

ТОМ 12

№ 4

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

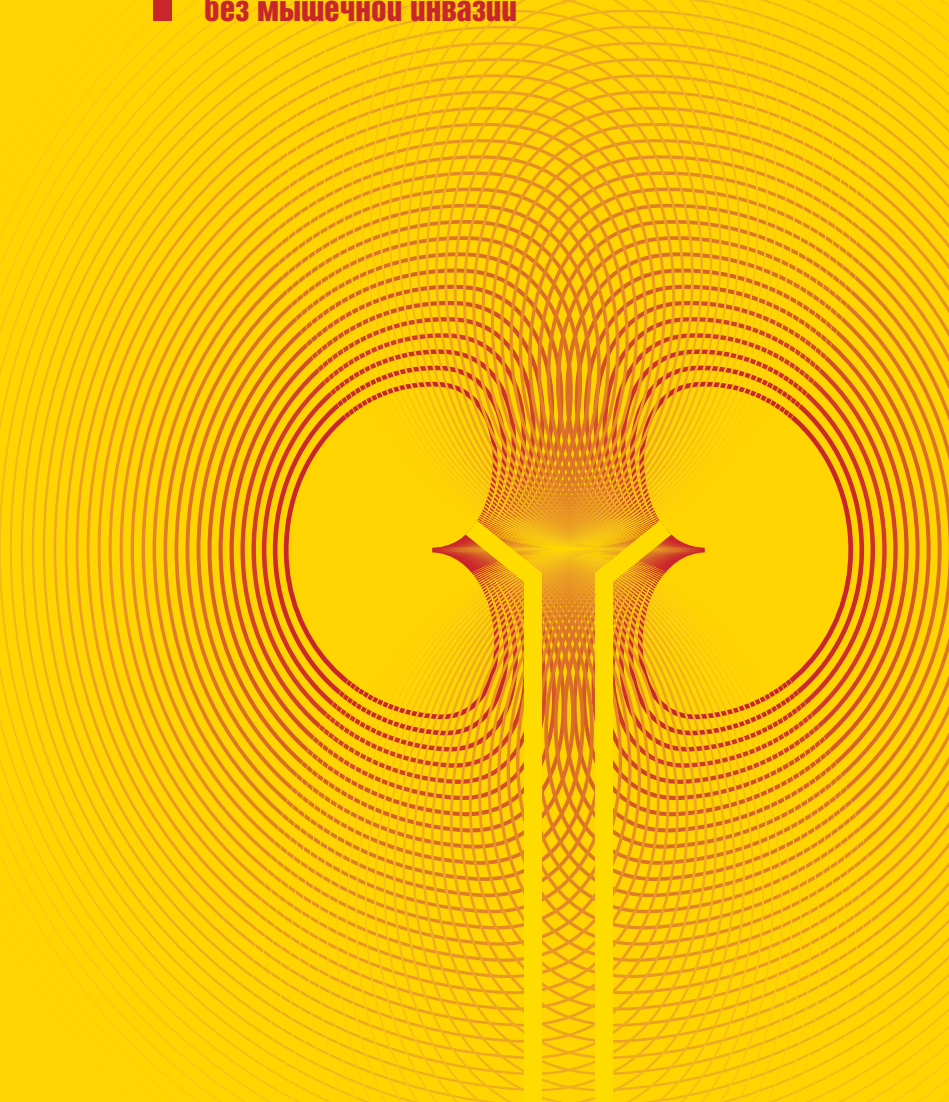
2016

**Хирургическое лечение больных раком почки
с опухолевыми тромбами нижней полой вены**

**Спасительная лимфаденэктомия у больных
раком предстательной железы**

**Прогнозирование рецидива и прогрессии
у больных раком мочевого пузыря
без мышечной инвазии**

О
Н
К
О
У
Р
О
Л
О
Г
И
Я



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.

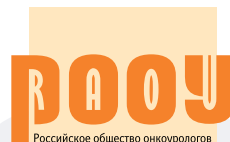
С 2006 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

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.oncourology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ 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 Н.В. Жукова
Координатор А.А. Киричек
akirdoctor@gmail.com

Корректор В.А. Наумкина
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шупраева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта А.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. № 4. 1–152.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 4000 экз.

www.oncourology.abvpress.ru

4 **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. Фроништейна 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 ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального 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» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии Московского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Велиев Евгений Ибатович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального 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 Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий отделением пересадки почки ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (Казань, Россия)

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

Даренков Сергей Петрович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ «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 ФГАОУ «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)

Тюлядин 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)

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Довбыш Михаил Афанасьевич, д.м.н., профессор кафедры урологии Запорожского государственного медицинского университета, КУ «Запорожская городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи» (Запорожье, Украина)

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 ФГБНУ «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 ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального 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 is put on the Higher Attestation Commission 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.oncourology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

**QUARTERLY
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL**

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

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

FOUNDED IN 2005

4 VOL. 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 N.V. Zhukova

Coordinating Editor A.A. Kirichek

akirdoctor@gmail.com
Proofreader V.A. Naumkina
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager A.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 4. 1–152.
© PH "ABV-Press", 2016
Pressa Rossii catalogue index:
42169

Printed at the Mediacolor LLC
4,000 copies

www.oncourology.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 of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, 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 of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 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 — Branch Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 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

Dovbysh Mikhail A., MD, PhD, Professor of the Department of Urology, Zaporozhye State Medical University, Zaporizhia City Clinical Hospital of Emergency Medical Care (Zaporizhzhya, Ukraine)

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 Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 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

- Н.В. Апанович, М.В. Петерс, А.А. Коротаева, П.В. Апанович,
А.С. Маркова, Б.Ш. Камолов, В.Б. Матвеев, А.В. Карпунин*
Молекулярно-генетическая диагностика светлоклеточного
почечно-клеточного рака 16
- М.И. Давыдов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, П.И. Феоктистов,
К.П. Кузнецов, И.В. Нехаев, С.В. Ломидзе, О.В. Жужгина,
К.М. Фигурин, В.А. Черняев, Е.В. Огородникова*
Хирургическое лечение рака почки, осложненного опухолевым венозным
тромбозом III–IV уровней 21
- М.С. Саяпина, С.В. Ширяев, А.С. Крылов,
А.Д. Рыжков, Д.А. Титов, Д.А. Носов*
Новый альтернирующий режим при метастатическом почечно-клеточном раке
на примере клинического случая 35
- И.Н. Дьяков, С.К. Зырянов*
Клинико-экономический анализ 1-й и 2-й линий таргетной терапии
распространенного почечноклеточного рака 43

Рак предстательной железы

- О.Е. Архипова, Е.А. Черногубова, М.Б. Чибичян, М.И. Коган*
Эпидемиология рака предстательной железы в Ростовской области.
Пространственно-временная статистика 52
- А.К. Носов, С.А. Рева, М.В. Беркут, С.Б. Петров*
Программа раннего восстановления при радикальном хирургическом лечении
больных раком предстательной железы: опыт специализированного стационара. . . . 60
- Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, С.А. Рева, А.К. Носов, Д.Г. Прохоров,
Т.Т. Андабеков, А.А. Крашенинников, Е.Ю. Сафронова, М.И. Школьник,
С.Б. Петров, А.С. Калпинский, А.Д. Каприн*
Спасительная лимфаденэктомия у больных с лимфогенным прогрессированием рака
предстательной железы после проведенного радикального лечения:
результаты многоцентрового исследования 70
- В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский*
Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при местном рецидиве
рака предстательной железы после радикальных радиотерапевтических
методов лечения 81
- М.И. Коган, Е.А. Черногубова, М.Б. Чибичян, Д.Г. Матишов*
Ангиотензинпревращающий фермент — новый прогностический маркер рецидива
при терапии рака предстательной железы 87

<i>Н.С. Сергеева, Т.Е. Скачкова, Б.Я. Алексеев, Е.Ф. Юрков, С.А. Пирогов, В.Г. Гитис, Н.В. Маришутина, А.Д. Каприн</i>	
Индекс ВИЗГ – новый мультипараметрический показатель для рака предстательной железы	94
<i>Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко</i>	
Возможности индивидуализации химиотерапии 2-й линии у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы	104
 Рак мочевого пузыря	
<i>М.В. Савостикова, А.Г. Кудайбергенова, Е.С. Федосеева</i>	
Цитоморфологическая классификация уринарной патологии. Парижская система 2016 г.	110
<i>А.И. Ролевич, Л.В. Мириленко</i>	
Оценка риска рецидивирования и прогрессирования при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии	119
<i>М.И. Волкова, М.М. Тхакохов, В.А. Черняев, К.М. Фигурин, В.А. Романов, С.А. Калинин, М.В. Петерс, О.И. Евсюкова, В.Б. Матвеев</i>	
Спасительная цистэктомия после органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря	131
 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
<i>В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, С.В. Гармаш, А.Д. Цыбульский, А.К. Ивагин</i>	
Клинический случай эффективного хирургического лечения пациентки с IV стадией рака почки с инвазией в печень с 50 % саркоматоидным компонентом почечно-клеточного рака без отдаленного метастазирования	142
 СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ	
Резолюция по итогам Совета экспертов по иммунотерапии распространенного рака мочевого пузыря	146
ЮБИЛЕЙ	149

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

- N.V. Apanovich, M.V. Peters, A.A. Korotaeva, P.V. Apanovich,
A.S. Markova, B.Sh. Kamolov, V.B. Matveev, A.V. Karpukhin*
Molecular genetic diagnostics of clear cell renal cell carcinoma 16

- M.I. Davydov, V.B. Matveev, M.I. Volkova, P.I. Feoktistov,
K.P. Kuznetsov, I.V. Nekhaev, S.V. Lomidze, O.V. Zhuzhginova,
K.M. Figurin, V.A. Chernyaev, E.V. Ogorodnikova*
Surgical treatment of Renal Cell Carcinoma (RCC) with level III–IV tumor
venous thrombosis. 21

- M.S. Sayapina, S.V. Shiryaev, A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, D.A. Titov, D.A. Nosov*
A new alternating regimen in metastatic renal cell carcinoma presented through
a clinical case 35

- I.N. D'yakov, S.K. Zyryanov*
Clinical and economic analysis of the 1st and 2nd target lines. 43

Prostate cancer

- O.E. Arkhipova, E.A. Chernogubova, M.B. Chibichyan, M.I. Kogan*
Epidemiology of prostate cancer in the Rostov region. Spatio-temporal statistics 52

- A.K. Nosov, S.A. Reva, M.V. Berkut, S.B. Petrov*
Early recovery program in the radical surgical treatment of patients
with prostate cancer: experience of the specialized hospital 60

- B.Ya. Alekseev, K.M. Nyushko, S.A. Reva, A.K. Nosov, D.G. Prokhorov,
T.T. Andabekov, A.A. Krashennnikov, E.Yu. Safronova, M.I. Shkol'nik,
S.B. Petrov, A.S. Kalpinskiy, A.D. Kaprin*
Salvage lymphadenectomy in patients with lymphogenic prostate cancer progression
after radical treatment: results of a multicenter study 70

- V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, A.D. Tsybul'skiy*
Salvage high-dose-rate brachytherapy for local prostate cancer recurrence
after radical radiotherapy 81

- M.I. Kogan, E.A. Chernogubova, M.B. Chibichyan, D.G. Matishov*
Angiotensin converting enzyme — a new prognostic marker of recurrence
in the treatment of prostate cancer 87

- N.S. Sergeeva, T.E. Skachkova, B.Ya. Alekseev, E.F. Yurkov,
S.A. Pirogov, V.G. Gitis, N.V. Marshutina, A.D. Kaprin*
APHIG: a new multiparameter index for prostate cancer 94

<i>B. Ya. Alekseev, K.M. Nyushko</i> Prospects of 2 nd line chemotherapy personalization in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer.	104
Urinary bladder cancer	
<i>M.V. Savostikova, A.G. Kudaybergenova, E.S. Fedoseeva</i> The cytomorphologic classification of urinary pathology. The Paris System, 2016	110
<i>A.I. Rolevich, L.V. Mirilenko</i> Assessment of recurrence and progression risk in patients with non-muscle invasive bladder cancer.	119
<i>M.I. Volkova, M.M. Tkhakokhov, V.A. Chernyaev, K.M. Figurin, V.A. Romanov, S.A. Kalinin, M.V. Peters, O.I. Evsyukova, V.B. Matveev</i> Salvage cystectomy after organ preservation treatment in patients with muscle-invasive bladder cancer	131
CLINICAL NOTES	
<i>V.A. Solodkiy, A. Yu. Pavlov, S.V. Garmash, A.D. Tsybul'skiy, A.K. Ivashin</i> A clinical case of effective surgical treatment of a female patient with stage IV kidney cancer with 50 % sarcomatoid renal cell carcinoma accompanied by liver invasion without distant metastases.	142
CONGRESS AND CONFERENS	
Resolution of the immunotherapy advanced bladder cancer Advisory Board	146
JUBILEE	149

Молекулярно-генетическая диагностика светлоклеточного почечно-клеточного рака

Н.В. Апанович¹, М.В. Петерс², А.А. Коротаева¹, П.В. Апанович¹, А.С. Маркова²,
Б.Ш. Камолов², В.Б. Матвеев^{2,3}, А.В. Карпукхин¹

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

²ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³факультет фундаментальной медицины ФГОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;
Россия, 119192 Москва, Ломоносовский проспект, 31, корп. 5

Контакты: Александр Васильевич Карпукхин karpukhin@med-gen.ru

Введение. По темпу прироста в России рак почки занимает 1-е место. Примерно у трети больных к моменту постановки диагноза выявляют отдаленные метастазы, и у 30–40 % возникает рецидив болезни. Рак почки не проявляется симптоматически до поздней стадии заболевания. Более чем в 50 % случаев рак почки обнаруживают случайно. В связи с этим актуально развитие методов, позволяющих быстро и эффективно диагностировать опухоль.

Материалы и методы. Было проведено изучение уровней экспрессии матричной РНК ряда генов в операционном материале парных образцов (нормальная ткань и злокачественная опухоль почки). Количественное определение экспрессии генов осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе Step One Plus (Applied Biosystems, США) с использованием наборов TaqMan® Gene Expression Assays (Applied Biosystems, США).

Результаты. По результатам скринингового анализа экспрессии 200 генов в парных образцах рак почки/нормальная ткань почки выбраны 5 генов, демонстрирующих наибольшую частоту повышенной экспрессии на I–III стадиях развития светлоклеточного почечно-клеточного рака: CA9, EGLN3, HIG2, NDUFA4L2, STC2.

Заключение. По результатам проведенного исследования экспрессии разработана новая панель, включающая гены CA9, HIG2 и STC2, которая дает возможность с высокой чувствительностью (96,8 %) и специфичностью (92,9 %) дифференциально диагностировать ранний светлоклеточный рак почки на основе определения уровня матричной РНК методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Такой подход позволяет быстро (в течение 1 дня) диагностировать светлоклеточный почечно-клеточный рак, отличая его от других типов почечно-клеточного рака. Кроме этого, он открывает возможность неинвазивной диагностики рака почки в дальнейшем.

Ключевые слова: светлоклеточный почечно-клеточный рак, молекулярно-генетическая диагностика, дифференциальная экспрессия генов

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-16-20

Molecular genetic diagnostics of clear cell renal cell carcinoma

N.V. Apanovich¹, M.V. Peters², A.A. Korotaeva¹, P.V. Apanovich¹, A.S. Markova²,
B.Sh. Kamolov², V.B. Matveev^{2,3}, A.V. Karpukhin¹

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

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³Department of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University;
build. 5, 31 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119192, Russia

Background. On the pace of growth in Russia, renal carcinoma takes the 1st place. Approximately one third of patients at time of diagnosis have distant metastases, and relapse of the disease occurs in 30–40 %. Renal carcinoma does not manifest until later stage of the disease. More than in 50 % of cases renal carcinoma is revealed occasionally. Therefore, development of methods for quick and efficient diagnosis of the tumor is actual.

Materials and methods. The level of messenger RNA expression for several genes was studied in the surgical material of paired samples (normal tissue and a malignant renal carcinoma). Quantification of gene expression was performed by using real-time polymerase chain reaction on Step One Plus instrument (Applied Biosystems, USA) by using TaqMan® Gene Expression Assays kits (Applied Biosystems, USA).

Results. As a result of screening analysis of 200 genes expression in paired samples of renal carcinoma/normal renal tissue we selected 5 genes showing the highest frequency of increased expression in stages I–III of the development of clear renal cell carcinoma: CA9, EGLN3, HIG2, NDUFA4L2, STC2.

Conclusion. As a result of the expression study we developed a new panel, including CA9, HIG2 and STC2 genes which has high sensitivity (96.8 %) and specificity (92.9 %) for differential diagnosis of the early clear cell renal cell carcinoma on the basis of determining the level of messenger RNA expression by real-time polymerase chain reaction. This approach allows you to diagnose clear cell renal cell carcinoma quickly (within 1 day), and differentiate it from other types of renal cell cancer. In addition, it opens the possibility of non-invasive diagnosis of renal carcinoma in the future.

Key words: clear cell renal cell carcinoma, molecular genetic diagnostics, differential gene expression

Введение

Последние 3 десятилетия заболеваемость раком почки в Европе непрерывно растет. В России по темпу прироста рак почки занимает 1-е место [1]. Примерно у трети больных к моменту постановки диагноза выявляют отдаленные метастазы, и у 30–40 % возникает рецидив болезни. Рак почки — сложное гетерогенное заболевание, которое имеет несколько подтипов: светлоклеточный (80–90 %), папиллярный (6–15 %) и хромофобный (2–5 %) [2].

Рак почки не проявляется симптоматически до поздней стадии заболевания. Более чем в 50 % случаев его выявляют случайно при проведении абдоминальной компьютерной томографии или ультразвукового исследования по другим медицинским показаниям. Однако эти методы, а также магнитно-резонансные изображения, не позволяют надежно дифференцировать злокачественные опухоли и доброкачественные новообразования. Методы лабораторной диагностики в значительной мере являются косвенными. Поэтому, для того чтобы верифицировать диагноз, все чаще выполняют биопсии, особенно в случаях рентгенологически неопределенной или малой массы почек. Подробно этот вопрос рассмотрен в рекомендациях Европейского общества урологов и других работах [2, 3]. Американская урологическая ассоциация также поддерживает проведение биопсии при малой массе опухоли [4]. При анализе результатов 5228 биопсий была показана адекватность их выполнения для диагностики злокачественной опухоли [5]. Вместе с тем при использовании для биопсии менее травматичных тонких игл точность диагностики существенно снижается, что связывают с недостаточностью материала для гистологического исследования и зависимостью от квалификации гистолога, позволяющей идентифицировать опухоль [3].

В связи с этим актуально развитие методов, позволяющих быстро и эффективно диагностировать опухоль. Полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ) дает возможность определять экспрессию генов в малом количестве клеток в образце злокачественной опухоли. В настоящей работе выявлены гены, дифференциальная экспрессия которых позволяет обнаруживать светлоклеточный почечно-клеточный рак (ПКР) с высокой чувствительностью и специфичностью.

Материалы и методы

В работе было проведено изучение уровней экспрессии матричной РНК (мРНК) ряда генов в операционном материале парных образцов (нормальная ткань и злокачественная опухоль почки). Свежезамороженные образцы нормальной и опухолевой тканей, взятые при операции или биопсии, получены в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Выделение РНК проводили с помощью набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, США) согласно инструкции производителя. Наличие и качество РНК проверяли, используя электрофорез в 1,8 % агарозном геле. Качественными считали образцы РНК, демонстрирующие четкие полосы 18S и 28S РНК, без детектируемой электрофоретически примеси ДНК. Концентрацию водного раствора РНК определяли на спектрофотометре NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, США). Обратную транскрипцию выполняли с использованием набора ImProm-II™ Reverse Transcriptase (Promega, США). Перед проведением реакции обратной транскрипции концентрации РНК выравнивали в контрольных и экспериментальных образцах. Количественное определение экспрессии генов осуществляли с помощью ПЦР-РВ на приборе Step One Plus (Applied Biosystems, США). Каждое измерение выполняли трижды. ПЦР-РВ проводили с использованием наборов для определения экспрессии всех исследуемых генов производства TaqMan® Gene Expression Assays (Applied Biosystems, США) в соответствии с инструкцией изготовителя.

Для анализа полученных результатов применяли встроенную программу Applied Biosystems Step One Plus, которая позволяет сравнить относительные количества целевой последовательности РНК в опухолевой и нормальной тканях. В качестве контрольного использовали ген *GAPDH*. В результате обработки измерений получены значения уровней экспрессии генов в опухолевой ткани относительно нормальной. Повышенным или пониженным считали уровень экспрессии гена в опухоли, отличающийся в 2 и более раза от экспрессии в нормальной ткани.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета стандартных программ Statistica 10.0. Уровень значимости для выявленных различий принимали равным 0,01.

Результаты и обсуждение

По результатам скринингового анализа экспрессии 200 генов в парных образцах рак почки/нормальная ткань почки были выбраны 5 генов, демонстрирующих наибольшую частоту повышенной экспрессии на I–III стадиях развития рака почки: *CA9*, *EGLN3*, *HIG2*, *NDUFA4L2*, *STC2*. Экспрессия указанных генов была изучена среди 45 парных образцов рак почки/нормальная ткань почки. Полученные частоты повышенной по отношению к контролю экспрессии при светлоклеточном ПКР приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, все изученные гены с высоким уровнем значимости повышено экспрессируются относительно группы контроля на всех 3 стадиях развития светлоклеточного ПКР.

Ген *CA9* (carbonic anhydrase 9 — карбоксиангидраза 9) кодирует карбоксиангидразу 9, которая является

Таблица 1. Частота повышенной по отношению к контролю экспрессии генов на различных стадиях развития светлоклеточного почечно-клеточного рака, %

Table 1. Frequency rates of increased expression in relation to the control of genes at different stages of development of clear cell renal cell carcinoma, %

Ген Gene	Частота экспрессии Expression rate			
	I стадия Stage I	I + II стадии Stage I + II	III стадия Stage III	I + II + III стадии Stage I + II + III
CA9	100*	90,9*	100*	93,9*
EGLN3	93,3*	86,4*	90,9*	90,6*
HIG2	100*	90,5*	90,9*	90,6*
NDUFA4L2	93,3*	81,8*	90,9 [#]	84,8*
STC2	76,9**	77,8***	90***	82,1*

Примечание. Уровень значимости отличия от контроля: * $p = 0,0000$; ** $p = 0,001$; *** $p = 0,0001$; [#] $p = 0,0003$.

Note. Significance level of differences from control: * $p = 0.0000$; ** $p = 0.001$; *** $p = 0.0001$; [#] $p = 0.0003$.

трансмембранным членом семейства карбоксиангидраз. CA9 катализирует обратимое гидратирование диоксида углерода в гидрокарбонат, позволяя, таким образом, опухолевым клеткам поддерживать нейтральный уровень pH внутри клетки, закисляя при этом внеклеточное микроокружение. Карбоксиангидраза 9 функционально вовлечена в прогрессию опухоли как фактор, способствующий выживанию раковых клеток при гипоксии и ацидозе через регуляцию уровня pH, а также клеточной адгезии, и экспрессируется в опухолях при светлоклеточном ПКР [6].

Ген EGLN3 (egl nine homolog 3 — EGL-9 семейства индуцируемого гипоксией фактора 3; также называемый prolyl hydroxylase domain-containing protein 3 — пролилгидроксилазы доменсодержащий белок 3, PHD3) кодирует гидроксилазу, экспрессия которой является HIF1-зависимой и способствует предупреждению апоптоза в клетках в условиях гипоксического стресса. При нормальных условиях PHD3 гидроксилирует HIF1A, который затем связывается с VHL, убиквитинируется и деградирует через протеасому. Была выявлена еще одна важная функция PHD3 — гидроксилирование и активация HIF1A — коактиватора PKM2 [7].

Ген HIG2 (hypoxia inducible gene 2 — индуцируемый гипоксией ген 2) — важный стимулирующий фактор роста опухолевых клеток. В ряде работ было показано, что HIG2 является прямой мишенью HIF1 и принимает непосредственное участие в липидном обмене в условиях гипоксии при раке [8]. Повышенная экспрессия HIG2 часто обнаруживается при светлоклеточном ПКР и коррелирует с плохим прогнозом у пациентов [9].

Ген NDUFA4L2 (NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex subunit 4-like 2 — дегидрогеназы

(убихинон) 1-альфа подкомплекса субъединица 4-го типа) — компонент дыхательной цепи в митохондриях. Эта субъединица 1-альфа подкомплекса дыхательной цепи, локализованного на внутренней стороне митохондриальной мембраны. Данный ген имеет выраженную зависимость экспрессии от гипоксии, более того, в промоторе NDUFA4L2 обнаружены сайты связывания для HIF1 [10]. Вероятно, физиологическая роль NDUFA4L2 заключается в тонкой регуляции окислительного фосфорилирования через взаимодействия с другими субъединицами внутри комплекса, и гиперэкспрессия его при раке может коррелировать с нарушением энергетического метаболизма. Значение функционирования этого гена при ПКР мало изучено. Известно, что ген повышенно экспрессируется при светлоклеточном ПКР и коррелирует с плохим прогнозом [11, 12].

Ген STC2 (staninocalcin 2 — станинокальцин 2) кодирует гликопротеиновый гормон, вовлеченный в почках в регуляцию транспорта кальция и фосфора. Станинокальцин 2 играет важную роль в ответе на неправильно сложенные белки. STC2 может выполнять роль положительного регулятора опухолевой прогрессии при гипоксии [13, 14].

Все изученные гены обладают существенными функциями, связанными с развитием злокачественной опухоли. На основе полученных данных была проведена оценка чувствительности и специфичности при потенциальном использовании экспрессии указанных генов в качестве диагностических маркеров светлоклеточного ПКР (табл. 2).

Полученные результаты демонстрируют хорошую чувствительность и специфичность в определении светлоклеточного ПКР для всех изученных генов на 3 начальных стадиях прогрессирования заболевания.

Таблица 2. Чувствительность и специфичность маркеров на основе определения экспрессии генов на различных стадиях развития светлоклеточного почечно-клеточного рака, %**Table 2.** Sensitivity and specificity of the markers based on the level of gene expression in different stages of clear-cell renal cell carcinoma, %

Ген Gene	Чувствительность/специфичность Sensitivity/specificity			
	I стадия Stage I	I + II стадии Stage I + II	III стадия Stage III	I + II + III стадии Stage I + II + III
<i>CA9</i>	100/100	90,9/95,4	100/100	93,9/97,0
<i>EGLN3</i>	93,3/100	86,4/95,4	90,9/90,9	90,6/93,9
<i>HIG2</i>	100/100	90,5/90,5	90,9/100	90,6/93,7
<i>NDUFA4L2</i>	93,3/100	81,8/90,9	90,9/90,9	84,8/90,9
<i>STC2</i>	76,9/92,3	77,8/88,9	90,0/100	82,1/92,9

Наилучшие показатели, особенно на I стадии — наиболее важной для ранней диагностики, наблюдали для генов *CA9* и *HIG2*. Следует отметить, что показатели чувствительности и специфичности, приведенные в табл. 2, характеризуются 95 % доверительным интервалом (ДИ), составляющим для генов *CA9* и *HIG2* при I стадии светлоклеточного ПКР 78,2–100 и 76,8–100 % соответственно. Для генов *NDUFA4L2* и *EGLN3* 95 % ДИ при определении чувствительности составляет 68,0–99,8 %, специфичности — 72,2–100 %. Подобными интервалами также характеризуются чувствительность и специфичность исследуемых маркеров на других стадиях светлоклеточного ПКР.

Если для I стадии полученные чувствительность и специфичность являются максимально возможными, то для опухолей, находящихся на других стадиях, эти величины несколько ниже. В связи с этим была проведена оценка возможности повышения чувствительности при определении 2 генов. Одновременный анализ экспрессии генов *CA9* и *HIG2*, при котором в расчет берется повышенная экспрессия хотя бы одного из них, позволяет увеличить чувствительность выявления светлоклеточного ПКР до 96,8 % (95 % ДИ 81,7–99,9 %) при специфичности 92,9 % (95 % ДИ 76,5–99,1 %). Существенно, что в случае отрицательного результата теста вероятность отсутствия светлоклеточного ПКР составляет 96,3 % (95 % ДИ 81,0–99,9 %).

Хотя светлоклеточный ПКР является преобладающим, представляло интерес определить характер экспрессии изучаемых генов при других типах рака, на которые приходится 15–20 % случаев. При изучении экспрессии генов *CA9* и *HIG2* в выборке из 12 образцов, включающей папиллярный и хромофобный рак, а также онкоцитому, было найдено повышение экспрессии какого-либо из этих генов в 41,7 % случаев. При этом оказалось, что в таком же проценте случаев экспрессия *CA9* понижена. При изучении всех 5 генов отмечена наибольшая частота пониженной

экспрессии при других, чем светлоклеточный ПКР, типах опухолей для гена *STC2* — 83,3 % ($p = 0,0006$). Это означает, что ген *STC2* с высокой частотой экспрессируется пониженно относительно контроля в других, несветлоклеточных, типах опухолей почки. Характеристики его экспрессии позволяют с чувствительностью 83,3 % (95 % ДИ 51,59–97,91 %) и специфичностью 91,7 % (95 % ДИ 61,52–99,79 %) детектировать эти типы ПКР. Пониженная экспрессия гена *STC2* дает возможность дифференцировать светлоклеточный и другие типы рака ($p = 0,0002$).

Анализ панели из 3 генов — *CA9*, *HIG2* и *STC2* — показал, что при светлоклеточном ПКР одновременно повышенная экспрессия генов *CA9* или *HIG2* и пониженная экспрессия *STC2* наблюдается в 3 % случаев, при других типах ПКР был отмечен один такой случай.

Следовательно, экспрессионная панель из генов *CA9*, *HIG2* и *STC2* с высокой достоверностью позволяет диагностировать светлоклеточный ПКР, отличая его от других типов ПКР. В целом, хотя разработанная панель ориентирована на диагностику светлоклеточного ПКР, она позволяет выявлять и другие его типы. Оценочно, ПКР в среднем может быть обнаружен в 94 % случаев, исходя из долей светлоклеточного и других типов ПКР как 80 и 20 % соответственно.

Более высокая экспрессия *CA9* при светлоклеточном ПКР по отношению к папиллярному раку почки была найдена в работе [15]. Экспрессия гена *CA9* позволяет также дифференцировать доброкачественные и злокачественные кисты почки [16].

При иммуногистохимическом исследовании экспрессия гена *HIG2* была выявлена в 85 % случаев светлоклеточного ПКР [6].

Повышенная экспрессия *CA9* может быть связана с гипометилированием этого гена при светлоклеточном ПКР. Для гена *STC2* также характерны гипометилирование и повышение числа копий при светлоклеточном

ПКР [17]. Эти данные соответствуют цитогенетическим наблюдениям, указывающим на частую амплификацию хромосомы 5q, в которой находится *STC2*, при светлоклеточном ПКР и ее отсутствие при папиллярном и хромофобном раке почки [18]. Более того, при хромофобном ПКР хромосома 5 часто делетирована [19]. Приведенные результаты могут служить структурным основанием впервые выявленных нами отличий в уровне мРНК гена *STC2* между случаями светлоклеточного и других типов ПКР. Вместе с тем, для более полной характеристики экспрессии гена *STC2* при различных типах несветлоклеточного ПКР необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Таким образом, разработана новая панель, включающая 3 гена (*CA9*, *HIG2* и *STC2*), которая дает возможность с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать ранний светлоклеточный рак почки, отличая его от других типов опухолей почки, на основе определения уровня мРНК методом ПЦР-РВ. Такой подход позволяет быстро (в течение 1 дня) диагностировать светлоклеточный ПКР. Кроме этого, он открывает возможность неинвазивной диагностики рака почки в дальнейшем с помощью определения мРНК найденных диагностических генов в плазме крови пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с. [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Eds. by: M.I. Davydov, E.M. Aksel'. Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTs, 2014. 226 p. (In Russ.)].
2. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European association of urology, 2014. 70 p.
3. Caoili E.M., Davenport M.S. Role of percutaneous needle biopsy for renal masses. *Semin Intervent Radiol* 2014;31(1):20–6. DOI: 10.1055/s-0033-1363839. PMID: 24596436.
4. Vetterlein M.W., Jindal T., Becker A. et al. Small renal masses in the elderly: Contemporary treatment approaches and comparative oncological outcomes of nonsurgical and surgical strategies. *Investig Clin Urol* 2016;57(4):231–9. DOI: 10.4111/icu.2016.57.4.231. PMID: 27437532.
5. Marconi L., Dabestani S., Lam T.B. et al. systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 2016;69(4):660–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.072. PMID: 26323946.
6. 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. PMID: 20709527.
7. Luo W., Hu H., Chang R. et al. Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1. *Cell* 2011;145(5):732–44. DOI: 10.1016/j.cell.2011.03.054. PMID: 21620138.
8. Gimm T., Wiese M., Teschemacher B. et al. Hypoxia-inducible protein 2 is a novel lipid droplet protein and a specific target gene of hypoxia-inducible factor-1 FASEB 2010;24(11):4443–58. DOI: 10.1096/fj.10-159806. PMID: 20624928.
9. Seo T., Konda R., Sugimura J. et al. Expression of hypoxia-inducible protein 2 in renal cell carcinoma: a promising candidate for molecular targeting therapy. *Oncol Lett* 2010;1(4):697–701. DOI: 10.3892/ol.00000122. PMID: 22966366.
10. Fredlund E., Ovenberger M., Borg K., Pählman S. Transcriptional adaptation of neuroblastoma cells to hypoxia. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;366(4):1054–60. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.12.074. PMID: 18155155.
11. Apanovich N.V., Poyarkov S.V., Peters M.V. et al. The differential gene expression in clear cell renal cell carcinoma and biomarker development. *Eur Hum Gen* 2015;23(Suppl 1):446.
12. Minton D.R., Fu L., Mongan N.P. et al. Role of NADH Dehydrogenase (Ubiquinone) 1 Alpha Subcomplex 4-Like 2 in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2016;22(11):2791–801. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1511. PMID: 26783287.
13. Law A.Y., Wong C.K. Stanniocalcin-2 promotes epithelial-mesenchymal transition and invasiveness in hypoxic human ovarian cancer cells. *Exp Cell Res* 2010;316(20):3425–34. DOI: 10.1016/j.yexcr.2010.06.026. PMID: 20619259.
14. Yeung B.H., Law A.Y., Wong C.K. Evolution and roles of stanniocalcin. *Mol Cell Endocrinol* 2012;349(2):272–80. DOI: 10.1016/j.mce.2011.11.007. PMID: 22115958.
15. Fisher K.E., Yin-Goen Q., Alexis D. et al. Gene expression profiling of clear cell papillary renal cell carcinoma: comparison with clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2014;27(2):222–30. DOI: 10.1038/modpathol.2013.140. PMID: 23887297.
16. Li G., Bilal I., Gentil-Perret A. et al. CA9 as a molecular marker for differential diagnosis of cystic renal tumors. *Urol Oncol* 2012;30(4):463–8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.04.014. PMID: 20822935.
17. Girgis A.H., Iakovlev V.V., Beheshti B. et al. Multilevel whole-genome analysis reveals candidate biomarkers in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2012;72(20):273–84. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0656. PMID: 22926558.
18. The Principles of Clinical Cytogenetics Eds. by: S.L. Gersen, M.B. Keagle. NY: Springer, 2013. Pp. 380–381.
19. Davis C.F., Ricketts C.J., Wang M. et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2014;26(3):319–30. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.07.014. PMID: 25155756.

Хирургическое лечение рака почки, осложненного опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней

М.И. Давыдов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, П.И. Феоктистов, К.П. Кузнецов, И.В. Нехаев, С.В. Ломидзе, О.В. Жужгинова, К.М. Фигурин, В.А. Черняев, Е.В. Огородникова

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

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель работы — оценка результатов применения традиционной и модифицированной методик хирургического лечения рака почки, осложненного опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней.

Материалы и методы. В исследование включены данные 167 больных раком почки, осложненным опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней, которым было проведено хирургическое лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1998 по 2012 г. Поражение правой почки имело место в 122 (73,1 %), левой — в 42 (25,1 %), обеих — в 3 (1,8 %) случаях. У 82 (49,1 %) больных краниальная граница тромба достигала внутривенного отдела нижней полой вены (НПВ), у 85 (50,9 %) — располагалась выше уровня диафрагмы (в интраперикардальном отделе НПВ — у 44 (26,3 %), в правом предсердии — у 39 (23,4 %), пролабировав в правый желудочек — у 2 (1,2 %) пациентов). Традиционную технику раздельного удаления наддиафрагмальной и поддиафрагмальной частей тромба в условиях искусственного кровообращения (ИК) использовали у 9 (5,4 %) больных с внутрисердечным тромбом и фиксацией головки тромба к эндокарду. В 158 (94,6 %) случаях выполняли моноблочную тромбэктомию с использованием модифицированной техники, подразумевающей трансдиафрагмальный контроль верхней границы тромба на уровне интраперикардального уровня НПВ и ниже, без стернотомии и ИК.

Результаты. Медиана кровопотери составила 6000 (600–27000) мл. Любые осложнения развились у 105 (62,8 %) больных, 90-дневная летальность равнялась 13,2 % (22/167). Интраоперационные осложнения развились у 80 (47,9 %); послеоперационные — у 66 (40,5 %) пациентов (II степени тяжести — у 16 (9,8 %), IIIb — у 1 (0,6 %), IVa — у 28 (17,2 %), IVb — у 3 (1,8 %), V — у 18 (11,1 %) больных). Модификация методики тромбэктомии по сравнению с тромбэктомией в условиях ИК достоверно уменьшала кровопотерю, не увеличивала частоту возникновения осложнений, в том числе тромбозов легочной артерии, и летальности. Пятилетняя общая, специфическая и безрецидивная выживаемость больных, перенесших тромбэктомию, составила 46,2; 58,3 и 47,1 % соответственно. Методика тромбэктомии не влияла на выживаемость.

Выводы. Разработанная в РОНЦ им. Н.Н. Блохина техника трансдиафрагмального контроля верхней границы протяженных тромбов на уровне интраперикардального отдела НПВ позволяет быстро, технически просто и безопасно удалять все тромбы III уровня и большинство тромбов IV уровня, не фиксированных к эндокарду.

Ключевые слова: рак почки, опухолевый венозный тромбоз, тромбэктомия

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-21-34

Surgical treatment of Renal Cell Carcinoma (RCC) with level III–IV tumor venous thrombosis

M.I. Davydov, V.B. Matveev, M.I. Volkova, P.I. Feoktistov, K.P. Kuznetsov, I.V. Nekhaev, S.V. Lomidze, O.V. Zhuzhginova, K.M. Figurin, V.A. Chernyaev, E.V. Ogorodnikova

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

Objective: to assess the results of nephrectomy, thrombectomy in RCC patients with level III–IV tumor venous thrombosis with and without cardiopulmonary bypass.

Materials and methods. Medical data of 167 consecutive RCC patients with level III–IV tumor venous thrombosis underwent nephrectomy thrombectomy in N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center between 1998 and 2012 were collected. Right side tumor was in 122 (73.1 %), left side — in 42 (25.1 %), bilateral — in 3 (1.8 %) cases. The extent of thrombus was defined as intrahepatic in 82 (49.1 %), supradiaphragmatic — in 85 (50.9 %) (intra-pericardial — in 44 (26.3 %), intra-atrial — in 39 (23.4 %), intra-ventricular — in 2 (1.2 %)) cases. Nephrectomy, thrombectomy with cardiopulmonary bypass was used in 9 (5.4 %), 158 (94.6 %) patients underwent radical nephrectomy with thrombectomy without CPBP and sternotomy. Intra-pericardial IVC and right atrium were exposed through transdiaphragmatic approach and providing vascular control over infradiaphragmatic IVC and renal veins.

Results. Median blood loss was 6000 (600–27 000) ml. Complications rate was 62.8 %, 90-day mortality — 13.2 %. Intraoperative complications were registered in 80 (47.9 %), postoperative — in 66 (40.5 %) (grade II — 16 (9.8 %), grade IIIb — 1 (0.6 %), grade IVa — 28 (17.2 %),

grade IVb — 3 (1.8 %), grade V — 18 (11.1 %)) patients. Modified thrombectomy technique insignificantly decreased blood loss compared to thrombectomy with CPB, did not increase complications rate including pulmonary vein thromboembolism, or mortality. Five-year overall, cancer-specific and recurrence-free survival was 46.2, 58.3 and 47.1 %, respectively. Thrombectomy technique did not affect survival.

Conclusion. In selected patients with mobile thrombi transdiaphragmatic approach allows to avoid the use of CPBP and decrease surgical morbidity without survival compromising.

Key words: kidney cancer, venous tumor thrombus, thrombectomy

Введение

Единственным эффективным методом лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом является хирургический [1–11]. Нефрэктомия, тромбэктомия при распространении опухоли в ретропеченочный (тромбоз III уровня) и наддиафрагмальный отделы нижней полой вены (НПВ) (тромбоз IV уровня) ассоциированы со значительными техническими сложностями, как правило, выполняются в условиях искусственного кровообращения (ИК) и сопровождаются высокой частотой осложнений и летальных исходов [2–4]. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина разработана малотравматичная методика тромбэктомии без ИК при лечении рака почки с опухолевым тромбозом III–IV уровней [1]. В данной статье проведен анализ результатов лечения данной категории пациентов, оперированных с применением традиционной и модифицированной хирургических техник.

Материалы и методы

В исследование включены данные 167 больных раком почки, осложненным опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней, подвергнутых хирургическому лечению в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1998 по 2012 г. Медиана возраста составила 55 (16–77) лет. Мужчин — 105 (62,9 %), женщин 62 (37,1 %).

Симптомы блока системы НПВ на момент обращения имелись у 54 (32,3 %) пациентов: «голова медузы» — в 26 (15,6 %), илеофemorальный тромбоз — в 22 (13,2 %), гепатомегалия — в 21 (12,6 %), асцит — в 18 (10,8 %) случаях. У 11 (6,6 %) пациентов заболевание манифестировало внезапным появлением одышки, кашля с или без кровохарканья, являвшихся проявлениями тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В 3 (1,8 %) случаях при наличии опухолевых тромбов, в диастоле пролабировавших в правое атриовентрикулярное отверстие, возникал синдром «заклинивания», сопровождавшийся потерей сознания.

При обследовании поражение правой почки выявлено в 122 (73,1 %), левой — в 42 (25,1 %), обеих — в 3 (1,8 %) случаях. Медиана диаметра опухоли почки составила 11 (3–22) см. У всех пациентов имелся опухолевый венозный тромбоз: у 82 (49,1 %) больных краиниальная граница тромба достигала внутрипеченочного отдела НПВ, у 85 (50,9 %) опухолевый тромбоз распространялся выше уровня диафрагмы (в интра-

перикардиальный отдел НПВ — у 44 (26,3 %), в правое предсердие (ПП) — у 39 (23,4 %), пролабировав в правый желудочек — у 2 (1,2 %) больных). Длина тромба колебалась от 4 до 20 см (медиана — 10 см), диаметр — от 1 до 6 см (медиана — 3,5 см). Медиана диаметра головки тромба, располагавшейся в правых камерах сердца, составляла 2,7 (0,8–5,0) см. В 40 (24,0 %) случаях выявлен ретроградный тромбоз НПВ в инфраренальном отделе, распространявшийся на подвздошные вены в 22 (13,2 %), на магистральные вены нижних конечностей — в 8 (4,8 %) наблюдениях. У 20 (12,0 %) пациентов опухолевый тромб распространялся в контралатеральную почечную вену, у 19 (11,4 %) — в главные печеночные вены. У 82 (49,1 %) больных тромб врастал в сосудистую стенку. Метастазы в регионарные лимфатические узлы имелись у 50 (29,9 %), отдаленные метастазы — у 54 (32,3 %) пациентов (множественные — у 38 (22,7 %), солитарные — у 16 (9,6 %)). В 32 (19,2 %) случаях выявлено метастатическое поражение одного, в 22 (13,1 %) — более одного органа. Наиболее распространенной локализацией метастатических очагов были легкие (36 (21,6 %) случаев), нерегионарные лимфатические узлы (13 (7,8 %) случаев) и надпочечники (10 (5,9 %) случаев) (табл. 1).

