии винфлунином у больных распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии

Токсичность	Нежелательное явление	Общее число		I–II степени		III–IV степени	
		n	%	n	%	n	%
Гематологическая	Анемия	18	72,0	14	56,0	4	16,0
	Нейтропения	13	52,0	4	16,0	9	36,0
	Тромбоцитопения	8	32,0	8	52,0	0	0,0
Лабораторная	Повышение уровня панкреатической амилазы	1	4,0	1	4,0	0	0,0
Общая	Астения	19	76,0	19	76,0	0	0,0
	Снижение массы тела	4	16,0	4	16,0	0	0,0
	Отеки	2	8,0	2	8,0	0	0,0
	Миалгия	2	8,0	2	8,0	0	0,0
Иммунная	Инфекция	1	4,0	0	0,0	1	4,0
Сердечно-сосудистая	Артериальная гипертензия	2	8,0	0	0,0	2	8,0
Гастроинтестинальная	Запор	11	44,0	10	40,0	1	4,0
	Тошнота	12	48,0	12	48,0	0	0,0

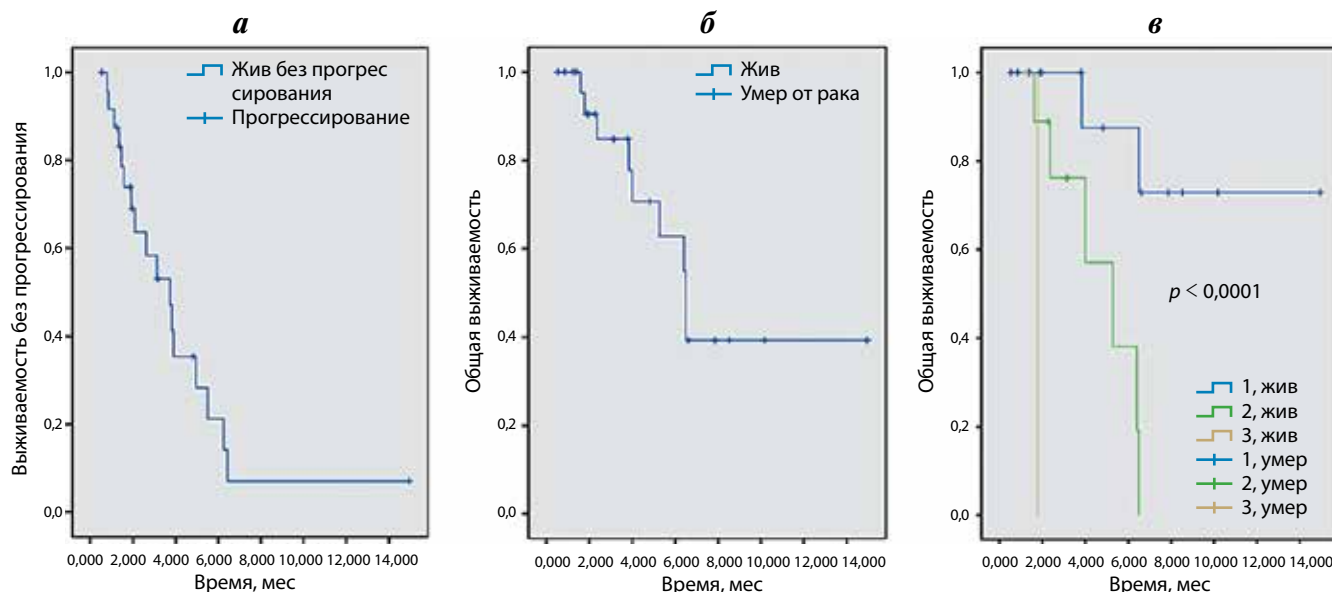
у 5 (20,0 %), стабилизация — у 6 (24,0 %), прогрессирование — у 7 (28,0 %). Медиана длительности частичного ответа у 6 пациентов составила 5,1 (95 % ДИ 0,6–15,0) мес, медиана длительности стабилизации у 10 больных — 3,4 (95 % ДИ 1,2–6,3) мес, медиана контроля над болезнью у 16 больных — 3,7 (95 % ДИ 0,5–14,7) мес.

Медиана ВВП (см. рисунок а) и ОВ (см. рисунок б) всех 25 больных составила 3,7 (95 % ДИ 2,1–5,3) и 6,5 (95 % ДИ 5,2–7,8) мес соответственно. При однофакторном анализе отмечено значимое снижение медианы ОВ по мере ухудшения исходного соматического статуса (ECOG 0–1 — не достигнута, ECOG 2 — 5,3 мес, ECOG 3 — 1,8 мес; $p < 0,0001$) (см. рисунок в). Кроме того, обращает на себя внимание недостоверное снижение ОВ у пациентов с первичным поражением почечной лоханки (с 6,4 до 3,8 мес; $p = 0,670$) и неудаленной первичной опухолью (с 6,4 до 1,9 мес; $p = 0,157$). Мы не выявили влияния на ОВ числа и локализации метастазов, а также применения цисплатина в 1-й линии терапии (табл. 3).

Обсуждение

До настоящего времени проблема лечения распространенного переходно-клеточного рака мочевых путей не разрешена. Современные режимы лекарственной терапии не приводят к существенному увеличению ОВ этой тяжелой категории больных. В связи с этим большинство пациентов с прогрессированием опухолевого процесса после проведения 1-й линии ХТ не получают эффективного лечения.

В нашем небольшом ретроспективном исследовании продемонстрировано, что винфлунин является эффективным и удовлетворительно переносимым агентом для лечения переходно-клеточного рака мочевых путей, прогрессирующего после 1-й линии ХТ. Эффективность винфлунина, достигнутая в неотобранной популяции пациентов, не уступает результатам рандомизированного исследования III фазы. Частота объективных ответов в нашей серии, достигшая 24 %, несколько превысила показатель, полученный в III фазе клинических испытаний (16 %) [29]. Контроль за опухолью отмечался также чаще у наших больных (64 %), чем в регистрационном исследовании (41 %) [29]. Представляет интерес практически полное совпадение результатов, достигнутых в нашей серии наблюдений, и других ретроспективных исследованиях. В работе D. Castellano и соавт. (2014), включившей 102 неотобранных больных, получавших винфлунин во 2-й линии терапии переходно-клеточного рака мочевых путей, частота объективных ответов и контроля за опухолью составили 24,4 и 65,7 % соответственно [33]. В аналогичном исследовании A. Hegele и соавт. (2013) частота объективных ответов у 77 пациентов была равна 23,4 % [34]. J. Medioni и соавт. (2013), проводившие терапию винфлунином 134 больным, приводят похожие данные (22 %) [35]. Можно предположить, что столь высокая эффективность винфлунина в широкой клинической практике может быть связана с менее тщательной оценкой ответа на лечение, проводившейся согласно принятым в каждой клинике



Выживаемость больных распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей, получающих винфлуинин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии: а — выживаемость без прогрессирования; б — общая выживаемость; в — общая выживаемость в зависимости от исходного соматического статуса

Таблица 3. Выживаемость больных распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей, получающих винфлуинин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии

Группа	Медиана выживаемости (95 % ДИ нижн. — верхн.), мес	<i>p</i>
Все больные (ВБП)	3,7 (2,1–5,3)	—
Все больные (ОВ)	6,5 (5,2–7,8)	—
Больные (ОВ)		
по локализации первичной опухоли: в мочевом пузыре в лоханке	6,4 (6,3–6,7) 3,8 (3,6–5,0)	0,670
по наличию первичной опухоли: с неудаленной с полностью удаленной	6,4 (6,3–6,6) 1,9 (1,7–2,1)	0,157
с предшествующей химиотерапией, основанной на цисплатине основанной не на цисплатине	6,4 (6,3–6,6) 5,2 (4,9–6,4)	0,615
с солитарными опухолями с множественными опухолями	3,8 (0,5–7,2) 6,5 (6,3–6,6)	0,456
с 1 локализацией опухолевых очагов с >1 локализации опухолевых очагов	6,4 (4,9–7,8) 6,4 (4,7–6,8)	0,789
ECOG 0–1 2 3	Не достигнута 5,3 (2,5–8,0) 1,8 (0,0–1,9)	< 0,0001

Примечание. ВБП — выживаемость без прогрессирования.
ОВ — общая выживаемость

стандартами отсутствием централизованного пересмотра результатов радиологического обследования.

Так же, как и D. Castellano и соавт. (2014), нам удалось провести большее число циклов терапии винфлунином (4) [33], чем в пилотном исследовании (3) [29]. Среднее число циклов лечения в серии J. Medioni и соавт. (2013) было еще выше и достигло 5 [35]. На наш взгляд, этот факт подчеркивает благоприятный профиль безопасности препарата у неотобранных больных, имеющих более высокую частоту сопутствующих заболеваний и худший соматический статус по сравнению с пациентами, включенными в клинический протокол. Так, в нашу серию вошли 44 % больных с соматическим статусом по шкале ECOG > 1. Даже в широкой практике испанских авторов доля пациентов с соматическим статусом по шкале ECOG 2 составила только 8,1 %, а больные, состояние которых оценивалось как ECOG 3, лечение не получали [33].

Профиль токсичности винфлунина, отмеченный в нашей работе, соответствовал регистрационным данным. Несмотря на высокую частоту всех нежелательных явлений (96 %), необходимо подчеркнуть, что большинство из них имели I–II степени тяжести и хорошо контролировались. Редукция дозы и отмена винфлунина из-за токсичности потребовались только 2 и 1 пациентам из нашей серии соответственно. Частота ряда специфических для винфлунина тяжелых нежелательных явлений оказалась несколько ниже по сравнению с рандомизированным исследованием III фазы, в том числе это касалось запоров (4 и 16 %), тошноты (0 и 2,8 %) и нейтропении (36 и 50 %) [29]. Наши результаты ожидаемо перекликаются с данными испанской ретроспек-

тивной серии, в которой данные показатели составили 5,9; 2,0 и 12,8 % соответственно [33].

Медиана ВБП у наших больных (3,7 мес) сходна с результатами исследования III фазы (3,0 мес) [29]. В других ретроспективных исследованиях этот показатель колебался от 3,9 до 4,9 мес [33, 35]. ОВ в нашей серии практически не уступала данным регистрационного исследования (6,5 и 6,9 мес соответственно) [29], однако была ниже, чем приведенная в публикациях А. Negele и соавт. (7,7 мес) [34], J. Medioni и соавт. (8,2 мес) [35] и D. Castellano и соавт. (10 мес) [33]. Мы полагаем, что это связано с более высокой долей пациентов с низким соматическим статусом в нашей серии наблюдений.

По данным регистрационного исследования, наличие висцеральных метастазов, низкий соматический статус (ECOG > 0) и анемия (гемоглобин < 10 г/л) являются факторами неблагоприятного прогноза ОВ больных цисплатин-резистентным переходно-клеточным раком мочевых путей [36]. Небольшие размеры нашей выборки не позволили нам валидировать данную модель. Однако даже в этой небольшой серии наблюдений удалось подтвердить значимое влияние соматического статуса на ОВ, что подчеркивает необходимость своевременного начала 2-й линии терапии. Аналогичные данные получены D. Castellano и соавт. (2014) [33].

Представляет интерес не достигшее достоверности улучшение результатов лечения пациентов, ранее перенесших удаление первичной опухоли, и больных раком мочевого пузыря. Эти факты требуют дальнейшего изучения.

Наша работа имеет ряд недостатков, связанных с ретроспективным набором пациентов, отсутствием четких критериев включения, малой выборкой, отсут-

ствием контрольной группы, рутинной локальной оценкой эффекта и токсичности. Тем не менее высокая доля больных с висцеральными метастазами и низким соматическим статусом, получавших интенсивное предшествующее лечение, в том числе комбинированное, четко отражает истинную структуру общей популяции пациентов с распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей. Несмотря на все очевидные недостатки нашей работы, полученные результаты, сходные с данными других ретроспективных серий, подтверждают воспроизводимость полученных в регистрационном исследовании показателей эффективности и безопасности винфлунина в широкой практике.

Заключение

В данном исследовании подтверждены эффективность и безопасность винфлунина во 2-й линии терапии распространенного переходно-клеточного рака мочевых путей, резистентного к 1-й линии ХТ. Полученные результаты соответствуют ранее опубликованным данным, зарегистрированным в ходе рандомизированного исследования III фазы и в нескольких крупных ретроспективных сериях наблюдений. Наше исследование включило медицинские данные неотобранных больных и подтвердило воспроизводимость результатов регистрационного исследования в широкой клинической практике. Мы не отметили существенных различий длительности терапии винфлунином, профиля безопасности препарата и выживаемости, зарегистрированных в нашей серии и в рандомизированном исследовании. Эти результаты подтверждают целесообразность использования винфлунина в рутинной практике в качестве 2-й линии ХТ распространенного переходно-клеточного рака мочевых путей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2016. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Status of oncologic assistance to the population of Russia in 2015. Moscow, 2015. (In Russ.)].
- Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30.
- von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602–8.
- Roberts J.T., von der Maase H., Sengelov L. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;17:118–22.
- Bellmunt J., von der Maase H., Mead G.M. et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin inpatients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1107–13.
- Clark P.E., Agarwal N., Biagioli M.C. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(4):446–75.
- Vaughn D.J., Broome C.M., Hussain M. et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(4):937–40.
- Ko Y.J., Canil C.M., Mukherjee S.D. et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol* 2013;14(8):769–76.
- Beer T.M., Goldman B., Nichols C.R. et al. Southwest Oncology Group phase II study of irinotecan in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium that progressed after platinum-based

- chemotherapy. Clin Genitourin Cancer 2008;6(1):36–9.
10. Dreicer R., Li S., Manola J., et al. Phase II trial of epothilone B analog BMS-247550 (ixabepilone) in advanced carcinoma of the urothelium (E3800): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer 2007;110(4):759–63.
11. Rosenberg J.E., Halabi S., Sanford B.L. et al. Phase II study of bortezomib in patients with previously treated advanced urothelial tract transitional cell carcinoma: CALGB 90207. Ann Oncol 2008;19(5):946–50.
12. Galsky M.D., Mironov S., Iasonos A. et al. Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. Invest New Drugs 2007;25(3):265–70.
13. Winquist E., Vokes E., Moore M.J. et al. A Phase II study of oxaliplatin in urothelial cancer. Urol Oncol 2005;23(3):150–4.
14. Witte R.S., Elson P., Bono B. et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. J Clin Oncol 1997;15(2):589–93.
15. Wülfing C., Machiels J.P., Richel D.J. et al. A single-arm, multicenter, open label phase 2 study of lapatinib as the second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. Cancer 2009;115(13):2881–90.
16. McCaffrey J.A., Hilton S., Mazumdar M. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. J Clin Oncol 1997;15(5):1853–7.
17. Petrylak D.P., Tangen C.M., van Veldhuizen P.J. et al. Results of the Southwest Oncology Group phase II evaluation (study S0031) of ZD1839 for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. BJU Int 2010;105(3):317–21.
18. Dreicer R., Li H., Stein M. et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced urothelial cancer: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer 2009;115(18):4090–5.
19. Gallagher D.J., Al-Ahmadie H., Ostrovskaya I. et al. Sunitinib in urothelial cancer: clinical, pharmacokinetic, and immunohistochemical study of predictors of response. Eur Urol 2011;60(2):344–9.
20. Pili R., Qin R., Flynn P.J. et al. A phase II safety and efficacy study of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor pazopanib in patients with metastatic urothelial cancer. Clin Genitourin Cancer 2013;11:477–83.
21. Meluch A.A., Burris H.S., Greco F.A., Hainsworth J.D. Gemcitabine and paclitaxel combination therapy in transitional cell carcinoma of the urothelium. Eur J Cancer 2000;36:30–3.
22. Milowsky M.I., Nanus D.M., Maluf F.C. et al. Final results of sequential doxorubicin plus gemcitabine and ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin chemotherapy in patients with metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. J Clin Oncol 2009;27(25):4062–7.
23. Kouno T., Ando M., Yonemori K. et al. Weekly paclitaxel and carboplatin against advanced transitional cell cancer after failure of a platinum-based regimen. Eur Urol 2007;52(4):1115–22.
24. Sonpavde G., Sternberg C.N., Rosenberg J.E. et al. Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium. Lancet Oncol 2010;11(9):861–70.
25. Braguer D., Barret J.M., McDaid H., Kruczynski A. Antitumor activity of vinflunine: effector pathways and potential for synergies. Semin Oncol 2008;35:13–21.
26. Coderch C., Morreale A., Gago F. Tubulin-based structure-affinity relationships for antimitotic Vinca alkaloids. Anticancer Agents Med Chem 2012;12(3):219–25.
27. Culine S., Theodore C., De Santis M. et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. Br J Cancer 2006;94(10):1395–401.
28. Vaughn D.J., Srinivas S., Stadler W.M. et al. Vinflunine in platinum pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase II study. Cancer 2009;115(18):4110–7.
29. Bellmunt J., Théodore C., Demkov T. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2009;27(27):4454–61.
30. Bellmunt J., Fougerey R., Rosenberg J.E. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patient after failure of platinum-based chemotherapy. Ann Oncol 2013;24(6):1466–72.
31. 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.
32. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
33. Castellano D., Puente J., de Velasco G. et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. BMC Cancer 2014;14:779.
34. Hegele A., de Geeter P., Goebell P. et al. Vinflunine in routine practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma in Germany. Eur J Cancer 2013;49(Suppl. 2):669.
35. Medioni J., Guillot A., Spaeth D. et al. Historical data in real life from patients treated by vinflunine for an advanced or metastatic urothelial carcinoma: Results of the CURVE study. Eur J Cancer 2013;(Suppl. 2):646–7.
36. Bellmunt J., Choueiri T.K., Fougerey R. et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. J Clin Oncol 2010;28(11):1850–5.

Состояние онкологической помощи и эпидемиология рака предстательной железы в центральноазиатских республиках

С.В. Головачев¹, Н.С. Нурғалиев², З.П. Камарли³, Э.К. Макимбетов³

¹ГБУЗ «Ярославская областная клиническая онкологическая больница»; Россия, 150000, Ярославль, проспект Октября, 67;

²Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии; Казахстан, 050022, Алматы, проспект Абая, 91;

³ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет»;

Россия, Кыргызская Республика, 720000, Бишкек, ул. Киевская, 44

Контакты: Сергей Владимирович Головачев cotsergio@mail.ru

В статье приведены данные о состоянии онкологической помощи больным со злокачественными новообразованиями, в частности раком предстательной железы, в отдельных странах Центральной Азии — республиках Узбекистан, Казахстан и Кыргызстан. Приведены данные о выявляемости при профилактических осмотрах, заболеваемости, смертности, морфологической верификации, 1-летней летальности, структуре, распределении по стадиям, диспансерных группах при раке предстательной железы в этих странах.