В других лечебных учреждениях 6 (3,4 %) больным ранее была выполнена нефрэктомия, нерадикальная тромбэктомия. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина всем пациентам произведена тромбэктомия, расширенная забрюшинная лимфаденэктомия, в 161 (96,6 %) случае — в сочетании с нефрэктомией. Методика тромбэктомии определялась длиной, диаметром опухолевого тромба, его распространением в притоки НПВ, наличием и протяженностью врастания опухолевых масс в сосудистую стенку (табл. 2).

Традиционную технику раздельного удаления наддиафрагмальной и поддиафрагмальной частей тромба в условиях ИК использовали у 9 (5,4 %) больных с внутрисердечным тромбом и фиксацией головки тромба к эндокарду (рис. 1). Для забора венозной крови канюлировали верхнюю полую вену и, при отсутствии нисходящего тромбоза, НПВ. Для возврата оксигенированной крови канюлировали дугу аорты. В 7 (4,2 %) наблюдениях тромбэктомия производилась на работающем сердце в условиях параллельного кровообращения, в 2 (1,2 %) — в условиях кардиоплегии, гипотермии на фоне только ИК. После мобилизации

Таблица 1. Характеристика больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней (n = 167)

Table 1. Data on patients with kidney cancer complicated by level III–IV venous tumor thrombus (n = 167)

Характеристика Feature	Число пациен- тов Number of patients	
	n	%
Пол: Sex:		
мужской male	105	62,9
женский female	62	37,1
Сторона поражения: Affected side:		
правая right	122	73,1
левая left	42	25,1
обе both	3	1,8
Уровень опухолевого тромбоза: Level of tumor thrombus:		
внутрипеченочный intrahepatic	82	49,1
интраперикардиальный intrapericardial	44	26,3
внутрипредсердный intra-atrial	39	23,4
внутрижелудочковый intraventricular	2	1,2
Тромбоз инфраренального отдела НПВ Thrombosis of the infrarenal IVC	40	24,0
Тромбоз контралатеральной почечной вены Thrombosis of the contralateral renal vein	20	12,0
Тромбоз главных печеночных вен Thrombosis of the main hepatic veins	19	11,4
Врастание в стенку НПВ: IVC Involvement:		
нет no	94	56,3
< 50 % диаметра < 50 % of diameter	57	34,1
≥ 50 % диаметра ≥ 50 % of diameter	16	9,6
Уровень врастания в сосудистую стенку: Level of IVC Involvement:		
периренальный отдел НПВ perirenal IVC	54	32,3
периренальный, инфраренальный отделы НПВ perirenal, infrarenal IVC	2	1,2
периренальный, внутрипеченочный отделы НПВ perirenal, intrahepatic IVC	17	10,2
эндокард endocardium	9	5,4

Характеристика Feature	Число пациен- тов Number of patients	
	n	%
Категория N: N category:		
N0	117	70,1
N1	12	7,2
N2	38	22,8
Категория M: M category:		
M0	113	67,7
M1	54	32,3
Количество отдаленных метастазов: Number of distant metastases:		
солитарные solitary	16	9,6
множественные multiple	38	22,7
Число пораженных органов: Number of metastatic sites:		
1	32	19,2
> 1	22	13,1
Локализация отдаленных метастазов: Metastatic sites:		
легкие lungs	36	21,5
кости bones	5	2,9
печень liver	5	2,9
надпочечник adrenal gland	10	5,9
нерегинарные лимфатические узлы non-regional lymph nodes	13	7,8
другие other	7	4,2

Примечание. Здесь и в табл. 2: НПВ – нижняя полая вена.
Note. Here and in table 2: IVC – inferior vena cava.

НПВ и пережатия инфраренального отдела НПВ, контралатеральной почечной вены и гепатодуоденальной связки выполняли рассечение передней стенки ПП, через образовавшийся дефект осуществляли доступ к головке тромба, ее мобилизацию и удаление. Турникет на интраперикардиальном отделе НПВ затягивали после удаления верхушки тромба из ПП. Каудальный отдел тромба смещали по просвету НПВ ниже диафрагмы. Рассекали НПВ в поддиафрагмальном отделе с иссечением устья пораженной почечной вены, выполняли нефрэктомия, тромбэктомия. Дефекты ПП и НПВ ушивали непрерывным швом.

В 1 (0,6 %) наблюдении после мобилизации НПВ и пережатия инфраренального отдела НПВ, контра-

Таблица 2. Характеристика хирургических вмешательств при раке почки с опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней ($n = 167$)
Table 2. Data on surgical procedures performed for kidney cancer complicated by level III–IV venous tumor thrombus ($n = 167$)

Показатель Feature	Значение Value
Доступ, n (%): Approach, n (%): лапаротомия laparotomy лапаротомия, стернотомия laparotomy, sternotomy	157 (94,0) 10 (6,0)
Уровень пережатия сосудов, n (%): Level of vessels clamping, n (%): зажим Сатинского на НПВ вокруг тромба Satinsky clamp on the IVC around the thrombus подпеченочный, субренальный отделы НПВ, контралатеральная почечная вена intrahepatic, subrenal of the IVC, contralateral hepatic vein интраперикардиальный, субренальный отделы НПВ, контралатеральная почечная вена, гепатодуоденальная связка intrapericardial, subrenal of the IVC, contralateral hepatic vein, hepatoduodenal ligament	1 (0,6) 39 (23,4) 127 (76,0)
Время пережатия сосудов, медиана (min–max), мин: Time of vessel clamping, median (min–max), min: правые отделы сердца right heart гепатодуоденальная связка hepatoduodenal ligament контралатеральная почечная вена contralateral hepatic vein	12 (2–111) 12 (2–28) 15 (2–90)
Искусственное кровообращение, n (%): Cardiopulmonary bypass, n (%): с кардиopleгией with cardioplegia без кардиopleгии without cardioplegia	9 (5,4) 2 (1,2) 7 (4,2)
Нефрэктомия, n (%) Nephrectomy, n (%)	161 (96,4)
Забрюшинная лимфаденэктомия, n (%) Retroperitoneal lymph node dissection, n (%)	167 (100)
Тромбэктомия, n (%): Thrombectomy, n (%): из НПВ from the IVC из НПВ и правых отделов сердца from the IVC and right atrium and ventricle	167 (100) 41 (24,6)

латеральной почечной вены и гепатодуоденальной связки на работающем сердце выполнено рассечение стенки ушка ПП с последующей мобилизацией и удалением головки тромба через образовавшийся дефект. Каудальная часть тромботических масс смещена по просвету НПВ ниже диафрагмы. На интраперикардиальном отделе НПВ затянут турникет. Дефект ушка ПП ушит непрерывным швом. Далее применяли методику тромбэктомии, описанную выше.

В 157 (94,0 %) случаях осуществляли моноблочную тромбэктомию с использованием модифицированной техники акад. М.И. Давыдова, которая подразумевает контроль верхней границы тромба на уровне интрапе-

рикардиального уровня НПВ и ниже, без стернотомии и ИК (рис. 2). Мобилизацию интраперикардиального отдела НПВ с наложением сосудистого турникета для изоляции участка НПВ с тромбом выполняли у 117 (70,1 %) больных (флотирующий тромб в ПП – у 31 (18,6 %) или интраперикардиальном отделе НПВ – у 42 (25,2 %); фиксированный тромб внутривенного отдела НПВ – у 44 (26,3 %) пациентов). Производили мобилизацию НПВ до интраперикардиального отдела с перевязкой всех впадающих в нее венозных коллатералей. В целях выделения внутривенного сегмента НПВ рассекали связочный аппарат правой доли печени и ротировали печень влево. Доступ к ин-

Показатель Feature	Значение Value
Варианты реконструкции НПВ, <i>n</i> (%): IVC reconstruction, <i>n</i> (%):	
ушивание с сохранением просвета closure with lumen preservation	126 (75,4)
перевязка инфраренальной НПВ ligation of the infrarenal IVC	10 (6,0)
циркулярная резекция с сохранением оттока по левой почечной вене circular resection with preservation of outflow from the left renal vein	5 (3,0)
циркулярная резекция с перевязкой левой почечной вены circular resection with ligation of the left renal vein	23 (13,8)
циркулярная резекция с протезированием трубчатым протезом circular resection with tubular prosthesis insertion	1 (0,6)
плоскостная резекция с протезированием синтетической заплатой planar resection with synthetic patch insertion	2 (1,2)
Удаление метастазов, <i>n</i> (%): Metastasectomy, <i>n</i> (%):	8 (4,8)
резекция легкого lung resection	3 (1,8)
удаление ключицы collarbone removal	1 (0,6)
резекция печени liver resection	1 (0,6)
адреналэктомия adrenalectomy	2 (1,2)
удаление лимфатических узлов шеи removal of neck lymph nodes	1 (0,6)

Примечание. НПВ — нижняя полая вена.

Note. IVC — inferior vena cava.

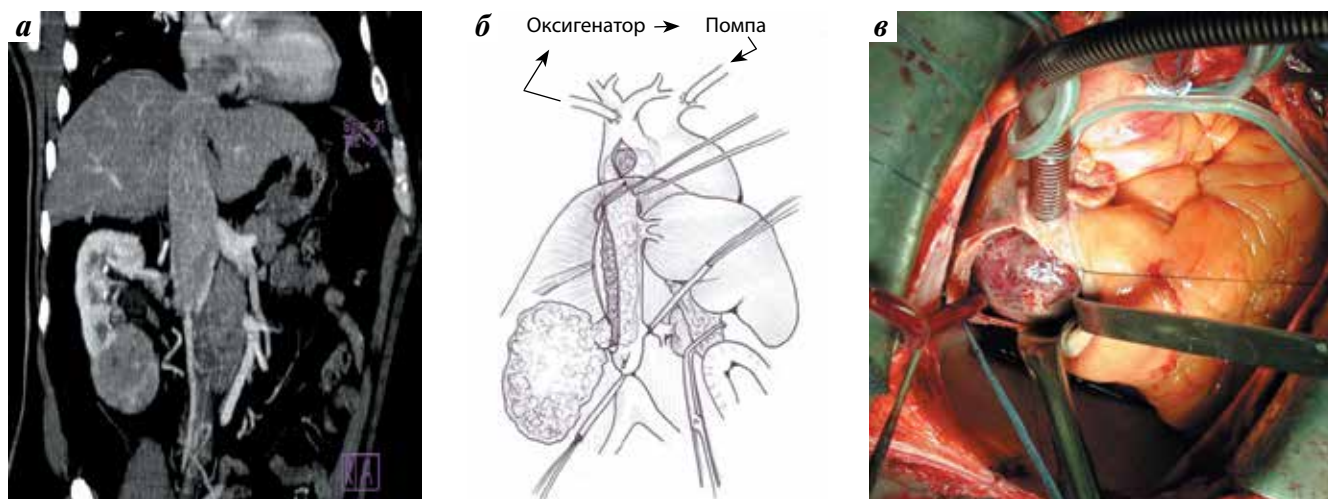


Рис. 1. Нефрэктомия справа, тромбэктомия в условиях искусственного кровообращения при раке правой почки с T3cN0M0, осложненном тромбозом нижней полой вены и правого предсердия: а — компьютерная томограмма опухоли правой почки с тромбозом правой почечной вены, нижней полой вены, правого предсердия; б — схема наложения турникетов на левую почечную вену, нижнюю полую вену в инфраренальном и интраперикардальном отделах, зажима Сатинского на гепатодуоденальную связку, подключение искусственного кровообращения, вскрытие правого предсердия, визуализация головки тромба; в — вскрытие «сухого» правого предсердия, визуализация массивной головки тромба

Fig. 1. Right-side nephrectomy, thrombectomy with cardiopulmonary bypass in right-side RCC with tumor venous thrombosis of IVC and right atrium (cT3cN0M0): а — CT scan of the right kidney tumor with tumor venous thrombosis of right renal vein, inferior vena cava, and right atrium; б — schema of tourniquet placement on the left renal vein, infrarenal and intrapericardial inferior vena cava, Satinsky clamp placement on the hepatoduodenal ligament, attachment of cardiopulmonary bypass, right-side atriotomy, visualization of the thrombus; в — «dry» right-side atriotomy, visualization of the massive thrombus

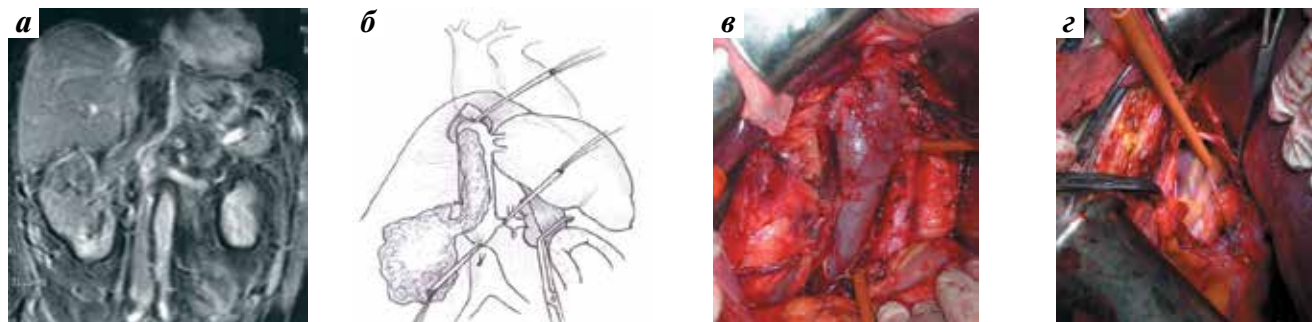


Рис. 2. Нефрэктомия справа, тромбэктомия при раке правой почки с Т3сN0M0, осложненном тромбозом нижней полой вены до интраперикардального отдела: а — компьютерная томограмма опухоли правой почки с тромбозом правой почечной вены и нижней полой вены до интраперикардального отдела; б — схема наложения турникетов на левую почечную вену, нижнюю полую вену в инфраренальном и интраперикардальном отделах, а также зажима Сатинского на гепатодуоденальную связку; в — наложение турникетов на левую почечную вену, нижнюю полую вену ниже тромба; г — мобилизация и наложение турникета на интраперикардальный отдел нижней полой вены

Fig. 2. Right-side nephrectomy, thrombectomy in right-side RCC with tumor venous thrombus extended through the intrapericardial inferior vena cava (T3cN0M0): а — CT scan of the right kidney tumor with thrombosis of right renal vein and intrapericardial inferior vena cava; б — schema of tourniquet placement on the left renal vein, infrarenal and intrapericardial inferior vena cava, and Satinsky clamp placement on the hepatoduodenal ligament; в — schema of tourniquet placement on the left renal vein, inferior vena cava below the thrombus; г — mobilization and tourniquet placement on the intrapericardial inferior vena cava

траперикардальному отделу НПВ осуществляли путем рассечения диафрагмы и прилежащего к ней перикарда в области отверстия НПВ. Последовательно накладывали и затягивали турникеты на инфраренальном отделе НПВ, контралатеральной почечной вене, гепатодуоденальной связке. При III уровне опухолевого тромбоза накладывали и затягивали турникет на интраперикардальном отделе НПВ. Выполняли продольную каватомию на уровне подпеченочного отдела НПВ, при необходимости продлевая разрез на ретропеченочный отдел. При тромбозах IV уровня, не затягивая турникет, наложенный на интраперикардальный отдел НПВ, производили каватомию на уровне ретропеченочного отдела НПВ. При сложностях мобилизации тромботических масс разрез продлевали до ПП. Верхушку тромба вывихивали в разрез сосудистой стенки, после чего затягивали турникет на интраперикардальном отделе НПВ. Начинали ушивание дефекта НПВ непрерывным швом. Для раннего восстановления печеночного кровотока после ушивания внутрипеченочного отдела накладывали зажим Сатинского поперек подпеченочного отдела НПВ. Последовательно снимали турникеты с гепатодуоденальной связки и интраперикардального отдела НПВ. Продлевали разрез НПВ каудально, иссекая устье тромбированной почечной вены. Выполняли нефрэктомия и тромбэктомия. После удаления всех фрагментов тромба из просвета НПВ и тщательной ревизии сосудистой стенки оставшийся дефект сосуда ушивали той же нитью, что и верхнюю часть разреза НПВ.

Контроль НПВ с наложением турникета на уровне ее подпеченочного отдела применяли в 39 (23,3 %) случаях (флотирующий тромб интраперикардального отдела НПВ — в 2 (1,2 %) случаях, флотирующий тромб внутрипеченочного отдела НПВ, распростра-

няющийся ниже устьев главных печеночных вен, — в 37 (22,1 %)). Выполняли мобилизацию и накладывали турникеты на подпеченочный и инфраренальный отделы НПВ, а также на контралатеральную почечную вену. Затягивали каудальный турникет и турникет на почечной вене. Осуществляли каватомию, вывихивали головку тромба в разрез, после чего затягивали краниальный турникет на НПВ. Производили тромбэктомия с устьем пораженной почечной вены и опухолево-измененной почкой. Целостность стенки НПВ восстанавливали непрерывным швом.

При небольшом флотирующем тромбе, доходящем до нижней трети внутрипеченочного отдела НПВ, в 1 (0,6 %) случае тромбэктомия выполняли в условиях сохранения кровотока по сосуду через разрез вокруг устья тромбированной почечной вены.

Медиана времени пережатия контралатеральной почечной вены составила 15 мин, правых отделов сердца и гепатодуоденальной связки — 12 мин.

При поражении левой почки до выполнения тромбэктомии осуществляли аппаратное прошивание и рассечение левой почечной вены с тромбом над аортой. Опухолевый тромб удаляли из правой половины забрюшинного пространства. Нефрэктомия слева производили 2-м этапом классическим доступом в забрюшинное пространство слева через левый латеральный канал.

У 29 (17,4 %) пациентов с поражением правой почки и массивным врастанием опухолевого тромба в сосудистую стенку потребовалась циркулярная резекция НПВ: инфраренального отдела — 6 (3,6 %) (в 1 (0,6 %) случае с протезированием трубчатым протезом), периренального отдела с перевязкой левой почечной вены — 23 (13,8 %) пациентам; у 2 (1,2 %) больных было выполнено иссечение более половины

окружности НПВ с замещением дефекта синтетической заплатой.

Полное удаление почки с тромбом выполнено в 154 (92,2 %) из 167 случаев. Тромб удален полностью 152 (91,0 %) больным, в 15 (9,0 %) наблюдениях оставлены неудаляемые тромботические массы в инфраренальном отделе НПВ. Пораженную почку удалили 161 (96,4 %) пациенту. В 6 (3,6 %) наблюдениях нефрэктомия не выполнялась (выполнена ранее — 3 (1,8 %), смерть больного до завершения резекционного этапа — 1 (0,6 %), невозможность радикального удаления тромба — 1 (0,6 %), наличие не диагностированных множественных метастазов в печень — 1 (0,6 %).

Восьми (4,8 %) больным, имевшим отдаленные метастазы на момент выявления опухолевого венозного тромбоза, выполнено радикальное удаление метастатических очагов разных локализаций (из легких — 3 (1,8 %), костей — 1 (0,6 %), печени — 1 (0,6 %), надпочечников — 2 (1,2 %), шейных лимфатических узлов — 1 (0,6 %).

В 46 (27,5 %) случаях после хирургического лечения проводили противоопухолевую лекарственную терапию (иммунотерапию интерфероном-альфа — 20 (12,0 %), антиангиогенную таргетную терапию — 26 (15,5 %) пациентам).

Для статистической обработки все сведения о пациентах и результатах их лечения формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Статистический анализ полученных результатов выполняли с помощью известных статистических методов при использовании блока программ SPSS 16.0 для Windows.

Результаты

Медиана кровопотери составила 6000 (600–27000) мл, медиана операционного времени — 230 (60–580) мин. Модификация методики тромбэктомии по сравнению с тромбэктомией в условиях ИК недостоверно уменьшала кровопотерю (6000 и 15 500 мл соответственно, $p = 0,667$) и длительность операции (230 и 330 мин соответственно, $p = 0,549$).

Любые осложнения имели место у 105 (62,8 %) больных, 90-дневная летальность равнялась 13,2 % (22/167). Интраоперационные осложнения развились у 80 (47,9 %) из 167 больных (острая массивная кровопотеря — 79 (47,9 %), ТЭЛА — 3 (1,8 %)). Смерть на столе зарегистрирована в 4 (2,4 %) случаях; причинами смерти являлись геморрагический шок (2/4), ТЭЛА (1/4) и печеночная недостаточность (1/4).

Послеоперационные осложнения отмечены в 66 (40,5 %) случаях. Степень тяжести осложнений по классификации Clavien–Dindo расценена как II у 16 (9,8 %) больных, IIIb — у 1 (0,6 %), IVa — у 28 (17,2 %), IVb — у 3 (1,8 %), V — у 18 (11,1 %). В после-

операционном периоде (≤ 90 сут) умерли 18 (11,0 %) пациентов. Структура послеоперационных осложнений и причин смерти приведена в табл. 3.

Риски неблагоприятных исходов (осложнения и/или смерть) периоперационного периода (от вводного наркоза до конца 90 сут после операции) значимо зависели от исходной органной функции (легочной, почечной и печеночной), распространения тромботических масс (выше диафрагмы, в контралатеральную почечную и печеночные вены) и особенностей операции (пережатие интраперикардального отдела НПВ, удаление опухоли из правых отделов сердца и циркулярная резекция НПВ) (табл. 4). Модифицированная методика тромбэктомии не приводила к увеличению частоты любых осложнений (61,4 % (97/158) и 88,9 % (8/9) соответственно, $p = 0,091$) осложнений III–V степеней (30,4 % (48/158) и 66,7 % (6/9) соответственно, $p = 0,033$), частоты интраоперационной ТЭЛА (3,1 % (3/158) и 0,0 % (0/9) соответственно, $p = 0,941$), а также летальности больных раком почки с тромбозом III–IV уровней (10,8 % (17/158) и 44,4 % (4/9) соответственно, $p = 0,016$) по сравнению с традиционной хирургической техникой (тромбэктомия с ИК). Методика тромбэктомии не являлась независимым фактором прогноза течения периоперационного периода.

Морфологически во всех препаратах верифицирован почечно-клеточный рак (светлоклеточный — у 158 (94,6 %) пациентов, несветлоклеточный — у 9 (5,4 %)); степень анаплазии G_{3–4} выявлена в 76 (45,5 %) случаях. Тромботические массы, распространявшиеся краиниально, во всех наблюдениях имели строение, аналогичное опухоли почки. Край резекции тромба, не удаленного из инфраренальной части НПВ (15 препаратов), был представлен организованными сгустками крови в 12 (7,2 %) случаях, опухолевыми массами — в 3 (1,8 %).

Полное удаление всех опухолевых очагов выполнено у 101 (60,5 %) оперированного больного; полных ответов на фоне послеоперационного лекарственного лечения не зарегистрировано.

В среднем через 21 (3–160) мес после тромбэктомии рецидивы развились у 37 (36,6 %) из 101 больного, подвергнутого радикальному хирургическому вмешательству (местный рецидив — у 1 (1,0 %), метастазы — у 32 (31,7 %), сочетание местного рецидива и метастазов — у 4 (3,9 %) пациентов). Пяти (4,9 %) пациентам выполнено удаление солитарных метастазов (резекция легкого — 2 (1,9 %), удаление метастаза из головного мозга — 1 (1,0 %), резекция ключицы — 1 (1,0 %), резекция печени — 1 (1,0 %)), в 32 (31,7 %) случаях проводилось консервативное лечение (таргетная терапия — 2 (2,0 %), иммунотерапия — 28 (27,7 %), симптоматическое лечение — 2 (2,0 %)).

Пятилетняя общая, специфическая и безрецидивная выживаемость больных, перенесших тромб-

Таблица 3. Послеоперационные осложнения и госпитальная летальность больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней, перенесших тромбэктомию ($n = 167$)

Table 3. Postoperative complications and hospital mortality in patients with kidney cancer complicated by level III–IV venous tumor thrombus after thrombectomy ($n = 167$)

Осложнение Complication	Число пациентов Number of patients	
	<i>n</i>	%
Любое Any	66	40,5
Нарушения свертывания крови и их последствия: Clotting disorders and their consequences:	64	39,3
коагулопатия, гипокоагуляция coagulopathy, hypocoagulation	35	21,5
кровотечение из зоны операции bleeding from the surgery area	16	9,8
гематома забрюшинная retroperitoneal hematoma	1	0,6
желудочно-кишечное кровотечение gastrointestinal bleeding	3	1,8
ОНМК stroke	4	2,5
ТЭЛА pulmonary thromboembolism	4	2,5
инфаркт миокарда myocardial infraction	1	0,6
тромбоз правой печеночной вены right renal vein thrombosis	1	0,6
Посттравматические нарушения функции органов: Posttraumatic organ function disorders:	22	13,5
панкреатит, отечная форма pancreatitis, edematous form	5	3,1
кишечная непроходимость: bowel obstruction:	17	10,4
динамическая dynamic	16	9,8
механическая mechanic	1	0,6
Инфекция: Infection:	16	9,8
внутрибрюшная retroperitoneal	8	4,9
инфицированный панкреатит infected pancreatitis	2	1,2
забрюшинная флегмона retroperitoneal phlegmon	4	2,5
перитонит peritonitis	2	1,2
пневмония pneumonia	8	4,9
сепсис sepsis	7	4,3

эктомии, составила 46,2; 58,3 и 47,1 % соответственно. В однофакторном анализе факторами неблагоприятного прогноза общей выживаемости являлись: асцит ($p < 0,0001$), ТЭЛА до операции ($p = 0,016$), категория M+ ($p = 0,002$), распространение тромба выше диафрагмы ($p = 0,023$), тромбоз контралатеральной почечной вены ($p = 0,004$) и главных печеночных вен ($p = 0,003$), нерадикаль-

ное удаление всех опухолевых очагов ($p = 0,043$). Регрессионный анализ подтвердил независимую прогностическую значимость наличия отдаленных метастазов (отношение рисков (hazard ratio, HR) 45,0; 95 % доверительный интервал (ДИ) 3,2–632,5; $p = 0,005$), асцита (HR 43,8; 95 % ДИ 1,3–1494,6; $p = 0,036$) и тромбоза контралатеральной почечной вены (HR 15,6; 95 % ДИ 0,7–347,8; $p = 0,083$). Крани-

Осложнение Complication	Число пациентов Number of patients	
	n	%
СПОН: MODS:	14	8,6
олигурия/анурия oliguria/anuria	12	7,4
печеночная недостаточность liver failure	13	7,8
респираторный дистресс-синдром respiratory distress syndrome	14	8,6
парез кишечника intestinal paresis	14	8,6
энцефалопатия encephalopathy	10	6,1
сердечно-сосудистая недостаточность heart failure	14	8,6
Повторные операции: Repeat surgery:	15	9,2
остановка кровотечения из зоны операции hemostasis in the surgery area	5	3,1
санация очага инфекции sanitation of the infection site	6	3,7
устранение механической кишечной непроходимости elimination of mechanical bowel obstruction	1	0,6
удаление внутричерепной гематомы removal of intracranial hematoma	2	1,2
удаление кровяного тромба из НПВ blood thrombectomy	1	0,6
Летальный исход в результате: Fatal outcome as a result:	18	11,0
сепсис sepsis	6	3,7
СПОН MODS	3	1,8
печеночной недостаточности liver failure	2	1,2
геморрагического шока hemorrhagic shock	1	0,6
инфаркта миокарда myocardial infarction	1	0,6
ОНМК stroke	4	2,5
бурного прогрессирования метастазов рака почки rapid progression of RCC	1	0,6

Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; СПОН — синдром полиорганной недостаточности; НПВ — нижняя полая вена.

Note. MODS — multiple organ dysfunction syndrome; IVC — inferior vena cava.

альная граница тромба и методика тромбэктомии не обладали независимым влиянием на выживаемость.

Обсуждение

Специфической особенностью рака почки является способность распространяться по просвету венозных сосудов в почечную вену, НПВ и далее краниально — в просвет ПП и даже правого желудочка.

Несмотря на появление новых, более эффективных подходов к лекарственной терапии почечно-клеточного рака, нефрэктомия, тромбэктомия остается единственным методом, позволяющим излечить больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом [1–11].

К основным задачам, стоящим перед операционной бригадой во время нефрэктомии, тромбэктомии,

Таблица 4. Независимые факторы риска неблагоприятного течения периоперационного периода у кандидатов для тромбэктомии при тромбозе III–IV уровней*

Table 4. Independent risk factors for unfavorable postoperative period in candidates for thrombectomy with level III–IV thrombus*

Фактор Factor	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Периоперационные осложнения Perioperative complications			
ХБП ≥ III стадии CKD ≥ stage III	6,5	1,4–29,7	0,016
Пережатие ИП отдела НПВ Clamping of IC IVC	1,9	1,0–3,6	0,047
Циркулярная резекция НПВ Circular resection of the IVC	3,1	1,3–7,2	0,009
Периоперационный летальный исход Perioperative fatal outcome			
Асцит Ascites	15,2	1,3–181,7	0,032
ТЭЛА Pulmonary thromboembolism	4,9	1,2–20,3	0,030
Тромб в КПВ Thrombus in the CRV	5,7	1,6–20,3	0,007
Тромб в печеночных венах Thrombus in the hepatic veins	8,6	2,6–28,4	<0,0001
ХБП ≥ III стадии CKD ≥ stage III	4,6	1,2–17,7	0,028
Пережатие ИП отдела НПВ Clamping of IC IVC	3,4	1,3–10,9	0,016
Интраоперационные осложнения Intraoperative complications			
Тромб выше диафрагмы Thrombus above the diaphragm	3,2	1,1–9,5	0,041
Пережатие ИП отдела НПВ Clamping of IC IVC	3,4	1,3–8,8	0,014
Циркулярная резекция НПВ Circular resection of the IVC	5,1	1,1–23,6	0,037
Интраоперационный летальный исход Intraoperative fatal outcome			
Независимых факторов риска не выявлено No independent risk factors found	—	—	—
Послеоперационные осложнения Postoperative complications			
Тромб в печеночных венах Thrombus in the hepatic veins	5,2	1,6–17,1	0,007
ХБП ≥ III стадии CKD ≥ stage III	4,7	1,9–11,6	0,001
Пережатие ИП отдела НПВ Clamping of IC IVC	2,0	1,0–3,8	0,039
Циркулярная резекция НПВ Circular resection of the IVC	2,2	1,1–4,5	0,033

Фактор Factor	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Послеоперационный летальный исход Postoperative fatal outcome			
Асцит Ascites	18,2	1,3–245,4	0,029
ТЭЛА pulmonary thromboembolism	7,8	1,7–35,8	0,009
Тромб в печеночных венах Thrombus in the hepatic veins	9,1	2,4–34,7	0,001
ХБП ≥ III стадии CKD ≥ stage III	7,7	1,5–40,8	0,016
Тромбэктомия из правых отделов сердца Thrombectomy from the right heart	2,8	1,0–7,8	0,044
Пережатие ИП отдела НПВ Clamping of IC IVC	3,8	1,2–11,8	0,023

*Логистический регрессионный анализ.

*Logistic regression analysis.

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; ИП – интраперикардиальный; НПВ – нижняя полая вена; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; КПВ – контралатеральная почечная вена.

Note. CKD – chronic kidney disease; IC – intrapericardial; IVC – inferior vena cava; CRV – contralateral renal vein.

относятся: профилактика ТЭЛА на этапе мобилизации НПВ, радикальное удаление всех опухолевых масс, профилактика и адекватная коррекция массивной одномоментной кровопотери, восстановление адекватного венозного оттока от контралатеральной почки и печени в НПВ, а также из системы НПВ в ПП. Техническое решение поставленных задач возможно при соблюдении следующих принципов: циркулярная мобилизация тромбированной НПВ с перевязкой всех впадающих в нее коллатералей; выполнение каватомии, тромбэктомии в условиях «сухого» операционного поля за счет пережатия НПВ выше и ниже тромба, а также контралатеральной почечной вены (при тромбозе III–IV уровней также необходимо пережатие гепатодуоденальной связки); тщательная визуальная ревизия внутренней поверхности НПВ после тромбэктомии и полное удаление резидуальных опухолевых очагов; реконструкция НПВ (с сохранением нормальной анатомии венозного русла или без).

Основная сложность тромбэктомии при тромбозе III–IV уровней – контроль верхней границы тромба, находящейся в анатомически труднодоступной зоне. Традиционным решением этой задачи считается контроль интраперикардиальной НПВ и ПП стернотомическим доступом в условиях ИК [2–4]. При этом тромбы, не достигающие правых отделов сердца, удаляются

моноблочно, а при внутрисердечном тромбозе головка тромба и поддиафрагмальные тромботические массы – раздельно [2–4]. Безусловными преимуществами данного подхода являются прекрасный доступ к верхушке тромба, бескровное операционное поле, техническая возможность удаления тромбов любого диаметра, фиксированных к наддиафрагмальной НПВ и эндокарду, а также минимальный риск интраоперационной миграции фрагментов опухоли в легочный ствол. Существенными недостатками тромбэктомии в условиях ИК можно считать необходимость выполнения дополнительных технически сложных, травматичных манипуляций (стернотомии, канюляции аорты и верхней полой вены/ПП) и гепаринизации, что приводит к увеличению операционного времени, кровопотери, рисков возникновения большинства операционных осложнений и случаев летальности.

Cleveland Clinic (США) располагает наибольшим ($n = 144$) опытом выполнения тромбэктомий в условиях ИК с фармакоологической кардиоплегией или без нее и сообщает о хороших результатах. По данным J.L. Navia и соавт., в 36 % наблюдений не требовалось гемотрансфузии. У больных, оперированных с ИК без полной остановки кровообращения ($n = 56$), частота развития тяжелых осложнений, не классифицированных по системе Clavien–Dindo (повторные

операции, гемодиализ, дыхательная недостаточность, инсульт, инфаркт миокарда), составила 34,0 % (19/56), летальность — 3,4 %. Летальность всех 144 пациентов, вошедших в данную серию наблюдений, достигла 10,4 %. Авторы подчеркивают, что у отобранных больных ИК обеспечивает гемодинамическую стабильность и хирургическую безопасность, не увеличивая частоту возникновения осложнений и летальность [2]. Однако блестящие результаты Cleveland Clinic не воспроизведены другими хирургами. Большинство исследователей сообщают, что применение ИК ассоциировано с высокой частотой развития осложнений (включая почечную и полиорганную недостаточность, а также неврологический дефицит) и смертностью (чаще всего обусловленной коагулопатией на фоне гепаринизации) [3, 4]. Так, в многоцентровом исследовании, изучавшем результаты тромбэктомии в условиях ИК, летальность 63 пациентов составила 22,2 % (при ИК с фармакоологической кардиоopleгией — 8,3 %, ИК без остановки кровообращения — 37,5 %) [5].

Альтернативой традиционной технике тромбэктомии при тромбозе III–IV уровней может служить наша методика, позволяющая контролировать верхнюю границу тромба путем осуществления трансдиафрагмального доступа к интраперикардиальной НПВ и ПП. Преимуществами данного метода, несомненно, являются малая травматичность, техническая простота и, как следствие, уменьшение операционного времени и отсутствие специфичных для ИК осложнений. Недостатки трансдиафрагмального доступа включают плохую визуализацию наддиафрагмальной верхушки тромба, неудовлетворительные условия для манипуляций в полости ПП, а также риск фрагментации тромба с развитием ТЭЛА.

Урологическая клиника University of Southern California (США) опубликовала результаты 87 тромбэктомий, выполненных без ИК у больных раком почки с ретропеченочным ($n = 43$), интраперикардиальным ($n = 35$) и внутрисердечным ($n = 9$) тромбозом. Авторы использовали правосторонний торакоабдоминальный разрез. Для контроля за интраперикардиальным отделом НПВ применяли трансдиафрагмальный доступ к наддиафрагмальному отделу НПВ. Так же, как и мы, авторы отметили техническую простоту, высокую скорость выполнения и воспроизводимость методики интраперикардиального контроля НПВ. Частота отсутствия показаний к гемотрансфузии в группе составила 18 %, тяжелых осложнений (III–IV степени тяжести по классификации Clavien–Dindo) — 20 %, летальность — 9,2 %. Авторы считают, что полный сосудистый контроль, достигаемый при мобилизации интраперикардиального отдела НПВ, может безопасно и эффективно использоваться при всех тромбозах III уровня и у пациентов с наддиаф-

рагмальными тромбами, не достигающими ПП, без ущерба непосредственным результатам лечения по сравнению с традиционной хирургической техникой [6]. В то же время используемый авторами торакоабдоминальный доступ является значительно более травматичным, чем срединная лапаротомия и может увеличивать частоту развития респираторных осложнений и сроки пребывания больного в стационаре. Memorial Sloan-Kettering Cancer (США) опубликовал удовлетворительные результаты удаления 10 флотирующих тромбов III–IV уровней без ИК. Контроль верхней границы тромбов в 8 случаях (5 случаев III уровня, 3 случая IV уровня) проводили по схожим с нашей методикой путем наложения зажима или турникета на интраперикардиальный отдел НПВ с использованием трансдиафрагмального доступа. Частота возникновения тяжелых осложнений составила 50 % (5/10), летальность — 0 % [7]. Авторы указывают на необходимость использования ИК только в отдельных случаях при планировании сложных сосудистых резекций. Ciancio G. и соавт. полагают, что при флотирующей верхушке внутрисердечного тромба может использоваться трансабдоминальный доступ без контроля верхней границы внутрисосудистых опухолевых масс. В клинике University of Miami (США) успешно удалены 12 тромбов IV уровня без ИК [8], однако такой подход представляется нам более рискованным в отношении развития ТЭЛА.

Низкая частота выявления массивных фиксированных к эндокарду тромбов, удаленных в условиях ИК, а также существенные различия характеристик пациентов, оперированных с применением традиционной и модифицированной методик, в нашей серии наблюдений не позволяют провести полноценное сравнение результатов в группах. Тем не менее, полученные данные свидетельствуют о том, что трансдиафрагмальный доступ дает возможность существенно уменьшить операционное время (в среднем на 100 мин) и кровопотерю (в среднем на 9000 мл), снизить частоту возникновения любых осложнений (с 88,9 до 61,4 %), в том числе тяжелых (с 66,7 до 30,4 %), а также летальности больных раком почки с тромбозом III–IV уровней (с 44,4 до 10,8 %). При этом модифицированная техника тромбэктомии достоверно не увеличивает риск развития интраоперационной ТЭЛА. Наши результаты не противоречат данным многоцентрового ретроспективного исследования, в которое вошли 362 больных, подвергнутых удалению тромбов III–IV уровней с ИК или без в 22 клиниках США и Европы в период с 1992 по 2012 г. Выполнение тромбэктомии без остановки кровообращения не являлось независимым фактором риска возникновения тяжелых осложнений и случаев летальности [9].

Отметим, что непосредственные результаты, полученные в нашей серии наблюдений, существенно

уступают данным других клиник, что, вероятнее всего, связано с большей распространенностью опухолевого процесса у наших пациентов. Абсолютное большинство авторов, опубликовавших результаты удаления протяженных тромбов, не упоминают о возможности массивного каудального и латерального распространения венозного тромбоза, а также сообщают, что опухолевые тромбы чаще всего являются флотирующими и фиксированы к стенке НПВ только в области устья почечной вены [3, 4, 6–8, 10]. Мы диагностировали ретроградный тромбоз НПВ у 24,0 % больных, тромбоз контралатеральной почечной вены – у 12,0 %, тромбоз главных печеночных вен – у 11,4 %, протяженную инвазию стенки НПВ – у 43,7 %. Значительная степень местной распространенности опухолевого процесса приводила к существенным трудностям на этапах мобилизации, резекции и реконструкции НПВ и была независимым фактором риска неблагоприятного течения периоперационного периода.

По нашим данным, выполнение тромбэктомии без ИК не влияет на радикальность хирургического вмешательства, а также на общую, специфическую и безрецидивную выживаемость больных раком почки с опухолевой венозной инвазией. Это подтверждается результатами многоцентрового ретроспективного исследования ($n = 362$), не выявившего различий между общей и специфической выживаемостью больных, подвергнутых удалению тромбов III–IV уровней с ИК или без него [9].

В течение последних 5 лет в литературе ведется ожесточенная дискуссия относительно необходимости удаления протяженных тромбов в условиях ИК. По нашему мнению, выбор методики тромбэктомии при тромбозе III–IV уровней должен быть индивидуальным. Все ретропеченочные и интраперикардальные тромбы, а также внутрисердечные тромбы, у которых головка по размерам сопоставима с отверстием НПВ и не фиксирована к эндокарду, являются показанием к тромбэктомии с контролем верхней границы тромба трансдиафрагмальным доступом. Применение ИК у данной категории больных нецелесообразно, поскольку преимущества этого метода в подобных клинических ситуациях не используются (нет необходимости прекрасной экспозиции сухого ПП), а недостатки реализуются полностью (прежде всего, риски, ассоциированные с гепаринизацией). Напротив,

удаление массивных внутрисердечных тромбов, особенно инвазирующих эндокард, требует хорошей визуализации полости ПП, удобной экспозиции данной зоны и достаточно сложного выделения головки тромба, который может фрагментироваться в процессе мобилизации. В таких случаях оптимальным методом контроля верхней границы тромба считается стернотомия и рассечение ПП в условиях ИК.

Помимо снижения риска развития ТЭЛА использование любой методики ИК позволяет восполнять кровопотерю за счет использования коронарных отсосов, возвращающих большие объемы крови непосредственно в кровоток, компенсируя снижение венозного возврата. По данным некоторых авторов, применение ИК уменьшает объем кровопотери и необходимость переливания аллогенной крови [2]. Это особенно актуально у больных с ожидаемой массивной кровопотерей, в том числе в случаях повторных операций у пациентов с рецидивами рака почки после нефрэктомии, при распространении опухолевого тромба на главные печеночные вены и планируемом пластическом замещении ретропеченочного сегмента НПВ. В подобных случаях целесообразно применение методики тромбэктомии в условиях ИК.