Ключевые слова: рак предстательной железы, страны Центральной Азии, заболеваемость, смертность

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-82-86

Status of oncological care and epidemiology of prostate cancer in the republics of Central Asia

S. V. Golovachev¹, N. S. Nurgaliyev², Z. P. Kamarli³, E. K. Makimbetov³

¹State Budgetary Healthcare Institution "Yaroslavl Regional Clinical Oncology Hospital"; 67 Prospekt Oktyabrya, Yaroslavl, 150000, Russia;

²Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology; 91 Prospekt Abaya, Almaty, 050022, Kazakhstan;

³State Educational Institution of Higher Professional Education "Kyrgyz Russian Slavic University";
44 Kievskaya St., Bishkek, 720000, Kyrgyz Republic, Russia

This article presents the data on the state of oncological care in patients with cancer, particularly prostate cancer in some countries of Central Asia — Republic of Uzbekistan, Kazakhstan and Kyrgyzstan. We have listed data on detectability during preventive examinations, morbidity, mortality, morphological verification, 1-year mortality, structure, distribution by stages, dispensary groups in patients with prostate cancer in these countries.

Keywords: prostate cancer, countries of Central Asia, morbidity, mortality

Введение

Во всем мире наблюдается рост числа больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования, в том числе раком предстательной железы (РПЖ). В большинстве развитых стран мира РПЖ прочно занимает лидирующие позиции [1, 2]. По данным Z.О. Таос и соавт. [3], РПЖ является наиболее часто встречающимся видом злокачественной опухоли у мужчин. Ежегодно в мире регистрируется 1 млн 100 тыс. новых случаев возникновения РПЖ и около 300 случаев смерти от данной нозологии [3]. С увеличением продолжительности жизни растет и частота встречаемости РПЖ. Так, в Японии 25 % населения находятся в возрасте 75 лет и старше, т. е. практически у трети больных РПЖ выявляют в старческом возрасте [4]. В Дании в 1980 г. были зарегистрированы 1297 больных РПЖ, к 2012 г. заболеваемость выросла в несколько раз (4315 пациентов).

Смертность остается высокой, особенно среди лиц старше 80 лет [5]. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости в Италии увеличился с 31 на 100 тыс. населения в 1984 г. до 93 в 2005 г. Тем не менее с 1970 г. смертность от РПЖ уменьшалась в среднем на 2,3 % в год [6].

Выявление новых случаев РПЖ связано с активным внедрением скрининга и профилактических массовых осмотров [7, 8]. В США с 1992 по 2012 г. частота скрининга выросла с 55,3 до 70,0 % [9]. В Швейцарии было отмечено, что частота скрининга отличалась в зависимости от уровня образованности, профессии. Так, например, она была выше среди населения с высоким доходом (> 6000 долларов США в месяц) по сравнению с людьми с низким доходом (< 2000 долларов США в месяц) [10].

Актуальность проблемы РПЖ характерна не только для западных стран, но и для развивающихся. Так,

в 2012 г. в общей сложности 191 054 случая заболеваемости и 81 229 случаев смертности были зарегистрированы в азиатских странах. Среди азиатских стран самые высокие стандартизированные показатели заболеваемости были зарегистрированы в Израиле, Турции, Ливане, Сингапуре и Японии, а смертности — в Турции, Ливане, Восточном Тиморе, Армении и на Филиппинах. Значительная и положительная корреляция наблюдалась между стандартизированным показателем заболеваемости РПЖ и индексом человеческого развития ($p < 0,001$), характеризующим ожидаемую продолжительность жизни при рождении, среднее количество лет обучения и уровень доходов населения [11].

В странах СНГ также наблюдается рост основных форм злокачественных опухолей. В 2012 г. были зарегистрированы 29 082 больных с впервые выявленным РПЖ. Прирост абсолютного числа заболевших с 2007 по 2012 г. составил 43,8 % (1-е место по величине прироста). В структуре онкологической заболеваемости мужского населения РПЖ занимал 2-е ранговое место в Республике Беларусь (15,3 %) и России (12,1 %), 3-е место — в Казахстане (6,3 %), 4-е — в Армении (6,5 %) и 5-е — в Кыргызстане (4,5 %) [12–15].

Зарегистрированы расовые и этнические различия в распространении РПЖ. Были изучены 98 484 случая заболеваемости и 8997 случаев смертности от РПЖ в штате Калифорния (США). Высокая частота встречаемости РПЖ обнаружена у афроамериканцев в возрастной группе 45–64 года (отношение рисков (ОР) 1,28; 95 % доверительный интервал 1,25–1,30). Однако в группе 75–84 года показатели заболеваемости были выше у белых испанцев [16].

Путем анализа 891 100 случаев РПЖ с 1988 по 2010 г. авторы выявили этнические различия в частоте заболеваемости и в клинических аспектах РПЖ. По сравнению с белыми испанцами азиатские мужчины имели значительно худший прогноз исхода болезни. Так, филиппинцы, гавайцы, пакистанцы и индийцы достоверно чаще имели метастатические формы болезни (повышение ОР с 1,4 до 1,9) [17].

Цель исследования — изучение эпидемиологических аспектов РПЖ в некоторых странах Центральной Азии.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные обо всех случаях РПЖ по информации, предоставляемой медицинскими учреждениями страны в канцер-регистр Казахского НИИ онкологии и радиологии, Национального Центра онкологии при Минздраве Кыргызской республики и Республиканского научно-го центра онкологии Республики Узбекистан, а также сводные данные ежегодных статистических отчетов РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Для подсчета показателей заболеваемости РПЖ были использованы данные

погодной численности населения по возрасту, полу и регионам стран. Стандартизованные показатели заболеваемости определялись прямым методом стандартизации с использованием мирового стандартного населения.

Оценка и вычисление любых стандартизованных показателей предполагают возникновение определенных погрешностей и ошибок. В этих целях проведено определение стандартных ошибок с использованием 95 % доверительного интервала. Для вычисления стандартной ошибки определяли вариации стандартизованного показателя заболеваемости (метод Пуассона). Статистическую обработку данных проводили на основе стандартных математических программ, используемых в медико-биологической статистике (SPSS, 16.0).

Результаты исследования

В Центральной Азии наиболее густонаселенными являются Республика Узбекистан (30 млн человек), Казахстан (17 млн человек) и Кыргызстан (6 млн человек). В Республике Узбекистан в последние годы отмечается относительная стабильность основных показателей заболеваемости и смертности от онкологической патологии. Так, в 2008 г. в стране выявлены 18 758 больных (в 2007 г. — 19 089) с установленным диагнозом злокачественного новообразования, среди которых преобладали женщины (54,8 %; мужчин — 45,2 %). Интенсивный показатель заболеваемости составил 68,1 (в 2007 г. — 71,0) на 100 тыс. населения. Уровень распространенности заболевания по Республике Узбекистан остается стабильным, в 2008 г. он составил 331,6 (в 2007 г. — 328,4). В 2008 г. от злокачественных новообразований в стране умерли 9442 больных, и показатель смертности составил 35,6 (в 2007 г. — 35,1).

В Казахстане смертность от онкологических заболеваний занимает 2-е место в общей структуре смертности населения. Ежегодно от рака умирают порядка 17 000 человек, из которых 42 % — лица трудоспособного возраста. В течение последних 5 лет в стране увеличилось абсолютное число пациентов со злокачественными новообразованиями: если в 2006 г. были зарегистрированы 28 573 заболевших, то к концу 2011 г. их число возросло до 30 299. Ежегодный прирост доли больных со злокачественными новообразованиями составляет 5 %. Показатель смертности от злокачественных новообразований за последние 5 лет снизился на 11,9 % — с 113,7 на 100 тыс. населения в 2006 г. до 101,6 на 100 тыс. населения в 2011 г.

Результаты изучения основных параметров, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по РПЖ в изучаемых центральноазиатских государствах, приведены в табл. 1. Морфологическая верификация была самой высокой в Казахстане (89,1 %), Кыргызстане

(87,6 %) и относительно низкая — в Узбекистане (67,3 %). Морфологически верифицированный диагноз характеризует качество диагностики и надежность данных о впервые выявленных больных. Низкий показатель при хорошем учете свидетельствует либо о недостаточной квалификации врача, либо об ограниченных диагностических возможностях, либо о слабо развитой специализированной службе общей сети, если она осуществляет онкологическое лечение больных. Кроме того, величина показателя зависит от «заинтересованности» врачей в уточнении диагноза у пожилых пациентов, больных с противопоказаниями к лечению, от качества заполнения первичных документов.

Таблица 1. Основные показатели состояния онкологической помощи больным раком предстательной железы в республиках Узбекистан, Кыргызстан и Казахстан (2012 г.)

Параметр		Узбекистан	Кыргызстан	Казахстан
Морфологическая верификация		67,3	87,6	89,1
Выявлено при профилактических осмотрах	% к новым больным	6,2	2,1	5,5
	Структура	0,4	0,5	1,9
Стадия	I—II	29,2	27,8	42,7
	III	46,9	39,2	37,4
	IV	23,8	29,9	19,8
	Не установлена	0	3,1	0,1
Летальность (1-летняя)		14,1	50,0	20,0
Находились под наблюдением на конец года	Абс. число	928	326	2923
	На 100 тыс.	3,1	5,8	17,4
	Структура	0,9	1,5	2
Из них 5 лет и более	Абс. число	312	80	854
	% к общему числу наблюдений	33,5	24,5	29,2
	Структура	0,7	1,0	1,2
Индекс накопления		3,5	3,3	3,3
Летальность контингентов		17,9	14	13,6
Кумулятивный критерий		0,424	0,403	0,547

В Казахстане выявляемость при профилактических осмотрах была выше по сравнению с другими государствами. Обращает на себя внимание низкий процент пациентов с начальными стадиями РПЖ в Узбекистане (29,2 %) и Кыргызстане (27,8 %) по сравнению с Казахстаном (42,7 %). Относительно

высока доля больных с неустановленными стадиями в Кыргызстане, что, вероятно, связано с проблемами диагностики. Также в данной стране отмечена высокая 1-летняя летальность — 50 %, т. е. каждый 2-й пациент с РПЖ умирает в течение 1 года. Несмотря на то что больных РПЖ с запущенными формами в Узбекистане было больше, чем в Казахстане, оказалось, что 1-летняя летальность там была ниже. Доля пациентов с опухолевым процессом I—II стадии характеризует своевременность установления диагноза. Величина определяется состоянием организации раннего выявления заболевания, уровнем диагностики, объемом и качеством профилактических осмотров, скрининга.

Летальность на 1-м году после регистрации заболевания характеризует уровень позднего выявления, а также состояние специализированной помощи в целом. Величина показателя определяется фактической запущенностью опухолевого процесса, качеством лечения. Влияют на показатель биологические особенности опухоли, качество ведения больных, правильность определения причины смерти (например, рак или инфаркт), частота отказов от лечения, размер группы посмертно учтенных и доля среди них умерших на 1-м году после выявления заболевания.

Об относительно более благоприятном состоянии специализированной помощи пациентам с РПЖ в Казахстане по сравнению с другими странами говорит тот факт, что там наблюдали относительно высокую (17,4 %) частоту встречаемости лиц, находившихся под наблюдением 5 лет и более. Данный показатель более чем в 3 раза выше, чем в Узбекистане и Кыргызстане.

Индекс накопления контингента определяется тяжестью заболевания (уровнем летальности). Большое влияние оказывает низкая прослеживаемость пациентов, т. е. большое число больных, не учтенных в течение года. При сравнительной оценке различных территорий следует учитывать направленность тенденций заболеваемости, ее структуру, а также качество учета и прослеживания больных. Эти показатели используют для оценки онкологической помощи в динамике. Положительная динамика свидетельствует об улучшении состояния онкологической помощи. Данный индекс был примерно на одном уровне в разных республиках. Результаты, полученные при рассмотрении динамики и ранга стандартизованных показателей заболеваемости РПЖ в рассматриваемых странах, приведены в табл. 2.

Наибольший прирост (87,5 %) заболеваемости РПЖ в 2012 г. (7,5 на 100 тыс. населения) по сравнению с 2007 г. (4,0) наблюдается в Кыргызстане. В Узбекистане и Казахстане также регистрируется рост заболеваемости, но темп прироста не такой выраженный — 12,5 и 23,7 % соответственно. При анализе смертности, за исключением Кыргызстана, где наблюдалось повышение показателя смертности на 54,5 %,

Таблица 2. Динамика и ранг стандартизованных показателей заболеваемости раком предстательной железы в Узбекистане, Кыргызстане и Казахстане

Страна	Показатель на 100 тыс. населения		Ранговое место		Прирост, %
	2007	2012	2007	2012	
Заболеваемость					
Узбекистан	3,2	3,6	8	8	12,5
Кыргызстан	4,0	7,5	6	6	87,5
Казахстан	11,4	14,1	5	4	23,7
Смертность					
Узбекистан	1,7	1,6	8	7	−6,25
Кыргызстан	2,2	3,4	6	7	54,5
Казахстан	6,5	6,1	5	5	−28,6

в 2 других государствах отмечено снижение, более выраженное в Казахстане (на 28,6 %).

Обсуждение

В 2012 г. в странах СНГ было зарегистрировано 29 082 новых пациента с РПЖ. Прирост абсолютного числа заболевших с 2007 по 2012 г. составил 43,8 % (1-е место по величине прироста). В структуре онкологической заболеваемости мужского населения РПЖ занимал 1-е и 2-е ранговые места в Беларуси (15,3 %) и России (12,1 %), 3-е место – в Казахстане (6,3 %), 4-е – в Армении (6,5 %) и 5-е ранговое место – в Кыргызстане (4,5 %). Во всех странах СНГ с 2006 по 2012 г. отмечено увеличение доли РПЖ в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. В структуре заболевших в России доля РПЖ составляла 11,5 % в возрастной группе 55–69 лет, 18,1 % в возрастной группе 70–84 года и 15,9 % в группе 85 лет и старше. Средний возраст заболевших составил от 65–68 лет (в Кыргызстане и Азербайджане) до 71–

74 лет (в Армении, России, Беларуси и Казахстане). Выше средних по России (32,6 на 100 тыс. мужчин) стандартизованные показатели заболеваемости РПЖ отмечены в Беларуси (51,6 на 100 тыс.), в г. Москве (46,2 на 100 тыс.), Самарской (47,4 на 100 тыс.), Томской (52,2 на 100 тыс.), Омской (58,3 на 100 тыс.), Мурманской (46,8 на 100 тыс.) и Сахалинской (67,8 на 100 тыс.) областях; значительно ниже – в Кыргызстане, Азербайджане, Чечне и Тыве (5–12 на 100 тыс.). По величине прироста стандартизованных показателей заболеваемости с 2007 по 2012 г. РПЖ занимал 1-е ранговое место в России (35,8 %), Казахстане (23,7 %) и Беларуси (55,9 %), 2-е ранговое место в Кыргызстане (87,5 %), 7-е – в Азербайджане (40 %); в Армении показатели заболеваемости снизились на 1,5 % [14].

Заключение

Параллельное увеличение показателей заболеваемости и распространенности РПЖ в республиках Узбекистан, Кыргызстан и Казахстан свидетельствует об ухудшении здоровья населения с увеличением впервые выявленных случаев и ростом числа рецидивов ранее зарегистрированных опухолей при низком уровне организации профилактической работы. Особо тревожная эпидемиологическая ситуация наблюдается в Кыргызстане, где наряду со значительным приростом уровня заболеваемости (до 87,5 %) имеется высокий процент 1-летней летальности, повышение показателя смертности за последние 5 лет. Относительно благополучная ситуация с оказанием онкологической помощи больным РПЖ наблюдалась в Казахстане, где выявлена высокая доля пациентов с I–II стадиями опухоли, низкая 1-летняя летальность и снижение смертности с 6,5 до 6,1 на 100 тыс. населения. Стабильные показатели выявляемости больных с IV стадией злокачественного процесса в Узбекистане и Кыргызстане свидетельствуют о том, что онкологическая настороженность врачей общей лечебной сети и своевременность обращения населения за медицинской помощью являются неудовлетворительными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65(1):5–29. DOI: 10.3322/caac.21254.
2. Herget K.A., Patel D.P., Hanson H.A. et al. Recent decline in prostate cancer incidence in the United States, by age, stage, and Gleason score. Cancer Med 2016;5(1):136–41. DOI: 10.1002/cam4.549.
3. Tao Z.Q., Shi A.M., Wang K.X., Zhang W.D. Epidemiology of prostate cancer: current status. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19(5):805–12.
4. Akaza H. Epidemiology and prevention. Nihon Rinsho 2016;74(1):13–9.
5. Poulsen M.H., Dysager L., Gerke O. et al. Trends in prostate cancer in elderly in Denmark, 1980–2012. Acta Oncol 2016;55(Suppl 1):74–8. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1115120.
6. Capocaccia R., Foschi R., Zucchetto A. et al. Estimates of prostate cancer burden in Italy. Cancer Epidemiol 2015;27(40):166–72. DOI: 10.1016/j.canep.2015.12.004.
7. Ruseckaite R., Beckmann K., O'Callaghan M. et al. Development of South Australian-Victorian Prostate Cancer Health Outcomes Research Dataset. BMC Res Notes 2016;9:37. DOI: 10.1186/s13104-016-1855-3.

8. Evans S.M., Millar J.L., Wood J.M. et al. The Prostate Cancer Registry: monitoring patterns and quality of care for men diagnosed with prostate cancer. *BJU Int* 2013;111 (4 Pt B): 158–66. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11530.x.
9. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta: American Cancer Society, 2015. P. 56.
10. Guessous I., Cullati S., Fedewa S.A. et al. Prostate cancer screening in Switzerland: 20-year trends and socioeconomic disparities. *Prev Med* 2016;82:83–91. DOI: 10.1016/j.ypmed.2015.11.009.
11. Pakzad R., Mohammadian-Hafshejani A., Ghoncheh M. et al. The incidence and mortality of prostate cancer and its relationship with development in Asia. *Prostate Int* 2015;3(4):135–40. DOI: 10.1016/j.pnil.2015.09.001.
12. Оганесян М. Г. Основные показатели онкологической помощи населению стран СНГ: сравнительная оценка. Медицинские новости 2014;11:98–102. [Oganessian M.G. Main indices of the oncologic assistance to the population of CIS countries: comparative assessment. *Meditinskije novosti* = Medical News 2014;11:98–102. (In Russ.)].
13. Программа развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012–2016 гг. Доступно по: <http://www.aaror.org/jdownloads/nspr.rus.pdf>. [Oncologic assistance development program in the Republic of Kazakhstan by 2012–2016. Available at: <http://www.aaror.org/jdownloads/nspr.rus.pdf>. (In Russ.)].
14. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2014. [Malignant tumors statistics in Russia and CIS countries in 2012. Ed. by: M.I. Davydov, E.M. Aksel'. Moscow, 2014. (In Russ.)].
15. Cheng I., Witte J.S., McClure L. A. et al. Socioeconomic status and prostate cancer incidence and mortality rates among the diverse population of California. *Cancer Causes Control* 2009;20(8): 431–40. DOI: 10.1007/s10552-009-9369-0.
16. Chao G.F., Krishna N., Aizer A.A. et al. Asian Americans and prostate cancer: A nationwide population-based analysis. *Urol Oncol* 2016;34(5):233.e7–233.e15. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.11.013.
17. Нюшко К.М., Алексеев Б. Я., Крашенинников А. А., Каприн А.Д. Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования. *Онкоурология* 2014;2:38–45. [Nushko K.M., Alekseev B.Ya., Krashennnikov A.A., Kaprin A.D. Surgical treatment of patients with the prostate cancer with high progressing risk. *Onkourologiya* = *Oncourology* 2014;2:38–45. (In Russ.)].