Заключение

Единственным эффективным методом лечения рака почки с опухолевым венозным тромбозом является нефрэктомия, тромбэктомия. Традиционный метод удаления ретропеченочных и наддиафрагмальных тромбов – хирургическое вмешательство в условиях ИК. Разработанная в РОНЦ им. Н.Н. Блохина техника трансдиафрагмального контроля верхней границы протяженных тромбов на уровне интраперикардального отдела НПВ позволяет быстро, технически просто и безопасно удалять все тромбы III уровня и большинство тромбов IV уровня, не фиксированных к эндокарду. Трансдиафрагмальный доступ позволяет избежать возникновения осложнений и летальности, ассоциированных с применением ИК, а также выполнять хирургическое вмешательство одной операционной бригадой без привлечения кардиохирурга. Тромбэктомия в условиях ИК должна резервироваться для пациентов с массивной внутрисердечной головкой тромба, инвазирующей эндокард, а также для больных с ожидаемой большой кровопотерей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Матвеев Б.П. Хирургическое лечение рака почки, осложненного венозной инвазией (пособие для врачей). М., 2003. 24 с. [Davydov M.I., Matveev V.B., Matveev B.P. Surgical treatment of kidney cancer complicated by venous invasion (guidelines for doctors). Moscow, 2003. 24 p. (In Russ.)].
2. Navia J.L., Brozzi N.A., Nowicki E.R. et al. Simplified perfusion strategy for removing retroperitoneal tumors with extensive cavoatrial involvement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143(5):1014–21. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.05.009. PMID: 21783206.
3. Stewart J.R., Carey J.A., McDougal W.C. et al. Cavoatrial tumor thrombectomy using cardiopulmonary bypass without circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1991;51(5):717–22. PMID: 1850976.
4. Langenburg S.E., Blackbourne L.H., Sperling J.W. et al. Management of renal tumors involving the inferior vena cava. *J Vasc Surg* 1994;20(3):385–8. PMID: 8084030.
5. Shuch B., Crispen P.L., Leibovich B.C. et al. Cardiopulmonary bypass and renal cell carcinoma with level IV tumour thrombus: can deep hypothermic circulatory arrest limit perioperative mortality? *BJU Int* 2011;107(5):724–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09488.x. PMID: 20626391.
6. Patil M.B., Montez J., Loh-Doyle J. Level III–IV inferior vena caval thrombectomy without cardiopulmonary bypass: long-term experience with intrapericardial control. *J Urol* 2014;192(3):682–8. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.112. PMID: 24704114.
7. Kaag M.G., Toyen C., Russo P. et al. Radical nephrectomy with vena caval thrombectomy: a contemporary experience. *BJU Int* 2011;107(9):1386–93. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09661.x. PMID: 20883481.
8. Ciancio G., Shirodkar S.P., Soloway M.S., Salerno T.A. Techniques for avoidance of sternotomy and cardiopulmonary bypass during resection of extensive renal cell carcinoma with vena caval tumor thrombus extension above the diaphragm. *J Card Surg* 2009;24(6):657–60. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2009.00880.x. PMID: 19732225.
9. Nguyen H.G., Tilki D., Dall'Era M.A. Cardiopulmonary bypass has no significant impact on survival in patients undergoing nephrectomy and level III–IV inferior vena cava thrombectomy: multi-institutional analysis. *J Urol* 2015;194(2):304–8. DOI: 10.1016/j.juro.2015.02.2948. PMID: 25797392.
10. Blute M.L., Boorjian S.A., Leibovich B.C. Results of inferior vena caval interruption by greenfield filter, ligation or resection during radical nephrectomy and tumor thrombectomy. *J Urol* 2007;178(2):440–5. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.121. PMID: 17561151.
11. Wagner B., Patard J.-J., Méjean A. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;55(2):452–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.053. PMID: 18692951.

Новый альтернирующий режим при метастатическом почечно-клеточном раке на примере клинического случая

М.С. Саяпина¹, С.В. Ширяев¹, А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков¹, Д.А. Титов¹, Д.А. Носов²

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России;

Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Контакты: Мария Сергеевна Саяпина maria.sayapina@mail.ru

В данной статье на примере клинического случая описан новый альтернирующий режим, включающий чередование иммунотерапии интерфероном (INF) и таргетной терапии (сунитиниб). В литературе сведения о таком режиме не найдены. В результате его применения удалось повысить эффективность лечения за счет снижения развития резистентности к таргетной терапии, уменьшения кумулятивной токсичности, синергизма иммунотерапии и таргетной терапии, а также снизить стоимость курса лечения до 50 %. С учетом вышеизложенного интерес может представлять изучение других альтернирующих режимов: INF/таргетные препараты (INF/акситиниб и др.), ингибиторы чекпоинтов/таргетные препараты. При этом, по результатам рандомизированного исследования II фазы ROPETAR, чередование таргетных препаратов (пазопаниб/эверолимус) не привело к повышению эффективности терапии и снижению токсичности по сравнению с последовательным назначением.

Ключевые слова: альтернирующий режим, иммунотерапия, таргетная терапия, метастатический почечно-клеточный рак

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-35-42

A new alternating regimen in metastatic renal cell carcinoma presented through a clinical case

M.S. Sayapina¹, S.V. Shiryaev¹, A.S. Krylov¹, A.D. Ryzhkov¹, D.A. Titov¹, D.A. Nosov²

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

²Central Clinical Hospital, Administration of President of Russia; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

In the article a new alternating regimen which includes alternation between interferon (INF) immunotherapy and target therapy (sunitinib) is described through a clinical case. Mentions of this type of regimen weren't found in the literature. As a result of the regimen, treatment efficacy increased due to decreased development of resistance to targeted therapy, cumulative toxicity decreased, synergy between immunotherapy and targeted therapy was achieved, and the cost of the treatment was reduced by 50 %. Considering the above, other alternating regimens can be of interest for researchers: INF/targeted therapies (INF/axitinib, et al.), checkpoint inhibitors/targeted therapies. At the same time, randomized phase II trial ROPETAR showed that alternation of targeted therapies (pazopanib/everolimus) does not increase treatment efficacy or decrease toxicity in comparison with sequential dosing.

Key words: alternating regimen, immunotherapy, targeted therapy, metastatic renal cell carcinoma

Введение

В России в 2014 г. выявлены 22 234 больных со злокачественными новообразованиями почки. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России почечно-клеточным раком (ПКР) составляет 9,7 случаев на 100 тыс. населения. В 2014 г. от ПКР умерли 8430 человек. Приблизительно в 50 % случаев данное заболевание уже имеет или приобретает поздний генерализованный характер. При этом 5-летняя выживаемость больных с момента выявления отдаленных метастазов варьирует от 5 до 10 % [1].

Внедрение таргетных препаратов в клиническую практику позволило значительно увеличить выживаемость без прогрессирования (ВБП) до 15 мес и общую выживаемость до 26 мес, которая может достигать 4 лет и более при последовательном использовании препаратов. Однако при применении таргетных препаратов отмечены крайне низкий процент (1 %) полных ремиссий и невозможность излечения, которое может наблюдаться в 1–3 % случаях при использовании иммунотерапевтических методов (интерферон (IFN), интерлейкин 2 (IL-2)) у пациен-

тов с благоприятным или промежуточным прогнозом [2–5].

Обсуждение

Результаты отдельных исследований предполагают, что таргетные препараты помимо непосредственного антиангиогенного или антипролиферативного эффекта могут быть вовлечены в модуляцию противоопухолевого иммунного ответа. Элементы сигнальных путей, регулирующие активность Т-клеток через взаимодействие с рецепторами к IL-2 (CD25), костимуляторными рецепторами CD28 на поверхности Т-лимфоцитов и TLR (Toll-like receptor) на поверхности антигенпрезентирующих клеток, одновременно могут являться непосредственными мишенями для ингибиторов тирозинкиназных рецепторов и mTORC1, тем самым влияя на пролиферацию и функцию эффекторных и дендритных клеток, выброс цитокинов и экспрессию костимуляторных молекул. На сегодняшний день считается, что исходный повышенный уровень Т-рег в периферической крови до начала лечения может иметь предиктивное и прогностическое значение при проведении иммунотерапии и таргетной терапии [6–9].

Показано, что фактор стволовых клеток (stem cell factor, SCF) экспрессируется опухолевыми клетками. Блокада рецептора SCF (с-Kit) препятствует развитию Т-рег и опухолевому ангиогенезу. Так, сунитиниб, блокирующий с-Kit, подавляет иммуносупрессивные механизмы посредством прямого воздействия и модуляцией опухолевого микроокружения [10]. Снижение Т-рег и MDSC (myeloid-derived suppressor cells) ассоциировалось с повышением продукции Т-клетками IFN γ и его уровня в плазме. Однако динамика этих показателей в периферической крови на фоне терапии сунитинибом не всегда свидетельствует об аналогичных изменениях в опухолевом микроокружении. В ряде проспективных исследований по изучению аутопсийного материала после начала лечения таргетными препаратами было отмечено повышение количества цитотоксических Т-лимфоцитов CD8 в группе пациентов, леченных сунитинибом (рис. 1). При этом в группе больных, получавших бевацизумаб, зарегистрировано значительное снижение уровня granzyme B+ клеток, индуцирующих апоптоз, и увеличение иммуносупрессорных Foxp3+ клеток [9–14].

Сунитиниб также участвует в активации IFN γ –JAK–сигнального пути Т-лимфоцитов, привлекая цитотоксические лимфоциты, активируя STAT1–путь (signal transducer and activator of transcription 1), повышая антигенпрезентирующие свойства и в то же время повышая экспрессию иммуносупрессивных костимуляторных молекул IDO1 (indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase) и CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4). Однако по доклиническим дан-

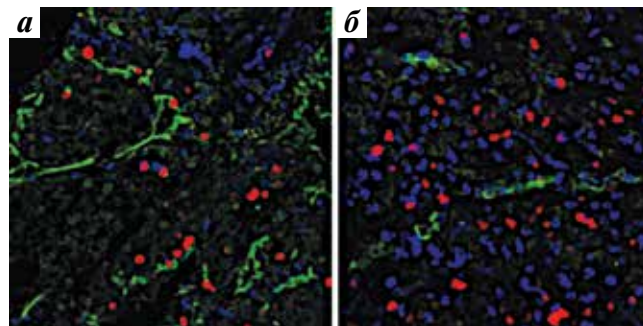


Рис. 1. Иммунофлуоресцентный анализ с использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии CD3-лимфоцитов (синие), микрососудов Ki-67 (красные) светлоклеточного почечно-клеточного рака до начала терапии (а) и после предшествующего лечения сунитинибом в течение 2 нед (б). После терапии отмечены привлечение цитотоксических лимфоцитов и рост сосудов в связи с остановкой лечения (адаптировано из [15])

Fig. 1. Immunofluorescence analysis using confocal laser scanning microscopy of CD3-lymphocytes (blue), Ki-67 microvessels (red) of clear cell renal cell carcinoma before treatment (a) and after previous treatment with sunitinib for 2 weeks (b). After the treatment recruitment of cytotoxic lymphocytes and vessel growth due to treatment cessation are observed (adapted from [15])

ным сунитиниб снижает экспрессию иммуносупрессивных цитокинов TGF- β (transforming growth factor beta), IL-10 и костимуляторных рецепторов CTLA4, PD1 и PDL1 (programmed death-ligand 1), подавляет иммуносупрессивный STAT3–путь, уменьшая пул Т-рег и повышая количество эффекторных Т-клеток, секретирующих IFN γ (рис. 2). С учетом опухолевой гетерогенности необходимо дальнейшее подтверждение полученных результатов [10, 16, 17].

Для сорафениба описано как иммуностимулирующее воздействие благодаря снижению количества Т-рег, так и иммуносупрессивное посредством подавления функции дендритных клеток и снижения количества цитотоксических лимфоцитов. Это, возможно, объясняется подавлением MEK–пути [18]. При этом ингибиторы mTORC1 (эверолимус, темсиролимус), применяемые в качестве иммуносупрессоров при трансплантациях органов, при длительном назначении могут подавлять обе популяции клеток, как Т-рег, так и эффекторные клетки. Отмена эверолимуса может привести к резкому сдвигу соотношения эффекторные клетки/Т-рег в сторону Т-рег [19, 20].

Таким образом, отдельные таргетные препараты обладают иммуномодулирующим эффектом, что обосновывает целесообразность изучения их комбинации или чередования с различными иммунотерапевтическими подходами (см. рис. 2).

На сегодняшний день проводятся исследования по изучению комбинаций таргетных препаратов и ингибиторов чекпойнтов (NCT02420821, NCT02684006, CheckMate-016), в то время как комбинация таргетных препаратов и цитокинов оказалась весьма токсичной и не продемонстрировала высокой эффективности,

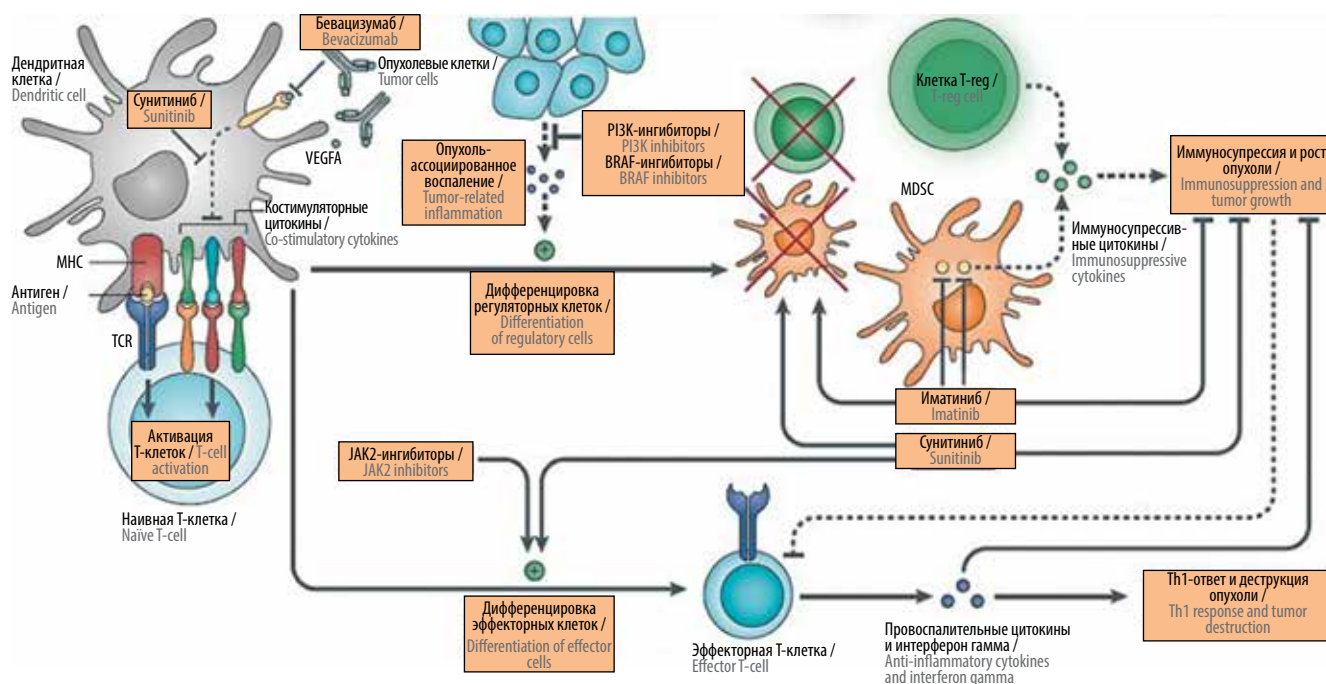


Рис. 2. Влияние таргетных препаратов на опухолевое микроокружение (адаптировано по [21])
Fig. 2. Effect of targeted therapies on microenvironment (adapted from [21])

за исключением комбинации бевацизумаба с INF [22–24]. Следует отметить, что по результатам рандомизированного исследования II фазы ROPETAR чередование таргетных препаратов (пазопаниб/эверолимус) не привело к повышению эффективности и снижению токсичности относительно последовательного назначения [25]. Чередование иммунотерапии (IFN, ингибиторы чекпойнтов) и таргетной терапии представляет научный интерес и ранее не изучалось.

При этом результаты исследований AXIS (сравнение акситиниба и сорафениба во 2-й линии) и RECORD-4 (изучение эверолимуса во 2-й линии) продемонстрировали существенное преимущество относительно ВБП в группах, получавших в 1-й линии цитокины, по сравнению с таргетными препаратами перед назначением акситиниба и эверолимуса соответственно. Медиана ВБП в исследовании AXIS на фоне терапии акситинибом была 6,7 мес (отношение рисков 0,665; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,544–0,812; односторонний $p < 0,0001$). Подгрупповой анализ продемонстрировал, что в группах пациентов, получавших сунитиниб и цитокины в качестве 1-й линии, ВБП составила 4,8 и 12,1 мес соответственно (рис. 3). Медиана ВБП в исследовании RECORD-4 была 7,8 мес (95 % ДИ 5,7–11,0). Результаты подгруппового анализа показали, что в группах больных, получавших сунитиниб, другие антиангиогенные препараты и цитокины в 1-й линии, ВБП составила 5,7; 7,8 и 12,9 мес соответственно.

Возможно, более низкая эффективность при использовании ТКІ-ТКІ или ТКІ-ингибиторов mTOR обусловлена кумулятивной токсичностью и невозможностью использования ТКІ-ингибиторов в оптимальной дозе во 2-й линии. По данным исследования AXIS, побочные явления встречались чаще более чем на 10 % у пациентов, принимавших прежде сунитиниб, в отличие от больных, получавших цитокины (рис. 4). Примечательно, что при отмене препарата или редукции дозы сорафениба в исследовании AXIS (80 и 52 % соответственно) значительно превышали результаты, полученные в рандомизированном исследовании III фазы TARGET по изучению сорафениба после цитокинов или IFN (21 и 13 % соответственно) [26–28].

Интермиттирующий режим назначения таргетных препаратов изучали в отдельных небольших клинических исследованиях в качестве возможного лекарственного подхода, направленного на снижение общей токсичности, улучшение качества жизни без ущерба для выживаемости.

B.I. Rini и соавт. (Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute, США) отметили преимущество интермиттирующего режима по сравнению со стандартным у отобранных больных, заключающееся в прекращении терапии после уменьшения очагов на 10 % и динамическом наблюдении. В случае увеличения очагов на 10 % лечение возобновляли [29]. Было продемонстрировано, что после прекращения терапии не по причине прогрессирования у отдельных больных

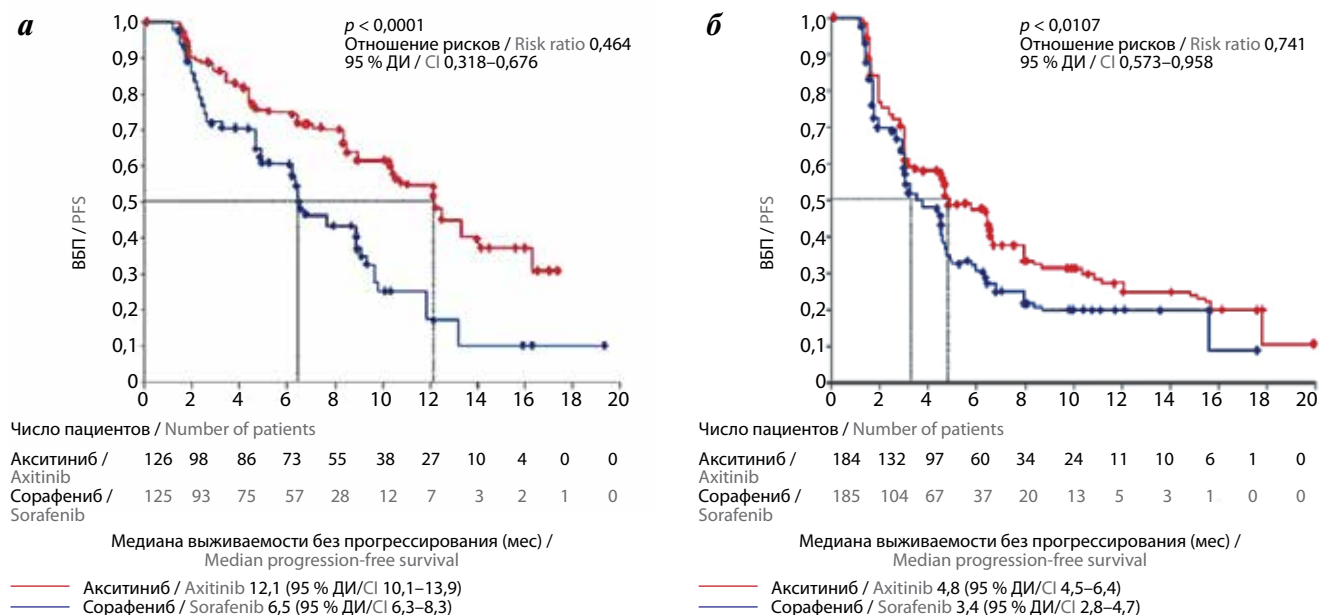


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования на фоне терапии акситинибом и сорафенибом после цитокинотерапии (а) и сунитиниба (б). ДИ – доверительный интервал, ВВП – выживаемость без прогрессирования (адаптировано по [26])

Fig. 3. Progression-free survival in the course of axitinib and sorafenib therapy after cytokine therapy (a) and sunitinib (b). CI – confidence interval, PFS – progression-free survival (adapted from [26])

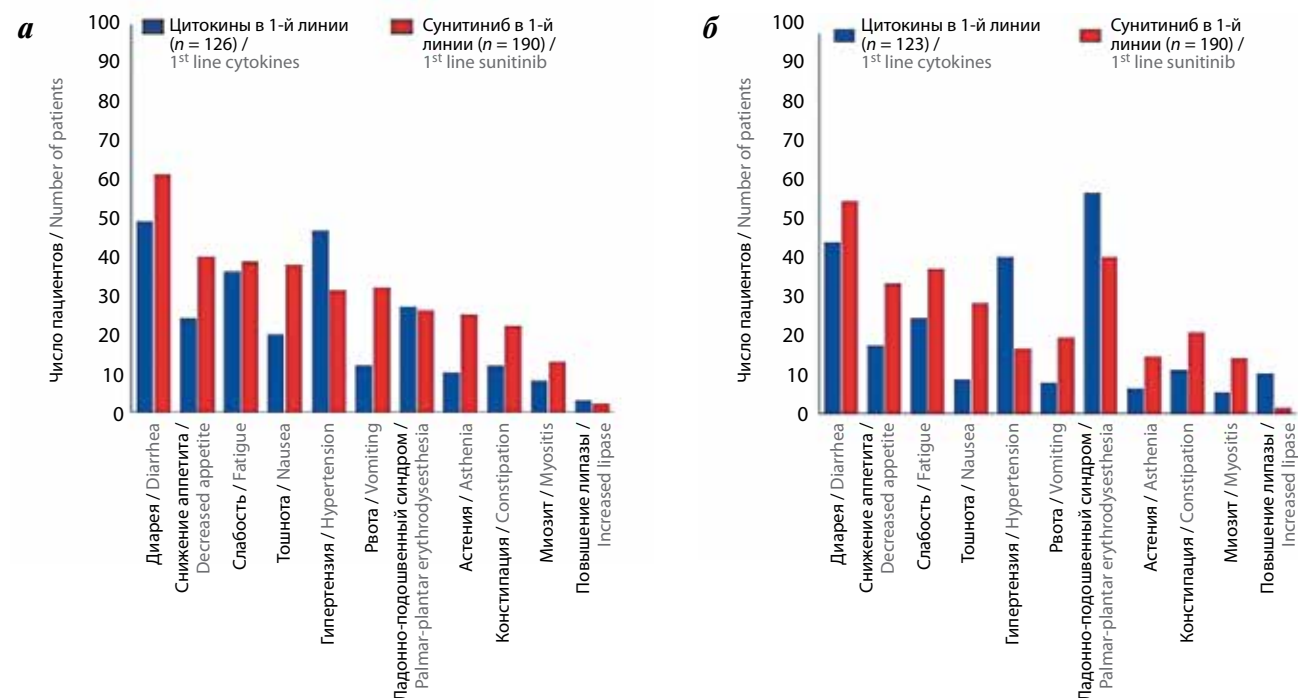


Рис. 4. Токсичность на фоне терапии акситинибом (а) и сорафенибом (б) (адаптировано по [26])

Fig. 4. Toxicity in the course of axitinib (a) and sorafenib (b) therapy (adapted from [26])

сохранялась длительная ремиссия без лечения (табл. 1). Данная тактика позволяет снизить токсичность, добиться адекватного общего контроля над заболеванием и отсрочить развитие резистентности к таргетной терапии.

С учетом возможных преимуществ интермиттирующего режима с точки зрения переносимости таргетной терапии, увеличения времени до развития резистентности к ней, а также иммуномодулирующего свойства таргетных препаратов нам показалось целе-

Таблица 1. Интермиттирующий режим лечения (адаптировано по [29])

Table 1. Intermittent treatment regimen (adapted from [29])

Линия терапии Therapy line	Пациенты, начавшие лечение, n Patients who started treatment, n	Медиана длительности лечения, мес (95 % доверительный интервал) Median duration of treatment, months (95 % confidence interval)	Пациенты, прекратившие лечение, n Patients who discontinued treatment, n	Медиана длительности перерыва в лечении, мес (95 % доверительный интервал) Median duration of treatment gap, months (95 % confidence interval)
1-я 1 st	112	13,5 (11,0–16,4)	112	16,8 (12,5–26,4)
2-я 2 nd	68	16,1 (11,4–20,0)	24	9,5 (4,6–10,3)
3-я 3 rd	43	14,8 (12,0–17,2)	10	7,1
4-я 4 th	15	13,8 (5,7–18,6)	3	15,9

сообразным опробовать новый альтернирующий режим, включающий чередование иммунотерапии и таргетной терапии. Сведений об этом режиме в литературе не обнаружено. В результате его применения удалось повысить эффективность терапии при ПКР у отдельного пациента.

Клинический случай

Пациент, 44 лет, в мае 2009 г. стал отмечать примесь крови в моче. При обследовании по месту жительства выявлена опухоль левой почки. Больной обратился в НИИ урологии и интервенционной радиологии



Рис. 5. Метастазы в легкие до начала лечения
Fig. 5. Lung metastases before the treatment

им. Лопаткина, где 15.06.2009 была выполнена нефрэктомия слева. Гистологическое заключение: светлоклеточный ПКР I степени анаплазии, pT2N0M0. В течение 2 лет пациент находился под динамическим наблюдением. В сентябре 2011 г. выявлены метастазы в печень, легкие (< 2 см), кости (рис. 5). Больной обратился в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Согласно прогностическим моделям MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) и D. Heng и соавт., прогноз благоприятный. Рекомендовано назначить IFN-α 6 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно. С сентября 2011 г. по август 2012 г. пациент принимал IFN-α с частичным эффектом в легких, стабилизацией по остальным очагам. Лечение осложнилось гриппоподобным синдромом I степени. В августе 2012 г. больной отметил усиление болей в III левом ребре. При сцинтиграфии костей выявлено прогрессирование (рис. 6).

С сентября 2012 г. по июнь 2013 г. пациент получал сунитиниб 50 мг/сут (4 нед прием/2 нед перерыв) на фоне бисфосфонатов с частичным эффектом в печени, стабилизацией по остальным очагам. Лечение осложнилось стоматитом II степени, ладонно-подошвенным синдромом I степени. После 9 мес приема сунитиниба пациенту был назначен IFN-α в прежней дозе. С июля 2013 г. по июнь 2014 г. больной принимал IFN-α со стабилизацией. В июне 2014 г. было отмечено увеличение очагов в легких, в связи с чем возобновлен прием сунитиниба (рис. 7).

С июля 2014 г. по март 2015 г. пациент получал сунитиниб с частичным эффектом. В марте 2015 г. отмечено прогрессирование в виде увеличения очагов в костях. Рекомендовано назначить эверолимус 10 мг/сут. Таким образом, период до развития резистентности к сунитинибу составил 42 мес (табл. 2), что на 31 мес превысило медиану ВВП на фоне приема сунитиниба в 1-й линии [30].

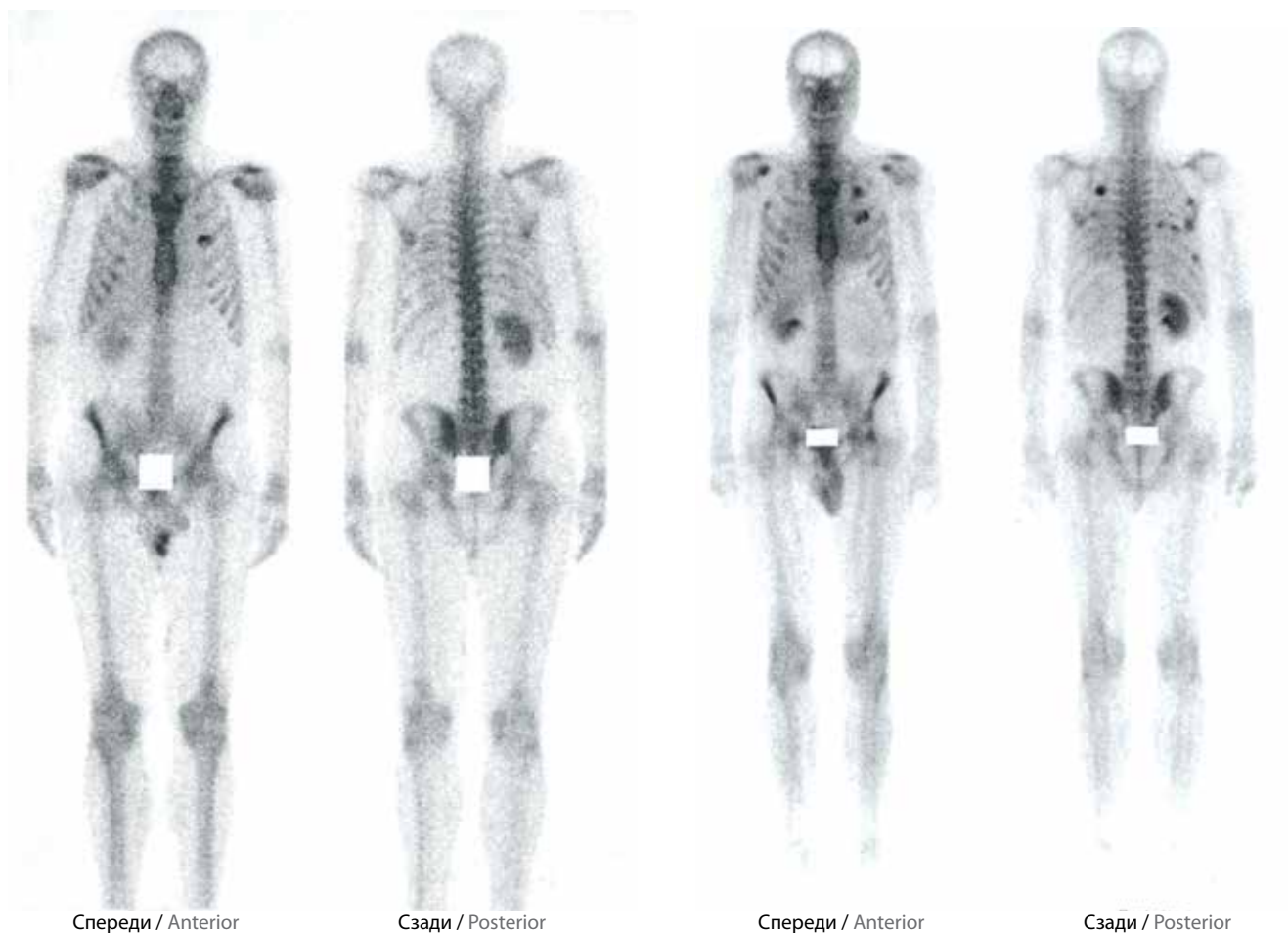


Рис. 6. Сцинтиграфия до начала лечения интерфероном альфа и через 11 мес: появление новых очагов
Fig. 6. Scintigraphy before interferon alfa and after 11 months: formation of new lesions

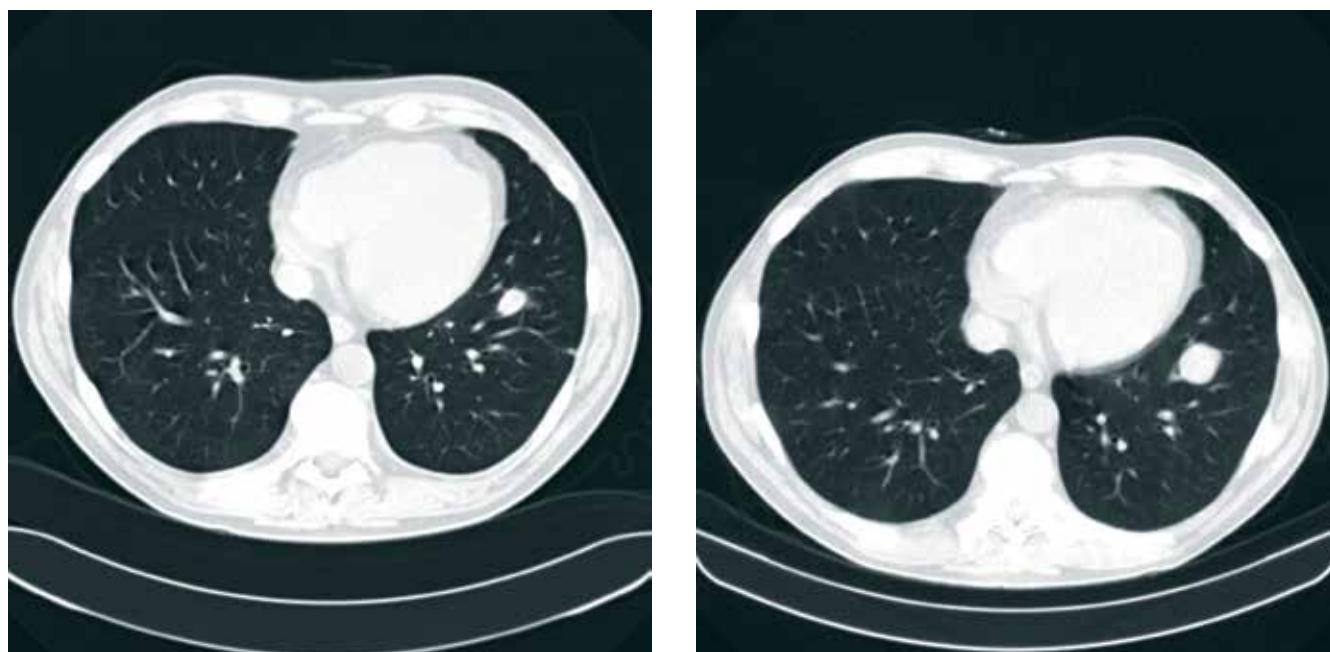


Рис. 7. Прогрессирование: увеличение очагов в легких после терапии интерфероном, сунитинибом, интерфероном (11 мес)
Fig. 7. Progression: expansion of lung lesions after interferon, sunitinib, interferon treatment (11 months)

Таблица 2. Выживаемость без прогрессирования на фоне альтернирующего режима**Table 2.** Progression-free survival during the alternating regimen

Линия терапии Therapy line	Лечение Treatment	Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months
1-я 1 st	Интерферон альфа Interferon alfa	11
2-я 2 nd	Сунитиниб Sunitinib	11
3-я 3 rd	Интерферон альфа Interferon alfa	11
4-я 4 th	Сунитиниб Sunitinib	9

Заключение

При лечении больного был использован режим с чередованием IFN и сунитиниба. Применение данного режима позволило повысить эффективность лечения за счет снижения развития резистентности к таргетной терапии, уменьшения кумулятивной токсичности, синергизма иммунотерапии и таргетной терапии, а также снизить стоимость курса лечения до 50 %. С учетом вышеизложенного интерес может представлять изучение других альтернирующих режимов: IFN/таргетные препараты (IFN/акситиниб и др.), ингибиторы чекпойнтов/таргетные препараты.

Приведенный режим требует дальнейшего изучения в клинических исследованиях и может быть рассмотрен при лечении ПКР в обоснованных случаях с учетом течения и прогноза заболевания.

Данный случай с применением альтернирующего режима был доложен на 10-м Европейском международном симпозиуме рака почки (10th European International Kidney Cancer Symposium, Lyon, France, 24–25 апреля 2015 г.).

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.: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGBU "Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskii institut im. P.A. Gertsena" — filial FGBU "Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy radiologicheskii tsentr" Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
2. Hutson T.E., Bukowski R.M., Cowey C.L. et al. Sequential use of targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;77(1):48–62. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.07.018. PMID: 20705477.
3. Vogelzang N.J., Samlowski W., Weissman A. Long-term response in primary renal cancer to sequential antiangiogenic therapy. *J Clin Oncol* 2009;27(26):e106–7. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4021. PMID: 19667262.
4. Oudard S. More than 4 years of progression-free survival in a patient with metastatic renal cell carcinoma treated sequentially with sunitinib, everolimus, sorafenib, and temsirolimus. *Anticancer Res* 2010;30(12):5223–5. PMID: 21187517.
5. Bukowski R.M. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer* 1997;80(7):1198–220. PMID: 9317170.
6. Ott P.A., Adams S. Small-molecule protein kinase inhibitors and their effects on the immune system: implications for cancer treatment. *Immunotherapy* 2011;3(2):213–27. DOI: 10.2217/imt.10.99. PMID: 21322760.
7. Zheng Y., Collins S.L., Lutz M.A. et al. A role for mammalian target of rapamycin in regulating T-cell activation versus anergy. *J Immunol* 2007;178(4):2163–70. PMID: 17277121.
8. Finke J.H., Rini B., Ireland J. et al. Sunitinib reverses type-1 immune suppression and decreases T-regulatory cells in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2008;14(20):6674–82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5212. PMID: 18927310.
9. Носов Д.А. Метастатический рак почки: новые лекарственные возможности и рациональные лечебные подходы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. [Nosov D.A. Metastatic kidney cancer: new drug opportunities and rational therapeutic approaches. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2012. (In Russ.)].
10. Ozao-Choy J., Ma G., Kao J. et al. The novel role of tyrosine kinase inhibitor in the reversal of immune suppression and modulation of tumor microenvironment for immune-based cancer therapies. *Cancer Res* 2009;69(6):2514–22. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4709. PMID: 19276342.
11. Adotevi O., Pere H., Ravel P. et al. A decrease of regulatory T-cells correlates with overall survival after sunitinib-based antiangiogenic therapy in metastatic renal cancer patients. *J Immunother* 2010;33(9):991–8. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181f4c208. PMID: 20948437.
12. van Crujlsen H., van der Veldt A.A., Vroeling L. et al. Sunitinib-induced myeloid lineage redistribution in renal cell cancer patients: CD1c⁺ dendritic cell frequency predicts progression-free survival. *Clin Cancer Res* 2008;14(18):5884–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0656. PMID: 18794101.
13. Ko J.S., Zea A.H., Rini B.I. et al. Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2009;15(6):2148–57. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1332. PMID: 19276286.
14. Bex A., Jonasch E., Vyth-Dreese F. et al. Presurgical bevacizumab and sunitinib induced changes in primary clear cell renal tumor tissue. *J Clin Oncol* 2010;28(15).
15. Bex A., Etto T., Vyth-Dreese F. et al. Immunological heterogeneity of the RCC microenvironment: do targeted therapies influence immune response. *Curr Oncol Rep* 2012;14(3):230–9. DOI: 10.1007/s11912-012-0229-9. PMID: 22362358.

16. Jonasch E., Hoang A., Sun M. et al. Sunitinib to upregulate IFN γ -STAT1 signaling and to increase indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) expression in renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2016;34.
17. Rabinovich G.A., Gabrilovich D., Sotomayor E.M. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol* 2007;25:267–96. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141609. PMID: 17134371.
18. Hipp M.M., Hilf N., Walter S. et al. Sorafenib, but not sunitinib, affects function of dendritic cells and induction of primary immune responses. *Blood* 2008;111(12): 5610–20. DOI: 10.1182/blood-2007-02-075945. PMID: 18310500.
19. Procaccini C., de Rosa V., Galgani M. et al. An oscillatory switch in mTOR kinase activity sets regulatory T-cell responsiveness. *Immunity* 2010;33(6):929–41. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.11.024. PMID: 21145759.
20. Wang Y., Camirand G., Lin Y. et al. Regulatory T-cells require mammalian target of rapamycin signaling to maintain both homeostasis and alloantigen-driven proliferation in lymphocyte-replete mice. *J Immunol* 2011;186(5):2809–18. DOI: 10.4049/jimmunol.0903805. PMID: 21270412.
21. Vannema M., Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):237–51. DOI: 10.1038/nrc3237. PMID: 22437869.
22. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81. DOI: 10.1056/NEJMoa066838. PMID: 17538086.
23. Motzer R.J., Hudes G., Wilding G. et al. Phase I trial of sunitinib malate plus interferon α for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2009;7(1):28–33. DOI: 10.3816/CGC.2009.n.005. PMID: 19213665.
24. Negrier S., Gravis G., Perol D. et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(7):673–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70124-3. PMID: 21664867.
25. Cirkel G.A., Hamberg P., Sleijfer S. et al. A randomized phase II study to compare the efficacy of upfront bi-monthly rotations between pazopanib (PAZ) and everolimus (EVE) versus sequential treatment of first-line PAZ and second-line EVE until progression in patients with metastatic clear cell renal cell cancer (ccRCC) (ROPETAR trial). *J Clin Oncol* 2016;34.
26. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. PMID: 22056247.
27. Motzer R.J., Alyasova A., Ye D., et al. Phase II trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (RECORD-4). *Ann Oncol* 2015;27(3):441–8. DOI: 10.1093/annonc/mdv612. PMID: 26681676.
28. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2): 125–34. DOI: 10.1056/NEJMoa060655. PMID: 17215530.
29. Rini B.I., Wood L.S., Elson P. et al. A phase II study of intermittent sunitinib (S) in previously untreated patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2013;31.
30. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295(21):2516–24. DOI: 10.1001/jama.295.21.2516. PMID: 16757724.

Клинико-экономический анализ 1-й и 2-й линий таргетной терапии распространенного почечноклеточного рака

И.Н. Дьяков¹, С.К. Зырянов^{2, 3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»;
Россия, 105064 Москва, Малый Казенный переулок, 5а;

²кафедра общей и клинической фармакологии ФГАОУ «Российский университет дружбы народов»;
Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127015 Москва, ул. Писцовая, 10

Контакты: Сергей Кенсаринович Зырянов serguei_kensarin@hotmail.ru

Злокачественные новообразования представляют серьезную проблему для системы здравоохранения. При этом отмечается ежегодный рост заболеваемости раком как в России, так и во всем мире. Рак почки составляет 2 % в структуре онкологической заболеваемости, но во многих странах наблюдается выраженный рост заболеваемости и ассоциированной с ней смертности населения. По темпу прироста этих показателей почечноклеточный рак (ПКР) занимает 2-е место после опухолей предстательной железы — ежегодно в мире ПКР заболевают более 200 тыс. человек. До 2005 г. стандартом лечения распространенного ПКР была цитокиновая терапия с применением препаратов интерлейкина 2 и/или интерферона альфа, однако в последнее десятилетие широкое распространение получил метод таргетной терапии (target — мишень), в основе которого лежит направленное действие лекарственного средства на опухолевые клетки, что повышает эффективность и безопасность терапии. Применение препаратов таргетной терапии позволило добиться значительного увеличения выживаемости пациентов с ПКР. В настоящем обзоре рассмотрены клиническая эффективность препаратов, используемых в 1-й и 2-й линиях терапии ПКР, и фармакоэкономические аспекты их применения.