Гормональная терапия второй линии с применением препарата энзалутамид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы

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

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

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

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной онкоурологии по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости и смертности от данной патологии. Несмотря на улучшение методов диагностики, частота выявления распространенных форм заболевания остается высокой. Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) является заболеванием с крайне неблагоприятным прогнозом, при котором стандартные методы гормонального воздействия являются неэффективными. Гетерогенность популяции больных КРРПЖ требует дифференцированного подхода при назначении терапии с учетом наличия тех или иных факторов прогноза. Не так давно химиотерапия с применением доцетаксела являлась основным методом лечения данного контингента больных. Гормональная терапия во 2-й линии введена в клиническую практику в 2011 г. с появлением новых лекарственных средств, направленных на полное подавление продукции тестостерона. Принципиально иным механизмом действия обладает новый препарат для гормональной терапии 2-й линии энзалутамид, который способен селективно блокировать андрогеновые рецепторы и нарушать транслокацию сигнала от рецептора внутрь клетки и клеточное ядро. Крупные рандомизированные исследования, изучавшие эффективность данного препарата, позволили зарегистрировать его для клинического применения, в том числе в нашей стране. В статье представлен обзор литературы, освещающий исследования по применению препарата энзалутамид у больных КРРПЖ.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гормональная терапия 2-й линии, селективный блокатор андрогеновых рецепторов, механизм действия, ингибитор сигнального пути андрогеновых рецепторов, аффинность, ядерная транслокация сигнала, кстанди, энзалутамид

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-87-95

Second-line hormonal therapy with the enzalutamid in patients with castrate-resistant prostate cancer

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

Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Herzen – affiliated
by the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Radiological Center”, Russian Ministry of Health;
3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

Prostate cancer (PC) is an actual problem of modern oncology due to the continuing high rates of this disease morbidity and mortality. Despite improvements in diagnostic techniques, incidence of common forms of the disease remain to be high. Metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) is a disease with an extremely poor prognosis, in which standard methods of hormonal treatment are ineffective. Heterogeneity of CRPC patient population requires differentiated approach to the administration of therapy based on the availability of various prognostic factors. Not so long ago chemotherapy with docetaxel was the main treatment for this group of patients. Second-line hormonal therapy was introduced into clinical practice in 2011 with the advent of new drugs aimed at the complete suppression of testosterone production. Enzalutamid, a new drug for second-line hormonal therapy, has essentially different mechanism of action. It is able to block androgen receptors selectively and disrupt translocation of the signal from the receptor into the cell and into the cell nucleus. Large randomized trials that studied the effectiveness of this drug allowed to register it for clinical use, including our country. An article presents a review of the literature on clinical trials devoted to the use of a drug in CRPC patients.

Key words: castrate-resistant prostate cancer, second-line hormonal therapy, selective androgen receptor blocker, mechanism of action, androgen receptor signaling pathway inhibitor, affinity, nuclear signal translocation, Xtandi, enzalutamid

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой онкоурологии во всем мире по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире диагностируют более 1100 тыс. новых случаев заболевания данной патологией. В России РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости мужского населения злокачественными новообразованиями, его доля составляет 14,3 % [1]. В 2014 г. в России зарегистрировано 37 168 новых случаев заболевания РПЖ, при этом средний возраст мужчин с впервые выявленным РПЖ составил 64,4 года. Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2014 г. на 100 тыс. мужского населения в России — 39,38. При среднегодовом темпе 7,11 % прирост заболеваемости РПЖ с 2004 по 2014 г. составил 116,68 %. В 2014 г. по сравнению с 2004 г. у мужчин на фоне значительного снижения стандартизованного показателя смертности (—12,3 %) от всех злокачественных новообразований сохраняется нарастание показателя смертности от РПЖ. Его прирост по данным 2014 г. составил 26,2 %. У мужчин в возрасте 60–69 лет РПЖ является причиной смерти в 6,2 % случаев, а в возрастной группе старше 70 лет достигает 14,16 %, занимая 2-е место после опухолей трахеи, бронхов и легкого [1]. Таким образом, на сегодняшний день РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем онкологии.

РПЖ — относительно медленно прогрессирующее и чрезвычайно гетерогенное заболевание. От момента возникновения клинически незначимого РПЖ до появления симптомов заболевания может пройти 15–20 лет. На ранних этапах процесс протекает бессимптомно. По этой причине больные часто обращаются к врачу слишком поздно и проведение радикального лечения невозможно [2]. Основным методом терапии диссеминированного РПЖ является гормональная терапия (ГТ). Путем блокады андрогенов удается достичь стабилизации заболевания более чем у 90 % пациентов [3], однако среднее время до прогрессирования после проведенной ГТ у больных метастатическим РПЖ составляет в среднем 24 мес [4]. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). Кроме того, у ряда пациентов (до 20 %) опухоль изначально резистентна к гормональному воздействию [5, 6].

С 2004 г. «золотым стандартом» терапии больных КРРПЖ является цитостатическая химиотерапия [7, 8]. Доцетаксел — первый препарат, продемонстрировавший достоверное увеличение общей выживаемости у больных КРРПЖ [8]. У пациентов с КРРПЖ в качестве 2-й линии лекарственного воздействия при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселем в клиническую практику внедрен таксан нового поколения — кабазитаксел. На основании результатов крупного

рандомизированного исследования TROPIC, продемонстрировавшего эффективность химиотерапии 2-й линии с применением кабазитаксела, данный препарат был одобрен у больных КРРПЖ, в том числе в России [9].

Более глубокое понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития кастрационной резистентности, позволило разработать ряд новых подходов в терапии данного тяжелого контингента больных. Адаптация опухолевых клеток к низким уровням тестостерона посредством гиперэкспрессии андрогеновых рецепторов (АР), а также других механизмов может быть убедительным доказательством их сохраняющейся зависимости от андрогенов. Этот факт свидетельствует о необходимости продолжения гормональной андроген-депривационной терапии, направленной на снижение уровня тестостерона у больных КРРПЖ. Более того, разработка новых препаратов, направленных на блокирование внутриклеточного синтеза андрогенов в опухоли или ингибирование механизма передачи сигнала от АР внутрь опухолевой клетки, является весьма актуальной.

Одним из первых гормональных препаратов 2-й линии терапии явился препарат абиратерона ацетат, продемонстрировавший свою эффективность в исследованиях III фазы у пациентов как до, так и после проведенной химиотерапии доцетакселем [10, 11]. Абиратерон — препарат, направленный на ингибирование фермента СYP17, являющегося одним из коэнзимов цитохрома P450. Данный фермент играет ключевую роль в биосинтезе тестостерона из внегонадных андрогенов и холестерина в надпочечнике, яичках и других органах и тканях. В основе механизма действия абиратерона ацетата лежит подавление синтеза тестостерона в организме больного КРРПЖ путем селективного ингибирования активности фермента СYP17A1 в тканях яичек, надпочечников, а также непосредственно в предстательной железе. Блокирование коэнзимов СYP17, а именно ферментов 17- и 20-лиазы приводит к подавлению продукции тестостерона из его предшественников на всех уровнях. Абиратерон не влияет на активность ферментов, принимающих участие в биосинтезе альдостерона из холестерина, поэтому в ответ на угнетение продукции тестостерона происходит усиление минералокортикоидной активности за счет повышения продукции альдостерона из общих с тестостероном предшественников, таких как прегненолон и прогестерон (рис. 1). Снижение концентрации кортизола и тестостерона в крови влечет за собой стимуляцию продукции адренкортикотропного гормона гипоталамусом и запускает так называемый порочный круг, заключающийся в стимуляции повышенной продукции альдостерона [12]. Это приводит к развитию побочных эффектов терапии абиратероном, таких как артериальная гипертензия, гипокалиемия и задержка жидкости, что требует постоянного

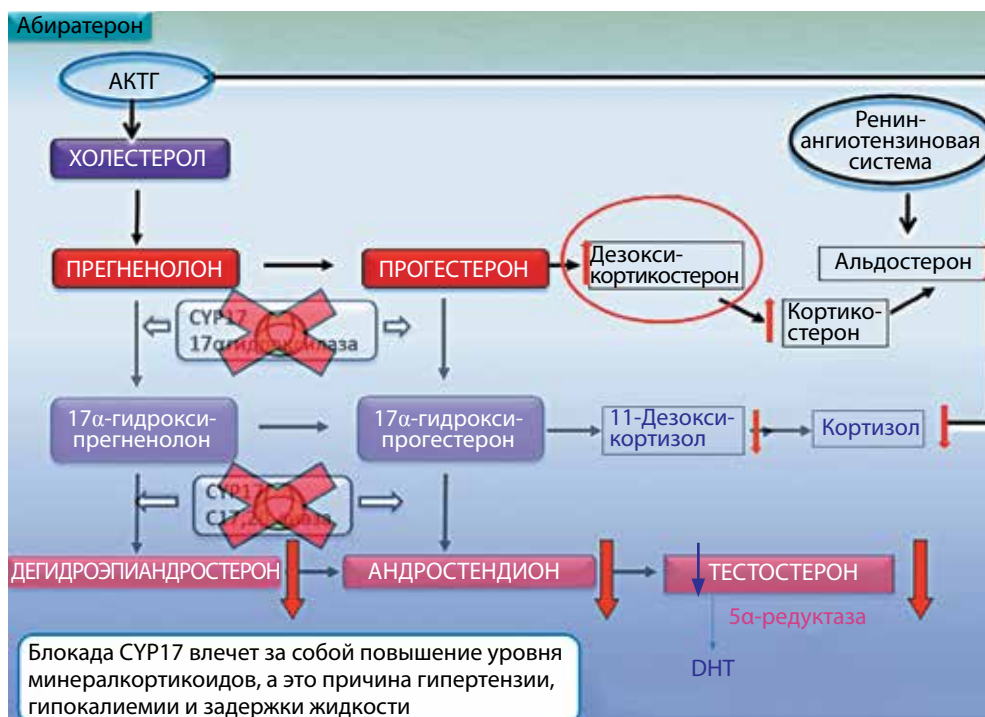


Рис. 1. Схема биосинтеза тестостерона и механизм действия абиратерона. АКТГ — адrenoкoртикoтpонный гoрмoн

мониторинга артериального давления и контроля биохимического анализа крови. Кроме того, в целях снижения степени выраженности побочных эффектов при проведении терапии больным рекомендуют дополнительный прием преднизолона, который, в свою очередь, обладает рядом неблагоприятных побочных эффектов, особенно при длительном использовании. Все это создает определенные неудобства при терапии данным препаратом несмотря на тот факт, что в целом побочные эффекты абиратерона ацетата, как правило, не являются тяжелыми.

Новый суперселективный блокатор АР — энзалутамид — также является препаратом ГТ 2-й линии. Данное лекарственное средство зарегистрировано в Российской Федерации в мае 2016 г. В отличие от абиратерона, препарат обладает иным механизмом действия: он не влияет на активность коэнзимов цитохрома P450 и является селективным блокатором АР за счет гораздо большей аффинности, т. е. сродства к лигандсвязывающему домену рецептора. Кроме того, энзалутамид не только конкурентно связывается с АР, что приводит к его конкурентному антагонистическому блокированию, но и нарушает транслокацию, т. е. передачу сигнала от рецептора внутрь клетки и клеточного ядра за счет необратимой конформации белковой структуры рецептора. Схематично механизм действия энзалутамида представлен на рис. 2. Поскольку препарат не влияет на активность цитохрома P450, при его применении не наблюдается побочных эффектов, связанных с повышением минералокортикоидной

активности, таких как гиперкалиемия, гипертензия и задержка жидкости, что нивелирует необходимость мониторинга концентрации калия в анализах крови и показателей артериального давления, а также сопутствующего приема преднизолона. Еще одним преимуществом энзалутамида является отсутствие необходимости применения препарата натощак, поэтому его прием можно сочетать с употреблением пищи [13].

В процессе экспериментальных исследований отмечено, что устойчивость к антагонистам АР 1-го поколения, таким как бикалутамид и флутамид, ассоциирована с агонистическими свойствами в клетках, экспрессирующих более высокие концентрации АР, но только в случае, когда АР содержит функциональный лигандсвязывающий домен [14, 15]. Разработка энзалутамида была начата с создания библиотеки молекул с использованием нестероидного агониста RU59063 в качестве исходной химической матрицы на основании его относительно высокой аффинности к АР и селективности в отношении рецептора по сравнению с другими ядерными гормональными рецепторами [13, 16–17]. Затем было проведено исследование соотношения структуры и активности на ряде аналогов с использованием экспрессии простатического специфического антигена (ПСА) в качестве регистрируемой величины на 2 различных линиях клеток РПЖ человека: нормальной (гормон-чувствительной) клеточной линии LNCaP и кастрационно-резистентной клеточной линии LNCaR, которая создана для экспрессии 3- и 5-кратных уровней АР дикого типа.

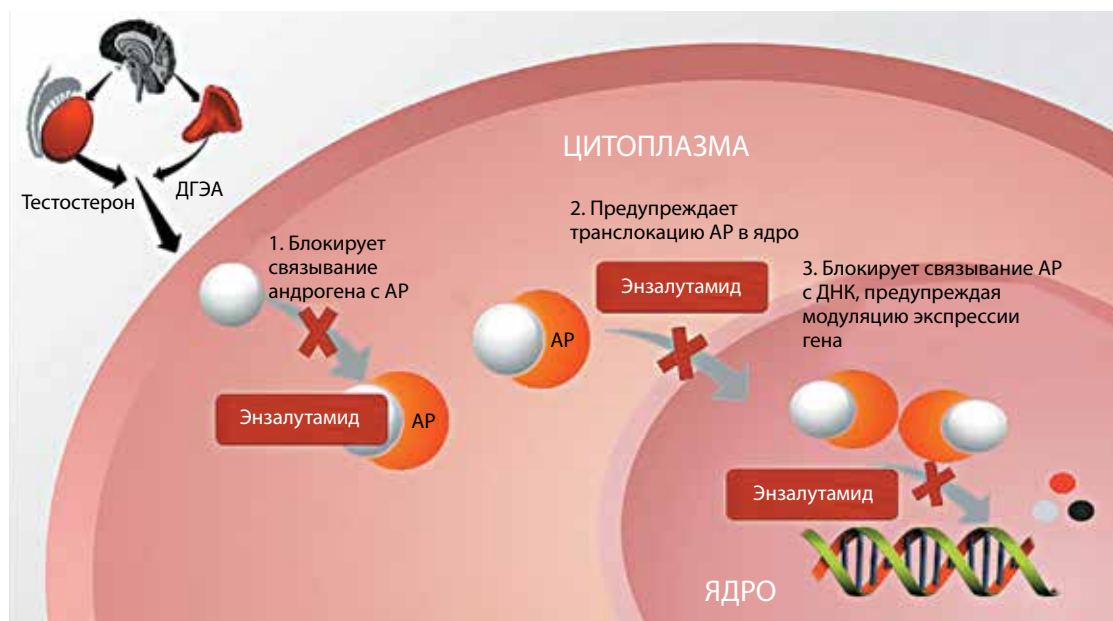


Рис. 2. Механизм действия суперселективного блокатора андрогенного рецептора препарата энзалутамид

MDV3100, впоследствии названный энзалутамидом, — производное фенилтиогидантоина с сульфонамидной боковой цепью — было выбрано в качестве основной молекулы на основании результатов, демонстрирующих мощное ингибирование активации сигнального пути AR и благоприятные фармакокинетические свойства [18].

Энзалутамид блокирует AR в клетках LNCaP/AR с аффинностью, в 5–8 раз превышающей аффинность бикалутамида и в 2–3 раза ниже аффинности 16 β -фтор-5 α -дигидротестостерона, производного тестостерона. Лечение энзалутамидом не индуцирует экспрессию фосфосеринаминотрансферазы 1, серина и трансмембранной протеазы 2 (TMP2), что может свидетельствовать о том, что в условиях кастрационной резистентности данный препарат не проявляет агонистического действия [13]. В отличие от энзалутамида, бикалутамид не предотвращает связывание AR с ДНК, а активирует накопление корепрессоров, таких как NCoR и SMRT, в регионах-промотерах генов-мишеней AR [19, 20]. Одним из нескольких способов, посредством которых энзалутамид ингибирует активацию сигнального пути AR, является блокирование транслокации AR в ядро, предотвращающее связывание AR с ДНК [13], что позволяет энзалутамиду сохранять эффективность ингибирования активации сигнального пути AR даже в условиях его избыточной экспрессии.

В проспективном открытом исследовании II фазы по оценке экспрессии молекулярных компонентов активации сигнального пути AR у больных КРРПЖ, получавших энзалутамид, локализация AR имела сдвиг от ядерной к цитоплазматической после 8 нед лечения, а концентрации тестостерона в костном мозге и в крови повысились, что свидетельствовало о физио-

логическом механизме обратной связи. Это было доказательством того, что терапевтическая польза энзалутамида могла быть обусловлена ингибированием AR, ассоциированным с перемещением ядерных AR в цитоплазму [21].

По результатам доклинических исследований показано, что воздействие энзалутамида на модель ксенотрансплантата КРРПЖ у мыши приводило к сокращению объема опухоли [22]. На основании высокой аффинности к AR, отсутствия агонистического действия и этих многообещающих доклинических результатов энзалутамид был отобран для клинической разработки Ассоциацией клинических исследований РПЖ. Это исследование 1-го применения данного препарата у человека (NCT00510718) было изначально разработано как исследование I фазы для оценки безопасности и переносимости, а также для расчета максимальной переносимой дозы [23]. После наблюдаемого выраженного ответа ПСА при применении наименьшей дозы исследование было изменено и расширено до исследования фазы I/II, чтобы провести более надежную оценку эффективности лечения [24]. Также были изучены фармакокинетика, противоопухолевая активность, включая влияние на уровень ПСА, циркулирующие опухолевые клетки, метастазы в мягкие ткани и кости и влияние на захват 2-[18F]-фтор-5 α -деоксид-Д-глюкозы (ФДГ) по данным позитронно-эмиссионной томографии у отобранных пациентов [25]. Были оценены 7 вариантов доз (20, 60, 150, 240, 360, 480 и 600 мг/сут). В исследование включали больных КРРПЖ как без предшествующей химиотерапии доцетакселом, так и с ней, с гистологически подтвержденной аденокарциномой предстательной железы и кастра-

ционным уровнем тестостерона < 50 нг/дл. Подходящая доза была выбрана на основании нескольких факторов, включая фармакокинетику, эффективность и безопасность. Энзалутамид во всех дозах вызывал существенное изменение связывания ФДГ, максимальный эффект был достигнут при концентрациях в плазме крови 5–15 мкг/мл, свидетельствуя, что это концентрация, при которой связывание АР энзалутамидом являлось насыщенным [25]. Данные концентрации в плазме крови были согласованно достигнуты у пациентов, получающих препарат в дозе 150 мг/сут, но не у больных, получавших более низкие дозы. Отсутствовали выраженные различия противоопухолевого эффекта доз 150 и 240 мг/сут, тем не менее было сообщено об утомляемости III степени у 10 % пациентов, получающих дозу 240 мг/сут, но лишь у 2 % больных, получавших 150 мг/сут. У 3 (по 1 в группах доз 360, 480 и 600 мг/сут) пациентов возникли судороги, ни один из больных не отмечал возникновения судорог при более низких дозах. По причине этого, а также ввиду частой необходимости досрочного прекращения лечения при более высоких дозах доза 240 мг/сут была объявлена максимальной переносимой дозой. Твердые желатиновые капсулы по 30 мг были заменены на мягкие желатиновые по 40 мг для уменьшения требуемого их количества для достижения правильной дозы; таким образом, в исследованиях III фазы использовали дозу 160 мг/сут, а не 150 мг/сут [26]. Определение профиля метаболитов посредством экспериментальной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии в остаточных образцах пациентов после исследования I/II фазы установило 2 избыточных метаболита: N-десметил-метаболит и карбоновую кислоту. В течение нескольких месяцев после этого открытия метод жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии был валидирован для одновременного измерения концентрации энзалутамида и 2 избыточных продуктов его метаболизма в плазме крови человека. Это явилось важным инструментом для оптимизации дозы и схемы применения энзалутамида при различных патологических состояниях или при комбинации его с другими лекарственными средствами [27].

В исследование II фазы TERRAN, сравнившее клиническую эффективность энзалутамида и бикалутамида у больных метастатическим КРРПЖ, были включены 375 больных, которых рандомизировали в соотношении 1:1 на терапию бикалутамидом 50 мг/сут или энзалутамидом в 160 мг/сут на фоне продолжения кастрационной терапии [28]. Первичным критерием оценки явилась выживаемость без признаков прогрессирования. Параметры безопасности были проанализированы у всех пациентов, получивших по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата. Терапию энзалутамидом провели 184 больным, бикалутамидом — 191 пациенту. Прекратили назначенное лечение до окончания

исследования главным образом по причине прогрессирования заболевания у 126 (68 %) и 168 (88 %) пациентов соответственно. Медиана периода наблюдения составила 20,0 (15,0–26,6) мес в группе энзалутамида и 16,7 (10,2–21,9) мес в группе бикалутамида. У пациентов группы энзалутамида отмечали значительное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (15,7 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 11,5–19,4)) по сравнению с пациентами группы бикалутамида (5,8 мес (отношение рисков (ОР) 0,44; 95 % ДИ 0,34–0,57; $p < 0,0001$)), что отражено на рис. 3 и 4.

Самыми частыми нежелательными явлениями в подгруппе энзалутамида явились утомляемость (51 (28 %) из 183 пациентов группы энзалутамида по сравнению с 38 (20 %) из 189 пациентов группы бикалутамида), боль в спине (35 (19 %) и 34 (18 %) больных соответственно) и гиперемия (27 (15 %) и 21 (11 %) соответственно). Среди явлений, которые встречались чаще при лечении бикалутамидом, были тошнота (26 (14 %) по сравнению с 33 (17 %) больными соответственно), запор (23 (13 %) и 25 (13 %) соответственно) и артралгия (18 (10 %) и 30 (16 %) соответственно). Самыми частыми нежелательными явлениями III степени выраженности и выше в группе энзалутамида и бикалутамида соответственно были артериальная гипертензия (13 (7 %) и 8 (4 %) больных), гидронефроз (3 (2 %) и 7 (4 %)) и боль в спине (5 (3 %) и 3 (2 %)). Серьезные нежелательные явления были отмечены у 57 (31 %) из 183 пациентов в группе энзалутамида и у 44 (23 %) из 189 больных в группе бикалутамида.

Таким образом, данные исследования TERRAIN продемонстрировали неоспоримые преимущества энзалутамида по сравнению с бикалутамидом у больных метастатическим КРРПЖ без симптомов или с минимальными симптомами заболевания.

Клиническая эффективность и безопасность энзалутамида у больных КРРПЖ продемонстрированы в 2 рандомизированных клинических исследованиях III фазы [26, 29]. В исследование III фазы AFFIRM были включены 1199 больных КРРПЖ, получавших ранее химиотерапию доцетакселом, которых рандомизировали на терапию энзалутамидом 160 мг/сут ($n = 800$) либо плацебо ($n = 399$) в соотношении 2:1 [26]. Сопутствующее лечение стероидами было разрешено, но не требовалось. Также была проведена оценка частоты ответа очагов в мягких тканях функциональная оценка противоопухолевой терапии согласно опроснику FACT-P, определено число циркулирующих опухолевых клеток, и проведено тщательное электрокардиографическое исследование. После запланированного промежуточного анализа по достижении 520 смертельных исходов, продемонстрировавшего статистически значимую пользу энзалутамида по сравнению с плацебо, независимый комитет по мониторингу данных и безопасности рекомендовал остановить исследование

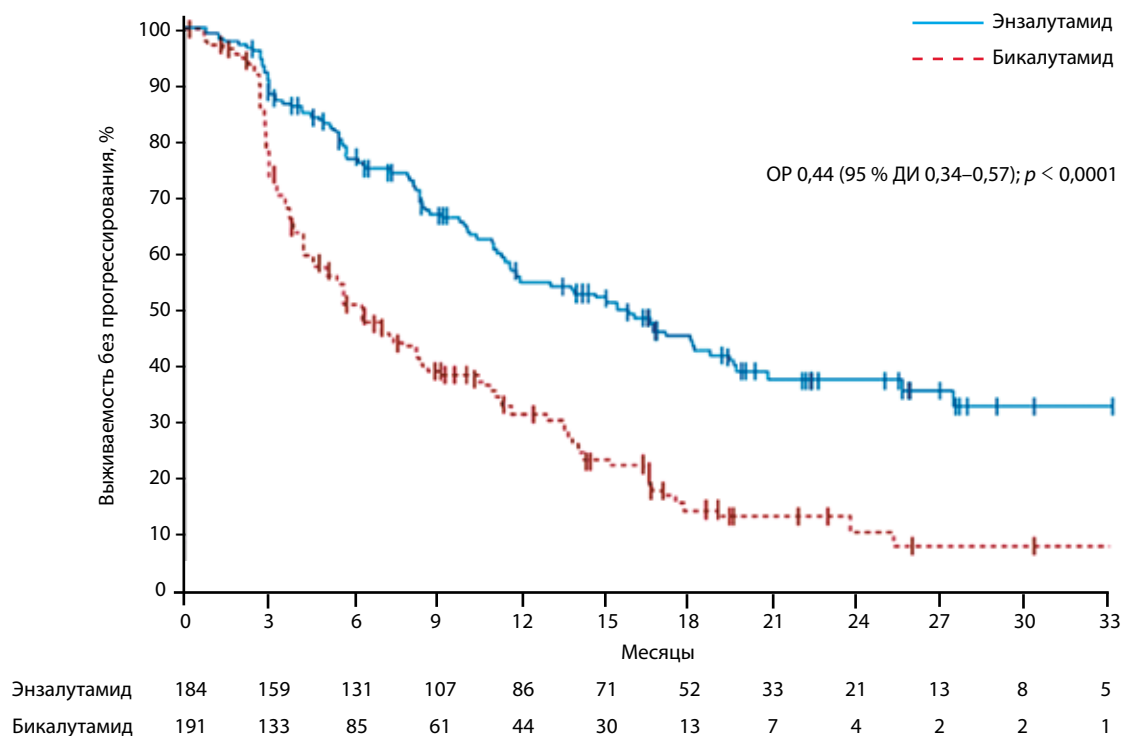


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в группах больных, получавших терапию энзалутамидом и бикалутамидом

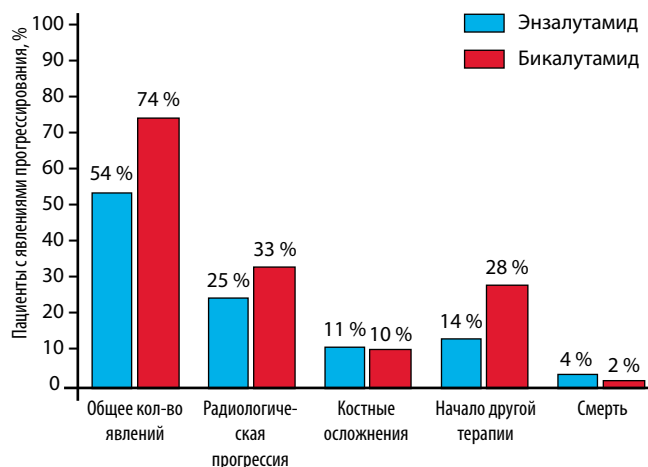


Рис. 4. Исходы лечения в подгруппах больных, получавших терапию энзалутамидом и бикалутамидом

и предложить энзалутамид пациентам, рандомизированным в группу плацебо. На момент промежуточного анализа отмечено достоверное преимущество энзалутамида в виде снижения риска смерти от РПЖ на 37 % по сравнению с плацебо (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,53–0,75; $p < 0,001$, медиана общей выживаемости – 18,4 и 13,6 мес соответственно). Этот эффект отмечен во всех проанализированных подгруппах пациентов. Энзалутамид был ассоциирован со значимым улучшением всех вторичных конечных точек по сравнению с плацебо, включая выживаемость без радиологического прогрессирования, ПСА-безрецидивную выживаемость,

частоту ответа со стороны ПСА и мягких тканей [26]. Качество жизни больных, ассоциированное с болевым синдромом, частотой развития костных осложнений и общим самочувствием, также было достоверно лучшим в подгруппе пациентов, получавших терапию энзалутамидом [26, 30]. Результаты исследования AFFIRM представлены в табл. 1.

Вторичный анализ подтвердил преимущества энзалутамида в увеличении показателей общей, безрецидивной выживаемости, а также радиологической выживаемости без прогрессирования по сравнению с плацебо у больных пожилого (> 75 лет) и более молодого (< 75 лет) возраста [31] и у пациентов в различных группах риска, стратифицированных согласно оценке по исходным концентрациям уровня ПСА [32].

В исследовании III фазы PREVAIL, включившем 1717 больных КРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, пациентов также рандомизировали на терапию энзалутамидом 160 мг/сут и плацебо в соотношении 1:1 [29]. У 12 % больных, включенных в протокол, определялись висцеральные метастазы. На момент запланированного промежуточного анализа (по достижении 540 смертельных исходов) в группе больных, получавших терапию энзалутамидом, отмечено достоверное снижение риска радиологического прогрессирования на 81 % по сравнению с плацебо (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,15–0,23; $p < 0,001$), а также риска смерти на 29 % (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,60–0,84; $p < 0,001$). Преимущества энзалутамида зарегистрированы во всех

Таблица 1. Обобщенные результаты исследования AFFIRM

Конечная точка	Энзалутамид (n = 800)	Плацебо (n = 399)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)	p
Медиана общей выживаемости, мес	18,4	13,6	0,63 (0,53–0,75)	< 0,001
Радиологическая выживаемость без прогрессирования, мес	8,3	2,9	0,49 (0,35–0,47)	< 0,001
Снижение уровня ПСА > 50 % от исходного	395/731 (54)	5/330 (2)	—	< 0,001
Снижение уровня простатического специфического антигена > 90 % от исходного	181/731 (25)	3/330 (1)	—	< 0,001
Пациенты с измеряемыми очагами, n (%)	446 (56)	208 (52)	—	—
Полный/частичный объективный ответ, %	129/446 (29)	8/208 (4)	—	< 0,001
Медиана времени до ПСА-прогрессирования, мес	8,3	3,0	0,25 (0,2–0,3)	< 0,001
Медиана времени до первого костного осложнения, мес	16,7	13,3	0,69 (0,57–0,84)	< 0,001
Ответ со стороны качества жизни, n/N (%)	281/651 (43)	47/257 (18)	—	< 0,001

ПСА — простатический специфический антиген.

подгруппах больных, включая стратифицированных по возрасту, исходной интенсивности болевого синдрома, количество костных очагов и других факторов прогноза. Кроме этого, терапия энзалутамидом была ассоциирована с увеличением времени до начала химиотерапии (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,3–0,4) и времени до ПСА-прогрессирования (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,15–0,20). Снижение концентрации ПСА, объективный ответ со стороны мягких тканей и лучшее качество жизни также отмечены в подгруппе больных, получавших терапию энзалутамидом [29]. Обобщенные результаты исследования PREVAII представлены в табл. 2.

В исследовании PREVAII энзалутамид продемонстрировал в целом благоприятный профиль переносимости.

Побочные эффекты терапии включали утомляемость (36 % в группе энзалутаида и 26 % в группе плацебо), боль в спине (27 и 22 % соответственно), запор (22 и 17 % соответственно) и артралгию (20 и 16 % соответственно). Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдали у 10 % пациентов, получавших энзалутамид, и у 8 % больных группы плацебо. Артериальную гипертензию наблюдали в группе энзалутаида достоверно чаще, чем в группе плацебо (13 % по сравнению с 4 %).

Таким образом, возможности терапии больных КРРПЖ в настоящее время существенно расширились за счет более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе развития кастрационной резистентно-

Таблица 2. Обобщенные результаты исследования PREVAII

Конечная точка	Энзалутамид (n = 872)	Плацебо (n = 845)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)	p
Медиана общей выживаемости, мес	32,4	30,2	0,71 (0,60–0,84)	< 0,001
Радиологическая выживаемость без прогрессирования, мес	Не достигнута	3,9	0,19 (0,15–0,23)	< 0,001
Медиана времени до начала химиотерапии, мес	28,0	10,8	0,35 (0,30–0,40)	< 0,001
Снижение уровня простатического специфического антигена ≥ 50 % от исходного	666/854 (78)	27/777 (3)	—	< 0,001
Снижение уровня простатического специфического антигена ≥ 90 % от исходного	400/854 (47)	9/777 (1)	—	< 0,001
Пациенты с измеряемыми очагами, n (%)	396 (45)	381 (45)	—	—
Полный или частичный объективный ответ, n/N (%)	223/396 (59)	19/381 (5)	—	< 0,001
Медиана времени до ПСА-прогрессирования, мес	11,2	2,8	0,17 (0,15–0,20)	< 0,001
Медиана времени до первого костного осложнения, мес	31,1	31,3	0,72 (0,61–0,84)	< 0,001
Ответ со стороны качества жизни, n/N (%)	328/827 (40)	181/790 (23)	—	< 0,0001

сти, и внедрения в клиническую практику инновационных лекарственных препаратов, направленных на селективное блокирование лигандзависимого пути активации АР. Эта новая эра лечения КРРПЖ отчасти обусловлена успехом энзалутаида. Мощный ингибитор АР энзалутамид был разработан с использованием знаний о лежащей в основе заболевания биологии

и устойчивости к стандартному лечению. Он способствовал радикальному изменению терапевтических подходов у больных КРРПЖ за счет предоставления пациентам безопасного перорального лекарственного препарата, который не только улучшает показатели ОВ, существенно отодвигает время до начала химиотерапии, но и улучшает качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Ed. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2016. (In Russ.)].
2. Матвеев В.Б. Онкоурология. Роль гормонотерапии у больных локальным и местно-распространенным раком предстательной железы при использовании радикальных методов лечения. 2005;(2):54–7. [Mateev V.B. The role of hormone therapy at patients with local and locally spread prostate cancer, using the definitive therapy. *Onkourologiya = Oncourology* 2005;(2):54–7. (In Russ.)].
3. Garnick M.B. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med* 1993;118:804–18.
4. Per-Anders A. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2003;2:1–2.
5. EAU Guidelines 2016.
6. Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. *Онкоурология* 2011;(2):78–83. [Matveev V.B., Babaev E.R. Survival forecast factors of patients with spread prostate cancer, receiving hormone therapy. *Onkourologiya = Oncourology* 2011;(2):78–83. (In Russ.)].
7. Oh W. Chemotherapy for patients with advanced prostate carcinoma: a new option for therapy. *Cancer* 2000;88:3015–21.
8. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12.
9. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
10. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.
11. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096.
12. Attard G., Belldegrun A.S., de Bono J.S. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. *BJU Int* 2005;96(9):1241–6.
13. Tran, C., Ouk S., Clegg N.J. et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;324:787–90.
14. Chen C.D., Welsbie D.S., Tran C. et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004;10:33–9.
15. Kelly W.K., Slovin S., Scher H.I. Steroid hormone withdrawal syndromes. Pathophysiology and clinical significance. *Urol Clin North Am* 1997;24:421–31.
16. Teutsch G., Goubet F., Battmann T. et al. Nonsteroidal antiandrogens: synthesis and biological profile of high-affinity ligands for the androgen receptor. *J. Steroid Biochem. Mol Biol* 1994;48:111–9.
17. Van Dort M.E., Robins D.M., Wayburn B. Design, synthesis, and pharmacological characterization of 4-[4, 4-dimethyl-3-(4-hydroxybutyl) – 5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl] – 2-iodobenzonitrile as a high-affinity nonsteroidal androgen receptor ligand. *J Med Chem* 2000;43:3344–7.
18. Jung M.E., Ouk S., Yoo D. et al. Structure-activity relationship for thiohydantoin androgen receptor antagonists for castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Med Chem* 2010;53:2779–96. DOI: 10.1021/jm901488g.
19. Hodgson M.C., Astapova I., Cheng S. et al. The androgen receptor recruits nuclear receptor CoRepressor (N-CoR) in the presence of mifepristone via its N and C termini revealing a novel molecular mechanism for androgen receptor antagonists. *J Biol Chem* 2005;280:6511–9.
20. Baek S.H., Ohgi K.A., Nelson C.A. et al. Ligand-specific allosteric regulation of coactivator functions of androgen receptor in prostate cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:3100–5.
21. Efsthathiou E., Titus M., Wen S. et al. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67:53–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.005.
22. Guerrero J., Alfaro I.E., Gomez F. et al. Enzalutamide, an androgen receptor signaling inhibitor, induces tumor regression in a mouse model of castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2013;73:1291–305. DOI: 10.1002/pros.22674.
23. Morris M.J., Basch E.M., Wilding G. et al. Department of Defense prostate cancer clinical trials consortium: a new instrument for prostate cancer clinical research. *Clin Genitourin Cancer* 2009;7:51–7. DOI: 10.3816/CGC.2009.n.009.
24. Bambury R.M., Scher H.I. Enzalutamide: Development from bench to bedside. *Urol Oncol* 2015;33:280–8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.12.017.
25. Scher H.I., Beer T.M., Higano C.S. et al. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *Lancet* 2010;375:1437–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60172-9.
26. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187–97.
27. Bennett D., Gibbons J.A., Mol R. et al. Validation of a method for quantifying enzalutamide and its major metabolites in human plasma by LC–MS/MS. *Bioanalysis* 2014;6:737–44. DOI: 10.4155/bio.13.325.
28. Shore N.D., Chowdhury S., Villers A. et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomized, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;13:2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00518-5.
29. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate

cancer before chemotherapy.