Ключевые слова: рак почки, распространенный почечноклеточный рак, таргетная терапия, ингибитор тирозинкиназ, pazopanib, sunitinib, aksitinib, bevacizumab, интерферон альфа, everolimus

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-43-51

Clinical and economic analysis of the 1st and 2nd target lines

I.N. D'yakov¹, S.K. Zyryanov^{2, 3}

¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; 5a Malyy Kazenny Pereulok, Moscow 105064, Russia;

²Department of General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia; 6 Miklikho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³City Clinical Hospital No 24 of the Moscow Healthcare Department; 10 Pistoovaya St., Moscow 127015, Russia

Malignant tumors represent a serious problem for healthcare system. At this time, an annual incidence of cancer rate has increased both in Russia and around the world. Renal cancer has 2 % in the structure of oncological incidence. However, in many countries we can see significant increase in oncological incidence and associated mortality. Renal cell carcinoma (RCC) takes the 2nd place after prostate tumors by the growth rate of these parameters: each year more than 200 thousand people become ill with RCC all over the world. Cytokine therapy with interleukin-2 and/or interferon alpha was the standard treatment of the advanced renal cell carcinoma until 2005. However, method of the target therapy became widespread in the last decade. This method is based on the directional drug effect on tumor cells which increases efficiency and safety of the therapy. The use of targeted therapy drugs led to a significant increase in survival rate in RCC patients. In the present review we observe clinical efficacy of the drugs used in the 1st and 2nd line of RCC treatment as well as pharmacoeconomic aspects of their application.

Key words: renal carcinoma, advanced renal cell carcinoma, target therapy, tyrosine kinase inhibitor, pazopanib, sunitinib, aksitinib, bevacizumab, interferon alpha, everolimus

Злокачественные новообразования в настоящее время являются важной медицинской и социальной проблемой и одной из основных причин смертности и инвалидизации в России. В последние годы отмечается рост показателей заболеваемости (увеличение на 18 % за 10 лет — с 2004 по 2014 г.) и смертности

(увеличение на 0,2 % за 10 лет — с 2004 по 2014 г.) от злокачественных новообразований, а также увеличение среднего возраста больных с впервые выявленным раком (увеличение с 63,3 года в 2004 г. до 64,1 года в 2014 г.) [1]. В структуре онкологической заболеваемости злокачественные новообразования

почки занимают 10-е место (около 2 %), при этом во многих странах с различным уровнем социально-экономического развития наблюдается как выраженный рост заболеваемости, так и увеличение частоты связанных с ней летальных исходов. Среди них почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 2-е место после опухолей предстательной железы. Ежегодно в мире ПКР заболевают не менее 210 тыс. человек [2, 3].

В России в 2014 г. из 566 970 впервые выявленных онкологических заболеваний диагноз ПКР был поставлен 22 234 (3,92 %) больным (12 156 мужчинам и 10 078 женщинам). Средний возраст пациентов с ПКР — 61,8 года (60,6 года у мужчин и 63,1 года у женщин). Среднегодовой прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями почки в нашей стране за 10-летний период с 2004 по 2014 г. составил 3,43 %. Суммарный прирост за указанный период достиг 42,29 % и является одним из самых больших в структуре онкологической патологии, уступая лишь злокачественным новообразованиям головного мозга и других отделов центральной нервной системы [1]. Более 40 % пациентов с впервые выявленным ПКР имеют III–IV стадию заболевания, что составляет 7750 новых пациентов в год. При этом летальность на 1-м году жизни с момента постановки диагноза регистрируют в 18 % случаев. У трети больных диссеминация опухолевого процесса может развиваться после ранее проведенного радикального лечения [1]. В 75 % случаев диагностируют светлоклеточный ПКР [4].

Лечение ПКР затруднено, поскольку эта опухоль практически не чувствительна к химиотерапии цитостатическими препаратами — в большинстве исследований ответ на лечение не превышал 6 %, а средняя продолжительность жизни больных составляла порядка 6 мес [5].

Такая устойчивость ПКР по крайней мере частично обусловлена гиперэкспрессией белка множественной лекарственной устойчивости MDR-1 (Р-гликопротеина) [6]. Однако в исследованиях, проведенных с ингибиторами MDR-помпы, не удавалось достичь увеличения эффективности цитостатической терапии. Таким образом, резистентность клеток ПКР к терапии обусловлена комбинацией механизмов лекарственной резистентности, в частности гиперэкспрессией глутатиона, а также фактора BCL-2, повышающего жизнеспособность опухолевых клеток, активность ангиогенеза и т. д.

Для лечения распространенного ПКР использовали различные подходы. Ранее широко применяли гормональные препараты класса прогестинов (медоксипрогестерона ацетат) и антиэстрогенов (тамоксифен). Однако общий ответ на терапию при этом не превышал 2 и 5 % соответственно. Общая выживаемость таких пациентов не отличалась

от выживаемости больных контрольных групп [7–9].

Клетки ПКР обладают определенной чувствительностью к иммунотерапии [10, 11]. В связи с этим до 2005 г. стандартом лечения распространенного ПКР была цитокиновая терапия с применением препаратов интерлейкина 2 (IL-2) и/или интерферона альфа (IFN-α). К сожалению, этот подход имел не только ограниченную эффективность, но и высокую токсичность, обусловленную наличием широкого круга мишеней для данных препаратов в организме человека [12]. Частота ответа на лечение при использовании таких препаратов достаточно низкая и составляет порядка 5–20 %, а медиана общей выживаемости — примерно 12 мес [13–17].

В последнее десятилетие широкую распространенность получил метод таргетной терапии (target — мишень), в основе которого лежит направленное действие лекарственного средства на опухолевые клетки, что повышает эффективность и безопасность терапии. Применение таргетной терапии значительно увеличило выживаемость пациентов с ПКР [18, 19].

Высокая эффективность таргетной терапии обусловлена воздействием на один из ключевых патогенетических механизмов роста и диссеминации злокачественных новообразований — ангиогенез. Наиболее изученный механизм патогенеза ПКР — потеря активности гена *VHL* (von Hippel–Lindau). При потере активности *VHL* происходит гиперэкспрессия генов, кодирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF) и трансформирующий фактор роста альфа (transforming growth factor alpha, TGF-α). Эти факторы стимулируют ангиогенез и рост опухоли, а также образование метастазов [20–23]. VEGF играет важную роль в ангиогенезе, его гиперэкспрессия обеспечивает активный рост новых сосудов и васкуляризацию опухоли. Избыточное образование PDGF занимает ключевое место в процессе стабилизации клеток эндотелия [24]. TGF-α служит важным аутокринным фактором роста и напрямую взаимодействует с рецептором фактора роста эпителия (endothelial growth factor receptor, EGFR), гиперэкспрессия которого наблюдается в 50–90 % случаев ПКР [24]. Таким образом, *VHL*-зависимый путь передачи сигнала — важная мишень противоопухолевой терапии распространенного ПКР.

Для таргетной терапии ПКР используют препараты нового поколения — ингибиторы тирозинкиназ, моноклональные антитела и другие препараты, способные увеличивать выживаемость пациентов [18, 19]. В частности, к ним относятся бевацизумаб (применяется в комбинации с IFN-α), пазопаниб, сунитиниб, эверолимус, акситиниб и др. [25–29]. Эти препараты

различаются по структуре и механизму действия.

Бевацизумаб является человеческим рекомбинантным моноклональным антителом, специфичным к VEGF. Связывание бевацизумаба с VEGF приводит к ингибированию биологической активности последнего как *in vitro*, так и *in vivo* [30]. Существуют данные исследований эффективности бевацизумаба в комбинации с IFN- α при терапии распространенного ПКР [31, 32].

Пазопаниб — пероральный ингибитор тирозинкиназ, способный угнетать ангиогенез, взаимодействуя с рецепторами к VEGF-1, -2 и -3 (VEGFR-1, -2, и -3) и рецептором тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). Эти рецепторные тирозинкиназы играют важную роль в патогенезе светлоклеточного ПКР — доминирующего типа ПКР. Кроме этого, пазопаниб способен блокировать c-KIT (CD117), являющийся рецептором для фактора роста стволовых клеток (stem cell factor, SCF), что также может приводить к уменьшению роста опухоли [33, 34].

Сунитиниб — еще один ингибитор тирозинкиназ, нацеленный на угнетение ангиогенеза. К его мишеням относятся VEGFR и PDGFR [23, 35, 36]. Эффект от применения этого препарата проявляется посредством вовлечения упомянутого выше гена *VHL*.

Эверолимус нацелен на другую мишень противоопухолевой терапии у больных ПКР — mTOR (mammalian target of rapamycin). Это серин-треониновая киназа, которая играет важную роль в регуляции клеточного роста и пролиферации, а также увеличивает экспрессию гена *HIF1 α* , в результате чего происходит стимуляция ангиогенеза. Эверолимус применяется преимущественно во 2-й линии терапии ПКР.

Акситиниб — сильный селективный ингибитор VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 2-го поколения [37]. По данным G. Sonpavde и соавт., активность акситиниба в 50–450 раз выше, чем у ингибиторов VEGFR 1-го поколения (сунитиниба, сорафениба и пазопаниба) [38]. Кроме этого, в отличие от препаратов 1-го поколения акситиниб не блокирует некоторые другие мишени, такие как PDGFR, b-RAF, KIT и FLT-3 [35, 39, 40]. Акситиниб также рекомендуют для применения во 2-й линии терапии распространенного ПКР.

Эффективность препаратов 1-й линии терапии распространенного почечноклеточного рака

Как уже упоминалось, ПКР высокорезистентен к химиотерапии и слабо отвечает на терапию цитокинами или гормональными препаратами. По этой причине при оценке эффективности терапии 1-й линии будут рассматриваться только препараты для таргетной терапии, применение которых позволяет продлить как общую выживаемость пациентов, так и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Именно ВБП

является первичной конечной точкой в клинических исследованиях III фазы для всех препаратов, используемых для лечения распространенного ПКР.

Один из наиболее изученных препаратов 1-й линии терапии распространенного ПКР — сунитиниб. В 2007 г. R.J. Motzer и соавт. опубликовали результаты международного многоцентрового рандомизированного исследования III фазы, в котором оценивали эффективность терапии распространенного ПКР со светлоклеточным гистологическим компонентом препаратом сунитиниб по сравнению с IFN- α [41]. Авторы показали, что применение сунитиниба позволяет увеличить ВБП у больных — 11 мес против 5 мес у пациентов, получавших IFN- α . Отношение рисков (ОР) прогрессирования заболевания для сунитиниба по сравнению с IFN- α составило 0,45 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,54; $p < 0,001$). Кроме этого, при приеме сунитиниба ответ на лечение регистрировался чаще — 31 % против 6 % для IFN- α ($p < 0,001$).

Впоследствии сунитиниб часто использовали в качестве препарата сравнения в клинических исследованиях препаратов для лечения распространенного ПКР III фазы или при проведении метаанализов таких исследований [42, 43].

В таблице приведены данные ОР прогрессирования ПКР для препарата сунитиниб по сравнению с компараторами. Эти данные были опубликованы J. Larkin и соавт. в 2015 г. в систематическом обзоре и метаанализе, посвященном 1-й линии терапии распространенного ПКР. Отметим, что в настоящем обзоре мы не рассматриваем препараты акситиниб и эверолимус в качестве препаратов 1-й линии, однако приведенные данные позволяют сопоставить эффективность всех 5 препаратов.

Из таблицы видно, что наиболее эффективными препаратами являются 2 ингибитора протеинкиназ — сунитиниб и пазопаниб, ОР прогрессирования для которых стремится к 1, тогда как для других препаратов наступление прогрессирования заболевания в ранние сроки считается более вероятным. Эти данные подтверждаются в открытом рандомизированном исследовании III фазы COMPARZ, посвященном прямому сравнению пазопаниба и сорафениба при лечении распространенного ПКР [27]. R.J. Motzer и соавт. показали, что пазопаниб обладает не меньшей эффективностью чем сунитиниб — медиана ВБП для пазопаниба составила 8,4 мес, для сунитиниба — 9,5 мес. ОР прогрессирования для пазопаниба по сравнению с сунитинибом составило 1,05 (95 % ДИ), что соответствовало предопределенному пределу не меньшей эффективности (верхняя граница 95 % ДИ $< 1,25$). При этом вероятность летального исхода в группе пациентов, получавших пазопаниб, была несколько меньше (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,76–1,08). Веро-

Непрямое сравнение отношения риска прогрессирования почечноклеточного рака
Indirect comparison of the risk ratio of renal cell carcinoma progression

Препараты Drugs	Среднее отношение риска (95 % доверительный интервал) Average risk ratio (95 % confidence interval)
Сунитиниб vs пазопаниб Sunitinib vs pazopanib	0,94 (0,80–1,08)
Сунитиниб vs бевацизумаб + интерферон альфа Sunitinib vs bevacizumab + interferon-alpha	0,79 (0,64–0,96)
Сунитиниб vs акситиниб Sunitinib vs axitinib	0,75 (0,46–1,15)
Сунитиниб vs эверолимус Sunitinib vs everolimus	0,70 (0,56–0,87)

ятность появления токсичности в группе пациентов, получавших пазопаниб, была ниже вероятности развития рвоты (55 % против 63 % для сунитиниба), акральной эритемы (29 % против 50 %) и тромбоцитопении (41 % против 78 %). В то же время при приеме пазопаниба была несколько увеличена частота повышения уровня аланинаминотрансферазы (60 % против 43 % для сунитиниба). С учетом этого авторы сделали заключение, что пазопаниб и сунитиниб имеют сходную эффективность, но безопасность терапии и качество жизни пациентов при применении пазопаниба выше, чем при использовании сунитиниба [27]. Отметим, что в регистрационном исследовании пазопаниба (III фаза) у пациентов, получавших препарат в 1-й линии терапии, ВБП составила 11,1 мес [44], тогда как в регистрационном исследовании сунитиниба, как уже упоминалось, — 11,0 мес [41].

Еще один препарат, рассматриваемый в настоящем обзоре в качестве препарата 1-й линии терапии, — бевацизумаб. Как уже было отмечено, он относится к другой группе таргетных препаратов — моноклональным антителам. При лечении распространенного ПКР бевацизумаб применяют совместно с IFN- α . В рандомизированном исследовании III фазы было показано, что медиана общей выживаемости при использовании бевацизумаба + IFN- α была несколько выше, чем при применении IFN- α + плацебо, — 18,3 мес (95 % ДИ 16,5–22,5 мес) и 17,4 мес (95 % ДИ 14,4–20,0 мес) соответственно ($p = 0,097$) [32]. ВБП в данном исследовании не определяли. По данным другой публикации, ВБП в группе больных, получавших бевацизумаб + IFN- α , составила 8,5 мес (95 % ДИ 7,5–9,7 мес), а пациентов, находящихся на терапии только IFN- α , — 5,2 мес (95 % ДИ 3,1–5,6 мес) ($p < 0,0001$) [45]. Таким образом, ОР прогрессирования заболевания для группы бевацизумаб + IFN- α по сравнению с группой IFN- α составило 0,71 (95 % ДИ 0,61–0,83; $p < 0,0001$).

В таблице приведены результаты сопоставления ОР прогрессирования заболевания для схемы бевацизумаб + IFN- α и сунитиниба. Для того чтобы провести оценку сравнения ОР данной комбинации и пазопаниба, следует обратиться к данным рандомизированного исследования III фазы VEG105192, в котором оценивали эффективность терапии распространенного ПКР пазопанибом по сравнению с IFN- α [44]. Согласно результатам этого исследования медиана ВБП для пазопаниба была 9,2 мес, для IFN- α — 4,2 мес. Таким образом, ОР прогрессирования ПКР для пазопаниба по сравнению с IFN- α составило 0,46. Если использовать в качестве компаратора группу терапии IFN- α , можно провести не прямое сравнение ОР для пазопаниба и схемы бевацизумаб + IFN- α , которое составит 0,65. Это свидетельствует о большей эффективности пазопаниба чем схемы бевацизумаб + IFN- α , в отношении увеличения ВБП у пациентов.

Таким образом, в 1-й линии терапии распространенного ПКР наибольшей и сопоставимой эффективностью обладают ингибиторы протеинкиназ пазопаниб и сунитиниб. Согласно оценке по ВБП схема терапии бевацизумаб + IFN- α проявляет меньшую эффективность.

Эффективность препаратов 2-й линии терапии распространенного почечноклеточного рака

Терапию 2-й и 3-й линии при распространенном ПКР назначают в случаях неэффективности терапии предыдущей линии и начала прогрессирования опухолевого процесса. В качестве терапии 2-й линии при лечении пациентов с распространенным ПКР в ряде исследований использовали препарат эверолимус [46–49].

По данным А. Thierry-Vuillemin и соавт., медиана ВБП при применении эверолимуса после прогрессирования заболевания на схеме бевацизумаб + IFN- α составляет 17 мес [49]. Следует отметить, что это мно-

гоцентровое наблюдательное ретроспективное исследование включало всего 42 пациента, и полученные в нем данные значительно отличаются от результатов более крупных исследований, о которых будет упомянуто ниже. T. Buchler и соавт. провели проспективное исследование эффективности приема препарата эверолимус при лечении распространенного ПКР во 2-й и 3-й линиях терапии [47]. В качестве препаратов 1-й и 2-й линий использовали ингибиторы протеинкиназ — сунитиниб, сорафениб и пазопаниб. Эверолимус назначали в 3-й линии в случае, если в 1-й и 2-й линиях использовали 2 различных ингибитора протеинкиназ. Согласно полученным данным как в 1-й, так и во 2-й линии терапии медиана ВБП у пациентов составила 6,1 мес (во 2-й линии 95 % ДИ 5,4–6,8 мес; в 3-й линии 95 % ДИ 4,1–8,1 мес). Отметим, что эти результаты были приведены для общей когорты без стратификации по ингибиторам протеинкиназ. В другом неинтервенционном исследовании оценивали эффективность использования эверолимуса во 2-й линии терапии после неудачной терапии препаратами анти-VEGF (ингибиторами протеинкиназ и бевацизумабом) [46]. В этом исследовании медиана ВБП составила 6,9 мес (5–9 мес).

В клиническом исследовании III фазы R.J. Motzer и соавт. показали, что по независимой центральной оценке, исключающей субъективный фактор исследователя, ВБП при применении эверолимуса во 2-й линии терапии распространенного ПКР составляет 4,9 мес. По оценке самих исследователей этот показатель был 5,5 мес. ВБП в группе плацебо в обоих случаях составила 1,9 мес (ОР эверолимус против плацебо 0,33; $p < 0,01$ и 0,32; $p < 0,01$ соответственно). В качестве препаратов 1-й линии терапии использовали ингибиторы протеинкиназ — сунитиниб и/или сорафениб, а также бевацизумаб [48].

Еще один препарат, рекомендуемый во 2-й линии терапии распространенного ПКР, — акситиниб [37, 38, 50]. Как уже было отмечено, активность акситиниба считается более высокой, чем у ингибиторов протеинкиназ 1-го поколения, что и определило его назначение в качестве препарата 2-й линии. B.I. Rini и соавт. в клиническом исследовании III фазы AXIS сравнивали эффективность акситиниба и сорафениба во 2-й линии терапии, при этом в 1-й линии применяли сунитиниб, бевацизумаб + IFN- α , темсиrolimus или цитокины [50]. По данным авторов, медиана ВБП в группе акситиниба составила 6,7 мес, тогда как в группе сорафениба — 4,7 мес (ОР 0,665; 95 % ДИ 0,544–0,812). ВБП на фоне приема акситиниба оказалась сопоставимой с таковой на фоне терапии эверолимусом (см. выше), что свидетельствует о их сходной эффективности. Это подтверждается данными работы N.J. Vogelzang и соавт., в которой оценивали эффективность применения акситиниба и эверолимуса

во 2-й линии терапии распространенного ПКР после использования в 1-й линии ингибиторов протеинкиназ — сунитиниба, сорафениба или пазопаниба (сунитиниб назначали в 73 % случаев) [51]. По результатам исследования авторы сделали заключение о том, что по общей выживаемости и ВБП статистически значимых различий между группами акситиниба и эверолимуса нет.

Таким образом, оба рассмотренных препарата 2-й линии терапии обладают сходной эффективностью и могут быть рекомендованы для лечения распространенного ПКР при прогрессировании заболевания на фоне применения ингибиторов протеинкиназ и бевацизумаба в терапии 1-й линии.

Экономические аспекты применения препаратов 1-й и 2-й линий в терапии распространенного почечноклеточного рака

В современных условиях выбор медицинской технологии определяется не только ее клинической эффективностью, но и объемом затрат, необходимых для ее реализации. В связи с этим актуальной представляется клинико-экономическая оценка медицинских технологий. Этот вопрос становится значимым при рассмотрении терапии онкологических заболеваний, как правило являющейся весьма дорогостоящей. В предыдущих разделах обзора была рассмотрена клиническая эффективность 1-й и 2-й линий терапии распространенного ПКР. Ниже представлены данные зарубежных фармакоэкономических исследований по оценке финансовых затрат на лечение пациентов с данной злокачественной опухолью.

В 1-й линии терапии распространенного ПКР мы рассматриваем 3 препарата: бевацизумаб, сунитиниб и пазопаниб. Фармакоэкономическая эффективность применения препарата сунитиниб была доказана в ряде исследований, проведенных за рубежом. E. Remak и соавт. оценили затраты на лечение при использовании сунитиниба по сравнению с IFN- α и IL-2 [52]. Авторы определили детерминированное и вероятностное среднее значение затрат на терапию, из которого были определены инкрементальные соотношения «затраты–эффективность» и «затраты–польза». Согласно полученным данным, фармакоэкономическая эффективность сунитиниба и IFN- α доминирует над IL-2. В то же время показатель «затраты–эффективность» для сунитиниба по сравнению с IFN- α составил 18 611 долларов на 1 год жизни без прогрессирования заболевания и 67 215 долларов на 1 год жизни, а соотношение «затраты–польза» — 52 593 доллара на 1 QALY (quality-adjusted life-year — год жизни приемлемого качества) (коэффициент дисконтирования 5 %). При этом результаты были наиболее чувствительны к значениям показателя по-

лезности, затратам на сунитиниб и оптимальную поддерживающую терапию. По мнению авторов, сунитиниб является фармакоэкономически эффективной альтернативой IFN- α при лечении распространенного ПКР.

По данным A. Benedict и соавт., сунитиниб был более эффективен и требовал меньших финансовых затрат, чем сорафениб и комбинация бевацизумаб + IFN- α [53]. Так, применение сунитиниба в США позволяло снизить затраты на терапию ПКР на 67 798 долларов на человека по сравнению с комбинацией бевацизумаб + IFN- α . Также авторы провели анализ соотношения «затраты—эффективность» для Швеции — сунитиниб также оказался фармакоэкономически более эффективным, позволяя снизить затраты на лечение на 47 264 доллара на человека.

Сравнение сунитиниба с комбинацией бевацизумаб + IFN- α при лечении распространенного ПКР проводили также R. Rivasio и соавт. [54]. Авторы оценили финансовые затраты на терапию распространенного ПКР, а также на лечение побочных эффектов. Согласно приведенным расчетам при использовании схемы бевацизумаб + IFN- α затраты за 1 год были ниже, чем при применении сунитиниба. Затраты на курс терапии сунитинибом составляют 37 700 евро, а размер экономии за 1 год при использовании IFN- α в зависимости от дозы — от 4805 до 9460 евро. Следует отметить, что анализируемые схемы терапии имеют различную эффективность — применение сунитиниба позволяет добиться большей эффективности по сравнению с комбинацией бевацизумаб + IFN- α . Таким образом, при анализе показателя «затраты—эффективность» преимущества сунитиниба становятся очевидны, что было доказано в работе A. Benedict и соавт. [53].

Таким образом, сунитиниб в 1-й линии терапии распространенного ПКР является фармакоэкономически более эффективным препаратом по сравнению с цитокинами или комбинацией бевацизумаб + IFN- α . При сравнении сунитиниба с другим ингибитором протеинкиназ — пазопанибом — наблюдается обратная закономерность. Фармакоэкономическую эффективность сунитиниба и пазопаниба сравнивали в ряде работ, выполненных в Европе и США [55–58]. Показано, что применение пазопаниба требует меньших финансовых затрат по сравнению с сунитинибом. С учетом сопоставимой клинической эффективности этих препаратов пазопаниб оказывается более предпочтительным с фармакоэкономической точки зрения. Так, в работе R. N. Hansen и соавт. было показано, что общие затраты на применение пазопаниба при лечении распространенного ПКР были ниже на 8 %, чем при терапии сунитинибом (80 464 и 86 886 долларов

соответственно; $p = 0,20$) [59]. При оценке с помощью метода Каплана—Майера затраты при лечении пазопанибом составили 143 585 долларов, а сунитинибом — 156 128 долларов ($p = 0,003$). У пациентов, у которых было более 1 нежелательного явления, затраты при использовании пазопаниба увеличивались на 8118 долларов, тогда как при применении сунитиниба такое возрастание было почти в 1,8 раза выше и составляло 14 343 доллара. T.E. Delea и соавт. продемонстрировали, что пазопаниб является доминирующим препаратом в США по сравнению с сунитинибом (обеспечивает большее значение QALY при меньших затратах) [55]. При анализе чувствительности пазопаниб доминировал в 69 % случаев. Вероятность того, что пазопаниб более предпочтителен с фармакоэкономической точки зрения сунитиниба, составила ≥ 90 %. В работе G. Villa и соавт. были получены сходные результаты, рассчитанные для Испании в 2013 г. [58]. По данным авторов, при лечении пазопанибом затраты на 1 пациента составили 32 365 евро, сунитинибом — 39 232 евро. При терапии нежелательных явлений затраты составили 662 и 974 евро соответственно. Согласно представленной авторами модели в Испании в 2013 г. лечение требовалось 1591 пациенту с распространенным ПКР. При использовании для терапии только пазопаниба (вместо сунитиниба) для такой группы пациентов экономия средств в 2013 г. составила бы 6 723 622 евро.

В 2016 г. было проведено отечественное проспективное фармакоэкономическое исследование, в котором получены сходные результаты — применение пазопаниба оказалось фармакоэкономически более выгодным, чем применение сунитиниба [60]. При этом при анализе отношения «затраты—эффективность» результаты наиболее чувствительны к изменению лекарственных затрат, поскольку сунитиниб и пазопаниб, как было отмечено, обладают сходной эффективностью.

Таким образом, среди препаратов 1-й линии терапии распространенного ПКР наименее затратным на единицу эффективности является пазопаниб, т. е. данный препарат фармакоэкономически наиболее предпочтителен.

Фармакоэкономическую эффективность препаратов 2-й линии акситиниба и эверолимуса оценивали в сравнительном исследовании, проведенном в США [61]. В 1-й линии терапии использовали сунитиниб. Авторы продемонстрировали, что применение эверолимуса во 2-й линии терапии снижает затраты на лечение каждого пациента на 11 % (на 12 985 долларов) по сравнению с акситинибом. Анализ чувствительности показал, что нежелательные явления и прогрессирование заболевания не влияют на результаты.

С учетом одинаковой эффективности этих препаратов в отношении первичной конечной точки можно заключить, что эверолимус является фармакоэкономически более предпочтительным препаратом 2-й линии терапии распространенного ПКР.

По данным R. Casciano и соавт., применение эверолимуса во 2-й линии терапии после сорафениба почти в 3 раза затратнее использования сорафениба [62]. Инкрементальный показатель затрат на 1 год жизни для эверолимуса в отношении сорафениба составил 64 155 долларов, а на 1 QALY — 89 160 долларов.

Исходя из приведенных данных можно предположить, что при сравнении с акситинибом сорафениб будет менее затратным. Действительно, в работе P. Petrou показано, что инкрементальные затраты на акситиниб по сравнению с сорафенибом составили 87 936 евро на 1 QALY [63]. При этом при пороге готовности платить 60 000 евро вероятность того, что акситиниб будет фармакоэкономически более предпочтительным, составляет всего 13 %, а при по-

роге 100 000 евро — 69,9 %. Отметим, что сорафениб в настоящем обзоре не рассматривается среди препаратов 2-й линии терапии распространенного ПКР и в данном примере приводится исключительно в качестве препарата сравнения при оценке показателя «затраты—эффективность» для акситиниба и эверолимуса.

При подведении итогов оценке фармакоэкономической эффективности различных схем терапии распространенного ПКР можно заключить, что препаратом выбора в 1-й линии терапии является пазопаниб, во 2-й — эверолимус. Представленные данные были получены из зарубежных источников, что может вносить определенное искажение при их интерпретации в условиях России. Для подбора наименее затратного варианта терапии 1-й и 2-й линий в условиях здравоохранения России требуется проведение отечественного фармакоэкономического исследования лечения распространенного ПКР с проанализированными в обзоре препаратами.

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.: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGBU "Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskiy institut im. P.A. Gertsena" — filial FGBU "Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy radiologicheskiy tsentr" Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
2. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Эффективность применения таргетной терапии в гетерогенной популяции больных метастатическим раком почки. Онкоурология 2012;(3):37–42. [Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Efficiency of targeted therapy used in the heterogeneous population of patients with metastatic kidney cancer. Onkourologiya = Oncourology 2012;(3):37–42. (In Russ.)].
3. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55(2):74–108. PMID: 15761078.
4. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки. Онкоурология 2013;(1):28–33. [Matveev V.B., Volkova M.I. Sequential targeted therapy for disseminated kidney cancer. Onkourologiya = Oncourology 2013;(1):28–33. (In Russ.)].
5. Motzer R.J., Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol 2000;163(2):408–17. PMID: 10647643.
6. Fojo A.T., Shen D.W., Mickley L.A. et al. Intrinsic drug resistance in human kidney cancer is associated with expression of a human multidrug-resistance gene. J Clin Oncol 1987;5(12):1922–7. PMID: 3681376.
7. Atzpodien J., Kirchner H., Illiger H.J. et al. IL-2 in combination with IFN-alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. Br J Cancer 2001;85(8):1130–6. PMID: 11710825. PMID: PMC2375150. DOI: 10.1054/bjoc.2001.2076.
8. Huland E., Heinzer H. Survival in renal cell carcinoma: a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin-2, alpha-interferon (leucocyte) and tamoxifen. Br J Cancer 2000;82(1):246–7. PMID: 10638997. PMID: PMC2363186. DOI: 10.1054/bjoc.1999.0952.
9. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomized controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet 1999;353(9146):14–7. PMID: 10023944.
10. Oliver R.T., Miller R.M., Mehta A., Barnett M.J. A phase II study of surveillance in patients with metastatic renal cell and assessment of response of such patients to therapy on progression. Mol Biother 1998;1(1):14–20. PMID: 3267368.
11. Vogelzang N.J., Priest E.R., Borden L. Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: a case with 5-year follow-up. J Urol 1992;148(4):1247–8. PMID: 1404646.
12. Atkins M.B., Regan M., McDermott D. Update on the role of interleukin 2 and other cytokines in the treatment of patients with stage IV renal carcinoma. Clin Cancer Res 2004;10(18):6342S–6S. PMID: 15448028. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-040029.
13. Fisher R.I., Rosenberg S.A., Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. Cancer J Sci Am 2000;6 (Suppl 1):55–7. PMID: 10685660.
14. McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.I. et al. Randomized phase III trial of highdose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2005;23(1):133–41. PMID: 15625368. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.206.
15. Motzer R.J., Murphy B.A., Bacik J. et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2000;18(16):2972–80. PMID: 10944130.
16. Negrier S., Escudier B., Lasset C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma.

- N Engl J Med 1998;338(18):1272–8. PMID: 9562581. DOI: 10.1056/NEJM199804303381805.
17. Yang J.C., Sherry R.M., Steinberg S.M. et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol 2003;21(16):3127–32. PMID: 12915604. PMCID: PMC2275327. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.122.
18. SEER. Program coding and staging manual 2007 Appendix C Part 6: C64.9–C80.9. 2008. Available at: <http://seer.cancer.gov/tools/codingmanuals/>.
19. Wahlgren T., Harmenberg U., Sandstrom P. et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000–2008). Br J Cancer 2013;108(7):1541–9. PMID: 23531701. PMCID: PMC3629428. DOI: 10.1038/bjc.2013.119.
20. Gnarr J.R., Tory K., Weng Y. et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. Nat Genet 1994;7(1):85–90. PMID: 7915601. DOI: 10.1038/ng0594-85.
21. Iliopoulos O., Levy A.P., Jiang C. et al. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel–Lindau protein. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93(20):10595–9. PMID: 8855223. PMCID: PMC38198.
22. Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W. et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. Nature 1999;399(6733):271–5. PMID: 10353251. DOI: 10.1038/20459.
23. Na X., Wu G., Ryan C.K. et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel–Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas. J Urol 2003;170:588–92.
24. de Paulsen N., Brychzy A., Fournier M.C. et al. Role of transforming growth factor-alpha in von Hippel–Lindau (VHL)(–/–) clear cell renal carcinoma cell proliferation: a possible mechanism coupling VHL tumor suppressor inactivation and tumorigenesis. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98(4):1387–92. PMID: 11171960. PMCID: PMC29266. DOI: 10.1073/pnas.031587498.
25. Hutson T.E., Lesovoy V., Al-Shukri S. et al. Axitinib versus sorafenib as firstline therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomisedopenlabel phase III trial. Lancet Oncol 2013;14(13):1287–94. PMID: 24206640. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70465-0.
26. Motzer R.J., Barrios C.H., Kim T.M. et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2014;32(25):2765–72. PMID: 25049330. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.6911.
27. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369(8):722–31. PMID: 23964934. DOI: 10.1056/NEJMoa1303989.
28. Motzer R.J., Nosov D., Eisen T. et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from a Phase III trial. J Clin Oncol 2013;31(30):3791–9. PMID: 24019545. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.4940.
29. Rini B.I., Bellmunt J., Clancy J. et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. J Clin Oncol 2014;32(8):752–9. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.5305.
30. Ratain M.J., Eisen T., Stadler W.M. et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006;24(16):2505–12. PMID: 16636341. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.6723.
31. Escudier B., Bellmunt J., Negrier S. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol 2010;28(13):2144–50. PMID: 20368553. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7849.
32. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010;28(13):2137–43. PMID: 20368558. PMCID: PMC2860433. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561.
33. Hurwitz H., Dowlati A., Savage S. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of oral administration of GW786034 in pts with solid tumors. J Clin Oncol 2005;23:195.
34. Hutson T., Davis I., Machiels J. et al. Predictive and prognostic factors in phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multi-kinase angiogenesis inhibitor. Ann Oncol 2008;19:187.
35. Abrams T.J., Lee L.B., Murray L.J. et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. Mol Cancer Ther 2003;2(5):471–8. PMID: 12748309.
36. Mendel D.B., Laird A.D., Xin X. et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamics relationship. Clin Cancer Res 2003;9:327–37.
37. Rini B.I., Rixe O., Bukowski R.M. et al. AG-013736, a multi-target tyrosine kinase receptor inhibitor, demonstrates anti-tumor activity in a phase II study of cytokine-refractory, metastatic renal cell cancer (RCC). J Clin Oncol 2005;23:4509.
38. Sonpavde G., Hutson T.E., Rini B.I. Axitinib for renal cell carcinoma. Expert Opin Investig Drugs 2008;17(5):741–8. PMID: 18447599. DOI: 10.1517/13543784.17.5.741.
39. Flaherty K.T. Sorafenib in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2007;13(2):747s–52s. PMID: 17255304. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2063.
40. O'Farrell A.M., Abrams T.J., Yuen H.A. et al. SU11248 is a novel FLT-3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. Blood 2003;101(9):3597–605. PMID: 12531805. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2307.
41. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):115–24. PMID: 17215529. DOI: 10.1056/NEJMoa065044.
42. Chang X., Zhang F., Liu T. et al. Comparative efficacy and safety of first-line treatments in patients with metastatic renal cell cancer: a network meta-analysis based on phase 3 RCTs. Oncotarget 2016;7(13):15801–10. PMID: 26908455. PMCID: PMC4941278. DOI: 10.18632/oncotarget.7511.
43. Larkin J., Paine A., Foley G. et al. First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. Expert Opin Pharmacother 2015;16(13):1915–27. PMID: 26194211. DOI: 10.1517/14656566.2015.1058359.
44. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of randomized Phase III trial. J Clin Oncol 2010;28(6):1061–8. PMID: 20100962. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764.
45. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol 2008;26(33):5422–8. PMID: 18936475. PMCID: PMC2651074. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.9847.
46. Bergmann L., Kube U., Doehn C. et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma after failure of initial anti-VEGF therapy: final results of a noninterventional study. BMC Cancer 2015;15:303. PMID: 25925846. PMCID: PMC4413536. DOI: 10.1186/s12885-015-1309-7.
47. Buchler T., Bortlcek Z., Poprach A. et al. Efficacy of everolimus in second- and third-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: a registry-based analysis. Urol Oncol 2014;32(5):569–75. PMID: 24629497. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.12.007.
48. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal

- cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116(18): 4256–65. PMID: 20549832. DOI: 10.1002/cncr.25219.
49. Thiery-Vuillemin A., Theodore C., Jacobasch L. et al. Efficacy and safety of sequential use of everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with bevacizumab with or without interferon therapy: results from the european AVATOR study. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(3):231–8. PMID: 25456838. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.09.005.
50. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase III trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9. PMID: 22056247. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
51. Vogelzang N.J., Pal S.K., Signorovitch J.E. et al. Comparative effectiveness of everolimus and axitinib as second targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma in the US: a retrospective chart review. *Curr Med Res Opin* 2016;32(4):741–7. PMID: 26744781. DOI: 10.1185/03007995.2016.1140028.
52. Remak E., Charbonneau C., Negrier S. et al. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(24): 3996–4000. PMID: 18711190. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.2662.
53. Benedict A., Figlin R.A., Sandström P. et al. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 2011;108(5): 665–72. PMID: 21265994. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09957.x.
54. Ravasio R., Ortega C., Sabbatini R., Porta C. Bevacizumab plus interferon- α versus sunitinib for first-line treatment of renal cell carcinoma in Italy: a cost-minimization analysis. *Clin Drug Investig* 2011;31(7): 507–17. PMID: 21627339. DOI: 10.2165/11590230-000000000-00000.
55. Delea T.E., Amdahl J., Diaz J. et al. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for renal cancer in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21(1):46–54, 54a–b. PMID: 25562772. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.1.46.
56. Kilonzo M., Hislop J., Elders A. et al. Pazopanib for the first-line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2013;31(1):15–24. PMID: 23329590. DOI: 10.1007/s40273-012-0006-5.
57. MacLean E.A., Sandin R., Mardekian J. Health care costs among renal cancer patients using pazopanib and sunitinib. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21(9):841–3. PMID: 26308231. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.9.841.
58. Villa G., Hernández-Pastor L.J. Budget impact analysis of first-line treatment with pazopanib for advanced renal cell carcinoma in Spain. *BMC Cancer* 2013;13:399. PMID: 24004638. PMID: PMC3856525. DOI: 10.1186/1471-2407-13-399.
59. Hansen R.N., Hackshaw M.D., Nagar S.P. et al. Health care costs among renal cancer patients using pazopanib and sunitinib. *J Manag Care Pharm* 2015;21(1):37–44. PMID: 25562771. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.1.37.
- Зырянов С.К., Фролов М.Ю., Дьяков И.Н. Клинико-экономическая оценка применения pazopanib в терапии распространенного рака почки. *Онкоурология* 2016;12(1): 106–18. [Zyryanov S.K., Frolov M.Yu., D'yakov I.N. Clinical economic assessment of the use of pazopanib in the therapy of disseminated kidney cancer. *Onkourologiya = Cancerurology* 2016;12(1):106–18. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-106-114.
60. Perrin A., Sherman S., Pal S. et al. Lifetime cost of everolimus vs axitinib in patients with advanced renal cell carcinoma who failed prior sunitinib therapy in the US. *J Med Econ* 2015;18(3):200–9. PMID: 25422989. DOI: 10.3111/13696998.2014.985789.
61. Casciano R., Chulikavit M., Di Lorenzo G. et al. Economic evaluation of everolimus versus sorafenib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of first-line sunitinib. *Value Health* 2011;14(6):846–51. PMID: 21914504. DOI: 10.1016/j.jval.2011.04.008.
62. Petrou P. Cost-effectiveness analysis of axitinib through a probabilistic decision model. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(8):1233–43. PMID: 25958963. DOI: 10.1517/14656566.2015.1039982.

Эпидемиология рака предстательной железы в Ростовской области. Пространственно-временная статистика

О.Е. Архипова¹, Е.А. Черногубова^{1, 2}, М.Б. Чибичян^{1, 2}, М.И. Коган^{1, 2}

¹ФГБУН Институт аридных зон Южного научного центра Российской академии наук;
Россия, 344006 Ростов-на-Дону, проспект Чехова, 41;

²кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, 29

Контакты: Микаел Бедрович Чибичян michel_dept@mail.ru

Введение. В статье представлен анализ заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) с учетом региональных различий в уровне здоровья и экологической безопасности.

Материалы и методы. Проанализирован уровень заболеваемости РПЖ в Ростовской области за период с 2001 по 2014 г. Модель распространения онкологических заболеваний как экологозависимых патологий базируется на программном обеспечении ArcGIS 10. С помощью модели получены результаты, расширяющие сферу применения и использования медико-экологического мониторинга.

Результаты. Показано, что в районах и городах Ростовской области с низким уровнем медико-экологической безопасности наблюдается статистически значимое увеличение частоты заболеваемости РПЖ. На примере Ростовской области продемонстрировано, что уровень заболеваемости раком является показателем медико-экологической безопасности.

Выводы. Полученные результаты могут служить основой для направленного анализа факторов, вызывающих увеличение риска развития рака, и разработки на этой основе стратегии мониторинга и профилактики онкологических заболеваний в Ростовской области.

Ключевые слова: рак предстательной железы, эпидемиология, экологозависимая патология, пространственное распределение, медико-экологическая безопасность, геоинформационные технологии

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-52-59

Epidemiology of prostate cancer in the Rostov region. Spatio-temporal statistics

O.E. Arkhipova¹, E.A. Chernogubova^{1, 2}, M.B. Chibichyan^{1, 2}, M.I. Kogan^{1, 2}

¹Institute of Arid Zones of Southern Scientific Centre of Russian Academy of Sciences; 41 Chekhova St., Rostov-on-Don 344006, Russia;

²Department of Urology and Human Reproductive Health with Course of Pediatric Urology-Andrology, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia

Background. The article presents the analysis of morbidity from prostate cancer (PC) with consideration of regional differences in the level of the health and environmental safety.

Materials and methods. Analysis was conducted of the level of incidence of PC in the Rostov region for the period 2001 to 2014. Model of conditionality of distribution of oncological diseases as ecology dependent pathologies is based on software ArcGIS 10. The constructed model has provided a number of results, significantly expanding the scope and use of medical and environmental monitoring.

Results. It has been shown that in the regions and cities of the Rostov region with a low level of medical-ecological safety observed a statistically significant increase in the incidence of PC. On the example of the Rostov region it has been shown that the level of cancer is an indicator of health and environmental safety of the area.

Conclusions. The results can serve as a basis for the directional analysis of factors causing increase risk of cancer and development on these basis strategies for monitoring and prevention of cancer diseases in the Rostov region.

Key words: prostate cancer, epidemiology, environmental-dependent pathology, spatial distribution, medical-ecological safety, geoinformation technologies

Введение

В цивилизованном обществе здоровье человека — определяющий, системообразующий фактор государственной экономической и социальной политики.

Значительные различия в уровнях заболеваемости населения, проживающего в условиях сходных по степени антропогенной нагрузки, но отличных по природным факторам регионов, свидетельствуют о географической

и социально-экологической обусловленности многих заболеваний [1–6]. Среди них злокачественные новообразования являются индикаторной патологией, высокоинформативным и социально значимым показателем состояния здоровья популяции в целом. Однозначно установлена высокая степень зависимости состояния здоровья населения от загрязнения окружающей среды (профессиональные болезни, онкологические заболевания, перинатальная смертность, врожденная патология, генетические дефекты, аллергические заболевания и реакции, токсикологические поражения) [7].