N Engl J Med 2014;371:424–33.

DOI: 10.1056/NEJMoa1405095.

30. Fizazi K., Scher H.I., Miller K. et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial.

Lancet Oncol 2014;15:1147–56.

DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70303-1.

31. Sternberg C.N., de Bono J.S., Chi K.N. et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial.

Ann Oncol 2014;25:429–34.

DOI: 10.1093/annonc/mdt571.

32. Saad F., de Bono J., Shore N. et al. Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen quartile in the AFFIRM trial.

Eur Urol 2014;67:223–30.

DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.025.

Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы: эффективность и переносимость

Г.П. Колесников, А.С. Семков, А.А. Быстров, И.Н. Наумова

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

Контакты: Геннадий Петрович Колесников kolesnikovgp@mail.ru

Одной из наиболее сложных и окончательно не решенных проблем онкоурологии в настоящее время является кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ). Возможное направление в его лечении — назначение аналога соматостатина пролонгированного действия Октреотида-лонг.

В настоящей работе представлен опыт лечения Октреотидом-лонг 30 мг и дексаметазоном 69 пациентов с КРРПЖ с февраля 2014 г. по март 2016 г., проведена оценка эффективности и безопасности терапии. Возраст пациентов варьировал от 56 до 89 лет, у всех продолжалась андрогенная депривация в постоянном режиме. Ответ на лечение оценивали клинически: по изменению уровня простатического специфического антигена (ПСА) сыворотки крови, динамике показателей общего и биохимического анализов крови, уровню болевого синдрома и улучшению качества жизни пациента. Суммарный ответ по снижению и стабилизации уровня ПСА был достигнут у 70,9 % больных, в целом лучшие результаты наблюдались в группе пациентов, получавших Октреотид-лонг до химиотерапии 1-й линии доцетакселом. Переносимость Октреотида-лонг в комбинации с дексаметазоном во всех случаях была хорошая. Значимых побочных эффектов, как гематологических, так и клинических, не отмечено. Не зарегистрировано отмены препарата из-за непереносимости.

Ключевые слова: рак предстательной железы, заболеваемость, методы лечения, гормональная терапия, кастрационная резистентность, выживаемость, аналоги соматостатина, Октреотид-лонг, эффективность лечения, побочные эффекты

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-96-101

Somatostatin analogs in the treatment of castrate-resistant prostate cancer: efficacy and tolerability

G. P. Kolesnikov, A. S. Semkov, A. A. Bystrov, I. N. Naumova

State Autonomous Healthcare Institution Moscow "Moscow City Oncological Hospital No. 62; Department of Healthcare, Moscow";
27 Istra Settlement, Moscow Region, 143423, Russia

Castrate-resistant prostate cancer (CRPC) is one of the most complex and currently completely unsolved problems of oncurology. Possible novel treatment of CRPC is administration of Octreotide Long, long-acting somatostatin analogue.

In this paper we have shown an experience of treatment with Octreotide Long 30 mg and dexamethasone in 69 CRPC patients from February 2014 to March 2016. We have assessed an efficacy and safety of the therapy. Age of patients ranged from 56 to 89 years, all patients had continued androgen deprivation. Response to the treatment was assessed clinically by the following factors: change in the level of prostate specific antigen (PSA) in serum, dynamics of indicators of general and biochemical blood tests, the level of pain syndrome and improvement in the patient's quality of life. Total response to reduction and stabilization of PSA level was achieved in 70.9 % of patients. In general, the best results were observed in the group of patients treated with Octreotide Long before first-line chemotherapy with docetaxel. Tolerability of Octreotide Long in combination with dexamethasone in all cases was good. No significant side effects — neither hematological, nor clinical were noted. We also did not register any cases of drug discontinuation due to its intolerance.

Keywords: prostate cancer, morbidity, methods of treatment, hormonal therapy, castration resistance, survival rate, somatostatin analogues, Octreotide Long, effectiveness of treatment, side effects

Введение

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) в России в последние годы продолжает расти. В 2014 г. зарегистрировано более 34 тыс. новых случаев, а прирост заболеваемости за последнее 10-летие составил 157,78 %, опередив по этому показателю другие злокачественные опухоли. РПЖ на сегодня явля-

ется одной из наиболее актуальных проблем онкологии в связи как с высоким уровнем заболеваемости и продолжающимся его ростом, так и с не всегда удовлетворяющими результатами лечения [1–4].

Несмотря на разработанный и доступный алгоритм диагностики РПЖ, повсеместное внедрение исследования уровня простатического специфического

антигена (ПСА) у мужчин старше 50 лет, у 49,6 % больных с впервые выявленным РПЖ диагностируют местно-распространенные и метастатические формы заболевания [1].

Гормональная терапия местно-распространенных и метастатических форм РПЖ, направленная на блокаду синтеза тестостерона и устранение андрогенной стимуляции опухоли, широко используется в отношении первичных гормонально-чувствительных форм РПЖ, а также рецидивов после локальных методов лечения (радикальная простатэктомия и лучевая терапия), но эффективность ее ограничена во времени, и у большинства пациентов рано или поздно (в среднем через 2 года) развивается кастрационная резистентность [4–9]. Назначение стероидных и нестероидных антиандрогенов, эстрогенов, химиотерапии, радиофармпрепаратов, некоторые из которых достаточно токсичны, дает непродолжительный эффект [4].

Особая проблема онкоурологии — кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ), резко ухудшающий прогноз заболевания. Несмотря на появление в последнее время нескольких новых опций (абиратерон, энзалутамид, альфарадин, химиотерапия доцетакселем и кабазитакселем), результаты его лечения пока весьма неутешительны, продолжительность ответа на применение данных медикаментозных методов воздействия невелика, выбор наиболее рациональной тактики представляет большие сложности, в связи с чем поиск дополнительных возможностей терапии остается весьма актуальным [7–10]. Одним из направлений в лечении КРРПЖ может быть назначение аналогов соматостатина пролонгированного действия (Октреотид-лонг) в комбинации с дексаметазоном на фоне продолжающейся андрогенной депривации [5, 10].

Противоопухолевое действие соматостатина связывают с торможением клеточного роста и неоплазии в раковых клетках, увеличением интенсивности их апоптоза, а степень ингибирующего эффекта зависит от экспрессии рецепторов к соматостатину [4].

Идея применения аналогов соматостатина основана на том, что РПЖ по клеточному составу неоднороден, наряду с андроген-зависимыми клетками содержит, хотя и в меньшем количестве, клетки с нейроэндокринной дифференцировкой, экспрессирующие рецепторы к соматостатину и потенциально являющиеся мишенями при лечении РПЖ [4, 5, 11, 12]. Подтверждает наличие таких клеток при РПЖ иммуногистохимическое выявление маркера нейроэндокринной дифференцировки хромогранина А [12, 13], хотя его роль как предиктора ответа на аналоги соматостатина именно при лечении РПЖ четко не установлена.

В последние годы в России опубликованы результаты ряда клинических исследований, показавших эффективность и безопасность применения аналогов

соматостатина (Октреотид-лонг в дозе 20 и 30 мг) в комбинации с дексаметазоном на фоне продолжающейся медикаментозной или хирургической кастрации у больных КРРПЖ [14–21]. Положительный эффект на лечение по снижению уровня ПСА достигнут у 60 % пациентов, отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес — у 88 %, уменьшение болевого синдрома — у 80 % и общий объективный клинический положительный ответ — у 85 % [4, 5, 11, 14]. В этих исследованиях было установлено, что наиболее эффективной дозой Октреотида-лонг при лечении КРРПЖ является 30 мг 1 раз в 28 дней. Лечение хорошо переносится пациентами, лучшие результаты получены при назначении Октреотида-лонг до проведения химиотерапии.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность использования в рутинной клинической практике при лечении больных КРРПЖ депо-формы аналога соматостатина Октреотида-лонг в дозе 30 мг в комбинации с дексаметазоном на фоне кастрационной терапии как до назначения цитотоксической терапии, так и после применения доцетаксела.

Материалы и методы

С февраля по май 2014 г. в поликлинике МГОБ № 62 было проведено клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности лечения депо-формой Октреотида-лонг в дозе 30 мг и дексаметазоном пациентов с КРРПЖ. После получения положительных результатов лечения и оценки безопасности Октреотид-лонг стал применяться в рутинной клинической практике. До марта 2016 г. нами был накоплен опыт терапии Октреотидом-лонг 69 пациентов КРРПЖ, результаты которого представлены ниже.

Возраст включенных в анализ пациентов варьировал от 54 до 89 лет (в среднем — 69,2 года). Более половины (58,0 %) мужчин были в возрасте 60–69 лет, 19 (27,5 %) — моложе 60 лет, остальные (14,5 %) — старше 70 лет. Гистологически у всех пациентов верифицирована аденокарцинома предстательной железы преимущественно умеренной и низкой степени дифференцировки по шкале Глисона (табл. 1).

Таблица 1. Гистологическая характеристика опухоли

Сумма баллов по шкале Глисона	Число пациентов, n (%)
6	22 (31,9)
7–8	39 (56,5)
9–10	8 (11,6)

До развития кастрационной резистентности пациенты получали различные виды лечения РПЖ: только гормональную терапию — в 41 (59,4 %) случае; ради-

кальную простатэктомию — в 11 (15,9 %), в том числе имели место последующие рецидив и прогрессирование заболевания; лучевую терапию на предстательную железу (чаще в комбинации с гормональным лечением) — в 17 (24,6 %), в том числе имело место последующее прогрессирование заболевания в разные сроки, из них у 2 пациентов — после брахитерапии.

На момент лечения Октреотидом-лонг все больные имели метастатический КРРПЖ, отдаленные метастазы представлены в основном костными депозитами, подтвержденными остеосцинтиграфией, магнитно-резонансной томографией или мультиспиральной компьютерной томографией, с количеством костных очагов от 1 до суперскана. Метастазы в отдаленных лимфатических узлах и паренхиматозных органах (в основном в сочетании с костными) выявлены только у 8 (11,6 %) пациентов. Уровень ПСА до назначения Октреотида-лонг у подавляющего большинства больных достигал 50 нг/мл и более при генерализованном опухолевом процессе.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-й ($n = 31$) больные получали лечение до химиотерапии (после завершения курса антиандрогенов), во 2-ю группу ($n = 38$) включили пациентов с прогрессирующим КРРПЖ после химиотерапии 1-й линии доцетакселом.

Депо-форму Октреотида-лонг вводили внутримышечно в дозе 30 мг каждые 28 дней в сочетании с пероральным применением дексаметазона: 4 мг в течение 1-го месяца, 2 мг в течение следующих 2 нед и 1 мг в качестве поддерживающей дозы до конца курса лечения Октреотидом-лонг. Все больные продолжали получать андроген-депривационную терапию с подтвержденным кастрационным уровнем тестостерона крови в течение всего периода лечения Октреотидом-лонг. Определение уровня тестостерона сыворотки крови показало, что у всех пациентов он был кастрационным и составил в среднем 10,2 нг/дл, и только у 6 пациентов — выше 20,0 нг/дл.

Эффективность лекарственного лечения оценивали перед каждым очередным введением Октреотида-лонг по уровню ПСА сыворотки крови, динамике общего состояния и физического статуса пациента по шкале Карновского, качества жизни и болевого синдрома по шкале Всемирной организации здравоохранения, регулярно осуществляли гематологический контроль.

Перед началом лечения Октреотидом-лонг статус активности по шкале Карновского у 18 (26 %) пациентов был оценен как 80–100 %, у 31 (45 %) — как 60–70 % и у 20 (29 %) — как 50–60 %. Следует отметить, что больные после химиотерапевтического лечения имели исходно более отягощенный соматический статус. Болевой синдром отсутствовал у 5 (7,2 %) пациентов, у большинства же имелись боли разной степени вы-

раженности, при этом только 9 (14,0 %) больных не нуждались в обезболивании, 29 (45,3 %) нерегулярно принимали ненаркотические анальгетики, 13 (20,3 %) периодически принимали наркотические анальгетики для снижения болевого синдрома и еще 13 (20,3 %) нуждались в постоянном приеме опиоидных препаратов.

Результат терапии Октреотидом-лонг оценивали как положительный, если отмечали снижение или стабилизацию уровня ПСА сыворотки крови, положительную динамику показателей общего и биохимического анализов крови, снижение уровня болевого синдрома и улучшение качества жизни пациента. Лечение продолжалось до клинического прогрессирования или значительного (более 50 % от предыдущего значения) повышения уровня ПСА за 2 мес терапии, или увеличения размера метастатических очагов более чем на 20 %, или появления новых очагов.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов лечения КРРПЖ депо-формой Октреотида-лонг с дексаметазоном показал, что в обеих группах большинство пациентов ответили на лечение, но продолжительность ответа без прогрессирования в группе до химиотерапии была выше. Число циклов лечения в 1-й группе составило от 2 до 25 (в среднем 6,8), во 2-й — от 2 до 14 (в среднем 5,1).

Имели положительную динамику уровня ПСА через 3 мес от начала лечения 61,2 % пациентов в группе до химиотерапии и 36,8 % в группе после химиотерапии. В 1-й группе снижение уровня ПСА более чем на 50 % отмечено у 41,9 % пациентов, во 2-й — у 28,9 %. Снижение уровня ПСА более чем на 80 % в 1-й группе зарегистрировано в 19,3 % случаев, во 2-й — в 7,9 %. Стабилизация уровня ПСА наблюдалась у 9,8 % пациентов 1-й группы и у 23,7 % 2-й. В целом суммарный ответ по уровню ПСА (снижение + стабилизация) достигнут у 70,9 % больных, получавших терапию препаратом Октреотид-лонг до цитотоксической терапии и у 23,7 % после химиотерапии (табл. 2).

В остальных наблюдениях (29,1 % в 1-й группе и 39,5 % во 2-й) ответа на лечение по уровню ПСА не получено, наблюдалось прогрессирование заболевания, вследствие чего после 2 циклов Октреотид-лонг был отменен. Ответ на лечение по улучшению активности и физического статуса пациентов представлен в табл. 3.

Изменение статуса активности в положительную сторону объективно и по самооценке произошло у 8 (25,8 %) пациентов 1-й группы и у 8 (21,0 %) 2-й. Динамика болевого синдрома на фоне лечения Октреотидом-лонг представлена в табл. 4.

Из представленных данных следует, что снижение болевого синдрома при лечении препаратом Октреотид-лонг, во многом определяющее качество жизни, отме-

Таблица 2. Динамика уровня простатического специфического антигена при лечении препаратом Октреотид-лонг

Показатель	Октреотид-лонг до химиотерапии (n = 31)		Октреотид-лонг после химиотерапии (n = 38)	
	n	%	n	%
Суммарный ответ	22	70,9	23	60,5
Снижение уровня простатического специфического антигена > 50 %	13	41,9	11	28,9
Снижение уровня простатического специфического антигена > 80 %	6	19,3	3	7,9
Стабилизация уровня простатического специфического антигена	3	9,8	9	23,7

чено у 8 (25,8 %) больных 1-й группы и у 11 (28,9 %) 2-й группы (более тяжелой исходно).

При этом следует отметить, что у некоторых пациентов ответ по уровню ПСА наступал после 2-го и даже 3-го цикла терапии, поэтому при незначительном росте уровня ПСА (менее 50 % от предыдущего результата) и стабилизации или улучшении по клиническим данным не следует спешить с отменой препарата, так как возможен более поздний и достаточно продолжительный ответ как по уровню ПСА, так и по улучшению общего состояния.

Попытка у 2 пациентов повысить дозу препарата Октреотид-лонг с 30 до 40 мг при повышении уровня ПСА после достаточно длительной стабилизации (более 6 и 8 мес соответственно) успеха не принесла, продолжалось прогрессирование, переносимость препарата при этом оставалась хорошей.

Определение уровня хромогранина А в крови в 8 наблюдениях в целях использовать его как предиктор ответа на терапию препаратом Октреотид-лонг при КРРПЖ результатов не принесло, корреляции его уровня с частотой положительных результатов установить не удалось. Возможно, это связано с малым количеством наблюдений, либо его уровень лучше определять в биопсийном материале.

Переносимость препарата Октреотид-лонг с дексаметазоном во всех случаях была хорошая, значимых побочных эффектов, как гематологических, так и клинических, не отмечено, отказа от лечения по причине нежелательных явлений не зарегистрировано.

Выводы

- Аналог соматостатина пролонгированного действия Октреотид-лонг — эффективный отечественный препарат, позволяющий получить лечебный эффект при использовании в дозе 30 мг в комбинации с дексаметазоном у 70,9 % больных КРРПЖ.

- Более эффективно и целесообразно проведение терапии аналогами соматостатина длительного действия у пациентов с КРРПЖ до химиотерапии 1-й линии доцетакселом. Суммарный ответ по уровню ПСА

Таблица 3. Динамика статуса активности больных при лечении препаратом Октреотид-лонг

Статус по шкале Карновского, %	Октреотид-лонг до химиотерапии (n = 31)		Октреотид-лонг после химиотерапии (n = 38)	
	до лечения, n (%)	через 3 мес, n (%)	до лечения, n (%)	через 3 мес, n (%)
80–100, n = 18	11 (36,5)	16 (51,6)	7 (18,4)	9 (23,7)
60–70, n = 31	17 (54,8)	15 (48,4)	14 (36,8)	18 (47,4)
50–60, n = 20	3 (9,7)	0	17 (44,7)	11 (28,9)

Таблица 4. Характеристика болевого синдрома у пациентов в группах по шкале Всемирной организации здравоохранения

Балл	Октреотид-лонг до химиотерапии (n = 31)		Октреотид-лонг после химиотерапии (n = 38)	
	до лечения, n (%)	через 3 мес, n (%)	до лечения, n (%)	через 3 мес, n (%)
0	9 (29,0)	14 (45,2)	0	4 (10,5)
1	18 (58,0)	16 (51,6)	13 (34,2)	16 (42,1)
2	4 (12,9)	1 (3,2)	16 (42,1)	14 (36,8)
3	0	0	9 (23,7)	4 (10,5)
4	0	0	0	0

на лечение (снижение + стабилизация) получен у 70,9 % больных в группе до химиотерапии и у 60,5 % после.

- Продолжительность положительного ответа на терапию препаратом Октреотид-лонг 30 мг в сочетании с дексаметазоном также была выше в группе пациентов до химиотерапии. Количество циклов лечения в 1-й группе составило от 2 до 25 (в среднем 6,8), во 2-й — от 2 до 14 (в среднем 5,1).

- Октреотид-лонг является безопасным и хорошо переносимым препаратом, что делает возможным его

применение у пожилых и ослабленных больных. У всех пациентов, которым проводили комбинированную терапию, значимых побочных эффектов и нежелательных явлений не отмечено.