Несколько десятилетий наблюдается постоянный и неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире, и в России в частности. Среди всех причин смертности онкологическая заболеваемость занимает одно из лидирующих мест. В 2014 г. грубый показатель заболеваемости на 100 тыс. населения России составил 388 (доверительный интервал 387–389), прирост за 10-летний период — 18 %, что в значительной мере определено неблагоприятным направлением демографических процессов в популяции России, обусловившим старение населения [8].

Статистические данные заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями свидетельствуют о наличии выраженных региональных различий. Так, в Южном федеральном округе (ЮФО) за период с 2004 по 2014 г. онкологическая заболеваемость увеличилась на 15,26 % (среднегодовой прирост 1,41 %) — с 351,75 случая на 100 тыс. населения в 2004 г. до 399,58 в 2014 г. В 2014 г. в ЮФО грубый показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями составил 396,18 на 100 тыс. населения, что на 3,4 % выше, чем по России в целом [8].

В 2014 г. наметилась тенденция к снижению смертности от онкологических заболеваний в ЮФО. Так, 2001 г. она составляла 210,94 случаев на 100 тыс. населения, в 2014 г. — 192,77. Смертность от рака в ЮФО 2014 г. была на 3,4 % ниже, чем в среднем по России [8].

На протяжении последнего десятилетия в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место после опухолей трахеи, бронхов и легкого.

Грубый показатель заболеваемости РПЖ в России с 2001 по 2014 г. увеличился в 2,9 раза (с 19,1 до 54,9 случая на 100 тыс. населения). Этот показатель за анализируемый период в Ростовской области вырос в 4,0 раза (с 13,2 до 53,1 случая на 100 тыс. населения) (рис. 1) [8]. Таким образом, темпы прироста заболеваемости РПЖ в Ростовской области с 2001 по 2014 г. превышают таковые по России в целом.

Резкое увеличение в Ростовской области первичной выявляемости РПЖ с 2006 по 2007 г. связано с разработкой и реализацией программы «Мужское здоровье»,

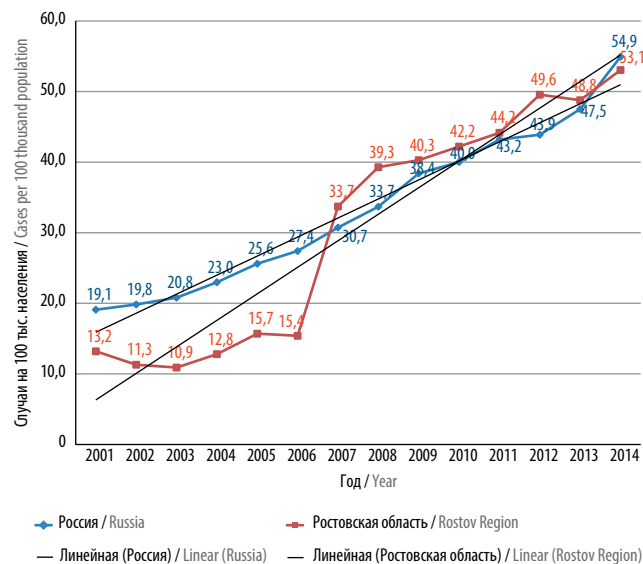


Рис. 1. Заболеваемость раком предстательной железы в России и Ростовской области в период с 2001 по 2014 г.

Fig. 1. Prostate cancer morbidity in Russia and the Rostov Region in 2001–2014

которая позволила диагностировать весь спектр заболеваний мужской половой сферы на ранних стадиях. В рамках реализации программы были созданы специализированные кабинеты в районных поликлиниках, а также клиника «Мужское здоровье», осуществляющая организационно-методическое руководство деятельностью и развитием службы. С 2007 по 2013 г. грубый показатель заболеваемости РПЖ в Ростовской области превышает таковой за этот же период по России.

Цели исследования — пространственно-временной анализ распространения онкологических заболеваний в регионах ЮФО на примере Ростовской области; идентификация районов, характеризующихся статистически значимым увеличением заболеваемости РПЖ; углубленный анализ факторов, потенциально влияющих на развитие онкологических заболеваний в районах с повышенным риском возникновения и развития злокачественных опухолей; выявление региональных особенностей (экологического детерминизма) в развитии онкологических заболеваний в ЮФО.

Материалы и методы

В качестве материала исследования использованы статистические данные о первичной выявляемости РПЖ в 43 районах и 16 городах Южного макрорегиона за 14 лет (с 2001 по 2014 г.), предоставленные Ростовским онкологическим диспансером и Центром гигиены и эпидемиологии в Ростовской области.

Для построения аналитических карт пространственного распределения частоты заболеваемости

анализируемым видом рака использовали сведения, полученные на основе формы № 35, представляемой организационно-методическими отделами онкологических институтов и диспансеров, а также нормативную базу данных, построенную на основе статистической отчетности по уровню онкологической заболеваемости в разрезе России и ее субъектов. В качестве основного индикатора мы рассматривали стандартизированный показатель заболеваемости РПЖ.

Оценку вклада отдельных экологических факторов в распространение онкологической патологии при мультифакторном воздействии окружающей среды проводили на базе методологии системного анализа. Для этого применяли методы корреляционного, факторного и кластерного анализов.

Обработку первичной информации выполняли с помощью статистического анализа с использованием общепринятых методов вариационной статистики и стандартного пакета прикладных программ Statistica, а также методов пространственной статистики пакета ArcGIS.

Пространственный анализ включал 3 направления:

- исследование изменений объектов в пространстве;
- изучение пространственно-временных закономерностей;
- пространственный прогноз, который предлагает варианты развития ситуации.

С помощью пространственного анализа были исследованы пространственно-временные закономерности объектов. Пространственная статистика позволила проанализировать тенденции пространственно-временного распространения заболеваемости, выявить причинно-следственные связи между факторами среды и показателями здоровья.

На базе статистического набора точечных данных был построен пространственно-временной куб (трехмерная кубическая структура) для последующего анализа методом «горячих точек». На основе оценки временных рядов в пространстве был вычислен тренд; значения количеств точек по всем местоположениям и временным шагам сгруппированы во временные ряды и проанализированы с использованием статистики Манна–Кендалла [9]. Анализ тренда по алгоритму Манна–Кендалла выполнен для каждого местоположения с данными как независимая оценка бинов временного ряда и подразумевает ранговый корреляционный анализ количества точек или значений и их временных периодов.

Усовершенствованный метод оценки и прогнозирования медико-экологической обстановки на различных территориальных уровнях основывается на сочетании традиционных методов исследования онкологической

заболеваемости и использовании геоинформационных технологий на базе современного программного обеспечения ArcGIS Desktop.

Результаты и обсуждение

Все районы и города Ростовской области в зависимости от числа больных (в пересчете на 100 тыс. населения) в каждом из них были условно разделены на 3 группы:

- 1-я группа — уровень заболеваемости РПЖ статистически не отличается от средних показателей по городам и районам Ростовской области («фоновая» онкогенная ситуация);
- 2-я группа — уровень заболеваемости РПЖ превышает средние показатели (онкогенная ситуация повышенного риска);
- 3-я группа — уровень заболеваемости ниже средних показателей (онкогенная ситуация минимального риска).

Стандартизированный показатель заболеваемости РПЖ в Ростовской области в 2014 г. составил 19,0 случая на 100 тыс. населения (рис. 2); среди городского населения — 22,5 случая на 100 тыс. населения, среди сельского населения — 15,6 случая на 100 тыс. населения.

Среди сельского населения Ростовской области в 2014 г. самая высокая заболеваемость РПЖ отмечена в Советском и Куйбышевском районах — на 1092,1 и 602,9,0 % ($p < 0,05$) выше, чем в среднем по районам Ростовской области. Высокая заболеваемость наблюдалась также в Милютинском, Обливском и Семикаракорском районах — на 335,2; 296,7 и 128,7 % ($p < 0,05$) соответственно выше, чем в среднем по другим районам Ростовской области. Низкая заболеваемость зарегистрирована в Аксайском, Верхнедонском, Егорлыкском, Константиновском, Красносулинском, Морозовском, Неклиновском, Октябрьском, Сальском и Тарасовском районах Ростовской области.

В городах самая высокая заболеваемость РПЖ в 2014 г. была отмечена в Таганроге, Азове, Каменец-Шахтинске, Волгодонске и Ростове-на-Дону — на 248,4; 174,6; 121,1; 115,6 и 113,3 % ($p < 0,05$) соответственно выше, чем в среднем среди городского населения Ростовской области. Также высокая заболеваемость зарегистрирована в Батайске, Новочеркасске и Шахтах. В остальных городах Ростовской области уровень заболеваемости РПЖ не отличался от средних показателей среди городского населения.

Результаты анализа заболеваемости РПЖ позволили выделить территории с повышенным риском его развития. К районам Ростовской области с онкогенной ситуацией повышенного риска относятся Советский, Обливский, Милютинский, Куйбышевский и Семикаракорский районы.

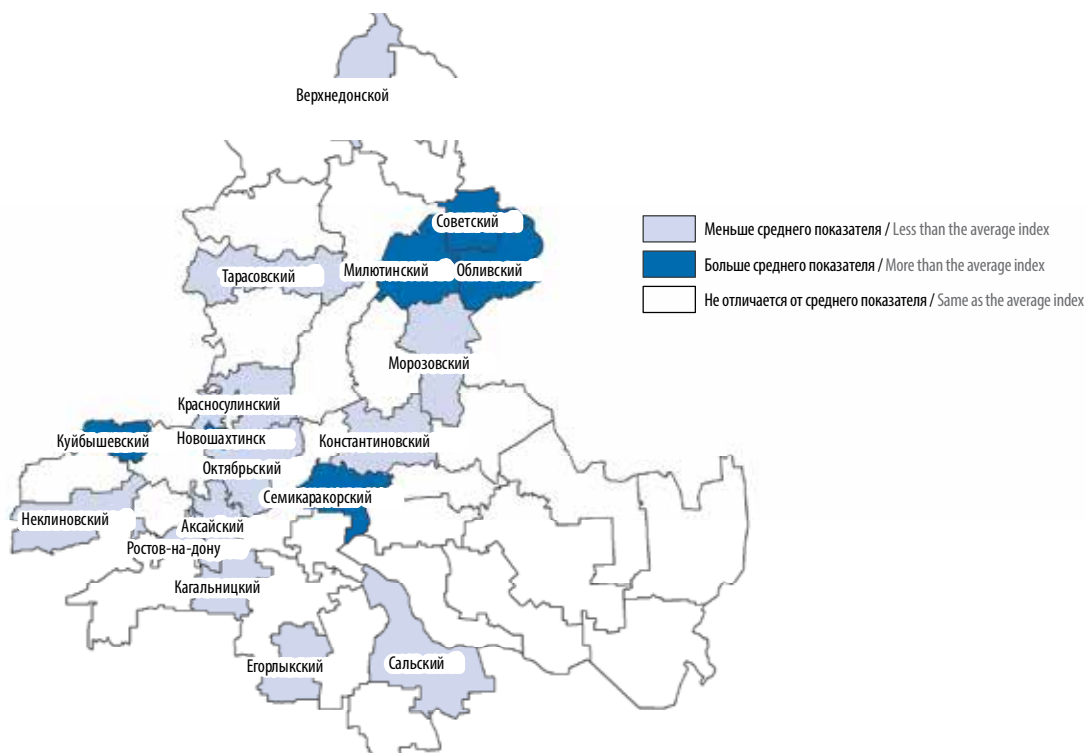


Рис. 2. Заболеваемость раком предстательной железы на 100 тыс. населения в районах и городах Ростовской области в 2014 г.
Fig. 2. Prostate cancer morbidity per 100 thousand people in districts and cities of the Rostov Region in 2014

Среди городов Ростовской области высокий уровень заболеваемости РПЖ в 2014 г. отмечен в Таганроге, который лидирует по этому показателю в последнее десятилетие. К городам с пониженным онкогенным риском относятся Гуково, Донецк и Зверево.

Можно предположить, что существуют общие для всех видов рака факторы, инициирующие высокую заболеваемость в отдельных городах и районах, и специфические для каждого вида рака, которые варьируют по различным регионам Ростовской области. Об общности внешних причин высокого риска развития онкологической патологии в этих районах свидетельствуют результаты факторного, корреляционного и кластерного анализов.

Однако наиболее достоверные результаты оценки онкоэпидемиологической обстановки на данной территории можно получить при ретроспективном анализе заболеваемости отдельными формами рака за длительный период времени.

Уровень заболеваемости РПЖ в Ростовской области за период с 2001 по 2014 г. увеличился на 86,9 % ($p < 0,05$) – с 9,7 до 18,1 случая на 100 тыс. населения.

Анализ заболеваемости РПЖ в Ростовской области с 2001 по 2014 г. был проведен на основе статистического показателя Getis-Ord G_i^* методами пространственно-временной статистики ArcGIS. Этот инструмент идентифицирует статистически значимые пространственные

кластеры высоких («горячих точек») и низких («холодных точек») значений уровня первичной выявляемости РПЖ.

Необходимо отметить, что снижения уровня заболеваемости РПЖ за исследуемый период наблюдения не зарегистрировано ни в городах, ни в районах Ростовской области.

Анализ «горячих точек» заболеваемости РПЖ в Ростовской области позволил выделить пространственные кластеры высоких значений, где уровень заболеваемости остается высоким на протяжении всего анализируемого периода. Так, постоянно высокий уровень заболеваемости отмечен в Боковском и Советском районах (рис. 3).

С 2001 по 2014 г. уровень заболеваемости РПЖ в Боковском районе увеличился на 80,2 % ($p < 0,05$) (с 11,6 до 20,9 случая на 100 тыс. населения), в Советском районе – в 18,3 раза ($p < 0,05$) (с 10,8 до 215,7 случая на 100 тыс. населения).

Неблагоприятная эпидемиологическая обстановка отмечена также в районах Ростовской области, обозначенных как «новые горячие точки». Так, за период с 2001 по 2014 г. заболеваемость РПЖ увеличилась на 263,7 % ($p < 0,05$) в Кашарском (с 10,20 до 38,63 случая на 100 тыс. населения), на 907,5 % ($p < 0,05$) в Заветинском (с 5,3 до 53,4 случая на 100 тыс. населения), на 1147,0 % ($p < 0,05$) в Куйбышевском (с 12,9 до 127,2 случая на 100 тыс. населения) и на 90,3 %

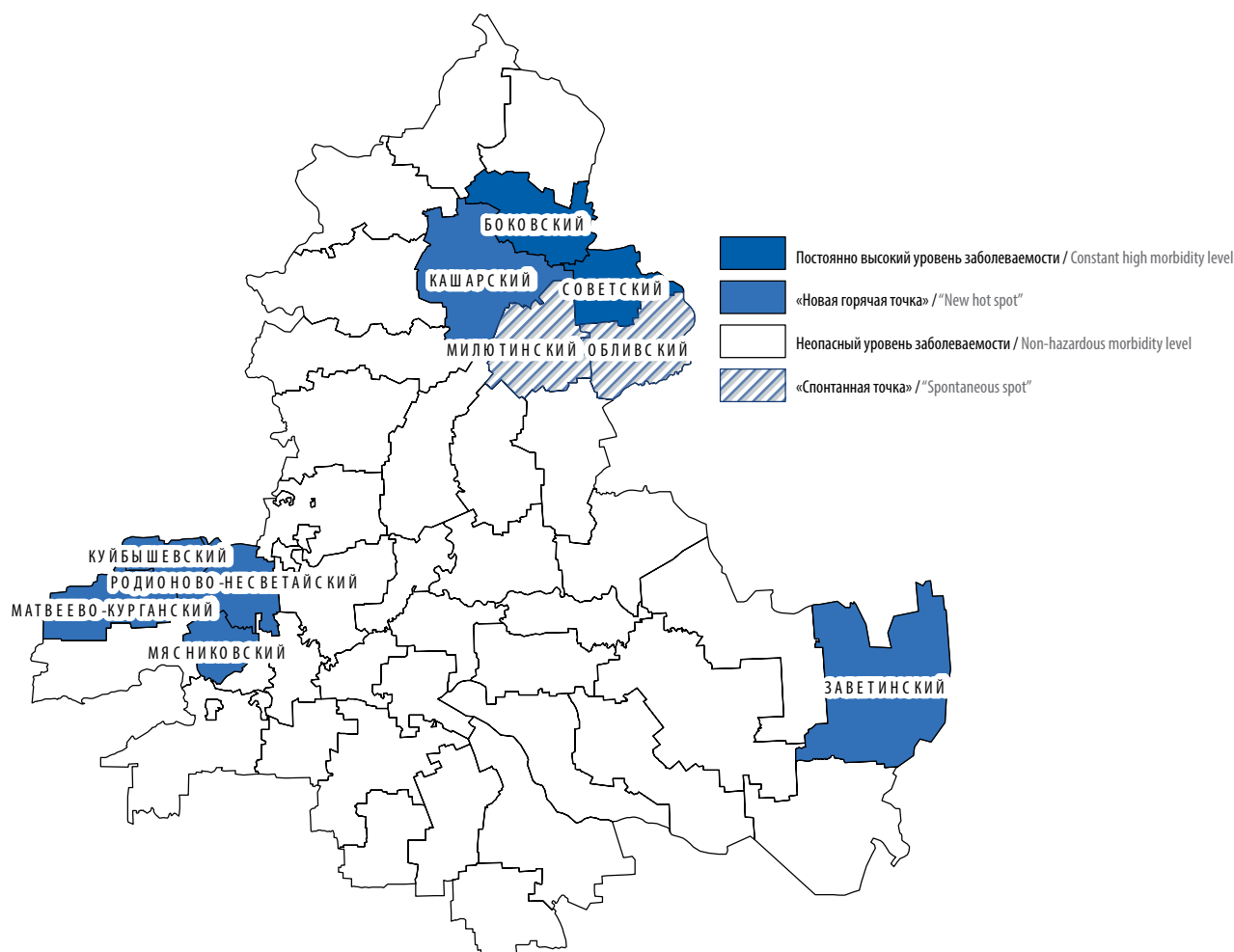


Рис. 3. Заболеваемость раком предстательной железы в районах и городах Ростовской области в период с 2001 по 2014 г.
Fig. 3. Prostate cancer morbidity in districts and cites of the Rostov Region in 2001–2014

($p < 0,05$) в Матвеево-Курганском (с 11,3 до 21,5 случая на 100 тыс. населения) районах Ростовской области. Высокий уровень заболеваемости в этот период зарегистрирован также в Родионово-Несветаевском и Мясниковском районах.

К районам «спонтанной точки», где уровень заболеваемости РПЖ резко изменяется в разные годы, относятся Милютинский и Обливский районы (рис. 4).

Анализ результатов исследования показал, что уровень заболеваемости РПЖ связан с увеличением уровня антропогенной нагрузки. Рост заболеваемости усугубляется также демографическими и социально-экономическими факторами в регионах Ростовской области, такими как депопуляция и старение населения, половозрастной состав, уровень жизни, миграция населения, качество и доступность медицинской помощи [10, 11].

Злокачественные новообразования относят к индикаторным показателям здоровья с высокой степенью зависимости от качества среды обитания, поэтому рост

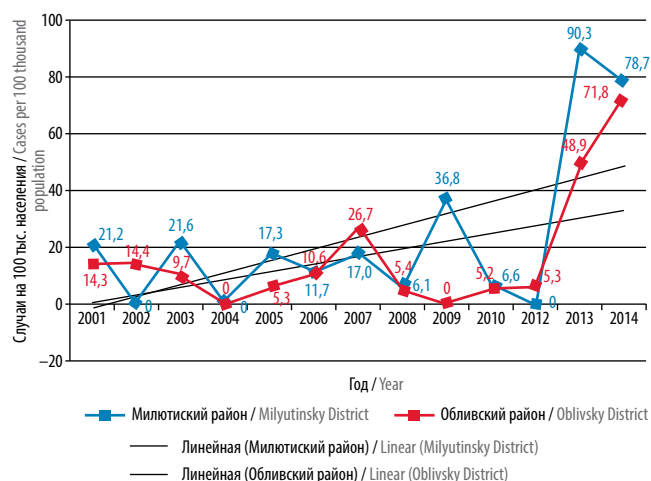


Рис. 4. Заболеваемость раком предстательной железы в Милютинском и Обливском районах Ростовской области в период с 2001 по 2014 г.
Fig. 4. Prostate cancer morbidity in Milyutinsky and Oblivsky districts in 2001–2014

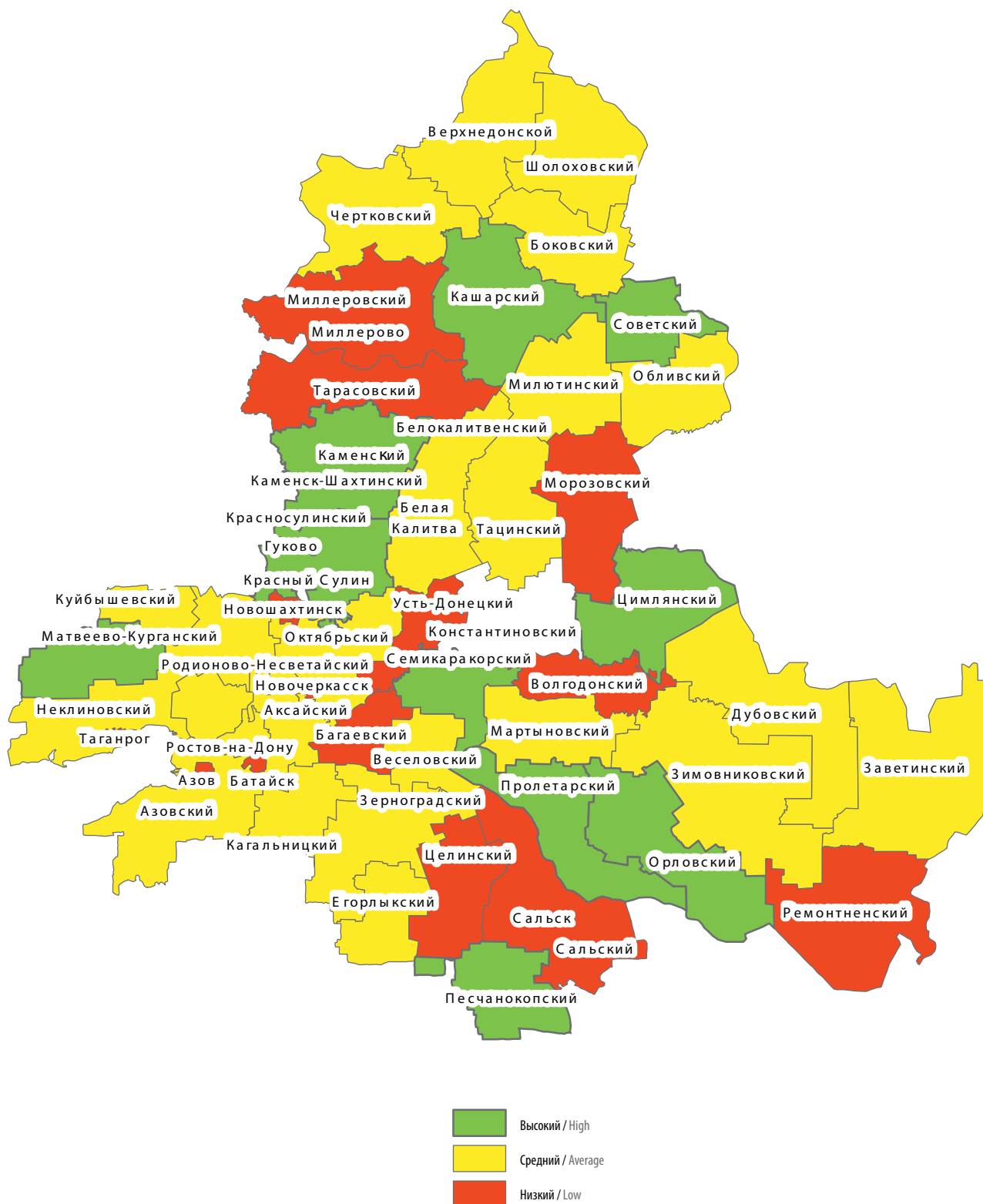


Рис. 5. Комплексный показатель медико-экологической безопасности (HES) Ростовской области
Fig. 5. Composite index of health and ecological safety (HES) of the Rostov Region

онкологической заболеваемости часто рассматривают как гигиеническую характеристику экологического неблагополучия территории. На основе анализа рас-

пространения онкологических заболеваний показано, что злокачественные новообразования являются экологически индикаторной патологией, высокоинфор-

мативным и социально значимым показателем состояния здоровья популяции в целом [3, 12].

Обусловленность изменений в состоянии здоровья населения воздействием факторов географической среды, уровнем антропогенной нагрузки не вызывает сомнений, однако установить направленный эффект подобного воздействия сложно. Это связано, как правило, с тем, что исследование сосредоточено на конкретном факторе, тогда как влияние среды на региональное здоровье, безусловно, имеет комплексный и даже синергетический характер. Один и тот же фактор может влиять на различные органы и системы, и результат этого воздействия проявляется не сразу. Временные и пространственные масштабы действия какого-либо фактора или сочетания факторов, характеризующих местные (региональные) условия жизни людей, неодинаковы. Кроме этого, все перечисленное сочетается со сложностью и неоднозначностью реакции организма на любое внешнее влияние. Среди геоэкологически обусловленных заболеваний наиболее важной характеристикой общественного здоровья населения и одновременно индикатором среды служат онкологические заболевания.

Объективную оценку уровня медико-экологической безопасности территорий возможно получить только с использованием комплексных показателей. В основе определения разработанного нами ранее комплексного показателя медико-экологической безопасности (Health Environmental Safety, HES) лежит ранжирование территорий по уровню онкологических заболеваний 4 нозологических групп (рак легкого, молочной железы, ободочной кишки, РПЖ), комплексной антропогенной нагрузки (уровень загрязнения воды, воздуха, почвы, увеличение шумовой нагрузки), индексу природно-ресурсного потенциала (индекс аридности и техногенной нагрузки на природную среду), что позволяет дифференцировать территории с низким, средним и высоким уровнем медико-экологической безопасности (рис. 5) [12–15].

Установлено, что, несмотря на сложный, опосредованный и инерционный характер воздействия качества окружающей среды на показатели здоровья, внутри-региональная дифференциация уровня первичной выявляемости онкологических заболеваний в значительной степени соответствует пространственному распределению показателей фонового загрязнения. Это позволяет интерпретировать пространственно-временные изменения HES как индикатор соответствующих изменений качества среды и уровня медико-экологической безопасности территорий.

Выводы

Уровень заболеваемости РПЖ в Ростовской области остается высоким на протяжении последнего десятилетия.

Несомненно, что рост первичной выявляемости РПЖ связан с введением мониторинга простатспецифического антигена, появлением новых медицинских технологий, однако обнаруженная территориальная медико-экологическая контрастность (группы районов с различным рейтингом качества среды обитания и общественного здоровья), территориальная неоднородность и наличие «горячих точек» заболеваемости свидетельствуют о тесной связи уровня заболеваемости РПЖ с уровнем медико-экологической безопасности.

На основе методологии системного подхода при мультифакторном воздействии среды определены причинно-следственные связи в системе «среда обитания—онкологические заболевания». Полученные результаты могут служить основой для направленного анализа факторов, вызывающих увеличение риска развития рака в выявленных нами регионах, и разработки на этой основе стратегии мониторинга и профилактики онкологических заболеваний в районах Ростовской области, внедрения медико-социальных программ, направленных на раннюю диагностику, и, соответственно, на повышение эффективности лечения РПЖ.

В статье представлены результаты работ, выполненных при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума Российской академии наук №22 «Проблемы развития полиэтнического макрорегиона в условиях дестабилизации Каспийско-Черноморского зарубежья» (2015–2017 гг.), проект «География и динамика онкологических заболеваний в регионах Южного федерального округа», подпроект «Интеллектуальная информационная система мониторинга медико-экологической безопасности территорий Южного федерального округа»; грант 16-05-00940-а Российского фонда фундаментальных исследований «Научно-методическое обоснование технологии интеллектуального анализа медико-экологической безопасности Южных регионов России».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гичев Ю.П. Загрязнение окружающей среды и экологическая обусловленность патологии человека: аналитический обзор. Новосибирск: ГПНТБ СО РАН, 2003. [Gichev Yu.P. Environment pollution and environmental dependence of human pathology: analytical survey. Novosibirsk: GPNTB SO RAN, 2003. (In Russ.)].
2. Никифорова В.А. Гигиеническое обоснование индикативных показателей оценки экологического благополучия урбанизированных территорий. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Иркутск, 2009. [Nikiforova V.A. Hygienic substantiation of indicative indices of the evaluation of the ecological well-being of urban lands. Author's abstract of thesis ... of doctor of biological sciences. Irkutsk, 2009. (In Russ.)].
3. Ревич Б.А., Малеев В.В. Изменения климата и здоровье населения России: анализ ситуации и прогнозные оценки. М.: ЛЕНАНД, 2011. 208 с. [Revich B.A., Maleev V.V. Climatic changes and health of the population of Russia: situation analysis and predictive appraisals. Moscow: LENAND, 2011. 208 p. (In Russ.)].
4. Веремчук Л.В., Кикю П.Ф., Жерновой М.В., Юдин С.В. Экологическая зависимость распространения онкологических заболеваний в Приморском крае. Сибирский онкологический журнал 2012;(1):19–25. [Veremchuk L.V., Kiku P.F., Zhernovoy M.V., Yudin S.V. Environmental dependence of spreading of oncologic diseases in Primorie region. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncologic Journal 2012;(1):19–25. (In Russ.)].
5. Boffetta P., Nyberg F. Contribution of environmental factors to cancer risk. Br Med Bull 2003;68:71–94. PMID: 14757710.
6. Ni Y. Interdisciplinary and integration aspects in structural health monitoring. Mechanic System Signal Proces 2012;28:1–696.
7. Здоровье населения региона и приоритеты здравоохранения. Под ред. О.П. Щепина, В.А. Медика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Health of the regional population and healthcare priorities. Eds. by: O.P. Shchepin, V.A. Medic. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. (In Russ.)].
8. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGBU "Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskij institut im. P.A. Gertsena" — filial FGBU "Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy radiologicheskij tsentr" Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
9. Hamed K.H. Exact distribution of the Mann–Kendall trend test statistic for persistent data. J Hydrolog 2009;365(1):86–94.
10. Здравоохранение в России. М.: Росстат, 2015. [Healthcare in Russia. Moscow: Rosstat, 2015. (In Russ.)].
11. Василенко В.Н., Урбан Г.А., Гребенщикова А.А. и др. О состоянии окружающей среды и природных ресурсов Ростовской области в 2014 году. Экологический вестник Дона, 2015. Доступно по: <http://www.ecodon.dspl.ru/docs/ЭкоВестник%20Дона.pdf>. (дата обращения 01.05.2016). [Vasilenko V.N., Urban G.A., Grebenshtchikova A.A. et al. On the status of the environment and natural resources of Rostov region in 2014. Ekologicheskij vestnik Dona = Don Environmental Herald, 2015. URL: <http://www.ecodon.dspl.ru/docs/ЭкоВестник%20Дона.pdf>. (date of address 01.05.2016). (In Russ.)].
12. Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Тарасов В.А. и др. Уровень онкологических заболеваний как индикатор медико-экологической безопасности территорий (на примере Ростовской области). Вестник Южного научного центра 2013;9(3): 7–14. [Arkhipova O.E., Chernogubova E.A., Tarasov V.A. et al. The level of oncological diseases as an indicator of medical-ecological safety of territories (the Rostov region being exemplified). Vestnik Yuzhnogo nauchnogo tsentra = Herald Southern Scientific Center 2013;9(3):7–14. (In Russ.)].
13. Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Лихтанская Н.В. и др. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в Ростовской области. Пространственно-временная статистика. Фундаментальные исследования 2013;7(3):504–10. Доступно по: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10001254 (дата обращения 01.05.2016). [Arkhipova O.E., Chernogubova E.A., Likhtanskaya N.V. et al. Analysis of occurrence of oncologic diseases in Rostov region. Spatiotemporal statistics. Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Studies 2013;7(3):504–10. URL: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10001254 (date of address 01.05.2016). (In Russ.)].
14. Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Лихтанская Н.В. и др. Пространственно-временной анализ встречаемости онкологических заболеваний как индикатора медико-экологической безопасности. Ростов-на-Дону: ЮНЦ РАН, 2014. 224 с. [Arkhipova O.E., Chernogubova E.A., Likhtanskaya N.V. et al. Spatiotemporal analysis of the occurrence of oncologic diseases as of the indicator of the medical & environmental safety. Rostov-on-Don: UNTS RAN, 2014. 224 p. (In Russ.)].
15. Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Лихтанская Н.В. и др. География и динамика онкологических заболеваний в аграрных регионах Южного федерального округа. Вестник Южного научного центра 2014;10(4):96–103. [Arkhipova O.E., Chernogubova E.A., Likhtanskaya N.V. Geography and dynamics of oncologic diseases in the agrarian regions of the Southern federal district. Vestnik Yuzhnogo nauchnogo tsentra = Messenger Southern Scientific Center 2014;10(4):96–103. (In Russ.)].

Программа раннего восстановления при радикальном хирургическом лечении больных раком предстательной железы: опыт специализированного стационара

А.К. Носов, С.А. Рева, М.В. Беркут, С.Б. Петров

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Сергей Александрович Рева sgreva79@mail.ru

Введение. В настоящее время существует достаточно данных о благоприятной роли программы раннего восстановления (*fast track*) на течение послеоперационного периода. Тем не менее роль этих протоколов, уже включенных в стандарты при хирургическом лечении многих онкологических заболеваний, на сегодняшний день в онкоурологии в целом и при раке предстательной железы (РПЖ) в частности не ясна.

Цель исследования — определить влияние элементов программы *fast track* на результаты лечения у пациентов после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. В период с мая 2015 г. по февраль 2016 г. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проведено 86 радикальных минимально инвазивных (лапароскопических или внебрюшинных эндоскопических) простатэктомий по поводу РПЖ. Больные были разделены на 2 группы: в 1-й группе ($n = 44$) традиционного хирургического ведения элементы *fast track* не применяли совсем или использовали частично; во 2-й ($n = 42$) — в полном объеме. Оценивали влияние выполнения положений *fast track* на частоту интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, длительность операции, сроки госпитализации и нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, частоту повторных хирургических вмешательств, а также повторных госпитализаций в течение 30 дней послеоперационного периода.

Результаты. Наличие и отсутствие предоперационной подготовки не повлияли на частоту развития интраоперационных осложнений. Интраоперационная кровопотеря не привела к необходимости выполнения гемотрансфузий. Достоверных различий в частоте развития 30-дневных осложнений между группами не наблюдали. При оценке послеоперационных показателей отмечена разница между 1-й и 2-й группами в длительности дренирования таза (3,3 и 0,9 сут соответственно, $p = 0,002$), средней длительности катетеризации (11,2 и 5,2 сут соответственно, $p = 0,0003$) и длительности госпитализации (15,1 и 6,5 сут соответственно, $p = 0,0008$).

Заключение. Применение принципов ускоренной программы периоперационного ведения пациентов (*fast track*) при лечении больных РПЖ не влияет на частоту интра- и послеоперационных осложнений, однако потенциально экономически более целесообразно прежде всего за счет уменьшения срока нахождения больного в стационаре.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, лапароскопия, осложнение, койко-день

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-60-69

Early recovery program in the radical surgical treatment of patients with prostate cancer: experience of the specialized hospital

A.K. Nosov, S.A. Reva, M.V. Berkut, S.B. Petrov

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia

Background. Currently, there are sufficient data on the favorable role of *fast track* program on the course of postoperative period. Nevertheless, the role of these protocols being already included in the standards of the surgical treatment of many cancers is not clear to date in oncology in general and in the prostate cancer (PC).

Objective: to determine the effect of *fast track* program elements for the results of treatment in patients after radical prostatectomy.

Materials and methods. 86 radical minimally invasive (laparoscopic or endoscopic extraperitoneal) prostatectomies were performed for prostate cancer in the period from May 2015 to February 2016 in the Oncological Research Institute named after N.N. Petrov. Patients were divided into 2 groups: in patients of the 1st ($n = 44$) group included those with traditional surgical management *fast track* elements were not used at all or were used partly; in the 2nd group ($n = 42$) these elements were used in a whole volume. We have assessed an influence of *fast track* elements on the frequency of perioperative and early postoperative complications, operative time, duration of the hospitalization and duration of the stay in intensive care unit, frequency of the repeated surgical interventions, and frequency of the repeated hospitalizations within 30 days of the postoperative period.

Results. The presence and the absence of preoperative preparation did not affect an incidence of intraoperative complications. Intraoperative blood loss did not lead to blood transfusions. There were no significant differences in the incidence of 30-day complications between groups. When

evaluating postoperative parameters there was difference between 1st and 2nd groups in the pelvis drainage (3.3 and 0.9 days, respectively, $p = 0.002$), an average duration of catheterization (11.2 and 5.2 days, respectively, $p = 0.0003$) and duration of hospitalization (15.1 and 6.5 days, respectively, $p = 0.0008$).

Conclusion. Application of fast track program of perioperative management of patients with prostate cancer does not affect the frequency of intra- and postoperative complications, but economically it is potentially more feasible, primarily by reducing the term of the patient stay in hospital.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, laparoscopy, complications, bed day

Введение

Программы раннего восстановления пациентов (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS), или fast track, показали свою клиническую эффективность в виде уменьшения сроков госпитализации и частоты развития осложнений, а также экономическую эффективность в случае хирургического лечения ряда заболеваний. Серьезная доказательная база этого имеется в колоректальной хирургии, с которой берет начало клиническое применение ряда основных элементов ERAS [1, 2]. Некоторые положения протоколов, такие как сбалансированное потребление жидкости, раннее начало перорального питания и ранняя мобилизация, отмечены как наиболее важные [3]. При их реализации наблюдается сокращение сроков госпитализации до 2–3 дней при открытых резекциях толстой кишки [4]. В среднем при применении протокола ERAS число койко-дней уменьшается в 2 раза [5]. Кроме этого, минимально инвазивные технологии способствуют раннему послеоперационному восстановлению и меньшей частоте развития осложнений [6].

Несколько метаанализов, проведенных в колоректальной хирургии, показали, что использование большего количества элементов ERAS ведет к уменьшению частоты развития осложнений и продолжительности госпитализации [2, 6, 7]. Тем не менее слишком быстрая выписка из стационара в ряде случаев может привести к увеличению частоты повторных госпитализаций. Так, у Н. Kehlet и соавт. доля пациентов, повторно поступивших в стационар после чрезмерно маленького срока госпитализации, составила 20 % [8].

Преимущества минимально инвазивной хирургии, сводящейся к нанесению меньшей хирургической травмы, укладываются в концепцию fast track. Однако на сегодняшний день принципы раннего восстановления при применении лапароскопических методов (в том числе в онкоурологии) мало исследованы. Согласно результатам недавнего анализа, проведенного также в колоректальной хирургии, дополнение таких хирургических вмешательств элементами протокола ERAS благоприятно влияет на некоторые параметры послеоперационного периода [9].

Несмотря на небольшой объем сведений касательно ERAS в урологии, на сегодняшний день опубликованы данные около 50 исследований, из которых 18 носят проспективный характер, представлены

адекватными контролируемыми группами и дают полноценную информацию о клинических исходах [10]. В недавнем метаанализе этих работ подтверждена информация о том, что применение элементов ERAS приводит к уменьшению сроков госпитализации, стоимости лечения и частоты развития послеоперационных осложнений среди пациентов урологического профиля [10]. Менее однозначной является роль различных методов анестезии и минимально инвазивной хирургии, а также дренажей и катетеров. Имеющиеся работы в основном отражают результаты хирургического лечения какой-либо одной нозологии (преимущественно, радикального лечения рака мочевого пузыря). В целях определения влияния элементов программы раннего восстановления на результаты лечения пациентов после радикальной простатэктомии (РПЭ) в своей работе мы впервые применили системный подход в ведении больных с раком предстательной железы (РПЖ). Еще одна особенность данной работы — использование минимально инвазивной хирургии в сочетании с мероприятиями fast track.

Материалы и методы

Всего в период с мая 2015 г. по февраль 2016 г. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова 86 пациентам было проведено радикальное хирургическое лечение по поводу РПЖ. Больные разделены на 2 группы. В 1-й группе ($n = 44$) — традиционного хирургического ведения — элементы fast track не применяли совсем или использовали частично, во 2-й ($n = 42$) — в полном объеме (табл. 1).

Пациентов с ранее перенесенными операциями по поводу онкологического процесса в исследование не включали. Всем больным выполняли минимально инвазивные (лапароскопические или внебрюшинные эндоскопические) вмешательства.

Разделение пациентов по группам с проведением мероприятий fast track и без них основывалось на хронологическом принципе. С момента внедрения в клиническую практику протокола ERAS (сентябрь 2015 г.) всех больных включали во 2-ю группу. Отдельные элементы программы быстрого восстановления (например, жвачку) использовали и у пациентов 1-й группы, однако все положения fast track в полном объеме применяли только во 2-й группе.

Таблица 1. Используемые элементы с применением программы fast track и без нее

Table 1. Useful elements of fast track program and without it

Группа элементов Group of elements	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	1-я и 2-я группы Group 1 and 2
Предоперационная Preoperative	Подготовка кишечника Bowel preparation Режим питания Diet	Парентеральное введение жидкости (карбогидратные растворы) Parenteral fluid (carbohydrate solutions)	Консультирование пациентов Patient counseling Периоперационная антибактериальная профилактика Perioperative antibiotic prophylaxis
Интраоперационная Intraoperative	Дренирование операционной раны Drainage of operating wound Проведение НГИ NGI	Внутрикожное ушивание раны Intradermal wound closure Использование фибринового клея The use of fibrin glue	Минимально инвазивное вмешательство Minimally invasive procedure
Послеоперационная Postoperative	Наркотические анальгетики Narcotic analgesics Инфузионная терапия Fluid management	Эпидуральная анестезия Epidural anesthesia Питье, энтеральное питание и активизация пациента в 1-е сутки после операции Drinking, enteral nutrition and revitalization of the patient on the first day after surgery Пероральные НПВС Oral NSAIDs Перевод из ОРИТ через 2–3 ч после операции Transferring from ICU in 2–3 hours after the surgery	Жвачка Gum

Примечание. НГИ — назогастральная интубация; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Note. NGI — nasogastric intubation; NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs; ICU — intensive care unit.

Клиническое и патоморфологическое стадирование осуществляли согласно стандартам Европейской ассоциации урологов (EAU Guidelines). Поскольку четких стандартов по предоперационной подготовке и послеоперационному ведению пациентов в России не существует, для проведения данной работы одобрение Локального этического комитета и отдельное согласие не требовались; мы пользовались положениями протокола ERAS.

Перед операцией проводили консультирование пациентов обеих групп о предстоящей подготовке, непосредственно вмешательстве и послеоперационном ведении.

Подготовку кишечника больным 2-й группы не проводили. Пациентам 1-й группы в день перед операцией выполняли пероральное очищение кишечника гликолевыми препаратами, разведенными в воде из расчета 1 пакет на 20 кг массы тела.

По интраоперационным решениям больные обеих групп отличались тем, что пациентам 2-й группы не выполняли дренирование операционной раны и рану ушивали внутрикожно с герметизацией фибрино-

вым клеем Dermabond. Соответственно, изменялся уход за такими больными в послеоперационном периоде — им не требовались перевязки в стационаре и амбулатории после выписки.