- Применение препарата Октреотид-лонг в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном целесообразно в симптоматической и сопроводительной терапии КРРПЖ, что открывает дополнительные возможности лекарственного лечения этой прогностически неблагоприятной категории онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.А. Петровой. М., 2016. [Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Ed. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.A. Petrova. Moscow, 2014. (In Russ.)].
2. Князев Е.Н., Фомичева К.А., Нюшко К.М. и др. Актуальные вопросы молекулярной диагностики рака предстательной железы. Онкоурология 2014;(4):14–22. [Knyazev E.N., Fomicheva K.A., Nyushko K.M. et al. Topical issues of prostate cancer molecular diagnostics. Onkourologiya = Oncourology 2014;(4):14–22. (In Russ.)].
3. Нюшко К.М., Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Каприн А.Д. Антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона у больных раком предстательной железы. Стандартный подход и результаты инновационных исследований. Онкоурология 2014;(4):70–4. [Nyushko K.M., Alekseev B.Ya., Kalpinsky A.S., Kaprin A.D. Luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in patients with prostate cancer. Standard approach and results of innovational studies. Onkourologiya = Oncourology 2014;(4):70–4. (In Russ.)].
4. Мишугин С.В., Мордовин А.А., Ганов В.И. и др. Опыт применения аналога соматостатина длительного действия Октреотида-лонг при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2016;5(1):31–5. [Mishugin S.V., Mordovin A.A., Ganov V.I. et al. Experience of application of the long-acting somatostatine equivalent — octreotide-long at the treatment of the castration-resistant prostate cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2016;5(1):31–5. (In Russ.)].
5. Мишугин С.В., Мордовин А.А., Грицкевич А.А., Русаков И.Г. Аналог соматостатина пролонгированного действия Октреотид-лонг у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;3(5):53–6. [Mishugin S.V., Mordovin A.A., Gritskovich A.A., Rusakov I.G. Long-acting somatostatine equivalent — octreotide-long at patients with castration-resistant prostate cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2014;3(5):53–6. (In Russ.)].
6. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Калинин С.А. Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы. В кн.: Материалы конференции «Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки)». М., 2004. С. 28–31. [Matveev B.P., Buharkin B.V., Kalinin S.A. Treatment of the hormone resistant prostate cancer. In the book: Materials of the conference «Oncologic urology: from scientific studies to clinical practice (modern opportunities for the treatment of prostate, bladder and kidney tumors). Moscow, 2004. Pp. 28–31. (In Russ.)].
7. Abrahamson Per-Anders. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer. Eur Urol 2003; Suppl. 2:1–2.
8. Crawford D.E., Rosenblum M., Ziada A.M. et al. Overview: hormone-refractory prostate cancer. Urology 1999;54(6A, Suppl.):1–7.
9. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: АБВ-пресс, 2011. С. 723–79.
10. Kish J., Bukkapatnam R. The treatment challenge of hormonerefractory prostate cancer. Cancer Care 2001;8(6):487–95.
11. Русаков И.Г., Грицкевич А.А. Возможности аналогов соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2012;(1):73–6. [Rusakov I.G., Gritskovich A.A. Capabilities of somatostatine equivalents in the treatment of the castration-resistant prostate cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2012; (1):73–6. (In Russ.)].
12. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Сергейко И.П. и др. Значение выявления нейроэндокринной дифференцировки при раке предстательной железы. Онкоурология 2013;(4):43–6. [Kovylina M.V., Prilepskaya E.A., Sergeyko I.P. et al. The value of revealing of the neuroendocrine differentiation at the prostate cancer. Onkourologiya = Oncourology 2013; (4):43–6. (In Russ.)].
13. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д. и др. Показатели хромогранина А сыворотки крови при различных заболеваниях предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2014;(1):2–7. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Efremov G.D. et al. Chromogranine A indices of the blood serum at different prostate diseases. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2014; (1):2–7. (In Russ.)].
14. Русаков И.Г., Грицкевич А.А. Возможности аналогов соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2012;(1):73–6. [Rusakov I.G., Gritskovich A.A. Capabilities of somatostatine equivalents in the treatment of the castration-resistant prostate cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2012; (1):73–6. (In Russ.)].
15. Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения Октреотида-лонг у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология 2011;(4):71–3. [Ganov D.I., Varlamov S.A. Experience of Octreotide-long administration to patients with the castration-refractory cancer of the prostate.

Onkourologiya = Oncourology 2011;(4):71–3. (In Russ.)).

16. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Нюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология 2011;(2):84–7. [Alekseev B.Ya., Kaprin A.D., Nushko K.M. The role of somatostatine equivalents in the treatment of patients with the castration-refractory cancer of the prostate. Onkourologiya = Oncourology 2011;(2):84–7. (In Russ.)].

17. Ганов Д.И., Варламов С.А. Первый опыт применения Октреотида-лонг у пациентов с гормонорефрактерным раком предстательной железы. Материалы IV конгресса РООУ. Онкоурология 2009:32. [Ganov D.I., Varlamov S.A. First experience of the Octreotide-long administration to patients with the hormone refractory cancer

of the prostate. Materials of the IV ROOU congress. Onkourologiya = Oncourology 2009:32. (In Russ.)].

18. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Каприн А.Д. и др. Аналоги соматостатина в лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы до и после химиотерапии. Материалы V конгресса РООУ. Онкоурология 2010:34–5. [Alekseev B.Ya., Rusakov I.G., Kaprin A.D. et al. Somatostatine equivalents in the treatment of the hormone refractory prostate cancer before and after the chemotherapy. Materials of the IV ROOU congress. Onkourologiya = Oncourology 2010:34–5. (In Russ.)].

19. Ганов Д.И., Варламов С.А., Лазарев А.Ф. Октреотид-лонг в лечении рака предстательной железы. Материалы V конгресса РООУ. Онкоурология 2010:48. [Ganov D.I., Varlamov S.A., Lazarev A.F. Octreotide-long in the treatment of the prostate cancer.

Materials of the V ROOU congress. Onkourologiya = Oncourology 2010:48. (In Russ.)].

20. Ганов Д.И., Варламов С.А. Октреотид-лонг и гормонорефрактерный метастатический рак предстательной железы. Материалы VI конгресса РООУ. Онкоурология 2011:69. [Ganov D.I., Varlamov S.A. Octreotide-long and the hormone refractory metastatic prostate cancer. Onkourologiya = Oncourology 2011:69. (In Russ.)].

21. Березин П.Г. Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы: место Октреотида-лонг в лечении больных. Материалы VII конгресса РООУ. Онкоурология 2012:28–9. [Berezin P.G. Castration-refractory prostate cancer: place of Octreotide-long in the treatment of patients. Materials of the IV ROOU congress. Onkourologiya = Oncourology 2012:28–9. (In Russ.)].

Злокачественная параганглиома мочевого пузыря. Описание клинических случаев

А.В. Хайленко^{1, 2}, К.М. Фигурин¹, А.П. Казанцев¹, Д.В. Рыбакова¹, А.Г. Перевошиков¹, К.А. Романова¹

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

²кафедра онкологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Алексей Викторович Хайленко a.khaylenko@mail.ru

Параганглиома — гормонально активная опухоль, исходящая из хромаффинной ткани симпатoadренальной системы, секретирующая большое количество катехоламинов. Параганглиома мочевого пузыря — это редкое новообразование, составляющее примерно 0,06 % от всех опухолей данной локализации. Считается, что данное заболевание возникает из эмбриональных остатков хромаффинных клеток в симпатическом сплетении детрузора. До 10 % этих опухолей имеют злокачественный характер. Диагностика и определение тактики лечения больных злокачественными параганглиомами мочевого пузыря представляют определенные трудности. В статье приведены описания 2 клинических наблюдений пациентов с данной патологией мочевого пузыря.

Ключевые слова: внемозжечниковые феохромоцитомы, параганглиома мочевого пузыря, диагностика, сцинтиграфия с MIBG, трансуретральная резекция мочевого пузыря, радикальная цистэктомия

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-102-108

Malignant paraganglioma of the urinary bladder. Description of clinical cases

A. V. Khaylenko^{1, 2}, K. M. Figurin¹, A. P. Kazantsev¹, D. V. Rybakova¹, A. G. Perevoshchikov¹, K. A. Romanova¹

¹Federal State Budgetary Institution «Russian oncological Research Center named after N. N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health; 24 Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Department of Oncology the Faculty of Additional Professional Education, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University at the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

Paraganglioma is hormonally active tumor originating from chromaffin tissue of sympathoadrenal system that secrete large amounts of catecholamines. Paraganglioma of the urinary bladder is a rare neoplasm, constituting approximately 0.06 % of all tumors of this localization. It is believed that this disease arises from embryonic remnants of chromaffin cells in the sympathetic plexus of the detrusor. Up to 10 % of these tumors have malignant origin. Diagnosis and tactics of treatment of patients with malignant paragangliomas of the bladder presents certain difficulties. The article describes 2 clinical observations of patients with this bladder pathology.

Key words: extraadrenal pheochromocytomas, paraganglioma of the urinary bladder, diagnosis, scintigraphy with MIBG, transurethral resection of the bladder, radical cystectomy

Параганглиома — гормонально активная опухоль, исходящая из хромаффинной ткани симпатoadренальной системы, секретирующая большое количество катехоламинов. Как правило, такие опухоли развиваются в мозговом веществе надпочечников и называются феохромоцитомами. Около 10 % всех феохромоцитом развиваются вне надпочечников. Внемозжечниковые феохромоцитомы (параганглиомы) обычно локализируются парааортально, исходя из ганглиев симпатической нервной системы. Параганглиомы мочевого пузыря встречаются редко и составляет примерно 0,06 % от всех новообразований мочевого пузыря и около 10 % от всех параганглиом [1–4]. Считается, что данное заболевание возникает из эмбриональных остатков хромаффинных клеток в симпатическом сплетении детрузора [5].

В 1953 г. I. J. Zimmerman и соавт. впервые описали клиническое наблюдение параганглиомы мочевого пузыря. С того времени в мировой литературе приве-

дены публикации около 250 случаев феохромоцитомы мочевого пузыря, примерно в 10 % из этих опухолей определялись метастазы в тазовые лимфатические узлы, т. е. около 25 случаев относились к злокачественным параганглиомам мочевого пузыря [3, 6–9]. Показатель злокачественности данных опухолей — появление отдаленных или регионарных метастазов. В настоящее время не существует надежных гистологических признаков, отличающих злокачественные параганглиомы от доброкачественных.

Заболевание дебютирует во 2–3 декадах жизни. У женщин данная патология встречается в 3 раза чаще, чем у мужчин [10]. В самое крупное на сегодняшний день исследование (L. Cheng и соавт.) включены всего 16 случаев данного заболевания [11]. По данным авторов, у 37 % пациентов при первичной постановке диагноза отмечается распространение патологического процесса на паравезикальную клетчатку либо регистрируется поражение соседних органов.

Хотя феохромоцитомы мочевого пузыря носят спорадический характер, встречаются семейные формы данного заболевания [12]. В случае последних вероятность озлокачествления опухоли составляет примерно 50 %, что значительно выше, чем у спорадической формы, когда злокачественные параганглиомы мочевого пузыря составляют 10 % [13].

Большинство (83 %) феохромоцитом являются гормонально активными и сопровождаются характерной клинической картиной, вызванной избыточным продуцированием катехоламинов. Очень часто пациенты отмечают появление гипертонических кризов, сопровождаемых головной болью, потливостью, тахикардией и приливами. Постоянная и пароксизмальная формы артериальной гипертензии являются наиболее часто встречаемыми признаками параганглиомы мочевого пузыря, встречающимися примерно у 60–70 % больных. Жалобы на безболевою макрогематурию предъявляют около 60 % пациентов [14, 15]. Исследователи отмечают наличие такого специфического симптома феохромоцитомы мочевого пузыря, как micturition attack («атака при мочеиспускании»), который встречается примерно у 50 % больных с данной патологией [16].

При первичной постановке диагноза определяется, как правило, образование, локализующееся в основном в области верхушки мочевого пузыря либо в области треугольника Льео [17].

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина зарегистрированы 2 случая злокачественных параганглиом мочевого пузыря. Эти клинические наблюдения мы предлагаем вниманию наших читателей.

Клинический случай 1

Пациентка Б., 14 лет. Находилась на стационарном лечении в хирургическом отделении № 2 НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 28.03.2011 по 05.05.2011.

При поступлении: жалобы на повышение артериального давления, головные боли. Из анамнеза: в октябре 2010 г. обратилась по месту жительства с жалобами на периодическое повышение артериального давления. При комплексном обследовании у пациентки выявлено новообразование мочевого пузыря, выполнена цистоскопия с биопсией опухолевого узла. Гистологическое заключение: параганглиома мочевого пузыря. Ребенок направлен в НИИ ДОГ для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. После обследования в поликлинике НИИ ДОГ и пересмотра гистологических препаратов диагноз «параганглиома мочевого пузыря» был подтвержден.

Результаты клинико-диагностического обследования. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза (21.02.2011): в легких очаговых и инфильтра-

тивных изменений не выявлено, внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. В полости малого таза между задней стенкой мочевого пузыря и прямой кишкой определяется образование с нечетким неровным контуром размером 9,0 × 4,8 × 4,8 см (рис. 1). Матка оттеснена, яичники не визуализируются. Отмечается расширение собирательной системы левой почки до 3,4 см и мочеточника слева (рис. 2). В дистальных отделах мочеточник поддавлен опухолью. Собирательная система правой почки без особенностей. Реносцинтиграфия (13.03.2011): суммарная функция почек снижена до умеренной степени. Цистоскопия (16.03.2011): межмочеточниковая складка, область устья левого мочеточника, задней стенки мочевого пузыря, слизистая оболочка приподняты, с буллезным отеком и изъязвлением, покрытым фибрином. Устье левого мочеточника не определяется. Радиоизотопное исследование костной системы (30.03.2011): поражение костной системы не выявлено. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства (31.03.2011): правая почка обычного размера, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена, левая почка увеличена за счет расширения

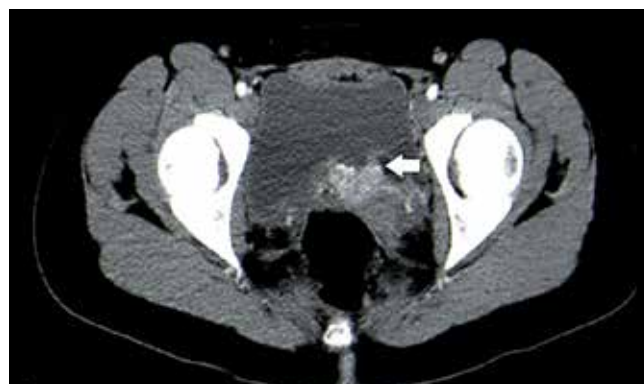


Рис. 1. Пациентка Б.: компьютерная томография органов малого таза с внутривенным усилением, аксиальная плоскость. Стрелкой указано образование мочевого пузыря



Рис. 2. Пациентка Б.: компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным усилением, аксиальная плоскость. Стрелкой указана расширенная лоханка левой почки

ЧЛС до $10,1 \times 5,1 \times 5,0$ см, до 1,2 см, расширен левый мочеточник. Мочевой пузырь с однородным содержимым, определяется утолщение по задней стенке до $4,0 \times 2,5$ см. Сканирование с радиофармпрепаратом MIBG (I 131-labeled MIBG (iodine-131-m-iodobenzylguanidine)) (31.03.2011): определяется специфическая активность хромаффинной природы в малом тазу. С учетом данных клинко-инструментальных методов обследования, гистологического характера опухоли принято решение о выполнении на 1-м этапе оперативного лечения.

05.04.2011 были выполнены лапаротомия, резекция мочевого пузыря, реимплантация обоих мочеточников, двусторонняя тазовая лимфодиссекция. Послеоперационный период протекал гладко.

С учетом результатов гистологического исследования, типа опухолевого образования больной были проведены 4 курса адъювантной полихимиотерапии по схеме: винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ внутривенно (в/в) струйно в 1-й день, циклофосфан 750 мг/м^2 в/в капельно + месна 100 % от дозы циклофосфана в 1-й день, дакарбазин 600 мг/м^2 в/в капельно в 1–2-й дни. При динамическом наблюдении в НИИ ДОГ им. Н.Н. Блохина в феврале 2016 г. по результатам проведенного комплексного обследования данных о рецидиве или прогрессировании заболевания не получено.

Клинический случай 2

Пациент К., 29 лет. Находился на стационарном лечении в урологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 20.07.2014 по 20.08.2014. Из анамнеза: в 2001 г., в 17-летнем возрасте пациент отметил появление примеси крови в моче, боли в нижней половине живота, эпизодическое повышение артериального давления. По месту жительства пациенту была выполнена цистоскопия, по данным которой выявлено опухолевое образование мочевого пузыря. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и малого таза (2001 г.): в малом тазу определяется тазовая внеорганный опухоль размером $4,4 \times 3,2 \times 3,0$ см с вовлечением в патологический процесс задней стенки мочевого пузыря и инфильтрацией паравезикальной и параректальной клетчатки. В 2001 г. по месту жительства пациенту выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря. Гистологическое заключение (гистологические препараты были консультированы в РОНЦ им. Н.Н. Блохина): кусочки опухоли, имеющие строение параганглиомы. Больной обратился за медицинской помощью в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

С учетом гистологического типа опухоли пациенту было предложено провести хирургическое лечение, от которого он воздержался, пожелав проходить лекарственную терапию по месту жительства. В 2002 г. больному были проведены 10 курсов полихимиотерапии по схеме VAC (винкристин, доксорубицин, циклофосфан) в сочетании с лучевой терапией на область мочевого пузыря (суммарная очаговая доза 50 Гр) с положительным эф-

фектом в виде уменьшения размера опухолевого образования. До 2013 г. пациент наблюдался по месту жительства без признаков прогрессирования заболевания.

В 2013 г. у больного возобновились эпизоды безболевого макрогематурии, пациент отмечал дизурические расстройства. По месту жительства при проведении комплексного обследования был выявлен рецидив заболевания, уретерогидронефроз слева. В 2013 г. по месту жительства больному была выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря, установлена нефростома слева, которая в последующем была удалена. Пациент был повторно направлен в РОНЦ им. Н.Н. Блохина для определения дальнейшей тактики лечения.

После пересмотра гистологических препаратов в РОНЦ им. Н.Н. Блохина и проведения иммуногистохимического исследования послеоперационного материала 2001 и 2013 гг. вынесено заключение: гистологическое строение и клеточный иммунофенотип соответствуют параганглиоме (2001 г.), рецидив заболевания в 2013 г. Пациенту повторно было предложено провести оперативное лечение, от которого он вновь отказался. Больной был консультирован химиотерапевтом: рекомендовано проведение полихимиотерапии по схеме цисплатин 50 мг/м^2 + доксорубицин 50 мг/м^2 с последующей оценкой эффекта. В 2014 г. были проведены 6 курсов полихимиотерапии по рекомендованной схеме.

При контрольном обследовании в мае 2014 г. отмечена отрицательная динамика: признаки уретерогидронефроза слева, увеличение размера опухолевого образования в малом тазу, метастатическое поражение подвздошных лимфатических узлов. Рентгеновская компьютерная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием (16.05.2014): стенки мочевого пузыря утолщены до 1,2 см, кзади от мочевого пузыря (в задней стенке? жировой клетчатке?) определяется образование с нечеткими неровными контурами неправильной формы, неоднородно интенсивно накапливающее контрастный препарат с последующим его быстрым вымыванием, размером до $3,8 \times 1,4$ см, тесно прилежащее к семенным пузырькам и предстательной железе (рис. 3). Кзади от правых наружных подвздошных сосудов определяется лимфатический узел с четкими ровными контурами, интенсивно однородно накапливающий контрастный препарат с быстрым последующим его вымыванием размером до $2,6 \times 1,7$ см. Два аналогичных лимфатических узла размером до 0,8 см определяются позади левых наружных подвздошных сосудов (рис. 4). Прямая кишка без явной патологии. Пациенту установлена пункционная нефростома слева. Возможности консервативной терапии признаны исчерпанными, пациенту предложено выполнить оперативное вмешательство, на которое больной согласился.

06.08.2014 пациенту выполнено оперативное пособие в объеме радикальной цистопростатэктомии, операция по Штудеру.

При динамическом наблюдении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина и при контрольном обследовании в июле 2016 г. рецидива и прогрессирования заболевания у пациента не выявлено.

По данным морфологического исследования этих 2 опухолей мочевого пузыря выявлено их сходное гистологическое строение: образования были представлены мелко- и крупноальвеолярными структурами, состоящими из крупных клеток с широкой светлой или зернистой эозинофильной цитоплазмой (рис. 5), расположенными в скудном матриксе с сосудами синусоидного типа без очагов некроза. Число митозов варьировало от 3–4 до 6–7 в 10 полях зрения при 400-кратном увеличении. В лимфатических щелях определялись единичные опухо-

левые эмболы. Во взятых на исследование образцах лимфатических узлов регистрировали метастазы опухоли аналогичного строения (рис. 6). По данным иммуногистохимического исследования в опухолевых клетках выявлена экспрессия хромогранина А (рис. 7), маркера NSE (рис. 8) и белка S-100. Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток варьировал от 1 до 3 %. На основании морфологического строения и данных иммуногистохимического исследования, с учетом наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы был установлен диагноз злокачественной параганглиомы.

Обсуждение

Диагностика параганглиомы мочевого пузыря представляет некоторые трудности. Уровень катехоламинов и их метаболитов, определяемых в сыворотке крови и моче, как правило, находится в пределах нормы. Наиболее часто опухоли локализируются в подслизистом слое, и около 80 % таких образований может быть выявлено при проведении цистоскопии [18]. Подобные опухоли зачастую покрыты неизменной слизистой оболочкой (в отличие от типичного экзофитного компонента при переходной клеточной карциноме мочевого пузыря) [19, 20]. Выполнение биопсии во время цистоскопического исследования для гистологического подтверждения диагноза параганглиомы мочевого пузыря является спорным моментом, так как может спровоцировать у пациента появление гипертонического криза с возможными фатальными осложнениями. В литературе встречаются сообщения о возникновении такого рода осложнений при выполнении данной диагностической манипуляции. У пациентов, представленных в нашем клиническом наблюдении, выполнение трансуретральной резекции



Рис. 3. Пациент К.: рентгеновская компьютерная томография органов малого таза с внутривенным усилением, аксиальная плоскость. Стрелкой указано образование мочевого пузыря, интенсивно накапливающее контрастный препарат



Рис. 4. Пациент К.: рентгеновская компьютерная томография органов малого таза с внутривенным усилением, фронтальная плоскость. Стрелками указаны увеличенные подвздошные лимфатические узлы, интенсивно накапливающие контрастный препарат

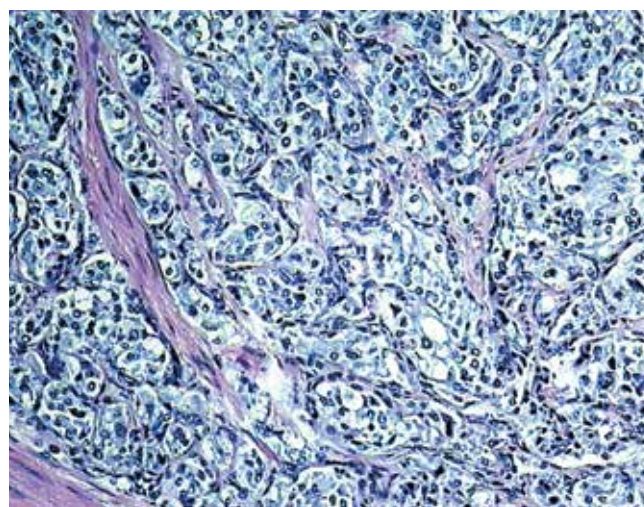


Рис. 5. Морфологическое строение параганглиомы (инфильтративный рост). Альвеолярные структуры опухоли, состоящей из клеток с широкой зернистой цитоплазмой, в мышечной оболочке стенки мочевого пузыря. Окраска гематоксилин-эозином. × 200

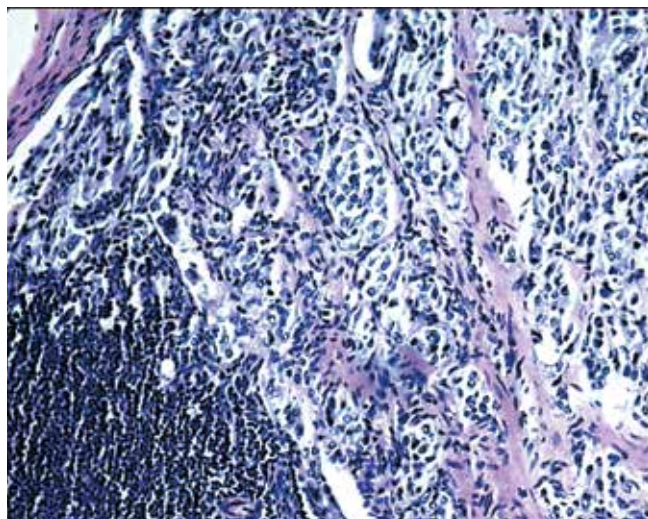


Рис. 6. Метастаз параганглиомы в лимфатическом узле. $\times 100$

мочевому пузырю и «холодной» биопсии опухоли не сопровождалось подобными осложнениями.

Обоим больным выполняли компьютерную томографию. Чувствительность этого вида исследования при диагностике параганглиомы мочевого пузыря составляет 82 %, однако применение магнитно-резонансной томографии в различных режимах показало большую чувствительность при диагностике новообразований данной локализации. Так, режим T1 позволяет оценить состояние регионарных лимфатических узлов, распространение на паравезикальную клетчатку, а режим T2 — наличие инфильтрации стенки мочевого пузыря, что позволяет получить необходимую информацию о распространенности опухолевого процесса [20]. Сканирование с радиофармпрепаратом MIBG является наиболее эффективным методом диагностики вненадпочечниковых феохромоцитом, его чувствительность достигает 100 %. [21]. Этот метод исследования, при котором были получены данные о наличии опухолевого образования в малом тазу, применили у 1-го пациента (см. описание в тексте).

Дифференциальный диагноз параганглиомы мочевого пузыря проводится с рабдомиосаркомой мочевого пузыря, гемангиомой, нейрофибромой, переходным раком мочевого пузыря и даже с образованием камней в мочевом пузыре, так как в мировой литературе были описаны некоторые случаи кальцинированных опухолей [22, 23].

По сводным данным литературы, от 5 до 10 % параганглиом мочевого пузыря носят злокачественный характер. Однако до настоящего времени не выработано надежных патогистологических признаков, позволяющих дифференцировать злокачественные параганглиомы от доброкачественных [11]. Злокачественность параганглиомы мочевого пузыря определяется в первую очередь ее клиническими проявле-

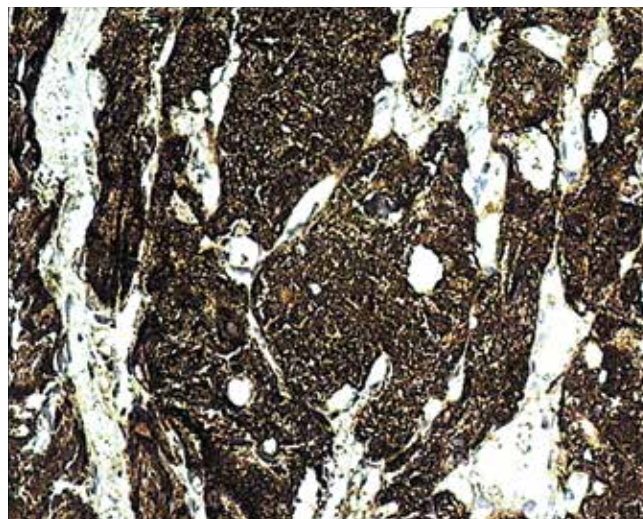


Рис. 7. Выраженная экспрессия хромогранина А в опухолевых клетках параганглиомы. $\times 200$

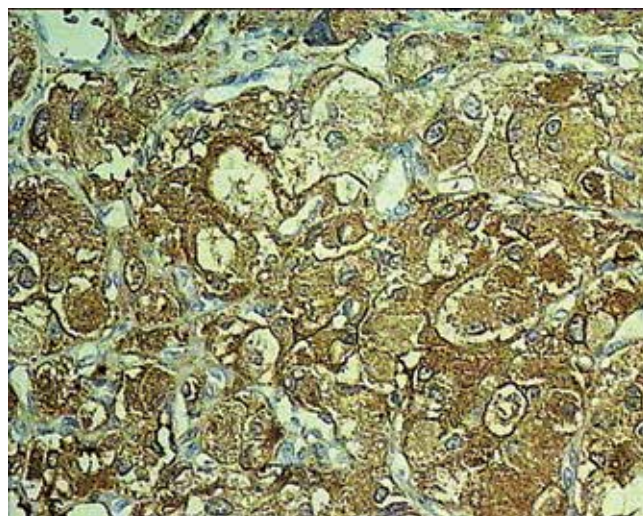


Рис. 8. Экспрессия NSE в опухолевых клетках параганглиомы. $\times 200$

ниями. Наличие метастазов является определенным доказательством злокачественного опухолевого процесса. Наиболее часто зоной регионарного метастазирования для данных новообразований являются тазовые лимфатические узлы. В наших наблюдениях метастазы в тазовые лимфатические узлы определялись у обоих больных.

Хирургическое лечение локализованных форм параганглиом мочевого пузыря заключается в удалении опухоли с резекцией стенки мочевого пузыря в пределах здоровых тканей. Также в диагностических целях рекомендуется удаление тазовых лимфатических узлов. При выявлении доказанных метастазов в тазовых лимфатических узлах при первичной постановке диагноза S. Das и соавт. рекомендуют выполнение радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией [1].

Несмотря на наличие публикаций о трансуретральной резекции мочевого пузыря в лечении параганглиом данной локализации, в настоящее время ее выполнение считается недостаточным. Y. Takezawa и соавт. не рекомендуют применять трансуретральную резекцию мочевого пузыря как радикальный метод лечения параганглиомы ввиду возможного резкого выброса катехоламинов и, как следствие, резкого повышения артериального давления во время хирургического вмешательства, а также ввиду нерадикального выполнения данной операции из-за возможной недостаточной визуализации опухоли вследствие ее расположения (как правило, в подслизистом слое мочевого пузыря) [24].

В нашем наблюдении у 1-й пациентки по данным комплексного обследования не было получено достоверных данных о наличии метастазов в тазовые лимфатические узлы, поэтому было принято решение о проведении операции в объеме резекции мочевого пузыря с двусторонней тазовой лимфодиссекцией. У 2-го больного метастазы в регионарные лимфатические узлы были выявлены на дооперационном этапе, поэтому ему была выполнена радикальная цистэктомия.

В литературе встречаются данные о чувствительности параганглиом мочевого пузыря к химиотерапии и лучевой терапии [25]. В 1988 г. S.D. Averbuch и соавт. описали проведение курсов химиотерапии в режиме CVD (цисплатин, винбластин, дакарбазин) больным параганглиомой мочевого пузыря, отмечая при этом уменьшение объема опухоли на 56 % [26]. S. Yoshida и соавт. опубликовали клиническое наблюдение случая параганглиомы мочевого пузыря, отметив положительный эффект от применения лучевой терапии

в виде уменьшения размеров опухоли и снижения уровня катехоламинов в крови [27].

В нашем наблюдении 2-му больному также проводили дистанционную лучевую терапию, в результате которой размер опухоли уменьшился. У пациента отмечался продолжительный (11 лет) период ремиссии, однако в дальнейшем зарегистрировано прогрессирование заболевания.

Лучевую терапию можно рассматривать как метод выбора у больных неоперабельными формами параганглиомы мочевого пузыря, а также как сопровождающую терапию при проведении полихимиотерапии в режиме CVD.

Послеоперационная тактика в курировании больных параганглиомой мочевого пузыря является предметом споров. Следует отметить необходимость динамического наблюдения пациентов с опухолью ввиду ее непредсказуемого течения, так как в научной литературе имеются данные о возникновении местных рецидивов и метастазов через 20 лет и более после операции [1, 8, 25].

При динамическом наблюдении рекомендуется определять концентрацию катехоламинов в крови, проводить сканирование с радиофармпрепаратом MIBG [18, 28]. Возможно выполнение компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Получив данные гистологического исследования 1-й пациентки, свидетельствующие о наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы, мы посчитали необходимым проведение адъювантной химиотерапии. Из-за риска возникновения поздних рецидивов злокачественной параганглиомы мочевого пузыря оба пациента находятся под динамическим наблюдением в РОНЦ им Н.Н. Блохина.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Das S., Bulusu N.V., Lowe P. Primary vesical paraganglioma. *Urology* 1983;21(1):20–5. PMID: 6823699.
2. Murphy W.M., Beckwith J.B., Farrow G.M. Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. In: Atlas of tumor pathology. Eds. by: J. Rosai, L.H. Sobin. 3rd edn. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1994. Pp. 272–273.
3. Thrasher J.B., Rajan R.R., Perez L.M. et al. Pheochromocytoma of urinary bladder contemporary methods of diagnosis and treatment options. *Urology* 1993;41(5): 435–9. PMID: 8488611.
4. Gyiopoulos K., Perimenis P., Ravazolua P. et al. Pheochromocytoma of the urinary bladder presenting only with macroscopic hematuria. *Urol Int* 2000;65(3):173–5. PMID:11054039; DOI: 64867.
5. Dahm P., Gschwend J.E. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol* 2003;44(6):672–81. PMID: 14644119.
6. Grignon D.J., Ro J.Y., Mackay B. et al. Paraganglioma of the urinary bladder: immunohistochemical, ultrastructural, and DNA flow cytometric studies. *Hum Pathol* 1991;22(11):1162–9. PMID: 1743702.
7. Zimmerman I.J., Biron R.E., MacMahon H.E. Pheochromocytoma of the urinary bladder. *New Engl J Med* 1953;249(1):25–6. PMID: 13063676; DOI: 10.1056/NEJM195307022490106.
8. Piedrola G., Lopez E., Rueda M.D. et al. Malignant pheochromocytoma of the bladder: current controversies. *Eur Urol* 1997;31(1):122–5. PMID: 9032549.
9. Whalen R.K., Althausen A.F., Daniels G.H. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 1992;147(1):1–10. PMID:1729490
10. Honma K. Paraganglia of the urinary bladder. An autopsy study. *Zentralbl Pathol* 1994;139(6):465–9. PMID: 8161494.
11. Cheng L., Leibovich B., Cheville J. et al. Paraganglioma of the urinary bladder: can biologic potential be predicted? *Cancer* 2000;88(4):844–52. PMID: 10679654.
12. Young W.F. Paragangliomas: clinical overview. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1073:21–9. PMID: 17102068; DOI: 10.1196/annals.1353.002.
13. Joynt K.E., Moslehi J.J., Baughman K.L. Paragangliomas: etiology, presentation, and management. *Cardiol Rev* 2009;17(4):159–64.

- PMID: 19525677; DOI: 10.1097/CRD.0b013e3181a6de40.
14. Heyman J., Cheung Y., Ghali V., Leiter E. Bladder pheochromocytoma; evaluation with magnetic resonance imaging. *J Urol* 1989;141(6):1424–6. PMID: 2724441.
 15. Frydenberg M., Ferguson R., Langdon P. et al. Malignant pheochromocytoma of the bladder. active or inactive. *Br J Urol* 1991;67(5):548–9. PMID: 2039927.
 16. Wong-You-Cheong J.J., Woodward P.J., Manning M.A., Sesterhenn I.A. From the Archives of the AFIP, neoplasms of the urinary bladder, radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2006;26(2):553–80. PMID: 16549617; DOI: 10.1148/rg.262055172.
 17. Baima C., Casetta G., Vella R., Tizzani A. Bladder pheochromocytoma: a 3-year follow-up after transurethral resection(TURB). *Urol Int* 2000;65(3):176–8. PMID: 11054040; DOI: 64868.
 18. Sweetser P.M., Ohl D.A., Thompson N.W. Pheochromocytoma of the urinary bladder. *Surgery* 1991;109(5):677–81. PMID: 2020914.
 19. Ochi K., Yoshioka S., Morita M., Takeuchi M. Pheochromocytoma of the bladder. *Urology* 1981;17(3):228–30. PMID: 7210371.
 20. Muro Ovejas C., Zapater Serrano I., Martinez Mata A. et al. Magnetic resonance in the diagnosis of bladder pheochromocytoma. *Arch Esp Urol* 1997;50(8):912–4. PMID: 9463291.
 21. Troncone L., Rufini V., Montemaggi P. et al. The diagnostic and therapeutic utility of radioiodinated metaiodobenzylguanidine: 5 years of experience. *Eur J Nucl Med* 1990;16(4–6):325–35. PMID: 2351179.
 22. Singh D.V., Seth A., Gupta N.P., Kumar M. Calcified non-functional paraganglioma of the urinary bladder mistaken as bladder calculus: a diagnostic pitfall. *BJU Int* 2000;85(9):1152–3. PMID: 10848713.
 23. Asbury W.I. Jr, Hatcher P.A., Gould H.R. et al. Bladder pheochromocytoma with ring calcification. *Abdom Imag* 1996;21(3):275–7. PMID: 8661566.
 24. Takezawa Y., Inoue M., Kurita S. et al. Pheochromocytoma of the urinary bladder: a case report. *Acta Urol Jpn* 2001;47(2): 105–7. PMID: 11280881.
 25. Naquib M., Caceres M., Thomas C.R. Jr et al. Radiation treatment of recurrent pheochromocytoma of the bladder: case report and review of literature. *Am J Clin Oncol* 2002;25(1):42–4. PMID: 11823694.
 26. Averbuch S.D., Steakley C.S., Young R.C. et al. Malignant pheochromocytoma. Effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med* 1988;109(4):267–73. PMID: 3395037.
 27. Yoshida S., Nakagomi K., Goto S., Kobayashi S. Malignant pheochromocytoma of the urinary bladder: effectiveness of radiotherapy in conjunction with chemotherapy. *Int J Urol* 2004;11(3):175–7. PMID: 15009367.
 28. Atiyeh B.A., Barakat A.J., Abumrad N.N. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Nephrol* 1997;10(1):25–9. PMID: 9241621.