Во 2-й группе количество парентерально введенной жидкости ограничивалось (пациенты начинали пить в день операции), в 1-й группе объем инфузии составлял в среднем 1,0–1,5 л, длительность — 3 дня.

Обезболивание в послеоперационном периоде пациентам 1-й группы проводили парентерально (кеторолак 60 мг внутримышечно 3–4 раза в день) с дополнением при необходимости опиоидными ненаркотическими анальгетиками (трамадол 50–100 мг 1–2 раза в день). Всем больным 2-й группы выполняли эпидуральное введение наропина 0,2 % с титрованием скорости введения 2–5 мл/ч, длительностью до 3 сут, дополненное пероральным приемом нестероидных противовоспалительных средств (кеторолак 60 мг внутримышечно 3–4 раза в день).

В послеоперационном периоде пациентам 1-й группы разрешали прием пищи со 2–3-х суток с последующим расширением стола и переводом на обыч-

ный стол после появления стула. Энтеральное питание больных 2-й группы начиналось в день операции (жидкая пища). Жвачка применялась с 1-го дня в обеих группах.

В целях оценки герметичности везикоуретрального анастомоза всем пациентам после РПЭ выполняли цистографию: в 1-й группе — на 7–10-е сутки, во 2-й — на 3-и сутки.

При анализе результатов лечения пациентов оценивали параметры безопасности выполнения лапароскопических вмешательств: частоту развития интраоперационных и ранних послеоперационных (согласно классификации Clavien–Dindo) осложнений [11], длительность операции, сроки госпитализации и нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, частоту повторных хирургических вмешательств и повторных госпитализаций в течение 30 дней послеоперационного периода. Проведена оценка влияния выполнения положений fast track на перечисленные параметры.

Результаты

Основные характеристики больных обеих групп были сопоставимы (табл. 2), однако во 2-й группе чаще опухолевый процесс расценивали как местно-распространенный (18,2 и 42,9 % пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно, $p = 0,048$), отчасти за счет пациентов, которым проводили неoadъювантную химиогормональную терапию.

Периоперационные и патоморфологические показатели представлены в табл. 3. Наличие и отсутствие предоперационной подготовки не повлияли на частоту развития интраоперационных осложнений ($p = 0,59$). Интраоперационная кровопотеря (средний показатель 203 мл в 1-й группе и 209 мл — во 2-й) не привела к необходимости выполнения гемотрансфузий. При оценке послеоперационных показателей отмечены достоверные различия между 1-й и 2-й группами в длительности дренирования таза — 3,3 и 0,9 сут ($p = 0,002$), катетеризации — 11,2 и 5,2 сут ($p = 0,0003$) и госпитализации — 15,1 и 6,5 сут ($p = 0,0008$). Разницы в частоте развития 30-дневных осложнений между группами не было.

Послеоперационные осложнения представлены в табл. 4. В период госпитализации осложнения регистрировали нечасто. Во 2-й группе 3 пациентам потребовалась ревизия таза, у 2 из них имелись дефекты кишечника (ввиду выраженной местной распространенности процесса и неoadъювантной терапии) и у 1 — обширная гематома таза. Подобное вмешательство в 1-й группе выполнено 2 больным, в обоих случаях с выраженной несостоятельностью везикоуретрального анастомоза.

Среди 30-дневных послеоперационных осложнений в обеих группах преобладали осложнения I–II сте-

пени: отек половых органов, раневая инфекция, недержание мочи и лимфокисты. Осложнения, потребовавшие инвазивных вмешательств, составили менее 5–11 % в обеих группах. Пункцию лимфокисты выполнили 3 (6,8 %) пациентам 1-й группы и 1 (2,4 %) больному 2-й группы.

Обсуждение

Мероприятия fast track впервые были внедрены Н. Kehlet в колоректальной хирургической практике [12]. Продемонстрировав преимущества в абдоминальной хирургии, программа раннего восстановления показала свою эффективность у пациентов с различными урологическими заболеваниями, в том числе при выполнении онкоурологических операций — РПЭ, радикальной цистэктомии (РЦЭ) и резекции почки [13].

На сегодняшний день не существует четкого набора критериев, описывающих концепции ERAS и fast track [10]. Более того, нет единого взгляда на то, являются ли эти понятия идентичными. В проведенной работе мы придерживались того мнения, что положения ERAS относятся непосредственно к результатам операции, тогда как fast track — более емкое понятие, включающее ознакомление пациента не только с целью и объемом операции, но и с пред- и послеоперационным поведением: ограничением курения и приема алкоголя, режимом физической активности и питания и т. д.

Тем не менее создаются попытки стандартизировать подходы fast track между специальностями. Так, в настоящее время Британская программа раннего восстановления (UK National Health Service's Enhanced Recovery Partnership Program) стимулирует развитие междисциплинарных стандартов по протоколам ERAS. В онкоурологии эта проблема наиболее изучена среди пациентов, которым выполняли РЦЭ. Значительно меньшее внимание уделяется программе быстрого восстановления при ведении пациентов после других вмешательств. Поэтому целью нашей работы являлся анализ различных элементов fast track при радикальном хирургическом лечении пациентов по поводу РПЖ.

В современной литературе элементы ERAS разделяют на несколько групп: предоперационные, интраоперационные и послеоперационные [14].

Предоперационные элементы fast track. Важность предоперационного консультирования пациентов относительно ведения в режиме fast track подчеркнута неоднократно [15, 16]. Тем не менее на сегодняшний день нет ни одного исследования его роли среди онкоурологических пациентов.

Восстановлению после обширного хирургического вмешательства могут способствовать предоперационные физические упражнения и тренировки [17].

Таблица 2. Предоперационные характеристики пациентов

Table 2. Preoperative characteristics of patients

Показатель Parameter	Значение Value		p
	1-я группа (n = 44) Group 1 (n = 44)	2-я группа (n = 42) Group 2 (n = 42)	
Средний индекс массы тела, кг/м ² Average body mass index, kg/m ²	27,4 ± 3,2	26,9 ± 3,02	0,58
Средний возраст (диапазон), лет Median age (range), years	62,9 ± 7,1 (45–76)	61,8 ± 6,9 (45–77)	0,45
Стадия, n (%): Stage, n (%):			
cT1	6 (13,6)	4 (9,5)	0,74
cT2	30 (68,2)	20 (47,6)	0,10
cT3–4	8 (18,2)	18 (42,9)	0,048
cN+	0	1 (2,4)	0,84
Средняя сумма баллов по шкале Глисона (диапазон) Average Gleason score (range)	6,7 ± 3,2 (6–8)	6,7 ± 0,68 (6–8)	0,96
Неoadъювантная гормональная терапия, n (%) Neoadjuvant hormonal therapy, n (%)	7 (15,9)	5 (11,9)	0,95
Неoadъювантная химиогормональная терапия, n (%) Neoadjuvant chemohormonal therapy, n (%)	0	7 (16,7)	0,34
Средняя концентрация простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Average concentration of prostate-specific antigen (range), ng/mL	12,9 ± 7,6 (3,7–42)	13,0 ± 9,7 (2,3–46)	0,56
Группа риска (NCCN), n (%): Risk Group (NCCN), n (%):			
низкая low	7 (15,9)	10 (23,8)	0,52
промежуточная interim	15 (34,1)	10 (23,8)	0,41
высокая high	22 (50,0)	22 (52,4)	0,85

В современных стандартах отмечают, что прекращение курения и употребления алкоголя в течение не менее чем за 1 мес до операции помогает уменьшить частоту развития осложнений [14].

Пониженное питание считается общепринятым фактором риска развития хирургических осложнений. В настоящее время Европейской ассоциацией по парентеральному и энтеральному питанию принят (уровень доказательности I) к использованию опросник Nutritional Risk Score, основанный на таких показателях, как потеря массы тела, потребляемая пища, индекс массы тела и тяжесть заболевания, и предназначенный для оценки статуса питания пациентов перед операцией [18]. При этом в последнее время акцент делается на питание, которое направлено на поднятие иммунного статуса пациентов (комбинация нуклеотидов, аргинина и рыбьего жира), приводящее к усилению противовоспалительного ответа. Последнее

предположение подтверждено в недавнем рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном J.M. Hamilton-Reeves и соавт. [19].

Роль предоперационной подготовки кишечника нуждается в дальнейшем исследовании, особенно среди онкоурологических пациентов. В ряде работ показано, что в колоректальной хирургии она приводит к электролитному дисбалансу, психологическому стрессу и продолжительным нарушениям перистальтики [20]. Многие авторы экстраполировали данные работ в колоректальной хирургии в онкоурологическую практику [21], сосредоточившись, тем не менее, на цистэктомии — вмешательстве, выполняемом с использованием сегмента кишки. Наши результаты подтвердили отсутствие влияния подготовки кишечника на частоту развития осложнений (см. табл. 4).

В последнее время широко обсуждается медикаментозная подготовка (в основном направленная

Таблица 3. Периоперационные и патоморфологические показатели

Table 3. Perioperative and pathologic parameters

Показатель Parameter	Значение Value		p
	1-я группа (n = 44) Group 1 (n = 44)	2-я группа (n = 42) Group 2 (n = 42)	
Интраоперационные показатели Intraoperative parameters			
Средняя длительность операции (диапазон), мин Average duration of the operation(range), min	186,1 ± 47,2 (80–300)	191,3 ± 41,4 (110–275)	0,53
Выполнение ТЛАЭ, n (%) PLAE, n (%)	33 (75,0)	32 (76,2)	0,92
Объем кровопотери (диапазон), мл Volume of blood loss (range), mL	203,4 ± 166,8 (50–900)	209,0 ± 206,4 (50–1200)	0,93
Интраоперационные осложнения, n (%) Intraoperative complications, n (%)	4 (9,1)	1 (2,4)	0,59
Частота гемотрансфузии, n (%) Blood transfusion rate, n (%)	0	0	—
Послеоперационные показатели Postoperative parameters			
Длительность катетеризации (диапазон), сут Duration of catheterization (range), days	11,2 ± 5,3 (6–28)*	5,2 ± 3,4 (3–14)	0,0003
Средняя длительность дренирования (диапазон), сут Average duration of drainage (range), days	3,30 ± 3,97 (1–22)	0,9 ± 1,3 (0–10)	0,0002
Частота повторных операций, n (%) Frequency reoperations, n (%)	0	2 (4,8)	0,87
Частота повторного поступления в ОРИТ, n (%) The frequency of re-admission to the ICU, n (%)	0	0	1,0
Длительность госпитализации, сут Hospitalization stay, days	15,1 ± 5,1	6,5 ± 4,1	0,0008
Патоморфологические показатели Pathological parameters			
pT2, n (%)	30 (68,2)	24 (57,2)	0,28
pT3–4, n (%)	14 (31,8)	18 (42,8)	0,37
Среднее число удаленных лимфатических узлов, n Average number of removed lymph nodes, n	12,9 ± 9,7	12,85 ± 8,80	0,87
Средняя сумма баллов по шкале Глисона (диапазон) Average Gleason score (range)	6,9 ± 2,2 (6–9)	7,3 ± 1,3 (6–9)	0,85
pN+, n (%)	6 (13,6)	4 (9,5)	0,82
ПХК, n (%) PCC, n (%)	6 (13,6)	9 (21,4)	0,53

Примечание. ТЛАЭ — тазовая лимфаденэктомия; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ПХК — положительный хирургический край.

Note. PLAE — pelvic lymphadenectomy; ICU — intensive care unit; PSM — positive surgical margin.

* Удаление катетера без цистогграфии выполнено 2 пациентам (решение оперирующего хирурга).

*Removal of the catheter without cystography was performed in 2 patients (decision of the surgeon).

на раннее восстановление функции кишечника) перед обширными вмешательствами. Как и остальные

элементы fast track, они наиболее изучены в колоректальной хирургии [22, 23]. Всем пациентам 2-й группы

Таблица 4. Послеоперационные осложнения, n (%)

Table 4. Postoperative complications, n (%)

Показатель Parameter	Значение Value		p
	1-я группа (n = 44) Group 1 (n = 44)	2-я группа (n = 42) Group 2 (n = 42)	
Ранние послеоперационные осложнения Early postoperative complications			
G ₀	39 (88,6)	41 (97,6)	1,0
G _{1–2}	1 (2,3)	0	1,0
G _{3–4}	4 (9,1)	1 (2,4)	0,56
30-дневные осложнения 30-day complications			
G ₀	25 (56,8)	26 (61,9)	1,0
G _{1–2}	17 (38,6)	13 (31,0)	0,72
G _{3–5}	2 (4,6)	3 (7,1)	0,68
Типы осложнений Types of complications			
Отек наружных половых органов Swelling of the external genitalia	6 (13,6)	6 (14,3)	0,95
Несостоятельность везикоуретрального анастомоза Failure of vesicourethral anastomosis	5 (11,4)	1 (2,4)	0,47
Лимфокиста* Lymphocyst*	3 (6,8)	1 (2,4)	0,72
Инфекция послеоперационной раны Postoperative wound infection	2 (4,6)	2 (4,8)	0,98
Острая задержка мочи Acute urinary retention	1 (2,3)	1 (2,4)	0,99
Гематома таза Pelvic hematoma	2 (4,6)	3 (7,1)	0,83
Дефект кишечника Intestinal defect	0	2 (4,8)	0,70

* Приведены клинически значимые (III степени и более) случаи.

* All the listed results are clinically significant (grade III or more).

предоперационно парентерально или *per os* назначали 200 мл 5 % раствора глюкозы (группа углеводов). Несмотря на отсутствие разницы в сроках восстановления кишечной функции, длительность госпитализации после РПЭ у этих больных была меньше.

Интраоперационные элементы fast track. Протоколы интраоперационного ведения также отличаются не только между лечебными учреждениями, но и различными вариантами ERAS. Так, J. Nygren и соавт. включили в стандартный протокол операции в колоректальной хирургии регионарную нейрогенную блокаду (продолговатую эпидуральную анестезию), приводящую к уменьшению потребления опиоидных анальгетиков, ускорению перехода к обычной актив-

ности и сокращению длительности госпитализации [17]. Среди онкоурологических пациентов таких исследований не было. Мы использовали эпидуральную анестезию у всех пациентов 2-й группы. Средняя длительность функционирования эпидуральной системы составляла 2,3 (1–4) сут.

По многочисленным данным (в том числе в онкоурологии), активное распространение минимально инвазивной (лапароскопической, робот-ассистированной) хирургии привело к улучшению по целому ряду показателей — уменьшению частоты развития осложнений, потребности в анальгетиках, сроков госпитализации [24–26]. Тем не менее, остается неясным вопрос: являются эти преимущества следст-

вием минимализации хирургической травмы или применения в процессе лечения других элементов fast track [10]? В своей работе мы также не имели возможности оценить преимущество лапароскопической хирургии, так как ее использовали у больных обеих групп.

За последнее время использование назогастроинтестинальной интубации сократилось с 88 до 10 % без увеличения частоты развития серьезных осложнений [27]. На сегодняшний день стандарты коло-ректальной хирургии рекомендуют раннее удаление назогастроинтестинального зонда или отказ от его установки. В то же время в онкоурологии подобных работ недостаточно [28]. Страховые дренажи также являются традиционным атрибутом хирургии в онкоурологии. Так, A. Mattei и соавт. показали, что дренирование таза после РЦЭ привело к уменьшению длительности госпитализации и частоты возникновения раневой инфекции [29]. Тем не менее это положение не может быть полностью экстраполировано на урологические вмешательства из-за риска развития мочевых затек. В целом различные варианты протоколов ERAS рекомендуют как можно более раннее удаление дренажей без указания сроков [30]. В нашей работе мы отказались от назогастроинтестинальной интубации и установки дренажей во 2-й группе. Наряду с остальными элементами fast track это привело к уменьшению сроков госпитализации.

Одним из доводов адептов дренирования таза после РПЭ является то, что при выполнении тазовой лимфаденэктомии необходим отток лимфы. Наш опыт показывает, что длительная лимфорея и лимфокисты являются одними из причин увеличения сроков госпитализации. При этом, по данным недавней работы M.S. Keskin и соавт., симптоматическое лимфоцеле развивается только в 2,5 % случаев после минимально инвазивной РПЭ, а необходимость дренирования возникает только в 1,3 % всех вмешательств [31]. Наши результаты продемонстрировали отсутствие различий в частоте отсроченного дренирования таза по поводу лимфокист между группами пациентов, которым интраоперационно страховой дренаж устанавливали или нет. Таким образом, в подавляющем числе случаев дренаж — не что иное как дополнительные входные ворота для инфекции и возможная причина увеличения числа койко-дней.

Послеоперационные элементы fast track. Профилактика динамической кишечной непроходимости (илеуса) — один из наиболее изученных элементов ERAS. В нашей работе у всех пациентов обеих групп после РПЭ мы использовали жвачку, а при развитии симптомов — метоклопрамид. Ранее это показало эффективность в плане профилактики возникновения послеоперационной тошноты и рвоты, но не при хирургическом лечении РПЖ [32, 33]. Ранее (первые

24 ч после операции) энтеральное питание оказывает благоприятный эффект (лучшее заживление ран, отсутствие пневмонии и сепсиса, более быстрое восстановление в целом и даже меньшее число летальных исходов) на течение послеоперационного периода, при этом повышая частоту появления послеоперационных тошноты и рвоты [34]. Поэтому все протоколы ERAS содержат рекомендации по профилактике послеоперационных тошноты и илеуса (антиэметики, жвачка, слабительные препараты, прокинетики, ограничение наркотических препаратов). Более ранние варианты fast track предлагали отказ от парентерального питания при условии нахождения пациента в стационаре менее 7 сут [35], что применимо к пациентам после РПЭ. В своей практике мы отказались от парентерального питания у больных после РПЭ и начинали энтеральное питание через несколько часов после операции.

Ранней активизации пациента способствует локо-регионарная анестезия (с параллельным уменьшением нагрузки опиоидными анальгетиками), которая, по данным H.R. Patel и соавт., также снижает частоту развития тромбоэмболических осложнений, пневмонии, илеуса [36]. Аналогичный подход — высокую эпидуральную анестезию (1–3 сут после РПЭ) и нестероидные противовоспалительные препараты — мы применили к пациентам 2-й группы. Напротив, пациенты 1-й группы рутинно получали ненаркотические опиоидные анальгетики (трамадол).

Заключение

Программа раннего восстановления пациентов после операции широко обсуждается во многих хирургических специальностях. Ведение пациентов после РПЭ во 2-й группе по сравнению с больными 1-й группы привело к уменьшению длительности дренирования, катетеризации и госпитализации. У нашей работы несколько недостатков. Во-первых, это ретроспективный дизайн исследования и невозможность оценить вклад какого-либо фактора протокола ERAS в общую эффективность. Во-вторых, не все положения fast track мы применяли даже среди больных 2-й группы, а некоторые элементы программы раннего восстановления использовали у пациентов 1-й группы. При этом периоперационную антибиотикопрофилактику препаратами широкого спектра, консультирование пациентов об особенностях операции и послеоперационного ведения (например, о возможной ранней выписке с уретральным катетером после РПЭ) применяли как во 2-й, так и в 1-й группе.

Несмотря на это, мы показали, что применение элементов fast track целесообразно у пациентов после РПЭ. Отказ от таких традиционно используемых манипуляций, как подготовка кишечника, назогастральная интубация, дренирование зоны вмешательства,

наблюдение пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, парентеральное питание, применение наркотических анальгетиков, не увеличивает

частоты развития осложнений, однако приводит к более раннему восстановлению пациентов и, соответственно, к ранней выписке из стационара.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. *Clin Nutr* 2012;31(6): 783–800. PMID: 23099039. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.013.
2. Greco M., Capretti G., Beretta L. et al. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg* 2013;38(6):1531–41. PMID: 24368573. DOI: 10.1007/s00268-013-2416-8.
3. Lemanu D.P., Singh P.P., Stowers M.D.J., Hill A.G. A systematic review to assess cost effectiveness of enhanced recovery after surgery programmes in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2014;16(5):338–46. PMID: 24283942. DOI: 10.1111/codi.12505.
4. Basse L., Hjort Jakobsen D., Billesbølle P. et al. A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Ann Surg* 2000;232(1):51–7. PMID: 10862195. PMCID: PMC1421107.
5. ERAS Compliance Group. The impact of enhanced recovery protocol compliance on elective colorectal cancer resection: results from an international registry. *Ann Surg* 2015;261(6):1153–9. PMID: 25671587. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001029.
6. Zhuang C.L., Ye X.Z., Zhang X.D. et al. Enhanced recovery after surgery programs versus traditional care for colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2013;56(5):667–78. PMID: 23575408. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182812842.
7. Francis N., Kennedy R.H., Ljungqvist O., Mythen M.G. Manual of fast track recovery for colorectal surgery. Berlin: Springer, 2012.
8. Andersen J., Hjort Jakobsen D., Christiansen P.S., Kehlet H. Readmission rates after a planned hospital stay of 2 versus 3 days in fast track colonic surgery. *Br J Surg* 2007;94(7):890–3. PMID: 17330930. DOI: 10.1002/bjs.5669.
9. Smart N.J., White P., Allison A.S. et al. Deviation and failure of enhanced recovery after surgery following laparoscopic colorectal surgery: early prediction model. *Colorectal Dis* 2012;14(10):727–34. PMID: 22594524. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03096.x.
10. Azhara R.A., Bochner B., Catto J. et al. Enhanced recovery after urological surgery: a contemporary systematic review of outcomes, key elements, and research needs. *Eur Urol* 2016;70(1):176–81. PMID: 26970912. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.051.
11. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2005;240(2):205–13. PMID: 15273542. PMCID: PMC1360123.
12. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78(5):606–17. PMID: 9175983.
13. Pruthi R.S., Nielsen M., Smith A. et al. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. *J Am Coll Surg* 2010;210(1):93–9. PMID: 20123338. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.026.
14. Cerantola Y., Valerio M., Persson B. et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations. *Clin Nutr* 2013;32(6): 879–87. PMID: 24189391. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.09.014.
15. Karl A., Rittler P., Buchner A. et al. Prospective assessment of mal-nutrition in urologic patients. *Urology* 2009;73(5):1072–6. PMID: 19232689. DOI: 10.1016/j.urology.2008.12.037.
16. Hashad M.M., Atta M., Elabbady A. et al. Safety of no bowel preparation before ileal urinary diversion. *BJU Int* 2012;110:1109–13. PMID: 23167296. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11415.x.
17. Nygren J., Thacker J., Carli F. et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations. *Clin Nutr* 2012;31(6):801–16. PMID: 23062720. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.012.
18. Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamborg O. et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22(3):321–36. PMID: 12765673.
19. Hamilton-Reeves J.M., Bechtel M.D., Hand L.K. et al. Effects of immunonutrition for cystectomy on immune response and infection rates: a pilot randomized controlled clinical trial. *Eur Urol* 2016;69(3):389–92. PMID: 26654125. PMCID: PMC4793712. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.11.019.
20. Guenaga K.F., Matos D., Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7(9):CD001544. PMID: 21901677. DOI: 10.1002/14651858.CD001544.pub4.
21. Hashad M.M., Atta M., Elabbady A. et al. Safety of no bowel preparation before ileal urinary diversion. *BJU Int* 2012;110(11):1109–13. PMID: 23167296. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11415.x.
22. Awad S., Varadhan K.K., Ljungqvist O., Lobo D.N. A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clin Nutr* 2013;32(1):34–44. PMID: 23200124. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.10.011.
23. Can M.F., Yagci G., Dag B. et al. Preoperative administration of oral carbohydrate-rich solutions: comparison of glucometabolic responses and tolerability between patients with and without insulin resistance. *Nutrition* 2009;25(1):72–7. PMID: 18849145. DOI: 10.1016/j.nut.2008.07.021.
24. Носов А.К., Рева С.А., Джалилов И.Б., Петров С.Б. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: сравнение ранних хирургических осложнений при лапароскопической, открытой и видеоассистированной операции. *Онкоурология* 2015;(3):71–8. [Nosov A.K., Reva S.A., Dzhalilov I.B., Petrov S.B. Radical cystectomy for bladder cancer: comparison of early surgical complications during laparoscopic, open-access, and video-assisted surgery. *Onkourologiya = Cancerurology* 2015;(3):71–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-71-78.
25. Bochner B.H., Dalbagni G., Sjoberg D.D. et al. Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: a randomized clinical trial. *Eur Urol* 2015;67(6):1042–50. PMID: 25496767. PMCID: PMC4424172. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.043.
26. Novara G., Catto J.W., Wilson T. et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015;67(3):376–401. PMID: 25560798. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.007.
27. Rao W., Zhang X., Zhang J. et al. The role of nasogastric tube in decompression after elective colon and rectum surgery: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011;26(4):423–9.

- PMID: 21107848.
DOI: 10.1007/s00384-010-1093-4.
28. Donat S.M., Slaton J.W., Pisters L.L., Swanson D.A. Early nasogastric tube removal combined with metoclopramide after radical cystectomy and urinary diversion. *J Urol* 1999;162(5):1599–602. PMID: 10524876.
29. Mattei A., Birkhaeuser F.D., Baermann C. et al. To stent or not to stent perioperatively the ureteroileal anastomosis of ileal orthotopic bladder substitutes and ileal conduits? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2008;179(2):582–6. PMID: 18078958. DOI: 10.1016/j.juro.2007.09.066.
30. Mukhtar S., Ayres B.E., Issa R. et al. Challenging boundaries: an enhanced recovery program for radical cystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2013;95(3):200–6. PMID: 23827292. PMCID: PMC4165245. DOI: 10.1308/003588413X13511609957579.
31. Keskin M.S., Argun Ö.B., Öbek C. et al. The Incidence and sequela of lymphocele formation after robot-assisted extended pelvic lymph node dissection. *BJU Int* 2016;118(1):127–31. PMID: 26800257. DOI: 10.1111/bju.13425.
32. Traut U., Brugger L., Kunz R. et al. Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD004930. PMID: 18254064. DOI: 10.1002/14651858.CD004930.pub3.
33. Hirose Y., Naiki T., Ando R. et al. Novel closing method using subcutaneous continuous drain for preventing surgical site infections in radical cystectomy. *ISRN Urol* 2014;2014:897451. PMID: 24734201. PMCID: PMC3964757. DOI: 10.1155/2014/897451.
34. Lewis S.J., Andersen H.K., Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2009;13(3):569–75. PMID: 18629592. DOI: 10.1007/s11605-008-0592-x.
35. Klein S., Kinney J., Jeejeebhoy K. et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a Conference Sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1997;66(3):683–706. PMID: 9280194.
36. Patel H.R., Cerantola Y., Valerio M. et al. Enhanced recovery after surgery: are we ready, and can we afford not to implement these pathways for patients undergoing radical cystectomy? *Eur Urol* 2014;65(2):263–6. PMID: 24183418. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.011.

Спасительная лимфаденэктомия у больных с лимфогенным прогрессированием рака предстательной железы после проведенного радикального лечения: результаты многоцентрового исследования

Б.Я. Алексеев¹, К.М. Ньюшко², С.А. Рева³, А.К. Носов³, Д.Г. Прохоров⁴, Т.Т. Андабеков⁴, А.А. Крашенинников²,
Е.Ю. Сафронова², М.И. Школьник⁴, С.Б. Петров³, А.С. Калпинский², А.Д. Каприн¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

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

³ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Алексей Артурович Крашенинников krush07@yandex.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) — одна из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости данной патологией. К основным методам радикального лечения больных локализованным и местно-распространенным РПЖ относятся радикальная простатэктомия и лучевая терапия — дистанционная или брахитерапия. Тем не менее частота биохимического маркерного прогрессирования заболевания после проведения радикальных методов терапии остается высокой и достигает 27–53 %. При этом важным является поиск опухолевого очага, приводящего к повышению уровня маркера. У больных с отдаленными метастазами единственным общепринятым методом лечения до настоящего времени остается паллиативная гормональная терапия (ГТ). Однако у большинства пациентов маркерный рецидив может быть ассоциирован с так называемым олигометастатическим прогрессированием заболевания, при котором число выявленных метастатических очагов минимально. Как показывают результаты исследований, применение хирургического или лучевого метода лечения у отобранных пациентов данной когорты позволяет существенно увеличить продолжительность времени до назначения ГТ, а в ряде случаев полностью отказаться от ее проведения. В статье обобщены результаты хирургического лечения больных, которым выполнена спасительная лимфаденэктомия по поводу олигометастатического лимфогенного прогрессирования РПЖ после проведенного лечения в 3 центрах — МНИОИ им. П.А. Герцена, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и РНЦРХТ. В данном многоцентровом исследовании оценены непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения 57 пациентов. Было продемонстрировано, что у ряда отобранных больных спасительная лимфаденэктомия может быть эффективным методом терапии, существенно увеличивающим период до назначения ГТ, а у 23,4 % больных — приводит к длительной стабилизации заболевания и снижению уровня простатического специфического антигена более чем на 90 % от исходного предоперационного уровня на протяжении более 12 мес без применения каких-либо дополнительных методов терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, олигометастаз, лимфогенное прогрессирование, спасительная сальважная лимфаденэктомия, непосредственный результат лечения, отдаленный результат лечения, многоцентровое исследование

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-70-80

Salvage lymphadenectomy in patients with lymphogenic prostate cancer progression after radical treatment: results of a multicenter study

B. Ya. Alekseev¹, K. M. Nyushko², S. A. Reva³, A. K. Nosov³, D. G. Prokhorov⁴, T. T. Andabekov⁴, A. A. Krashenninikov²,
E. Yu. Safronova², M. I. Shkol'nik⁴, S. B. Petrov³, A. S. Kalpinskiy², A. D. Kaprin¹

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²P. A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center,
Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies;
70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia

Prostate cancer (PC) is one of the most challenging and pressing problems of modern oncology because of high morbidity associated with the disease. The main methods of radical treatment of patients with localized and regional PC are radical prostatectomy and beam radiation therapy, external or brachytherapy. Nonetheless, the rate of biochemical progression of the disease after radical treatment remains high and averages 27–53 %. Of the utmost importance is determination of the tumor nidus which raises the marker level. Currently, in patients with distant metastases the only widely accepted treatment method is palliative hormonal therapy (HT). However, in majority of patients marker recurrence can be associated with so-called oligometastatic progression characterized by a minimal number of detectable metastases. Research shows that surgical treatment or beam radiation therapy in selected patients of this cohort allows to significantly increase the time until HT prescription, and in some cases to abandon it altogether. The article describes the results of surgical treatment of patients subjected to salvage lymphadenectomy for oligometastatic PC progression at three centers: P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute, N.N. Petrov Research Institute of Oncology and Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies. In the multicenter study, short-term and long-term results of surgical treatment of 57 patients were evaluated. It was shown that in some patients, salvage lymphadenectomy can be an effective treatment option significantly lengthening the time until HT prescription, and in 23.4 % of patients it can lead to long-term (12 months) stabilization of the disease and 90 % decrease in prostate-specific antigen level compared to the initial pre-surgery level without any additional forms of therapy.

Key words: prostate cancer, oligometastases, lymphogenic progression, salvage lymphadenectomy, short-term treatment results, long-term treatment results, multicenter study

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России и составляет 14,3 % [1]. У мужчин в возрасте старше 60 лет этот показатель увеличивается до 18,5 %. В 2014 г. в России выявлено 37 168 новых случаев РПЖ, при этом средний возраст мужчин с впервые выявленным РПЖ составил 64,4 года (в 2003 г. данный показатель был несколько выше — 70,4 года). Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2014 г. в России составил 39,38 на 100 тыс. мужского населения. При среднегодовом темпе прироста 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 идет увеличение показателя смертности от злокачественных опухолей предстательной железы (26,2 %). Так, 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, РПЖ — одна из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день.

Хирургическое или лучевое лечение считается основным методом терапии больных локализованным и местно-распространенным РПЖ. Тем не менее рецидив или прогрессирование заболевания после проведенных радикальных методов терапии наблюдается достаточно часто. Так, биохимический рецидив после хирургического лечения развивается у 27–53 % больных [2–5]. Клиническое прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов имеет место только у трети больных с биохимическим реци-

дивом [6]. Лечение данной категории пациентов требует индивидуализированного подхода в зависимости от распространенности метастатического процесса. Метастатический РПЖ — это гетерогенное заболевание, включающее подгруппу больных как с минимальным (олигометастатический процесс), так и с обширным метастатическим поражением. Рутинные методы лучевой диагностики, применяемые в клинической практике, такие как остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография и компьютерная томография (КТ), обладают недостаточно высокими чувствительностью и специфичностью, особенно при обнаружении минимальных опухолевых изменений, проявляющихся незначительным повышением простатического специфического антигена (ПСА). Так, при использовании остеосцинтиграфии число больных с 5 и менее определяемыми очагами поражения составляет только 41 %. При применении КТ у 73 % больных выявляют более 3 метастазов с медианой уровня ПСА $\geq$ 25 нг/мл [7, 8]. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография с КТ (ПЭТ/КТ) — относительно новый метод лучевой диагностики, который позволяет с высокой точностью верифицировать метастазы небольших размеров даже при низком уровне ПСА. Наибольшее распространение в диагностике рецидива РПЖ получили радиофармпрепараты на основе холина, меченные позитронизлучающим радионуклидом ^{11}C или ^{18}F [9]. В последнее время в ряде стран Европы и США в клиническую практику активно внедряются методы диагностики с использованием изотопа галлия, а также ПЭТ с простатспецифическим мембранным антигеном [10–13]. Однако данные методы доступны не во всех клиниках из-за высокой стоимости исследования. В России на сегодняшний день единственными доступными способами диагностики с использованием ПЭТ-иссле-

дования являются методы, основанные на применении холина и ^{11}C -глюкозы.

В мире накоплен большой опыт хирургического лечения больных с олигометастатическим прогрессированием РПЖ после проведенных радикальных методов терапии. Основное показание к применению данного метода лечения — лимфогенное прогрессирование заболевания, т. е. наличие метастазов в лимфатических узлах (ЛУ). Одним из первых наиболее крупных исследований была работа Р. Rigatti и соавт., в которой проанализированы результаты хирургического лечения 72 больных РПЖ с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии (РПЭ) и метастатическим поражением ЛУ по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином [14]. У всех пациентов исключили наличие местного рецидива и отдаленных метастазов. Средний уровень и медиана ПСА составили 3,7 и 1,5 нг/мл соответственно. Всем больным выполнили спасительную лимфаденэктомию (СЛАЭ), объем которой зависел от локализации очагов накопления при ПЭТ/КТ (расширенную тазовую лимфаденэктомию (рТЛАЭ) — 47 (65,3 %) пациентам, забрюшинную СЛАЭ — 12 (16,7 %), их комбинацию — 13 (18,0 %)). Среднее число и медиана удаленных ЛУ составили 30,6 (4–87) и 29,0 соответственно, среднее количество и медиана метастазов в ЛУ — 9,8 и 2,0 соответственно. У 60 (83,3 %) из 72 больных гистологически подтверждено наличие метастазов в ЛУ. У 41 (56,9 %) пациента на 40-й день после операции уровень ПСА был $< 0,2$ нг/мл. Немедленная адъювантная гормональная терапия (ГТ) рекомендована 13 (31,7 %) больным, 28 пациентов оставались под динамическим наблюдением. Биохимический рецидив развился у 24 из 28 больных, что потребовало также проведения ГТ, т. е. только 4 пациента за период наблюдения не получили ГТ; показатель 5-летней биохимической безрецидивной выживаемости составил 19 %. Показатели 5-летней выживаемости без клинического прогрессирования и опухолевоспецифической выживаемости (ОСВ) составили 34 и 75 % соответственно. При анализе выявлены факторы, неблагоприятно влияющие на выживаемость: уровень ПСА $> 4,0$ нг/мл до выполнения СЛАЭ, отсутствие снижения уровня ПСА $< 0,2$ нг/мл после операции, наличие метастазов в забрюшинные ЛУ. Независимыми предикторами клинического прогрессирования были уровень ПСА > 4 нг/мл, наличие накопления препарата в забрюшинных ЛУ по данным ПЭТ/КТ, а также метастатическое поражение забрюшинных ЛУ по данным гистологического исследования.

С.А. Jilg и соавт. оценили результаты хирургического лечения 52 больных, которым провели первичную терапию по поводу РПЖ [15]. Средний уровень и медиана предоперационного уровня ПСА составили соответственно 3,9 и 1,1 нг/мл, среднее число и медиана

удаленных ЛУ после спасительной ТЛАЭ — 23,3 и 17,0 соответственно, среднее количество и медиана метастазов в ЛУ — 9,7 и 4,0 соответственно. Критерием полного биохимического ответа после выполнения ТЛАЭ считали снижение уровня ПСА $< 0,2$ нг/мл. Полный ПСА-ответ достигнут у 24 (46 %) из 52 больных. У 27 (52 %) из 52 пациентов применяли лучевую терапию после спасительной ТЛАЭ. В зону облучения включали анатомическую область, в которой были выявлены метастазы в ЛУ, подтвержденные гистологически. Медиана наблюдения за больными составила 35,5 мес. В группе больных со снижением уровня ПСА $< 0,2$ нг/мл ($n = 24$) после спасительной ТЛАЭ показатель безрецидивной биохимической выживаемости в течение 12 мес был 71,8 %. В общей группе ($n = 52$) 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 26 %, ОСВ за 5 лет наблюдения — 78 %.

D. Tilki и соавт. провели ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 58 больных РПЖ, которым выполняли спасительную ТЛАЭ в период с 2005 по 2012 г. [16]. Всем больным после первичного лечения осуществляли ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином в связи с повышением уровня ПСА, при этом патологическое накопление препарата наблюдали по крайней мере в 1 ЛУ. У 4 больных накопление препарата выявлено также в ложе предстательной железы, у 2 пациентов помимо изменений в ЛУ диагностированы солитарные очаги в костях (признаны неспецифическими изменениями). Всем больным выполняли рТЛАЭ и/или забрюшинную лимфодиссекцию при наличии измененных ЛУ в данной зоне по результатам ПЭТ/КТ. Только рТЛАЭ проводили 23 (39,7 %) больным, только забрюшинную СЛАЭ — 3 (5,2 %), рТЛАЭ и забрюшинную СЛАЭ — 32 (55,2 %). Среднее число удаленных ЛУ составило 19 (1–88). У 45 (77,6 %) пациентов выявлены метастазы в ЛУ при плановом гистологическом исследовании (среднее число метастазов — 6). У 31 (86 %) из 36 больных с предоперационным уровнем ПСА $> 4,0$ нг/мл наличие метастазов подтверждено гистологически. Только у 14 пациентов с уровнем ПСА до операции $< 4,0$ нг/мл выявлены метастазы в ЛУ после выполнения СЛАЭ (среднее число метастазов — 3). Адъювантную ГТ после СЛАЭ получили 39 (67,2 %) больных. Ответ на лечение трактовали как снижение уровня ПСА $< 0,2$ нг/мл на 40-й день после операции. Медиана наблюдения составила 39 мес. ПСА-ответ отмечен у 13 (22,4 %) пациентов. Только у 1 больного за весь период наблюдения не выявлено последующего повышения уровня маркера. Клиническое прогрессирование опухолевого процесса диагностировали у 25 (48,1 %) пациентов. От прогрессирования РПЖ умерли 6 (10,3 %) больных (все с наличием метастазов в другие органы, кроме ЛУ по данным ПЭТ/КТ до операции). Показатель 5-летней ОСВ составил

71,1 %. Факторами, достоверно увеличивающими ОСВ, явились уровень ПСА < 4 нг/мл, отсутствие экстралимфатических очагов по данным ПЭТ/КТ и метастатическое поражение 2 и менее ЛУ.

А. Winter и соавт. оценили результаты проведения СЛАЭ у 13 больных РПЖ с метастазами в ЛУ после первичного лечения [17]. Медиана ПСА до операции составила 1,64 нг/мл. СЛАЭ проводили в области патологического накопления препарата в ЛУ по данным выполненной до операции ПЭТ/КТ. У 11 из 13 больных метастазы в ЛУ подтверждены гистологически. В 13 из 16 ЛУ, трактованных при ПЭТ/КТ как метастазы, гистологически подтверждено наличие опухолевых клеток. У 10 из 11 пациентов зарегистрирован ПСА-ответ после операции, т.е. снижение уровня ПСА < 0,2 нг/мл без проведения ГТ. У 3 больных достигнута полная ремиссия в течение всего периода наблюдения без проведения адъювантной ГТ после выполненной СЛАЭ (медиана наблюдения — 72 мес).

N. Suardi и соавт. объединили опыт 5 медицинских центров, проанализировав результаты лечения 162 больных с рецидивом РПЖ после первичной радикальной терапии и наличием метастазов в ЛУ по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином [18, 19]. Средний уровень и медиана предоперационного уровня ПСА составили 3,6 и 1,9 нг/мл соответственно. Средняя продолжительность периода наблюдения до развития биохимического рецидива — 29,2 мес. Среднее число и медиана удаленных ЛУ — 25 и 20 соответственно. По объему лимфодиссекции больные распределены следующим образом: ТЛАЭ выполнена 76 (46,9 %) больным, забрюшинная СЛАЭ — 2 (1,2 %), одновременно ТЛАЭ и забрюшинная СЛАЭ — 84 (51,9 %). Метастатическое поражение ЛУ подтверждено гистологически у 132 (81,4 %) пациентов. Среднее число и медиана диагностированных метастазов в ЛУ составили 6,1 и 2,0 соответственно. У 66 (40,7 %) больных после спасительной ТЛАЭ отмечен полный биохимический ответ в течение 40 мес последующего наблюдения. В данной группе больных показатели 3- и 5-летней безрецидивной биохимической выживаемости составили соответственно 59 и 40 %. У 11 пациентов на протяжении 5 лет наблюдения не зарегистрировано биохимического рецидива без проведения ГТ. По данным мультивариантного регрессионного анализа по Коксу только количество метастазов (≤ 2) в ЛУ и наличие полного биохимического ответа (снижение уровня ПСА < 0,2 нг/мл) после СЛАЭ явились независимыми благоприятными факторами прогноза.

Таким образом, стандарты лечебной концепции у больных РПЖ с единичными метастазами после первичного лечения могут быть пересмотрены в ближайшее время. СЛАЭ может эффективно применяться у тщательно отобранных больных с лимфогенным прогрессированием РПЖ после радикального лече-

ния. В статье представлен опыт 3 центров России использования СЛАЭ у таких пациентов.

Цель исследования — оценить результаты СЛАЭ у больных РПЖ с прогрессированием заболевания после радикальных методов терапии.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе 3 центров — МНИОИ им. П.А. Герцена, РНЦРХТ и НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Всего были включены 57 больных с биохимическим прогрессированием РПЖ после проведенного радикального лечения и подтвержденными единичными метастазами в ЛУ по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином: 22 (38,6 %) пациентам лечение выполнено в МНИОИ им. П.А. Герцена, 24 (42,1 %) — в РНЦРХТ и 11 (19,3 %) — в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Олигометастатическое лимфогенное прогрессирование заболевания подтверждено у всех больных по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином: выявлены метастатические ЛУ при отсутствии данных о наличии метастазов другой локализации и местного рецидива заболевания. У 44 (77,2 %) больных метастазы в ЛУ отмечены после проведенного ранее хирургического лечения, у 7 (12,3 %) — после дистанционной лучевой терапии, у 4 (7,0 %) — после брахитерапии. После применения фокальных методов терапии (HIFU (high intensity focused ultrasound, ультразвуковая абляция предстательной железы) или криотерапии) лимфогенное прогрессирование РПЖ при отсутствии данных о местном рецидиве по данным ПЭТ/КТ отмечено у 2 (3,5 %) больных (рис. 1). Характеристика пациентов до первичного лечения представлена в табл. 1. Средний возраст больных на момент выполнения СЛАЭ составил $63,2 \pm 6,9$ года (54–74 года), средний уровень ПСА перед СЛАЭ — $6,6 \pm 5,8$ (0,6–16,4) нг/мл, медиана уровня ПСА — 2,5 нг/мл. Среднее время от инициальной терапии до СЛАЭ — $23,6 \pm 26,4$ (9–142) мес.