Москва, 20 мая 2016 г.

Резолюция по итогам Совещания экспертов по лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Итоги обсуждения вопросов лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) и определения места препарата энзалутамид в лечении пациентов с мКРРПЖ

Группа экспертов в области диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ) обсудила ряд актуальных проблем, касающихся современных подходов к лечению метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ) на основании данных проведенных исследований и собственного клинического опыта.

Эпидемиология РПЖ

В структуре онкологической заболеваемости мужчин в России по состоянию на 2014 г. РПЖ занимает 2-е место (37 186 новых случаев). Среднегодовой прирост заболеваемости составляет 7,11 %, при этом за период с 2004 по 2014 г. — 116,68 %, что выводит данную опухоль на 1-е место по темпам прироста заболеваемости среди всех злокачественных новообразований у мужчин.

Причины развития кастрационной резистентности при раке предстательной железы

Поддержание функции и рост нормальной предстательной железы и ее злокачественной опухоли зависят от пути передачи сигналов с андрогенных рецепторов (АР). Андроген-депривационная терапия (АДТ) снижает уровень циркулирующего тестостерона на 90–95 %, косвенно препятствуя последующей активации АР, сигнальной трансдукции и модуляции генов. Это первоначально тормозит прогрессирование опухоли. Несмотря на проводимую АДТ, опухоль может прогрессировать. В этой ситуации АР являются ключевым фактором опухолевой прогрессии. При кастрационно-резистентном РПЖ биологические изменения, лежащие в основе прогрессирования злокачественного новообразования, повторно активируют передачу сигналов с АР, что приводит к стимулированию опухолевой прогрессии несмотря на кастрационные уровни тестостерона.

Механизм действия препарата энзалутамид

Препарат энзалутамид является ингибитором передачи сигналов с АР, таргетно блокируя 3 этапа пути передачи:

- блокирует связывание андрогенов с АР;
- тормозит транслокацию АР в ядро;
- нарушает связывание ДНК, предотвращая модуляцию генной транскрипции.

Клинические исследования препарата энзалутамид

В исследовании III фазы PREVAIL у пациентов с мКРРПЖ до проведения химиотерапии энзалутамид продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости по сравнению с плацебо: медиана составила 35,3 и 31,3 мес соответственно — увеличение на 4 мес (отношение рисков (ОР) 0,77; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,67–0,88; $p < 0,0002$). Таким образом, энзалутамид достоверно снижает риск смерти на 23 % по сравнению с плацебо у пациентов с мКРРПЖ до проведения химиотерапии. При этом прием энзалутамида приводит к отсрочке химиотерапии на 17,2 мес по сравнению с плацебо: медиана составила 28,0 и 10,8 мес соответственно (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,3–0,4; $p < 0,001$).

В исследовании III фазы AFFIRM у пациентов с мКРРПЖ после проведения химиотерапии энзалутамид также продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости по сравнению с плацебо: медиана составила 18,4 мес для энзалутамида по сравнению с 13,6 мес для плацебо — увеличение на 4,8 мес (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,53–0,75; $p < 0,001$). Таким образом, энзалутамид достоверно снижает риск смерти на 37 % по сравнению с плацебо у пациентов с мКРРПЖ после проведения химиотерапии.

Энзалутамид включен в международные рекомендации

FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) и ЕМА (Европей-

ское медицинское агентство) одобрили препарат энзалутамид в качестве перорального средства, применяемого 1 раз в сутки в дозировке 160 мг для лечения пациентов с мКРРПЖ. Согласно рекомендациям международных ассоциаций (EAU, NCCN, AUA, ASCO, ESMO, NICE), основанным на систематическом анализе клинических исследований, энзалутамид следует назначать пациентам с прогрессирующим мКРРПЖ на фоне АДТ или при неэффективности цитотоксической химиотерапии на основе доцетаксела (уровень достоверности 1a).

Энзалутамид зарегистрирован в России в 2016 г., что позволяет включить данный препарат в национальные руководства по лечению пациентов с РПЖ.

В связи с вышеуказанным участники экспертного совета считают целесообразным:

1. Обеспечение мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с мКРРПЖ.

2. Обоснованное применение препарата энзалутамид у пациентов с мКРРПЖ с возможностью использования как до, так и после химиотерапии.

3. Рекомендовать включение лекарственного средства энзалутамид в Перечень жизненно необхо-

димых важнейших лекарственных препаратов и Перечень обеспечения необходимыми лекарственными средствами, что будет способствовать реализации государственной политики по охране здоровья граждан, внедрению в медицинскую практику эффективных и современных методов лечения, оптимизации эффективности расходов бюджетных средств на лечение онкологических заболеваний.

Председатели:

*проф. Б.Я. Алексеев, проф. В.Б. Матвеев,
проф. И.Г. Русаков, д.м.н. М.И. Волкова*

Участники:

*проф. О.Б. Карякин, проф. Л.В. Болотина,
проф. Г.П. Колесников, к.м.н. Е.И. Копыльцов,
к.м.н. Б.Ш. Камолов, к.м.н. К.М. Нюшко,
проф. В.А. Атдуев, д.м.н. П.А. Карнаух,
к.м.н. Р.В. Смирнов, к.м.н. О.Г. Тоначева,
к.м.н. Д.В. Тевс, к.м.н. А.А. Измайлов,
к.м.н. А.В. Говоров, к.м.н. Р.А. Гафанов,
к.м.н. С.В. Мишугин, к.м.н. А.О. Карякин*

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.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015.
3. Ryan C.J., Tindall D.J. Androgen receptor rediscovered: The new biology and targeting the androgen receptor therapeutically. J Clin Oncol 2011;29(27):3651–8.
4. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract 2011;65(11):1180–92.
5. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367(13):1187–91.
6. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371(5):424–33.
7. Yap T.A., Zivi A., Omlin A., de Bono J.S. The changing therapeutic landscape of castration-resistant prostate cancer. Nat Rev Clin Oncol 2011;8(10):597–610.
8. Beltran H., Beer T.M., Carducci M.A. et al. New therapies for castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety. Eur Urol 2011;60(2):279–90.

Профессору Андрею Дмитриевичу Каприну – 50 лет

Окончив в 1989 г. Московский медицинский стоматологический институт по специальности «лечебное дело», он до 1996 г. продолжил обучение в интернатуре, аспирантуре и ординатуре на базе крупных московских учреждений здравоохранения: Городской клинической больницы № 33, Московского государственного медико-стоматологического института им. Н.А. Семашко, Городской клинической больницы № 50. Сфера интересов А.Д. Каприн включала в себя хирургию, урологию, онкологию, онкорadiологию. С 1997 по 2010 г. его практическая и научная деятельность была связана с Российским центром рентгенорадиологии, где он возглавлял лабораторию урологии, а с 2006 г. занимал должность заместителя директора по научной работе.

В 2000 г. Андрей Дмитриевич защитил докторскую диссертацию на тему «Комбинированная интервенционная система улучшения качества диагностики и лечения рака мочевого пузыря (клинико-экспериментальное исследование)» по специальностям «лучевая диагностика, лучевая терапия», «онкология». В 2005 г. ему было присвоено звание профессора онкологии.

С 2010 по 2013 г. Департаментом здравоохранения г. Москвы А.Д. Каприн был назначен главным врачом городской клинической больницы № 20. Много внимания он уделил укреплению материально-технической базы клиники, открытию новых подразделений. За этот период им был накоплен большой опыт организатора здравоохранения, расширены контакты с федеральными научными учреждениями. На базе клиник больницы были организованы



2 августа 2016 г. отметил свой юбилей Андрей Дмитриевич Каприн, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, член-корреспондент РАН, генеральный директор Национального медицинского исследовательского радиологического центра.

9 кафедр как для обучения студентов медицинских вузов и колледжей, так и для профессионального усовершенствования практикующих врачей.

В 2013 г. А.Д. Каприн назначен директором одного из старейших онкологических учреждений Европы – Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, а с 2014 г. – генеральным директором вновь созданного объединенного федерального радиологического кластера – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, куда вошли МНИОИ им. П.А. Герцена (Москва), Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба (Обнинск), НИИ урологии и интервенционной радиологии

им. Н.А. Лопаткина (Москва). Реорганизация 3 учреждений содействовала развитию научного и клинического потенциалов, что позволило более полно реализовывать мультидисциплинарный принцип лечения онкологических заболеваний и обеспечивать новый уровень оказания медицинской помощи онкологическим и урологическим больным.

С 1998 по 2014 г. А.Д. Каприн являлся заведующим кафедрой урологии, онкологии и радиологии Российского университета дружбы народов, а с 2014 г. назначен заведующим кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии. На этих кафедрах, помимо студентов лечебных факультетов, проходят обучение врачи практических медицинских учреждений.

Опытный хирург-клиницист широкого профиля, видный ученый и организатор А.Д. Каприн известен своими научными работами в области онкоурологии. Им разработан комплекс методических подходов, связанных с хирургическим лечением онкоурологических заболеваний, современное научное направление в области обоснования и создания новых высокоэффективных методик лечения рака мочевого пузыря. Им оценены возможности органосохраняющего лечения пациентов с использованием послеоперационной лучевой терапии, изучены частота возникновения и характер лучевых реакций и предложены пути их профилактики. А.Д. Каприн разработал новую методику кишечной пластики изолированным кишечным сегментом с формированием континентного механизма. Впервые в стране им внедрена в практику высокоэффективная брахитерапия источни-

ками иридия у больных раком предстательной железы.

Под руководством А.Д. Каприна подготовлены и успешно защищены 26 кандидатских и 6 докторских диссертаций в области онкологии и урологии. Результатом многолетней работы стала публикация более 700 печатных научных работ, среди которых 21 монография, 18 учебно-методических пособий,

15 патентов. А.Д. Каприн — член правления Российской ассоциации радиологов, действительный член Европейской ассоциации урологов, член президиума Российского общества урологов, президиума Российского общества онкоурологов, президент Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов. Он является главным редактором журналов «Исследования и практика в меди-

цине» и «Онкология. Журнал им. П.А. Герцена», членом редакционной коллегии журналов «Онкоурология», «Вестник урологии», «Радиация и риск».

За успехи в работе Андрей Дмитриевич Каприн награжден орденом Почета, званиями «Отличник здравоохранения», «Заслуженный врач Российской Федерации», медалью «В память 850-летия Москвы».

**Правление Российского общества онкоурологов и редколлегия журнала «Онкоурология»
поздравляют Андрея Дмитриевича Каприна с юбилеем
и желают крепкого здоровья и успехов в профессиональной и личной жизни!**

Профессору Андрею Зиновьевичу Винарову – 60 лет

8 июня отметил свой 60-летний юбилей Андрей Зиновьевич Винаров. В 1979 г. он с отличием окончил Первый московский медицинский институт им. И.М. Сеченова. В 1981 г. он завершил обучение в ординатуре, в последующем работал в урологической клинике и на кафедре урологии Первого ММИ, затем в Московской медицинской академии. В настоящее время он является профессором кафедры урологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Научная и трудовая деятельность Андрея Зиновьевича была тесно связана с урологической клиникой Первого ММИ им. И.М. Сеченова, где он начал свой путь врача и ученого. Он блестяще защитил кандидатскую работу по диагностике и лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса и докторскую диссертацию по медикаментозной терапии гиперплазии предстательной железы. А.З. Винаров прошел путь от врача-уролога до профессора кафедры. С 2010 по 2015 г. он также являлся заместителем директора по научной работе НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека.



Проф. А. З. Винаров – один из ведущих специалистов урологической клиники Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В сферу его деятельности входит лечение аденомы и рака предстательной железы, хронического простатита, камней почек, мочеточников и мочевого пузыря, опухолей почек и мочевого пузыря, эректильной дисфункции, инфекций мочевыводящих путей (пиелонефрита, цистита, простатита), стриктур мочеиспускательного канала и других заболеваний почек, мочевыводящих путей и половых органов. Это высоко-

квалифицированный специалист, владеющий всеми современными методами диагностики и лечения урологических заболеваний. Он – автор 11 монографий и более чем 200 научных работ.

Проф. А. З. Винаров является членом правления Российского общества урологов, Европейской ассоциации урологов, правления Российского общества онкоурологов и президиума Профессиональной ассоциации андрологов России, а также членом редакционных коллегий многих профессиональных урологических изданий. В 2014 г. Андрей Зиновьевич стал президентом Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии «АСПЕКТ».

Андрея Зиновьевича можно по праву назвать учителем и вдохновителем студентов, ординаторов, аспирантов и докторов, работающих в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, урологов, живущих по всей России и за ее пределами. Неиссякаемое количество идей, возникающих у Андрея Зиновьевича, воплощается в грандиозные проекты, гранты, научно-исследовательские работы и диссертации.

Правление Российского общества онкоурологов и редколлегия журнала «Онкоурология» поздравляют Андрея Зиновьевича Винарова с юбилеем и желают крепкого здоровья и успехов в профессиональной и личной жизни!

Владимиру Остаповичу Магеру – 50 лет

Владимир Остапович Магер родился 12 августа 1966 г. В 1990 г. он окончил лечебный факультет Свердловского медицинского института, прошел интернатуру по специальности «Хирургия», работал врачом-урологом в Центральной городской больнице № 3 Екатеринбурга, в 1994 г. прошел повышение квалификации по специальности «Онкоурология» в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

В 2000 г. Владимир Остапович возглавил открывшееся в структуре Свердловского областного онкологического диспансера онкоурологическое отделение. С 2000 г. он ведет работу по активному внедрению радикального хирургического лечения рака мочевого пузыря с различными методами деривации мочи, хирургического лечения рака почки, осложненного опухолевой веноз-



ной инвазией, хирургического лечения локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы с расширенной лимфодиссекцией. Владимир Остапович явился одним из инициаторов лечения всех больных

раком яичка в условиях онкодиспансера, широко используя забрюшинную лимфаденэктомию в лечении несеминомных герминогенных опухолей яичка.

В 2004 г. Владимир Остапович поступил в аспирантуру на кафедру онкологии Уральской государственной медицинской академии. В 2008 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Совершенствование органосохраняющего оперативного лечения рака почки с применением перфторана в целях противоишемической защиты».

В.О. Магер является членом Российского общества урологов и Российского общества онкоурологов. Он входит в состав редакционной коллегии журнала «Онкоурология», имеет свыше 30 научных работ.

Правление Российского общества онкоурологов и редколлегия журнала «Онкоурология» поздравляют Владимира Остаповича Магера с юбилеем и желают крепкого здоровья и успехов в профессиональной и личной жизни!

Памяти Эдуарда Назиповича Ситдыкова

Еще совсем недавно, в мае этого года, Эдуарду Назиповичу отмечали 85 лет. Более 60 лет Эдуард Назипович посвятил лечению больных, обучал студентов и молодых врачей, более 55 лет занимался совершенствованием методов лечения в урологии.

Окончив лечебный факультет Казанского государственного медицинского института (КГМИ) в 1956 г., Эдуард Назипович продолжил обучение в клинической ординатуре на кафедре факультетской хирургии КГМИ в клинике им. акад. А.В. Вишневого.

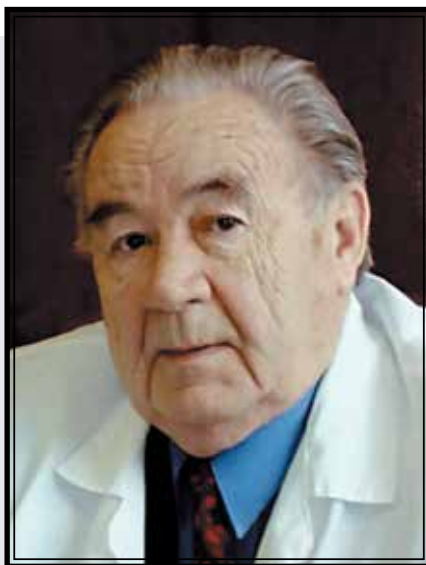
После ординатуры работал врачом хирургического отделения Республиканской клинической больницы (РКБ) МЗ ТАССР. Часто вылетал в районы Татарстана по линии санитарной авиации для оказания неотложной помощи. С открытием в РКБ в 1960 г. урологического отделения Эдуард Назипович становится его заведующим.

В 1965 г. Э.Н. Ситдыков защитил кандидатскую диссертацию на тему «Аденомэктомия с первичным глухим швом мочевого пузыря», а в 1971 г. — докторскую диссертацию на тему «Замещение мочевого пузыря изолированной кишечной петлей при раке и тотальном папилломатозе». Им разработана методика ортотопической операции при раке мочевого пузыря, которая широко используется российскими врачами-урологами.

В 1970 г. была организована кафедра урологии КГМИ, и он стал первым ее заведующим и руководил ею 26 лет.

В 1972 г. Э.Н. Ситдыкову было присвоено звание профессора.

Почти полвека Эдуард Назипович возглавлял Общество урологов ТАССР, будучи его бессменным председателем. В 1970 г. Э.Н. Ситдыков был назначен



**5 сентября 2016 г. ушел из жизни
Эдуард Назипович Ситдыков,
академик Академии наук Республики
Татарстан, заслуженный врач
Российской Федерации, заслуженный
врач Республики Татарстан,
заслуженный деятель науки РФ и РТ,
отличник здравоохранения СССР,
профессор кафедры урологии
Казанского государственного
медицинского университета.**

главным внештатным урологом республики. Он создает межрайонные урологические отделения в центральных районных больницах Зеленодольска, Нижнекамска, Набережных Челнов, Елабуги. Одновременно под его руководством на базе кафедры урологии КГМИ ведется подготовка квалифицированных кадров для этих отделений.

По инициативе Э.Н. Ситдыкова и по его проекту в 1978 г. начинается строительство 7-этажного здания урологической клиники КГМУ, являющейся в настоящее время наряду с клиникой им. А.В. Вишневого одни из наиболее известных в России урологическим центром.

Э.Н. Ситдыковым разработаны и внедрены в клиническую практику оригинальный метод одно- и двухэтапных операций по замещению мочевого пузыря кишечным трансплантатом, метод аденомэктомии с глухим швом мочевого пузыря, а также меры профилактики воспалительных, геморрагических и obstructивных осложнений аденомэктомии, определены критерии медико-социальной реабилитации больных после цистэктомии с различными методами деривации мочи. Эти разработки защищены авторскими свидетельствами.

Эдуард Назипович был награжден почетными грамотами Президиума Верховного Совета ТАССР, Академии наук Татарстана, Минздрава Республики Татарстан, КГМУ, медалью «За доблестный труд», премией акад. Н.А. Лопаткина «За вклад в развитие отечественной урологии», почетным званием гражданина г. Казани «За труд и доблесть на благо Казани».

Он был почетным членом Всероссийского общества урологов, руководителем филиала Российского общества урологов в Татарстане, членом редакционного совета журналов «Урология» и «Казанский медицинский журнал».

Светлая память об Эдуарде Назиповиче, талантливом ученом, блестящем враче-урологе, педагоге, наставнике, добром и отзывчивом товарище, навсегда останется в сердцах его коллег, учеников и многочисленных пациентов.

**Российское общество
онкоурологов,
редакция журнала «Онкоурология»**