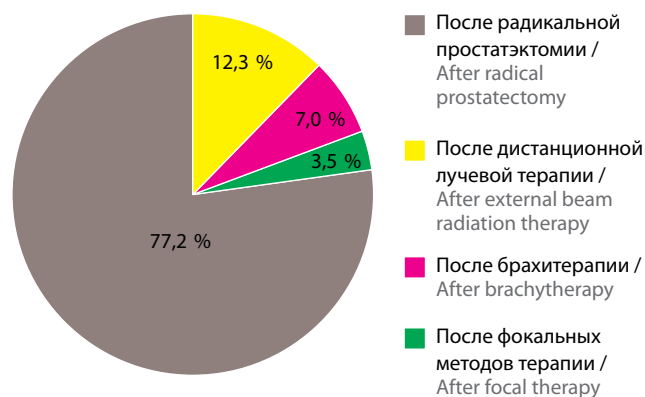


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от вида проведенной инициальной терапии

Fig. 1. Distribution of patients by initial therapy

Таблица 1. Характеристика больных до проведения инициальной терапии ($n = 57$)**Table 1.** Baseline data on patients before initial therapy ($n = 57$)

Показатель Measure	Значение Value
Средний уровень ПСА, нг/мл Average PSA level, ng/ml	$22,1 \pm 18,3$ (5,6–114,0)
Категория сТ, n (%): cT category, n (%):	
T1c–T2c	20 (35,1)
T3a–T4	37 (64,9)
Сумма баллов по шкале Глисона по данным биопсии, n (%): Total Gleason score based on biopsy data, n (%):	
≤ 6	25 (43,9)
7 (3 + 4)	13 (22,8)
7 (4 + 3)	9 (15,8)
8–10	10 (17,5)

Примечание. Здесь, в табл. 2, 3 и на рис. 2, 9, 11, 12:

ПСА – простатический специфический антиген.

Note. Here and in Tables 2, 3 and in Fig. 2, 9, 11, 12: PSA – prostate-specific antigen.

При подгрупповом анализе больных, оперированных в 3 центрах, статистически значимых различий по основным клиническим факторам прогноза до проведения первичного лечения (уровню инициального ПСА, дифференцировке опухоли по сумме баллов по шкале Глисона по данным биопсии, клинической стадии до проведения инициальной терапии) не отмечено, $p > 0,05$. Процент положительных биоптатов как прогностический фактор оценен только у 22 больных, оперированных в МНИОИ им. П. А. Герцена, и составил $73,6 \pm 30,3$ % (20–100 %).

Характеристика подгруппы больных с лимфогенным прогрессированием заболевания после РПЭ перед выполнением СЛАЭ представлена в табл. 2.

Статистически значимых различий по уровню ПСА перед проведением СЛАЭ в подгруппах больных, оперированных в 3 центрах, не отмечено (рис. 2).

В подгруппе пациентов с лимфогенным прогрессированием после выполненной ранее РПЭ статистически значимых различий морфологической стадии, дифференцировки опухоли в удаленной предстательной железе и количества выявленных метастазов в 3 различных центрах также не отмечено ($p > 0,05$).

У всех больных наличие метастазов в ЛУ при отсутствии данных о местном рецидиве или метастазах в другие органы подтверждено по данным ПЭТ/КТ с холином (рис. 3).

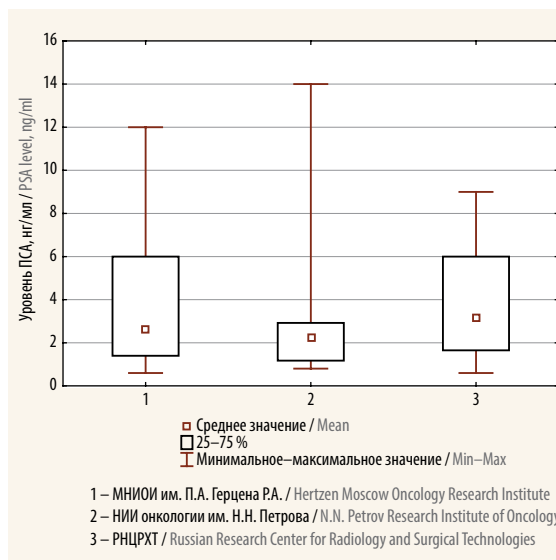
Медиана метастатических ЛУ, выявленных по данным ПЭТ/КТ до СЛАЭ, составила 3 (диагностировано

Таблица 2. Характеристика подгруппы больных с лимфогенным прогрессированием заболевания после РПЭ до проведения СЛАЭ ($n = 44$)**Table 2.** Data on a subgroup of patients with lymphogenic progression of the disease after RP and before SL ($n = 44$)

Показатель Measure	Значение Value
Средний уровень ПСА, нг/мл Average PSA level, ng/ml	$6,6 \pm 5,8$ (0,6–16,4)
Среднее время от РПЭ до проведения СЛАЭ, мес Average time between RP and SL, months	$22,5 \pm 29,9$ (9–142)
Категория pT, n (%): pT category, n (%):	
pT2c	13 (29,5)
pT3a–T4	31 (70,5)
Сумма баллов по шкале Глисона после операции, n (%): Total Gleason score after surgery, n (%):	
6	4 (9,1)
7 (3 + 4)	11 (25,0)
7 (4 + 3)	13 (29,5)
8–10	16 (36,4)
Категория pN, n (%): pN category, n (%):	
pN0	38 (86,4)
pN+	6 (13,6)

Примечание. Здесь и в табл. 3: РПЭ – радикальная простатэктомия; СЛАЭ – спасительная лимфаденэктомия.

Note. Here and in Table 3: RP – radical prostatectomy; SL – salvage lymphadenectomy.

**Рис. 2.** Медианы уровня ПСА перед выполнением спасительной лимфаденэктомии у больных в 3 различных центрах**Fig. 2.** Median PSA level before salvage lymphadenectomy in patients at the 3 centers

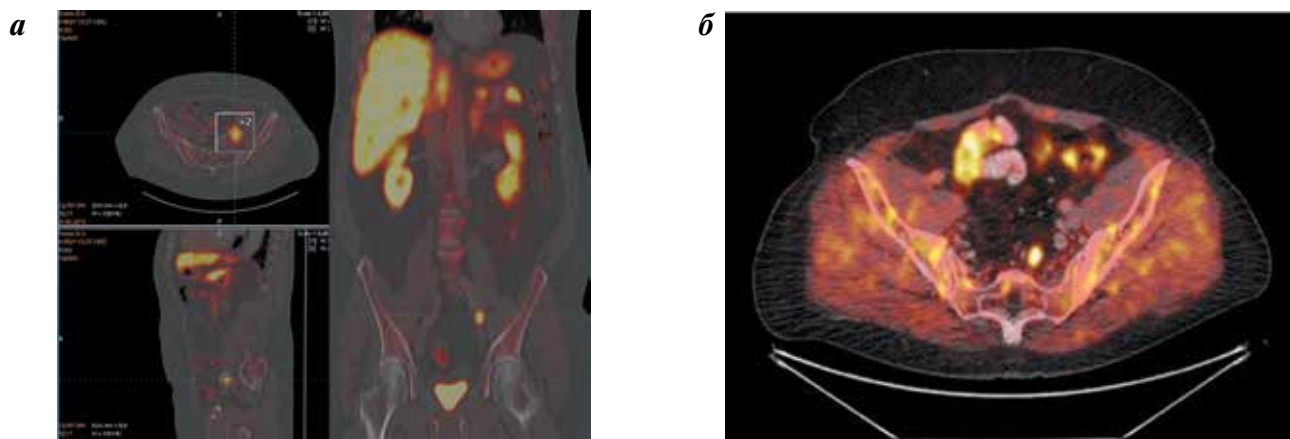


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией: а – больной Б., 62 лет, с лимфогенным прогрессированием заболевания после проведения радикальной простатэктомии от 09.2011; б – больной Г., 57 лет, с лимфогенным прогрессированием заболевания после проведения радикальной простатэктомии от 03.2011

Fig. 3. Positron emission tomography coupled with computed tomography: а – patient B., 62 years, with lymphogenic progression of the disease after radical prostatectomy in September of 2011; б – patient G., 57 years, with lymphogenic progression of the disease after radical prostatectomy in March of 2011



Рис. 4. Метастаз, локализующийся в проекции общих подвздошных сосудов слева

Fig. 4. Metastasis localized in the projection of left iliac vessels

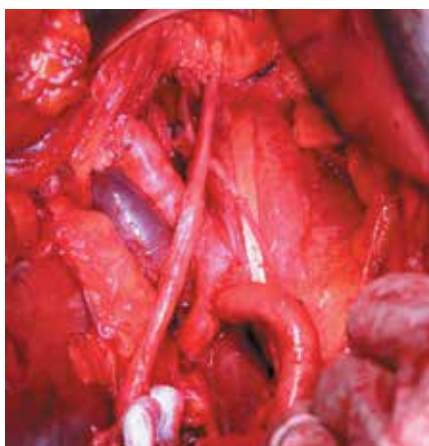
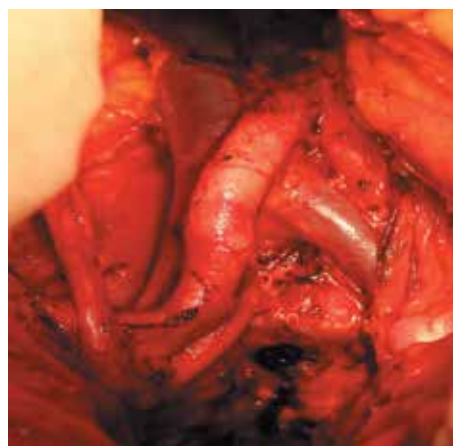


Рис. 5. Вид операционного поля после выполненной расширенной спасительной лимфаденэктомии

Fig. 5. View of the operation field after extended salvage lymphadenectomy

от 1 до 7 метастазов). В исследование включали только больных с локализацией измененных ЛУ в полости малого таза, не выше уровня бифуркации аорты. Всем пациентам, включенным в исследование в 3 центрах, выполняли рТЛАЭ открытым или лапароскопическим доступом с удалением метастатически измененных ЛУ. Кроме того, произведено удаление ЛУ из всех зон в полости малого таза вне зависимости от локализации метастазов (рис. 4–7).

После выполненной СЛАЭ всем больным проводили строгое динамическое наблюдение. Через 1 мес после СЛАЭ всем пациентам определяли уровень ПСА. При выявленном снижении уровня ПСА за больным продолжали наблюдать без назначения дополнительной лекарственной терапии. ГТ рекомендовали только при обнаружении признаков прогрессирования заболевания или при увеличении уровня ПСА. Полную ремиссию заболевания трактовали



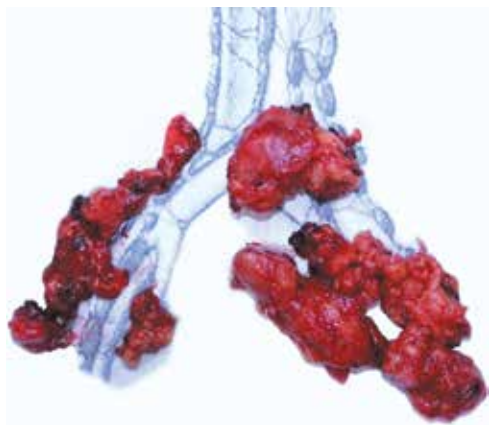


Рис. 6. Макропрепарат и схема границ лимфодиссекции
Fig. 6. Gross specimen and a diagram of lymph node dissection boundaries

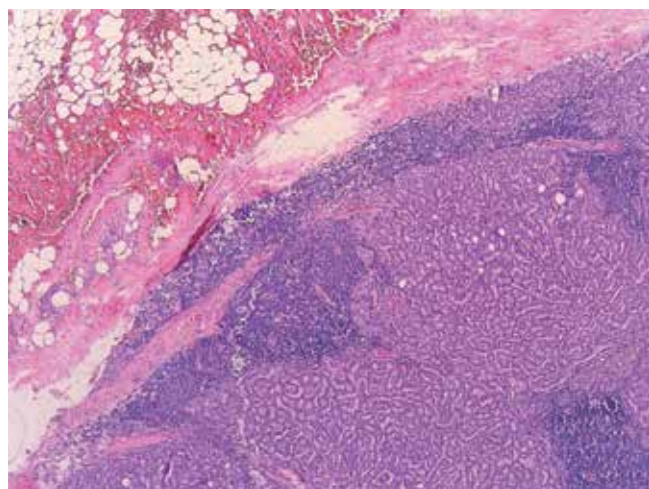


Рис. 7. Микропрепарат. Метастаз рака предстательной железы в лимфатический узел
Fig. 7. Micro-specimen. Prostate cancer metastasis in a lymph node

как снижение уровня ПСА до значений $\leq 0,2$ нг/мл после операции.

Результаты и обсуждение

По данным планового морфологического исследования медиана удаленных ЛУ составила 16 (от 3 до 40). Метастазы в удаленные ЛУ выявлены у 53 (93 %) больных. Отметим, что у некоторых пациентов при плановом морфологическом исследовании материала после расширенной СЛАЭ обнаружены дополнительные метастазы в ЛУ, которые не были определены по данным предоперационной ПЭТ/КТ. Так, дополнительные метастазы в ЛУ выявлены у 24 (45,3 %) из 53 больных. Медиана выявленных при рутинном морфологическом исследовании метастазов составила 3 (от 1 до 22 метастазов). У 4 (7 %) пациентов в удаленных ЛУ метастазов при плановом морфологическом исследовании не выявлено, в связи с сохраняющимся высоким

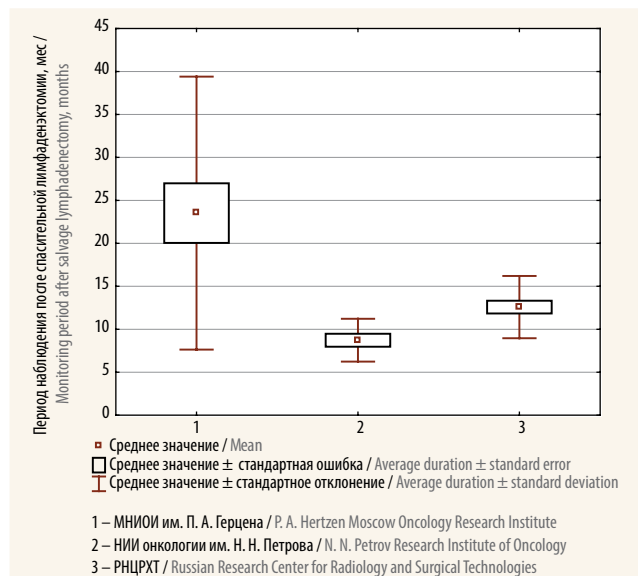


Рис. 8. Средняя длительность периода наблюдения в 3 исследовательских центрах
Fig. 8. Average duration of monitoring in the 3 research centers

уровнем ПСА после операции им рекомендовано проведение ГТ. Данная группа больных исключена из анализа выживаемости.

Средний период наблюдения за больными в общей группе пациентов составил $16,8 \pm 12,3$ мес, медиана — 12 мес (6–48 мес). При подгрупповом анализе отмечены статистически значимые различия периода наблюдения в подгруппах пациентов, оперированных в разных центрах. Так, средний период наблюдения за больными, прооперированными в МНИОИ им. П.А. Герцена, составил $23,5 \pm 15,9$ (6–48) мес, в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова — $8,7 \pm 2,5$ (6–12) мес, в РНЦРХТ — $12,6 \pm 3,6$ (6–18) мес; $p = 0,0056$. Таким образом, длительность периода наблюдения достоверно отличалась в 3 центрах, что, вероятно, связано с различной давностью выполненных операций в центрах (рис. 8).

При оценке динамики уровня ПСА через 1 мес после выполненной СЛАЭ ответ на проведенную терапию в виде снижения уровня маркера отмечен у 47 (82,5 %) больных. У 10 (17,5 %) пациентов наблюдали стабилизацию или увеличение уровня ПСА.

Динамика уровня ПСА через 1 мес после выполненной СЛАЭ представлена на рис. 9. Как видно из графика, снижение уровня ПСА ≥ 50 % от исходного значения, установленного при выявлении биохимического прогрессирования заболевания до проведения СЛАЭ, через 1 мес после операции зарегистрировано у 38 (66,7 %) больных. Полный ответ в виде снижения маркера $\leq 0,2$ нг/мл отмечен у 13 (22,8 %) пациентов.

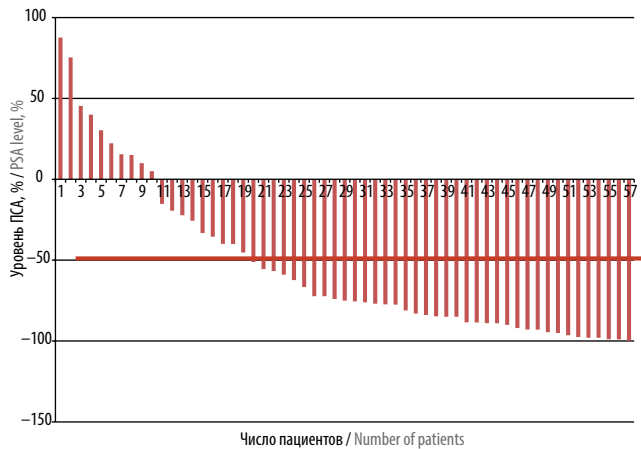


Рис. 9. Динамика уровня ПСА через 1 мес после выполненной спасительной лимфаденэктомии
Fig. 9. PSA level dynamics 1 month after salvage lymphadenectomy

Из графика видно, что у большинства больных через 1 мес после выполнения СЛАЭ отмечено значительное снижение уровня ПСА. Проведение рутинной расширенной СЛАЭ с удалением не только верифицированных при ПЭТ/КТ метастазов, но и всех резидуальных ЛУ из полости малого таза было ассоциировано с хорошим биохимическим ответом у большинства пациентов, включенных в исследование. Отсутствие эффекта от терапии и рост уровня маркера зарегистрированы у 10 (17,5 %) больных, из них у 4 (7 %) не выявлено метастазов в удаленные ЛУ, у 6 – с обширным метастатическим поражением ЛУ. Вероятно, отсутствие положительной динамики в виде снижения уровня ПСА у больных с множественными метастазами в ЛУ связано с дальнейшим прогрессированием заболевания и появлением метастазов в другие органы. Отсутствие метастазов в удаленные ЛУ может быть связано как с неудовлетворительным качеством выполненной лимфодиссекции, так и с погрешностью методики ПЭТ/КТ (ложноположительные результаты). Больным с отсутствием эффекта в виде снижения уровня ПСА через 1 мес после СЛАЭ рекомендовано проведение адъювантной ГТ. Данная когорта пациентов исключена из анализа выживаемости.

За медиану периода наблюдения (12 мес) в общей группе больных биохимический рецидив заболевания, трактуемый как увеличение уровня ПСА в 3 последовательных измерениях, отмечен у 28 (49,1 %) пациентов. Среднее время от проведения СЛАЭ до роста уровня ПСА в общей группе больных составило $12,6 \pm 10,3$ мес (6–48 мес). Среднее время от выполнения операции до увеличения уровня ПСА в подгруппе пациентов, прооперированных в МНИОИ им. П.А. Герцена, составило $18,5 \pm 14,9$ (6–48) мес, в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова – $6,8 \pm 1,45$ (6–9) мес, в РНЦРХТ – $10,0 \pm 4,2$ (6–18) мес; $p = 0,03$ (рис. 10).

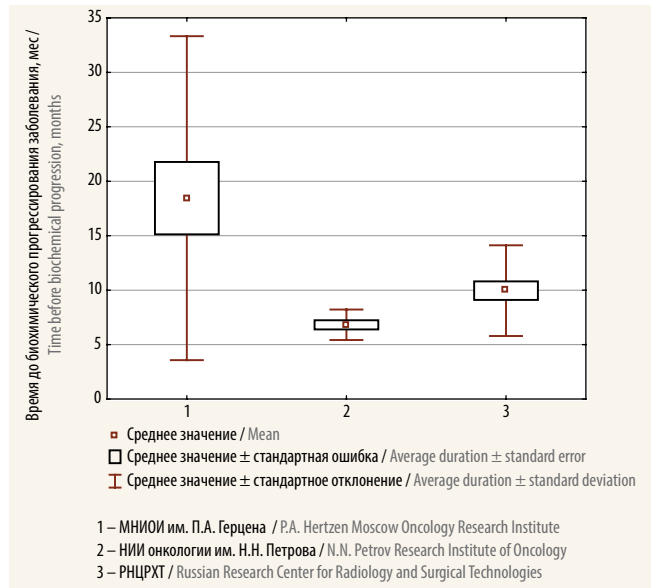


Рис. 10. Среднее время до биохимического прогрессирования заболевания в подгруппах больных, оперированных в 3 различных центрах
Fig. 10. Average time before biochemical progression in subgroups of patients who underwent surgery at the 3 different centers

Достоверные различия в подгруппах, вероятно, связаны с более коротким периодом наблюдения за больными, которых оперировали в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и РНЦРХТ.

Отметим, что у ряда пациентов в подгруппе хорошего ответа при снижении уровня ПСА более чем на 90 % от предоперационного значения через 1 мес после операции наблюдали длительный безрецидивный период. Так, у 11 (23,4 %) из 47 больных с ПСА-ответом после операции отмечена стабилизация заболевания на протяжении более 12 мес. За это время пациенты не получали дополнительного лечения. По данным однофакторного регрессионного анализа по Коксу, снижение уровня ПСА более чем на 90 % от исходного предоперационного значения явилось достоверным предиктором хорошего прогноза (отношение рисков (ОР) 1,6; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,2–2,1; $p = 0,002$). Результаты однофакторного регрессионного анализа представлены в табл. 3.

Наличие экстракапсулярной экстензии опухоли за пределы капсулы ЛУ стало значимым предиктором развития биохимического рецидива у больных после выполнения СЛАЭ (ОР 2,8; 95 % ДИ 1,0–8,1; $p = 0,05$). По данным многофакторного регрессионного анализа уровень ПСА через 1 мес после проведения операции был независимым предиктором ПСА-безрецидивной выживаемости больных (ОР 1,5; 95 % ДИ 1,1–2,1; $p = 0,02$).

В общей группе больных 3-летняя ПСА-безрецидивная выживаемость составила $21,0 \pm 9,4$ %. Досто-

Таблица 3. Результаты однофакторного регрессионного анализа по Коксу основных факторов прогноза, влияющих на вероятность развития биохимического рецидива

Table 3. Results of Cox one-factor regression analysis of the main prognostic factors affecting probability of biochemical relapse development

Фактор прогноза Prognostic factor	<i>p</i>	Отношение рисков Odds ratio	95 % доверитель- ный интервал 95 % confidence interval
Клиническая стадия (сТ) Clinical stage (cT)	0,90	1,02	0,72–1,44
Морфологическая стадия (pT) Morphological stage (pT)	0,13	1,78	0,84–3,78
Сумма баллов по шкале Глисона при биопсии Total Gleason score at biopsy	0,57	1,04	0,46–1,53
Сумма баллов по шкале Глисона после РПЭ Total Gleason score after RP	0,62	1,11	0,76–1,75
Период от инициальной терапии до выполнения СЛАЭ Time between initial therapy and SL	0,64	0,90	0,96–1,01
Уровень ПСА до выполнения СЛАЭ PSA level before SL	0,30	1,01	0,99–1,04
Число удаленных при СЛАЭ лимфатических узлов Number of lymph nodes removed by SL	0,34	0,97	0,92–1,03
Число метастазов после выполнения СЛАЭ Number of metastases after SL	0,08	1,12	0,98–1,45
Наличие экстракапсулярной экстензии опухоли за преде- лы капсулы лимфатического узла Presence of extracapsular tumor extension beyond lymph node capsule	0,05*	2,80*	1,00–8,10*
Уровень ПСА через 1 мес после выполнения СЛАЭ PSA level 1 month after SL	0,0006*	1,60*	1,23–2,11*

*Статистически значимые различия.

*Statistically significant difference.

верных отличий ПСА-безрецидивной выживаемости в подгруппах пациентов, оперированных в разных центрах, не отмечено ($p = 0,09$), что, возможно, связано с коротким периодом наблюдения и небольшим числом больных в подгруппах. Тем не менее зарегистрирована тенденция к увеличению показателей ПСА-безрецидивной выживаемости в медицинском центре с более длительным периодом наблюдения за больными (рис. 11, 12).

За весь период наблюдения умерли 2 (3,5 %) пациента по причине прогрессирования основного заболевания. Таким образом, 5-летняя общая выживаемость и ОСВ в общей когорте больных были сопоставимы и составили $92,8 \pm 6,8$ %.

Заключение

Таким образом, СЛАЭ – эффективный метод терапии больных с наличием лимфогенного прогрессирования РПЖ после проведенного радикального лечения, демонстрирующий удовлетворительные он-

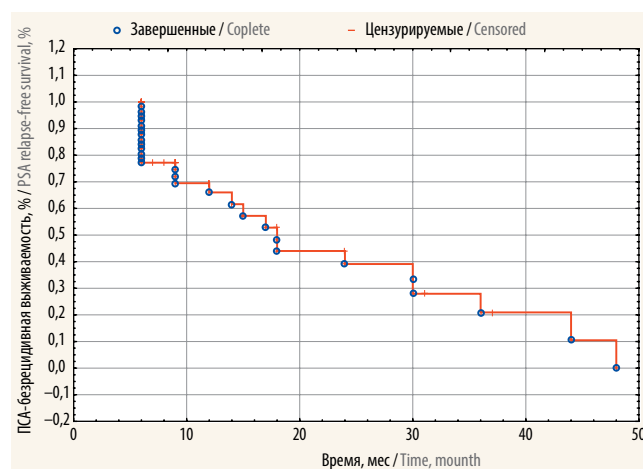


Рис. 11. Трехлетняя ПСА-безрецидивная выживаемость в общей группе больных

Fig. 11. Three-year PSA relapse-free survival in all patients

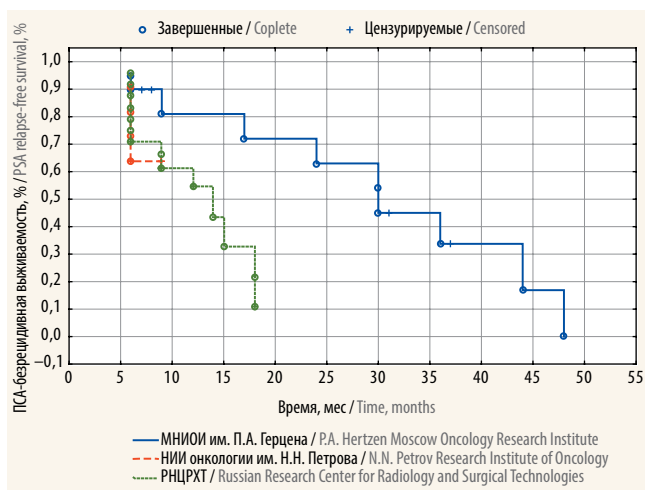


Рис. 12. Трехлетняя ПСА-безрецидивная выживаемость больных, прооперированных в разных центрах

Fig. 12. Three-year PSA relapse-free survival in patients who underwent surgery at different centers

кологические результаты. У большинства пациентов СЛАЭ ассоциирована с хорошим ответом на терапию в виде снижения уровня ПСА и длительным безрецидивным периодом. У некоторых больных удаление лимфогенных метастазов позволяет отсрочить или отказаться от проведения ГТ и надеяться на увеличение показателей общей выживаемости. Несмотря на ряд существенных недостатков данной публикации, таких как отсутствие рандомизации, разнородные группы больных (рецидивы после хирургического, лучевого лечения и фокальных методов терапии), а также применение различных хирургических методик (открытая или лапароскопическая операция), эта работа является первым в России исследованием, оценившим результаты инновационного метода СЛАЭ в 3 крупных центрах. Обнадешивающие результаты исследования диктуют необходимость дальнейшего изучения метода СЛАЭ у больных РПЖ и систематизации накопленных данных в целях ее внедрения в широкую клиническую практику.

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.: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGBU "Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskii institut im. P.A. Gertsena" — filial FGBU "Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy radiologicheskii tsentr" Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
2. Han M., Partin A.W., Pound C.R. et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: the 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):555–65. PMID: 11590814.
3. Simmons M.N., Stephenson A.J., Klein E.A. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51(5):1175–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.01.015. PMID: 17240528.
4. Suardi N., Porter C.R., Reuther A.M. et al. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 2008;112(6):1254–63. DOI: 10.1002/cncr.23293. PMID: 18286530.
5. Roehl K.A., Han M., Ramos C.G. et al. Cancer progression and survival rates following

- anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172(3):910–4. DOI: 10.1097/01.ju.0000134888.22332.bb. PMID: 15310996.
6. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591–7. PMID: 10235151.
7. Schweizer M.T., Zhou X.C., Wang H. et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Ann Oncol* 2013;24(11):2881–6. DOI: 10.1093/annonc/mdt335. PMID: 23946329.
8. Garcia J.R., Morenco C., Valls F. et al. Diagnostic performance of bone scintigraphy and ¹¹C-choline PET/CT in the detection of bone metastases in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015;34(3):155–61. DOI: 10.1016/j.remnm.2014.08.001. PMID: 25443648.
9. von Eyben F.E., Kairemo K. Metaanalysis of ¹¹C-holine and ¹⁸F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014;35(3):221–30. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000040. PMID: 24240194.
10. Afshar-Oromieh A., Zechmann C.M., Malcher A. et al. Comparison of PET imaging with a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and ¹⁸F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med*

- Mol Imaging* 2014;41(1):11–20. DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5. PMID: 24072344.
11. Власова О.П., Герман К.Э., Крылов В.В. и др. Новые радиофармпрепараты для диагностики и лечения метастатического рака предстательной железы на основе ингибиторов протастатического мембранного антигена. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2015;70(3):360–6. [Vlasova O.P., German K.E., Krylov V.V. et al. New radiopharmaceuticals based on inhibitors of prostate-specific membrane antigen for metastatic prostate cancer diagnostics and treatment. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk* = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences 2015;70(3):360–6. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1334.
12. Eiber M., Maurer T., Souvatzoglou M. et al. Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2015;56(5):668–74. DOI: 10.2967/jnumed.115.154153. PMID: 25791990.
13. Osborne J.R., Akhtar N.H., Vallabhajosula S. et al. Prostate-specific membrane antigen-based imaging. *Urol Oncol* 2013;31(2):144–54. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.04.016. PMID: 22658884.
14. Rigatti P., Suardi N., Briganti A. et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by ¹¹C-choline positron emission tomography/computed

tomography. Eur Urol 2011;60(5):935–43.
DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.060.
PMID: 21840116.

15. Jilg C.A., Rischke H.C., Reske S.N. et al. Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. J Urol 2012;188(6):2190–7.
DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.041. PMID: 23083862.
16. Tilki D., Mandel P., Seeliger F. et al. Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol 2015;193(2):484–90.

DOI: 10.1016/j.juro.2014.08.096.
PMID: 25180792.

17. Winter A., Henke R.P., Wawroschek F. Targeted salvage lymphadenectomy in patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence: complete biochemical response without adjuvant therapy in patients with low volume lymph node recurrence over a long-term follow-up. BMC Urol 2015;15:10.
DOI: 10.1186/s12894-015-0004-y.
PMID: 25881245.

18. Suardi N., Karnes J., Joniau S. et al. Salvage

lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and imaging-detected nodal metastases. J Urol 2013;189:e317–8.

19. Suardi N., Gandaglia G., Gallina A. et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow up of 5 years. Eur Urol 2015;67(2):299–309.
DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.011.
PMID: 24571959.

Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при местном рецидиве рака предстательной железы после радикальных радиотерапевтических методов лечения

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117485 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Алексей Дмитриевич Цыбульский vracheg@mail.ru

Исследования спасительной внутритканевой лучевой терапии при рецидивах рака предстательной железы были начаты в конце XX века. В последнее время все больше внимания уделяется брахитерапии высокой мощности дозы (high dose rate brachytherapy, HDR-BT) в качестве метода достижения локального контроля над опухолью.

Цель исследования — первичный анализ лечения больных раком предстательной железы, которым была проведена спасительная HDR-BT по поводу подтвержденного локального рецидива после радиотерапевтических методов лечения.

Предварительные результаты исследования говорят о возможности использования HDR-BT с достижением локального контроля над опухолью при низкой генитоуринарной и гастронтерстициальной токсичности.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рецидив рака предстательной железы, сальважная брахитерапия, спасительная брахитерапия, высокодозная брахитерапия, высокомощностная брахитерапия, внутритканевая лучевая терапия, простатический специфический антиген

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-81-86

Salvage high-dose-rate brachytherapy for local prostate cancer recurrence after radical radiotherapy

V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, A.D. Tsybul'skiy

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Studies salvage interstitial radiation therapy for recurrent prostate cancer, launched at the end of the XX century. In recent years, more and more attention is paid to high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) as a method of treating local recurrence.

The purpose of research — preliminary clinical results of salvage high-dose-rate brachytherapy applied in cases of suspected local recurrence or of residual tumour after radiotherapy.

Preliminary findings indicate the possibility of using HDR-BT, achieving local tumor control with low genitourinary toxicity.

Key words: prostate cancer, prostate cancer recurrence, salvage brachytherapy, life-saving brachytherapy, high dose brachytherapy, high dose rate brachytherapy, interstitial radiation therapy, prostate-specific antigen

Введение

В последнее время активно ведутся разработка и внедрение в клиническую практику методов радиотерапии в лечении злокачественных заболеваний. С развитием новых технологий в лечении рака предстательной железы (РПЖ) методу радиотерапии отдают все большее предпочтение. Тем не менее, по данным мировой литературы, биохимический рецидив после дистанционной радиотерапии (ДРТ), брахитерапии в монорежиме и в сочетании с ДРТ при РПЖ достигает 40 % [1–4]. В 20–30 % случаев биохимический рецидив связан с локальным прогрессированием (локальные рецидивы), что говорит о возможности рассмотрения вопроса проведения спасительной (сальважной) терапии [5]. Однако лишь небольшая часть (0,9–2,0 %) этих случаев фактически поддается

контролю с помощью спасительной радикальной простатэктомии, тогда как большинство больных в конечном итоге получают андрогендепривационную терапию, вне зависимости от степени распространенности опухолевого процесса [6, 7].

Назначение андрогендепривационной терапии, как правило, является методом выбора при лечении таких больных. Тем не менее стабильный контроль РПЖ не может быть полностью достигнут только применением андрогендепривационной терапии в связи с развитием в конечном итоге кастрационно-резистентной фазы заболевания. В таком случае пациенты умирают в течение 1–2 лет с начала признаков прогрессирования заболевания [8]. Однако андрогендепривационная терапия у большинства больных РПЖ эффективна и может проводиться при любых формах заболевания [5, 6]. При этом длительное применение

такого лечения может вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой, костной, нервной систем и приводить как к физическим, так и к психологическим нарушениям. В случае, если применение спасительной терапии локально контролирует РПЖ без необходимости продолжительной андрогендепривационной терапии, качество жизни пациента может поддерживаться без длительного использования гормональных препаратов.

Исследования спасительной внутритканевой лучевой терапии при рецидивах РПЖ начаты в конце XX века. В 1999 г. G.L. Grado и соавт. впервые опубликовали результаты лечения 49 больных с локальным рецидивом РПЖ после ДРТ [9]. Пятилетняя безрецидивная ПСА-специфическая выживаемость (ПСА — простатический специфический антиген) составила 34 %. В 2009 г. D.S. Aaronson и соавт. сообщили о 88 % 3-летней безрецидивной выживаемости у подобной группы больных [10]. Отметим, что в указанных работах были различные критерии оценки биохимического рецидива, поэтому заметно такое отличие в полученных результатах лечения.

В большинстве проведенных исследований в качестве внутритканевой лучевой терапии применяли низкоэнергетическую брахитерапию на основе микроисточников ^{125}I . Тем не менее в последнее время все большее внимание уделяется брахитерапии высокой мощности дозы (high dose rate brachytherapy, HDR-BT) в лечении локальных рецидивов РПЖ. В. Lee и соавт. сообщают о результатах лечения 21 пациента с местным рецидивом РПЖ после ДРТ с использованием HDR-BT [11]. Хотя средний срок наблюдения был всего 19 мес, 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 89 %. При этом не было отмечено токсичности III–IV степени со стороны желудочно-кишечного тракта, а генитоуринарные токсические реакции III степени были зарегистрированы в 14 % случаев. Y. Jo и соавт. опубликовали работу с результатами лечения 11 пациентов с использованием спасительной HDR-BT в режиме 2 фракций по 11 Гр с интервалом в 6 ч (суммарная очаговая доза 22 Гр) [6]. В исследовании сообщается об отсутствии токсических реакций III–IV степени со стороны критических органов.

Цель исследования — первичный анализ лечения больных РПЖ, которым была проведена HDR-BT по поводу подтвержденного локального рецидива после радиотерапевтических методов лечения.

Материалы и методы

В РНЦРР с 2010 г. проводятся исследования по применению спасительной HDR-BT как альтернативы хирургическим методам лечения при рецидивах РПЖ после проведенных радиотерапевтических методов лечения. В данной работе мы оценивали предварительные клинические результаты спасительной

HDR-BT в случаях локального рецидива или остаточной опухоли после радиотерапевтических методов лечения.

Спасительную HDR-BT применяли для больных, отвечающих следующим критериям:

- проведение предварительного радиотерапевтического лечения без повторных хирургических вмешательств (радикальная простатэктомия, трансуретральная резекция предстательной железы);
- гистологически подтвержденный рецидив РПЖ;
- отсутствие регионарного и отдаленного метастазирования, подтвержденного данными остеосцинтиграфии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза с контрастированием, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с использованием холина;
- отсутствие выраженной инфравезикальной обструкции по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и урофлоуметрии в соответствии с Международной шкалой оценки простатических симптомов (International Prostatic Symptom Score, IPSS);
- согласие на проведение лечения в условиях РНЦРР методом HDR-BT с предварительным разъяснением возможных токсических реакций и ожидаемых результатов.

В период с 2011 по 2014 г. в РНЦРР спасительную HDR-BT по поводу подтвержденного локального рецидива РПЖ провели 9 больным в возрасте 59–77 лет (средний возраст 66 лет). Характеристика пациентов приведена в таблице.

В исследование вошли больные с рецидивом РПЖ различных групп риска прогрессирования (согласно классификации D'Amico): 4 больных после ДРТ, 2 — после сочетанной радиотерапии с применением источников ^{125}I , 2 — после брахитерапии источниками ^{125}I в монорежиме и 1 — после сочетанной радиотерапии с применением источника ^{192}Ir . Инициальный уровень ПСА в группе колебался в пределах 8–80 нг/мл. Промежуток времени от проведенного лечения до появления рецидива составил 18–35 мес (в среднем 28 мес), время от выявления биохимического рецидива до спасительной HDR-BT — 5–10 мес. В этот период пациентам выполняли комплексную диагностику, направленную на обнаружение регионарного и отдаленного метастазирования. Кроме того, осуществляли оценку функционального состояния нижних мочевых путей. После верификации локального рецидива и проведения указанной диагностики всем пациентам выполняли андрогендепривационную терапию аналогами лютеинизирующего гормона релизинг гормон (ЛГРГ) на протяжении 3 мес.

Характеристика пациентов, получивших спасительную HDR-BT по поводу локального рецидива рака предстательной железы
Data on patients who received life-saving HDR-BT for local recurrence of prostate cancer

№ п-а Patient No	Возраст пациента на момент HDR-BT, лет Patient's age at receiving life-saving HDR-BT, years	Стадия T stage	Сумма баллов Глисона до лечения Total Gleason score before treatment	Уровень PSA до лечения, нг/мл PSA level before treatment, ng/ml	Группа риска Risk group	Метод радиотерапии Radiation therapy method	Время до развития биохимического рецидива, мес Time before biochemical recurrence, months	Сумма баллов по шкале Глисона до проведения HDR-BT Total Gleason score before HDR-BT	Уровень PSA до проведения HDR-BT PSA level before HDR-BT	Интервал между первичным и спасительным лечением, мес Time between primary and life-saving treatment, months	Результат Result
1	65	T3a	3 + 4	32	Высокая High	ДРТ 70 Гр EBT 70 Gy	28	3 + 3	4,0	38	Локальный контроль. ПСА-специфическая выживаемость 28 мес Local control. PSA-specific survival 28 months
2	60	T2b	4 + 5	23	Высокая High	ДРТ 72 Гр EBT 72 Gy	21	3 + 4	11,0	30	Локальный контроль. ПСА-специфическая выживаемость 12 мес Local control. PSA-specific survival 12 months
3	59	T3a	3 + 3	55	Высокая High	ДРТ 74 Гр EBT 74 Gy	18	3 + 3	7,2	26	Локальный контроль. Прогрессирование, метастазирование в скелет Local control. Progression, bone metastases
4	77	T2c	3 + 4	15	Средняя Intermediate	ДРТ 78 Гр EBT 78 Gy	30	4 + 3	8,3	39	Локальный контроль. Прогрессирование, метастазирование в скелет Local control. Progression, bone metastases
5	67	T2c	3 + 4	38	Высокая High	LDR-BT ¹²⁵ I СОД 110 Гр + ДРТ 44 Гр LDR-BT ¹²⁵ I TBD 110 Gy + EBT 44 Gy	29	3 + 3	15,0	39	Локальный контроль. ПСА-специфическая выживаемость 32 мес Local control. PSA-specific survival 32 months

Окончание таблицы
End of table

№ пациента Patient No	Возраст пациента на момент спасительной HDR-BT, лет Patient's age at the time of receiving life-saving HDR-BT, years	Стадия T stage	Сумма баллов по шкале Глисона до лечения Total Gleason score before treatment	Уровень ПСА до лечения, нг/мл PSA level before treatment, ng/ml	Группа риска Risk group	Метод радиотерапии Radiation therapy method	Время до рецидива биохимического рецидива, мес Time before biochemical recurrence, months	Сумма баллов по шкале Глисона до проведения HDR-BT Total Gleason score before HDR-BT	Уровень ПСА до проведения HDR-BT PSA level before HDR-BT	Интервал между первичным и спасительным лечением, мес Time between primary and life-saving treatment, months	Результат Result
6	68	T3b	4 + 3	17	Высокая High	LDR-BT ¹²⁵ I СОД 110 Гр + ДРТ 44 Гр LDR-BT ¹²⁵ I TBD 110 Gy + EBT 44 Gy	25	4 + 4	8,0	31	Локальный контроль. Прогрессирование, метастазирование в лимфатические узлы, скелет Local control. Progression, metastases in lymph nodes, bones
7	70	T2b	3 + 3	11	Средняя Intermediate	LDR-BT ¹²⁵ I СОД 145 Гр LDR-BT ¹²⁵ I TBD 145 Gy	34	4 + 4	5,2	40	Локальный контроль. ПСА-специфическая выживаемость 18 мес Local control. PSA-specific survival 18 months
8	72	T2b	3 + 3	8	Низкая Low	LDR-BT ¹²⁵ I СОД 145 Гр LDR-BT ¹²⁵ I TBD 145 Gy	20	3 + 34	4,5	26	Локальный контроль. ПСА-специфическая выживаемость 10 мес Local control. PSA-specific survival 10 months
9	63	T3a	4 + 4	15	Высокая High	HDR-BT ¹⁹² Ir РОД 10 Гр + ДРТ 46 Гр HDR-BT ¹⁹² Ir SBD 10 Gy + EBT 46 Gy	47	3 + 4	12,3	55	Локальный контроль. ПСА-специфическая выживаемость 12 мес Local control. PSA-specific survival 12 months

Примечание. HDR-BT — брахитерапия высокой мощности дозы; ПСА — простатический специфический антиген; ДРТ — дистанционная радиотерапия; LDR-BT — брахитерапия низкой мощности дозы; СОД — суммарная очаговая доза; РОД — разовая очаговая доза. У пациентов 3, 4 и 6 отмечено прогрессирование.

Note. HDR-BT — high dose rate brachytherapy; PSA — prostate-specific antigen; EBT — external beam therapy; LDR-BT — low dose rate brachytherapy; TBD — total boost dose; SBD — single boost dose. In patients 3, 4, and 6 progression was observed.

Все вмешательства проводили под спинно-мозговой анестезией на аппарате Microselectron HDR с использованием трансректального ультразвукового датчика 4–9 МГц. Брахитерапию выполняли 3 фракциями в разовой очаговой дозе 9,5 Гр с 2-недельным перерывом между фракциями (суммарная очаговая доза 28,5 Гр). При этом значение линейно-квадратичной эквивалентной дозы при 2,0 Гр ($LQED_{2.0}$) за фракцию составило 89,6 Гр (при $\alpha/\beta = 1,5$), процент предписанной дозы на орган-мишень (V100) — не менее 90,0 % (в среднем 95,2 %), процент объема органа-мишени, на который приходится 150 % предписанной дозы (V150), — менее 33,0 % (в среднем 19,7 %). Критическая доза на уретру и прямую кишку составили 110 и 70 % предписанной дозы соответственно. Для вычислений биологически эквивалентной дозы использовали линейно-квадратичную модель.

При проведении дозиметрического планирования сопоставляли данные МРТ, трансректального УЗИ и пункционной биопсии предстательной железы. Вычисляли зоны интереса с высокой степенью вероятности опухолевого роста. С учетом мультифокальности роста опухоли, присущей аденокарциноме предстательной железы, а также изменения суммы баллов по шкале Глисона при повторной биопсии зачастую в большую сторону мы считаем, что проведение фокального облучения приведет к заведомо худшему результату, при котором выполнение дальнейших видов спасительной терапии будет невозможно. В связи с этим в целевой объем облучения входили предстательная железа и базальные отделы семенных пузырьков. В целях протекции прямой кишки всем больным перед проведением брахитерапии в парапростатическую клетчатку вводили объемообразующий гель, тем самым увеличивая расстояние между предстательной железой и прямой кишкой до 1,5–2,0 см.

Пациенты наблюдались через 1, 2, 3 мес после операции и в дальнейшем через каждые 3 мес. Контрольное обследование включало определение уровня ПСА, урофлоуметрию, лабораторные анализы крови и мочи, УЗИ предстательной железы и мочевого пузыря.

Результаты

Динамика уровня ПСА. У 6 из 9 больных достигнут биохимический контроль опухоли. У 3 пациентов при динамическом наблюдении отмечали рост уровня ПСА после отмены андрогендепривационной терапии. По данным остеосцинтиграфии, МРТ органов малого таза с контрастированием, ПЭТ-КТ во всех случаях рецидива заболевания достигнут локальный контроль над опухолью. Однако у 2 больных выявлены отдаленные метастазы в костях скелета, у 1 — поражение групп подвздошных и парааортальных лимфати-

ческих узлов. Всем 3 пациентам продолжена андрогендепривационная терапия.

Токсические реакции. Ранние генитоуринарные токсические реакции были кратковременными. У всех больных в послеоперационном периоде развились дизурия, учащенное мочеиспускание вялой струей мочи, макрогематурия, которые купировались в первые 2–3 мес после окончания лечения и соответствуют II степени тяжести по категории RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). У 1 больного (после сочетанной лучевой терапии с применением микроисточников ^{125}I) отмечено развитие стриктуры мембранозного отдела уретры, что потребовало в последующем неоднократных эндоскопических вмешательств с применением лазерной абляции стриктуры, что, в свою очередь, привело к частичному недержанию мочи и переводу больного на аутокатетеризацию. В последующем у этого пациента отмечено прогрессирование заболевания в виде метастазирования в лимфатические узлы малого таза, парааортальные лимфатические узлы, кости скелета. У 1 больного (№ 9 в таблице) через 8 мес после лечения наблюдались инфекционно-воспалительные изменения мочевого пузыря с присоединением микрофлоры, что привело к выраженной дизурии, снижению объема мочевого пузыря. Пациенту проведена антибактериальная и противовоспалительная терапия с положительным эффектом.

Поздних токсических реакций со стороны прямой кишки не зарегистрировано в связи с применением объемообразующего геля, что позволило осуществить протекцию прямой кишки и существенно снизить объем ткани прямой кишки, попадающей в критические поля облучения.

Обсуждение

Даже в случае, когда спасительная терапия по поводу рецидива РПЖ достигает благоприятных результатов, развитие токсических реакций III–IV степени тяжести со стороны смежных органов говорит о неэффективности проведенного лечения, поскольку назначение андрогендепривационной терапии является альтернативой для таких больных с сохранением качества жизни на высоком уровне.

В нашем исследовании в 6 из 9 случаев мы наблюдали биохимический контроль опухоли. Однако небольшое число больных и относительно короткий период наблюдения не дают окончательно интерпретировать полученные результаты лечения. По данным комплексной диагностики во всех 3 случаях прогрессирования удалось достичь локального контроля опухоли.

Выявление и определение факторов прогноза отдаленного метастазирования при рецидивах РПЖ, позволяющие определить пациентов, для которых действительно важна спасительная брахитерапия, являются очень важной задачей.

P.L. Nguyen и соавт., а также D.C. Beyer сообщили, что спасительная терапия эффективна в случае развития рецидивов после ДРТ, когда соблюдены следующие условия [12, 13]:

- низкая группа риска прогрессирования на начальной стадии лечения;
- биохимический рецидив наблюдается более чем через 1–2 года после основного лечения;
- уровень ПСА в момент спасительной терапии составляет $\leq 2,0$ нг/мл;
- длительность удвоения уровня ПСА во время рецидива составляет более 6 мес.

Заключение

В последующем периоде в клинике урологии РНЦРП будет продолжена научная работа, посвященная изучению такой непростой проблемы, как лечение рецидивов РПЖ. Предварительные результаты исследования говорят о возможности эффективного применения HDR-ВТ с достижением локального контроля опухоли при низкой генитоуринарной токсичности. Использование объемобразующего геля позволяет минимизировать токсические реакции со стороны прямой кишки, что в конечном итоге определяет эффективность проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Liu J., Kaidu M., Sasamoto R. et al. Two-fraction high-dose-rate brachytherapy within a single day combined with external beam radiotherapy for prostate cancer: single institution experience and outcomes. *J Radiat Res* 2016;57(3):280–7. DOI: 10.1093/jrr/rrw003. PMID: 26983988.
2. Gabriele D., Jerezek-Fossa B.A., Krengli M. et al. Beyond D'Amico risk classes for predicting recurrence after external beam radiotherapy for prostate cancer: the Candiolo classifier. *Radiat Oncol* 2016;11(1):23. DOI: 10.1186/s13014-016-0599-5. PMID: 26911291.
3. Olarte A., Cambeiro M., Moreno-Jiménez M. et al. Dose escalation with external beam radiation therapy and high-dose-rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high risk prostate cancer: Comparison of two consecutive high-dose-rate schemes. *Brachytherapy* 2016;15(2):127–35. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.12.008. PMID: 26832677.
4. Garibaldi E., Gabriele D., Maggio A. et al. External beam radiotherapy with dose escalation in 1080 prostate cancer patients: definitive outcome and dose impact. *Panminerva Med* 2016;58(2):121–9. PMID: 26785374.
5. Bolla M., Van Tienhoven G., Warde P. et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066–73.
6. Jo Y., Fujii T., Hara R. et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local prostate cancer recurrence after radiotherapy – preliminary results. *BJU Int* 2012;109(6):835–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10519.x. PMID: 21933327.
7. Matei D.V., Ferro M., Jerezek-Fossa B.A. et al. Salvage radical prostatectomy after external beam radiation therapy: a systematic review of current approaches. *Urol Int* 2015;94(4):373–82. DOI: 10.1159/000371893. PMID: 25765848.
8. Berlin A., Fernandez M.I. Avances en el tratamiento de cancer de prostata resistente a la castracion: enfasis en nuevas terapias hormonales. *Rev Méd Chile* 2015;(2):143–9.
9. Grado G.L., Collins J.M., Kriegshauser J.S. et al. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53(1):2–10. PMID: 9886580.
10. Aaronson D.S., Yamasaki I., Gottschalk A. et al. Salvage permanent perineal radioactive-seed implantation for treating recurrence of localized prostate adenocarcinoma after external beam radiotherapy. *BJU Int* 2009;104(5):600–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08445.x. PMID: 19245439.
11. Lee B., Shinohara K., Weinberg V. et al. Feasibility of high-dose-rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: the University of California, San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):1106–12. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.012. PMID: 17197119.
12. Nguyen P.L., Chen R.C., Clark J.A. et al. Patient-reported quality of life after salvage brachytherapy for radio-recurrent prostate cancer: a prospective Phase II study. *Brachytherapy* 2009;8(4):345–52. DOI: 10.1016/j.brachy.2009.01.004. PMID: 19428311.
13. Beyer D.C. Brachytherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2003;13(2):158–65. DOI: 10.1053/srao.2003.50015. PMID: 12728445.

Ангиотензинпревращающий фермент – новый прогностический маркер рецидива при терапии рака предстательной железы

М.И. Коган^{1, 2}, Е.А. Черногубова^{1, 2}, М.Б. Чибичян^{1, 2}, Д.Г. Матишов¹

¹ФГБУН Институт аридных зон Южного научного центра Российской академии наук;
Россия, 344006 Ростов-на-Дону, проспект Чехова, 41;

²кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, 29

Контакты: Микаел Бедрович Чибичян michel_dept@mail.ru

Введение. Применение в реальной клинической практике новых критериев диагностики и мониторинга неопластических процессов в предстательной железе на основе выявления информативных предикторов и маркеров рака предстательной железы (РПЖ), особенно его агрессивных форм, является одним из приоритетных направлений научных разработок в онкоурологии.

Цель исследования – идентифицировать маркеры для прогнозирования агрессивных форм РПЖ.

Материалы и методы. Для идентификации ассоциированных с прогрессированием РПЖ показателей – потенциальных маркеров клинически агрессивных форм РПЖ – определяли активность кининазы II (ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), КФ 3.4.15.1) с использованием в качестве субстрата N-[3-(2-фурил)-акрилоил]-L-фенилаланил-глицил-глицин (FAPGG) в сыворотке крови. Ретроспективно оценивали активность АПФ у пациентов с наличием и отсутствием биохимического рецидива после гормонотерапии.

Результаты. Показано, что развитие рецидива РПЖ ассоциировано с увеличением активности АПФ, причем она начинает расти раньше, чем отмечается развитие биохимического рецидива. Совместное определение простатического специфического антигена и активности АПФ через 1 мес после лечения позволяет выделить группу больных с высоким риском развития биохимического рецидива с чувствительностью 78,6 % ($p < 0,001$) и специфичностью 94,6 % ($p < 0,001$).

Выводы. Есть все основания полагать, что АПФ является перспективным прогностическим маркером клинически агрессивных форм РПЖ. Ренин-ангиотензиновая система организма при РПЖ может рассматриваться как новая терапевтическая мишень для таргетной терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биохимический рецидив, гормонотерапия, ангиотензинпревращающий фермент, прогностические маркеры

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-87-93

Angiotensin converting enzyme – a new prognostic marker of recurrence in the treatment of prostate cancer

M.I. Kogan^{1, 2}, E.A. Chernogubova^{1, 2}, M.B. Chibichyan^{1, 2}, D.G. Matishov¹

¹Institute of Arid Zones of Southern Scientific Centre of Russian Academy of Sciences; 41 Chehova St., Rostov-on-Don 344006, Russia;

²Department of Urology and Human Reproductive Health with Course of Pediatric Urology-Andrology, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia

Background. Introduction to the clinical practice of new criteria for the diagnosis and monitoring of neoplastic processes in the prostate based on the identification of informative predictors and markers of prostate cancer (PC), especially its aggressive forms, is one of the priority directions of scientific research in oncological urology. The goal – the search of new markers of aggressive forms of PC.

Materials and methods. For identification associated with PC progression indicators – potential markers clinically aggressive forms of PC was determined activity kininase II (angiotensin-converting enzyme (ACE), EC 3.4.15.1) in serum of blood with using as substrate N-(3-(2-furyl)acryloyl)-L-phenylalanyl-glycyl-glycine (FAPGG). Retrospectively evaluated ACE activity in patients with the development of biochemical recurrence and without after hormone-radiation therapy.

Results. It has been shown that the development of PC recurrence is associated with an increase in ACE activity, and the ACE activity starts to grow sooner than noted the development of biochemical recurrence. Joint determination of prostate-specific antigen and the activity of the enzyme after a month of treatment allows to select a group of patients with high risk of biochemical recurrence with sensitivity, specificity of 78.6 % ($p < 0.001$), respectively 94.6 % ($p < 0.001$).

Conclusions. There is every reason to believe that ACE is a promising predictive marker of clinically aggressive forms of PC. The renin-angiotensin system in PC can be considered as a new therapeutic target for targeted therapy.

Key words: prostate cancer, biochemical recurrence, hormone-radiation therapy, angiotensin-converting enzyme, prognostic markers

Введение

В развитых странах среди онкологических заболеваний у мужчин рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным новообразованием и занимает 2-е место среди причин смерти [1, 2]. Введение в реальную клиническую практику новых критериев диагностики и мониторинга неопластических процессов в предстательной железе на основе выявления информативных предикторов и маркеров РПЖ, особенно его агрессивных форм, — одно из приоритетных направлений научных разработок в области биомедицины.

Уровень простатического специфического антигена (ПСА) и динамика его изменений на сегодняшний день считаются основными предикторами прогнозирования благоприятных или неблагоприятных событий при различных стратегиях лечения РПЖ. В течение 10 лет у трети больных РПЖ независимо от лечения развивается биохимический рецидив, однако молекулярные механизмы, лежащие в его основе, не установлены. ПСА синтезируется всеми эпителиальными клетками предстательной железы (нормальными, гиперпластическими или опухолевыми), что, несомненно, снижает его специфичность как биомаркера РПЖ. Поэтому корректно рассматривать его как органоспецифичный маркер. В связи с этим идентификация новых биомаркеров РПЖ продолжает оставаться важной проблемой.

На наш взгляд, перспективное направление в оценке течения РПЖ — получение объективной информации о состоянии процессов пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза в развитии опухоли. Выявление белков, ассоциированных с агрессивными формами РПЖ, позволит получить новые знания о молекулярных механизмах канцерогенеза на разных этапах злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии и использовать их при выборе рационального метода лечения.

В последние годы особое внимание исследователей было привлечено к ренин-ангиотензиновой системе (РАС) и ее роли в развитии неопластической трансформации и опухолевой прогрессии [3–7]. РАС, помимо регуляции артериального давления, принимает участие в процессах иммунного ответа, репродукции, воспаления, апоптоза, фиброза, ремоделирования, развития эндотелиальной дисфункции [8, 9]. Ключевые компоненты РАС — ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и рецепторы ангиотензина II — экспрессированы в различных злокачественных опухолях человека [10]. На клеточном уровне РАС участвует в процессах дифференцировки, пролиферации, программирования стволовых и гематopoэтических клеток [8, 9].

Ангиотензин II как биологически активный пептид РАС участвует в контроле артериального давления,

ремоделировании тканей и ангиогенезе, а также в сосудистых и воспалительных процессах. Основные функции ангиотензина II (воспаление, ангиогенез и миграция) связаны с прогрессированием рака [3–5]. Ангиотензин II оказывает непосредственное воздействие на раковые клетки, способствуя росту опухоли за счет влияния на адгезию, миграцию и подвижность клеток, ускоряя прогрессирование метастазирования [5].

Таким образом, не вызывает сомнений, что РАС относится к числу систем организма, вовлеченных в сложные пути канцерогенеза [11].

Цель исследования — идентифицировать маркеры для прогнозирования агрессивных форм РПЖ.

Материалы и методы

Работы с биологическими материалами, полученными у пациентов, были проведены в соответствии с Национальным стандартом России «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379–2005) [12].

Для выполнения исследования получено разрешение Локального независимого этического комитета Ростовского ГМУ. Биологический материал собран с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности после получения информированного согласия пациентов на участие в исследовании.

На первом этапе пациенты, участвующие в исследовании, были обследованы с использованием клинических и инструментальных методов с обязательной морфологической верификацией опухоли предстательной железы, включая определение степени злокачественности (сумма баллов по шкале Глиссона). Для гистологической верификации диагноза под контролем трансректальной ультрасонографии выполняли трансректальную мультифокальную пункционную биопсию, которая обеспечивала получение от одного пациента до 18 образцов тканей из различных зон предстательной железы. Гистологически все случаи РПЖ были верифицированы как аденокарцинома.

Выбор метода лучевой терапии и ее сочетания с антиандрогенными стратегиями осуществляли с учетом данных обследования. При локализованном РПЖ с низкой вероятностью поражения лимфатических узлов, высокой степенью дифференцировки опухоли и уровнем ПСА ≤ 20 нг/мл лучевую терапию проводили в режиме монотерапии. В зону облучения входили предстательная железа, парапростатическая клетчатка, семенные пузырьки и шейка мочевого пузыря.

Была использована «бокс-методика» облучения с 4 фигурных полей с переднезадних и перпендикулярных боковых направлений. Размер полей не превышал 6–7 на 8–10 см. С помощью многолепесткового коллиматора формировали фигурные поля в соответствии с данными компьютерной томографии на протяжении всего объема облучаемой мишени. Разовая доза

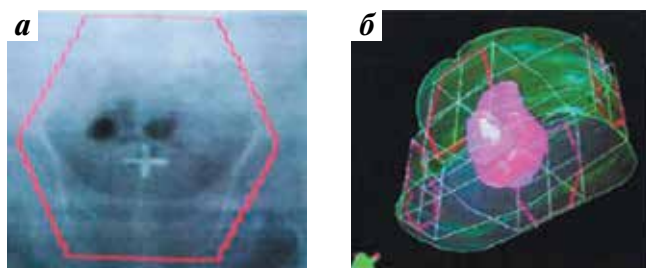


Рис. 1. Фигурное поле при облучении малого таза: а — вид на рентгенограмме; б — трехмерное изображение мишени облучения
Fig. 1. Shaped field for radiation therapy of the pelvis: a — as seen on the X-ray; b — 3D view of the radiation therapy target

составила 2 Гр 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза — 72–74 Гр.

При признаках опухолевой экстензии, увеличенных лимфатических узлах в малом тазу и низкой степени дифференцировки опухоли лучевому воздействию подвергались также регионарные лимфатические узлы. При этом зона облучения простиралась от уровня V поясничного позвонка до нижнего края седалищных костей. В поперечном направлении она ограничивалась боковыми стенками таза.

Планирование объема облучения осуществляли индивидуально с учетом взаиморасположения опухоли и нормальных тканей на сканах компьютерной томографии. Обязательное условие — использование фигурных полей, формируемых с помощью многолепесткового коллиматора (рис. 1).

Пациенты с местно-распространенным РПЖ, подвергнутые наружной лучевой терапии, получали непрерывную адъювантную антиандрогенную депривационную терапию агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона. В качестве его агониста применяли гозерелин в дозе 3,6 мг с режимом введения в переднюю брюшную стенку каждые 4 нед. подкожно. Гормональную терапию проводили в течение всего периода мониторинга и далее на протяжении не менее 24 мес после начала наружной лучевой терапии. Билатеральной орхидэктомии были подвергнуты 20 % больных.

Через 1, 6, 12 и 18 мес после завершения неoadъювантной таргетной терапии выполняли мониторинг уровня ПСА в сыворотке крови. Согласно рекомендациям Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) критерием биохимической прогрессии после наружной лучевой терапии являются 3 последовательных повышения уровня ПСА (ПСА ≥ 2 нг/мл относительно надира уровня ПСА), независимо от его значения [13, 14].

На основе ПСА-мониторинга ретроспективно стратифицировали группы пациентов: с развитием биохимического рецидива и клиническими признаками рецидива и с безрецидивным течением.

Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям рака предстательной железы

Table 1. Distribution of patients by stage of prostate cancer

Стадия заболевания Disease stage	Число пациентов Number of patients	
	n	%
T2a	4	7,8
T2b	4	7,8
T2c	4	7,8
T3a	26	51,0
T3b	6	11,8
T4	7	13,7
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>51</i>	<i>100</i>

Для идентификации ассоциированных с прогрессированием РПЖ показателей — потенциальных маркеров клинически агрессивных форм РПЖ — определяли активность кининазы II (АПФ, КФ 3.4.15.1) с использованием в качестве субстрата N-[3-(2-фурил)-акрилоил]-L-фенилаланил-глицил-глицин (FAPGG) [15] в сыворотке крови.

В исследование включен 51 пациент с РПЖ, которому была проведена наружная лучевая или гормонолучевая терапия (ГЛТ). У 39 (76,5 %) больных диагностировали местно-распространенный РПЖ (табл. 1). Средний возраст пациентов в группе с выполненной ГЛТ составил $65,56 \pm 2,84$ года, уровень ПСА — $16,04 \pm 5,28$ нг/мл, объем предстательной железы — $55,48 \pm 5,42$ см³, сумма баллов по шкале Глисона при биопсии — $6,84 \pm 1,26$.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием общепринятых методов вариационной статистики и стандартного пакета прикладных программ Statistica с применением методов линейной регрессии, построения «классификационного дерева», пошаговой регрессии и нестандартизированного дискриминантного анализа (для оценки значимости изучаемых факторов в прогнозе пациента) [16].

Результаты

По результатам мониторинга ПСА в течение 18 мес все пациенты ретроспективно были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу ($n = 36$) вошли пациенты, у которых за весь период наблюдения не зарегистрировано увеличения уровня ПСА относительно надира и клинических признаков развития рецидива, во 2-ю группу ($n = 15$) — больные, у которых были отмечены

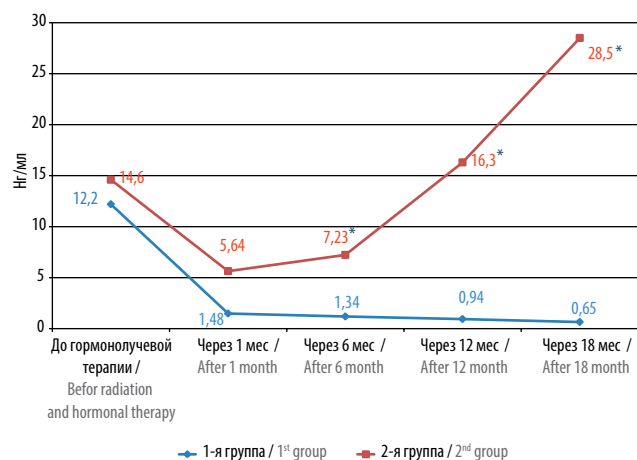


Рис. 2. Изменение уровня простатического специфического антигена через 1, 6, 12 и 18 мес после гормонотерапии

*Здесь и на рис. 3: значимость отличий изучаемых показателей между 1-й и 2-й группой $p < 0,05$.

Fig. 2. Changes in the level of prostate-specific antigen after 1, 6, 12 and 18 months of radiation and hormonal therapy

*Here and on Fig. 3: significance of the difference between examined values $p < 0.05$.

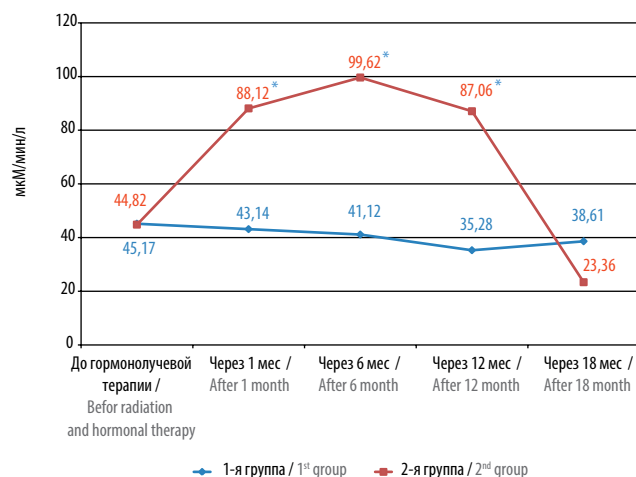


Рис. 3. Изменение активности ангиотензинпревращающего фермента через 1, 6, 12 и 18 мес после гормонотерапии

Fig. 3. Changes in angiotensin transforming enzyme activity after 1, 6, 12 and 18 months of radiation and hormonal therapy

биохимический рецидив и клинические признаки рецидива заболевания (рис. 2).

Через 1 и 6 мес после начала наблюдения во 2-й группе зарегистрировано увеличение активности АПФ на 104,3 ($p < 0,001$) и 142,3 % ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с показателями 1-й группы (рис. 3).

Через 12 мес ПСА-мониторинга после ГЛТ о накоплении ангиотензина II в сыворотке крови при развитии рецидива РПЖ свидетельствовало увеличение активности АПФ у больных 2-й группы на 146,8 % ($p < 0,001$).

Через 18 мес наблюдения отличий в активности АПФ не выявлено.

На ранних стадиях развития рецидива РПЖ после ГЛТ увеличение активности АПФ и, как следствие, накопление ангиотензина II, связано, по-видимому, с активацией ангиогенеза и стимуляцией метастазирования.

Дискриминантный анализ дал возможность определить показатели, позволяющие выделить группу риска развития биохимического рецидива при ГЛТ, и на их основе построить модель вероятности развития рецидива заболевания у конкретного больного. Для каждого диагностического критерия определены стандартизированные коэффициенты, которые показывают относительное влияние и направленность действия на вероятность отношения пациента к той или иной группе. Такими показателями через 1 мес ГЛТ явились активность АПФ (стандартизированный коэффициент $-0,79$) и содержание ПСА (стандартизированный коэффициент $-0,67$) в сыворотке крови больных РПЖ.

Для прогноза заболевания и определения того, к какой группе (с высоким или низким риском развития рецидива РПЖ) может быть отнесен каждый пациент, использовали функции классификации (табл. 2). Функция классификации 1 рассчитывается для больных РПЖ с низким риском развития рецидива заболевания, функция классификации 2 — для пациентов с высоким риском развития биохимического рецидива при ГЛТ.

Для конкретного больного и для каждой группы вычисляли вес классификации по формуле:

$$S_i = c_i + w_{i1} \times x_1 + w_{i2} \times x_2 + \dots + w_{im} \times x_m,$$

где индекс i — соответствующая совокупность; индексы 1, 2, ..., m обозначают m переменных; c_i — константы для i -й совокупности; w_{ij} — веса для j -й переменной при вычислении показателя классификации для i -й совокупности; x_j — наблюдаемое значение для соответствующего образца j -й переменной.

Величина S_i является результатом показателя классификации. После расчета показателей классификации (S) для каждой совокупности полученные значения сравниваются и пациента относят к той совокупности, численное значение которой преобладает.

Необходимо отметить, что только на основании определения уровня ПСА через 1 мес после ГЛТ невозможно выделить группу больных РПЖ с высоким риском развития рецидива заболевания. Однако совместное определение уровня ПСА и активности АПФ на этом этапе лечения позволяет с высокой чувствительностью (78,6 %, $p < 0,001$) и специфичностью (94,6 %, $p < 0,001$) выделить группу пациентов с высоким риском развития биохимического рецидива.

Таблица 2. Коэффициенты функций классификации для пациентов с раком предстательной железы через 1 мес после гормонотерапии
Table 2. Coefficients of the classification functions for patients with prostate cancer after 1 month of radiation and hormonal therapy

Биохимический показатель Biochemical measure	Коэффициент к функции класси- фикации 1 Coefficient of the classification function 1	Численное значение коэффициентов 1 Numerical value of the coefficient in 1	Коэффициент к функции класси- фикации 2 Coefficient of the classification function 2	Численное значение коэффициентов 2 Numerical value of the coefficient in 2
Ангиотензинпревращающий фермент Angiotensin converting enzyme	w11	0,09716	w21	0,18156
Простатический специфический антиген Prostate-specific antigen	w12	0,20625	w22	0,62030
Константа Constant	c1	-2,18625	c2	-10,25912

Обсуждение

Выявление белков, ассоциированных с агрессивными формами РПЖ, позволяет получить новые данные о молекулярных механизмах канцерогенеза на различных этапах злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии.

Опухолевая прогрессия сопровождается повышенной экспрессией таких компонентов РАС, как ангиотензиноген, ренин, АПФ, рецепторы ангиотензина II AT1-R (angiotensin II type 1 receptor) и AT2-R. АПФ и другие компоненты РАС экспрессируются всеми типами клеток, находящимися в микроокружении опухоли, в том числе эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, фибробластами и Т-клетками [17]. Ангиотензин II активирует рецепторы AT1-R, которые стимулируют в клетках экспрессию нескольких проангиогенных веществ и факторов роста, включая фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) — важный регулятор ангиогенеза, который стимулирует в клетках процессы пролиферации и дифференцировки, — ангиопоэтин II, FGF-а и PDGF (platelet-derived growth factor) [18]. VEGF-сигналинг, индуцируемый AT1-R, является одним из ключевых регуляторов роста опухоли и опухолевого ангиогенеза при РПЖ [19]. Таким образом, в опухолевых и окружающих опухоль клетках сигналинг ангиотензин II — AT1-R направлен на ускорение процесса пролиферации и перехода к злокачественности, а также вовлечен в модулирование ангиогенеза, который рассматривается в качестве одного из основных механизмов про-опухолевого влияния РАС.

Обсуждается вопрос о применении препаратов, тормозящих РАС, для терапии рака. Ретроспективные клинические исследования показывают, что долгосрочное использование ингибиторов АПФ и блокаторов AT1-R может замедлять опухолевую прогрессию.

Мы показали, что развитие рецидива РПЖ ассоциировано с увеличением активности АПФ, причем активность начинает расти раньше, чем отмечается развитие биохимического рецидива. Рост активности АПФ на ранних этапах развития рецидива РПЖ приводит к накоплению пептидного регулятора канцерогенеза — ангиотензина II. Ранее мы продемонстрировали, что в ткани предстательной железы эффекторное действие РАС и калликреин-кининовой системы при злокачественной и доброкачественной трансформациях предстательной железы оказывается через различные типы рецепторов [6, 7]. Действие ангиотензина II осуществляется по меньшей мере через 2 типа рецепторов AT1-R и AT2-R. Показана также экспрессия рецепторов AT2-R в ядрах эпителиальных клеток при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, простатической интраэпителиальной неоплазии и опухолевых клеток при РПЖ [6, 7]. При этом отмечена обратная пропорциональная зависимость между суммой баллов по шкале Глисона и уровнем экспрессии AT2-R: в низкодифференцированном РПЖ экспрессия AT2-R, как правило, снижается [6]. В связи с этим исследование антагонистов рецепторов ангиотензина II в качестве целевых кандидатов для разработки альтернативных подходов к терапии РПЖ является перспективным.

Анализ отдельных показателей РАС, в частности активности АПФ, позволяет на ранних этапах терапии выделить группу пациентов с высоким риском развития рецидива заболевания и выбрать в отношении их оптимальную терапевтическую стратегию.

Так, определение ключевых показателей РАС позволяет с 78,6 % чувствительностью ($p < 0,001$) и 94,6 % специфичностью ($p < 0,001$) выделить группу пациентов с высоким риском развития рецидива после ГЛТ.

Заключение

Накопление данных, подтверждающих участие РАС в развитии и прогрессировании РПЖ, продолжается. Выявление белков, ассоциированных с агрессивными формами РПЖ, позволит получить новые знания о молекулярных механизмах канцерогенеза на различных этапах злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии. Есть все основания полагать, что активность АПФ в крови является перспективным прогностическим маркером клинически агрессивных форм РПЖ.

Использование идентифицированных прогностических маркеров рецидива РПЖ после ГЛТ и наруж-

ной лучевой терапии позволяет на ранних этапах лечения выделить пациентов с высоким риском развития рецидива. РАС организма при РПЖ может рассматриваться как новая терапевтическая мишень для таргетной терапии.

Полученные результаты могут быть применены для разработки диагностических тест-систем для решения задач клинической онкологии, что должно способствовать оптимизации ранней диагностики РПЖ, совершенствованию способов прогнозирования течения и мониторинга РПЖ, что в конечном итоге приведет к снижению уровня смертности при данном заболевании.

В статье представлены результаты работ, выполненных при финансовой поддержке Министерства образования и науки России в рамках Соглашения о предоставлении субсидии № 14.607.21.0099, уникальный идентификатор прикладных научных исследований и экспериментальных разработок (проекта) RFMEFI60714X0099, Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 гг.».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2015;65(1):5–29. DOI: 10.3322/caac.21254. PMID: 25559415.
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGBU “Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskiy institut im. P.A. Gertsena” – filial FGBU “Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy radiologicheskiy tsentr” Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
3. Deshayes F., Nahmias C. Angiotensin II receptors: a new role in cancer? Trends Endocrinol Metab 2005;16(7):293–9. DOI:10.1016/j.tem.2005.07.009. PMID: 16061390.
4. George A.J., Thomas W.G., Hannan R.D. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. Nat Rev Cancer 2010;10:745–59. DOI:10.1038/nrc2945. PMID: 20966920.
5. Rodrigues-Ferreira S., Abdelkarim M., Dillenburg-Pilla P. et al. Angiotensin II Facilitates Breast Cancer Cell Migration and Metastasis. PLoS ONE 2012;7(4):1–8. DOI:10.1371/journal.pone.0035667. PMID: 22536420.
6. Коган М.И., Черногубова Е.А. Чибичян М.Б. и др. Роль калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем в патогенезе рака предстательной железы. Урология 2015;(3):50–4. [Kogan M.I., Chernogubova E.A., Chibichyan M.B. et al. The role of kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems in prostate cancer pathogenesis. Urologiya = Urology 2015;(3):50–4. (In Russ.)].
7. Чибичян М.Б., Мационис А.Э., Повилайтис П.Э., Коган М.И. Роль рецепторного аппарата калликреин-кининовой системы в пролиферативных процессах предстательной железы. Онкоурология 2013;(1):43–9. [Chibichyan M.B., Matsionis A.E., Povilaitis P.E., Kogan M.I. Role of the kallikrein-kinin receptor system in prostatic proliferative processes. Onkourologiya = Oncourology 2013;(1):43–9. (In Russ.)].
8. Bernstein K.E., Ong F.S., Blackwell W.L. et al. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme. Pharmacol Rev 2012; 65(1):1–46. DOI: 10.1124/pr.112.006809. PMID: 23257181.
9. Shen X.Z., Ong F.S., Bernstein E.A. et al. Nontraditional roles of angiotensin-converting enzyme. Hypertension 2012;59(4):763–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188342. PMID: 22353608.
10. Кугаевская Е.В., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Ангиотензинпревращающий фермент: антигенные свойства доменов, роль в метаболизме пептида бета-амилоида и опухолевой прогрессии. Биомедицинская химия 2015;61(3):301–11. [Kugaevskaya E.V., Timoshenko O.S., Solov'eva N.I. Angiotensin transforming enzyme: antigen properties of the domains, role in metabolism of beta-amyloid peptide and tumor progression. Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry 2015;61(3):301–11. (In Russ.)]. DOI: 10.18097/PBMC20156103301.
11. Wegman-Ostrosky T., Soto-Reyes E., Vidal-Millán S., Sánchez-Corona J. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2015;16(2):227–33. DOI: 10.1177/1470320313496858. PMID: 23934336.
12. ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice, GCP) (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст). [GOST R 52379-2005. Russian National Standard Good Clinical Practice (GCP) (approved by Order No 232-st of the Federal Agency on Technical Regulation and Metrology from September 27th, 2005). (In Russ.)].
13. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. ASTRO American society for therapeutic radiology and oncology consensus panel. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37(5):1035–41. PMID: 9169810.
14. Roach M. 3rd, Hanks G., Thames H. Jr et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy

py in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Biol Phys* 2006;65:965–74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029. PMID: 16798415.

15. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Экспресс-метод определения активности ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика* 1998;(1):11–3. [Golikov P.P., Nikolaeva N.Yu. Express method for determination of angiotensin

transforming enzyme activity in serum. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 1998;(1):11–3. (In Russ.)].

16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиа Сфера, 2002. 305 с. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Moscow: Media Sfera, 2002. 305 p. (In Russ.)].

17. Okwan-Duodu D., Landry J., Shen X.Z., Diaz R. Angiotensin-converting enzyme and the tumor microenvironment: mechanisms beyond angiogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;305(3):R205–15.

DOI: 10.1152/ajpregu.00544.2012.

PMID: 23739345.

18. Hunyady L., Catt K.J. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol* 2006;20(5):953–70. DOI: 10.1210/me.2004-0536. PMID: 16141358.

19. Imai N., Hashimoto T., Kihara M. et al. Roles for host and tumor angiotensin II type 1 receptor in tumor growth and tumor-associated angiogenesis. *Lab Invest* 2007;87(2):189–98. DOI: 10.1038/labinvest.3700504. PMID: 17318197.

Индекс ВИЗГ – новый мультипараметрический показатель для рака предстательной железы

Н.С. Сергеева^{1, 2}, Т.Е. Скачкова², Б.Я. Алексеев¹, Е.Ф. Юрков³,
С.А. Пирогов³, В.Г. Гитис³, Н.В. Маршутина¹, А.Д. Каприн¹

¹ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» – филиал
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

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

³ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук»;
Россия, 127051 Москва, Большой Каретный переулок, 19, стр. 1

Контакты: Татьяна Евгеньевна Скачкова adora.wh@gmail.com

В сыворотке крови 336 первичных больных раком предстательной железы (РПЖ) с исходным уровнем общего простатического специфического антигена (общПСА) < 30,0 нг/мл исследованы показатели свободного ПСА (свПСА), [-2]проПСА, определены %свПСА, %[-2]проПСА, индекс здоровья предстательной железы (ИЗП) и новый показатель ВИЗГ, рассчитанный на базе лабораторных анализов с учетом возраста, стадии Т и индекса Глисона по результатам биопсии. Полученные данные сопоставлены со стадией опухолевого процесса (pTNM) и степенью злокачественности опухоли по шкале Глисона в соответствии с окончательным гистологическим заключением после проведения простатэктомии. Показано, что ВИЗГ имеет статистически достоверное преимущество перед ПСА-ассоциированными маркерами в дифференцировке клинически значимых подгрупп РПЖ: pT2c/pT3a/pT3b; локализованный индолентный РПЖ/локализованный агрессивный/местно-распространенный/РПЖ с регионарными метастазами; сумма баллов по шкале Глисона 5–6/7(3 + 4)/7(4 + 3).

Ключевые слова: индолентный и агрессивный рак предстательной железы, простатический специфический антиген, общПСА, свПСА, [-2]проПСА, индекс здоровья предстательной железы

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-94-103

APHIG: a new multiparameter index for prostate cancer

N.S. Sergeeva^{1, 2}, T.E. Skachkova², B. Ya. Alekseev¹, E.F. Yurkov³, S.A. Pirogov³, V.G. Gitis³, N.V. Marshutina¹, A.D. Kaprin¹

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center,
Ministry of Health of Russia; 3 ^{2nd} Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

³Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute), Russian Academy of Sciences;
Build 1, 19 Bol'shoy Karetny Pereulok, Moscow 127051, Russia

Serum of 336 patients with primary prostate cancer (PC) with baseline total prostate-specific antigen level (totPSA) < 30.0 ng/ml was tested for free PSA (freePSA) and [-2]proPSA; %freePSA, %[-2]proPSA, prostate health index (phi), and a new index APHIG calculated using lab tests and taking into account age, T stage and Gleason score from biopsy were evaluated. Obtained data was compared to tumor stage (pTNM) and malignancy grade according to the Gleason score based on the final histological report after prostatectomy. APHIG has statistically significant benefits compared to PSA-associated markers for differentiation of clinically significant subgroups of PC: pT2c/pT3a/pT3b; local indolent PC/local aggressive/locally advanced/PC with regional metastases; total Gleason score 5–6/7(3 + 4)/7(4 + 3).

Key words: indolent and aggressive prostate cancer, prostate-specific antigen, totPSA, freePSA, [-2]proPSA, prostate health index

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний у мужчин в мире. После введения в клиническую практику серологических анализов на общий проста-

тический специфический антиген (общПСА) и его изоформ (свободный ПСА (свПСА) и [-2]проПСА) и индекса здоровья предстательной железы (ИЗП) на их базе выявляемость РПЖ значительно возросла, причем на ранних стадиях опухолевого процесса [1, 2]. Однако

сформировался ряд проблем в диагностике РПЖ, в частности оценка стадии опухолевого процесса.

По итогам ретроспективных исследований дооперационная гипердиагностика (когда выставленная до операции стадия РПЖ выше, чем идентифицированная по окончательному гистологическому заключению) встречается в 30–45 % случаев [3], гиподиагностика — в 10–15 % [4, 5]. Соответственно больные с индолентными формами РПЖ получали избыточное лечение с затруднением последующей трудовой и социальной реабилитации и потерей качества жизни в целом. При дооперационной недооценке степени агрессивности опухолевого процесса объем первичных лечебных мероприятий, в том числе оперативного вмешательства, был недостаточен, с высокой вероятностью развития рецидива заболевания. Таким образом, правильное дооперационное стадирование РПЖ является одной из важнейших и актуальных задач в современной онкоурологии. Перспективным в решении этой проблемы остается дальнейшее изучение различных изоформ ПСА и разработка новых диагностических алгоритмов на их основе.

Цель исследования — разработка мультипараметрического алгоритма, основанного на клиничко-лабораторных данных (включая различные изоформы ПСА) и направленного на улучшение дооперационного стадирования РПЖ.

Материалы и методы

В исследование были включены 344 первичных больных с верифицированным диагнозом РПЖ и с уровнями ПСА < 30 нг/мл по калибровке Всемирной организации здравоохранения (ARCHITECT i1000SR, Abbott, США), которым в МНИОИ им. П.А. Герцена была выполнена радикальная простатэктомия. Средний возраст пациентов составил $62,6 \pm 0,4$ (41–85) года. Большинство больных РПЖ были в возрасте 61–70 лет — 53,8 % и 51–60 лет — 29,4 %; мужчин в возрасте ≤ 50 лет оказалось 4,7 %, > 70 лет — 12,2 %.

Дооперационные данные о пациентах включали: степень дифференцировки опухолевой ткани по результатам биопсии (6–12 точек) согласно шкале Глисона, лабораторные параметры (сывороточные уровни общПСА, свПСА, [-2]проПСА), классификацию опухоли TNM по результатам клинического обследования, возраст. После операции пациенты были охарактеризованы по рTNM-классификации опухолевого процесса [6], включая оценку агрессивности опухоли по шкале Глисона в соответствии с патоморфологическим заключением после простатэктомии.

Стадию T1 имели 40 (12 %) пациентов, T2 — 237 (69 %), T3 — 67 (19 %). После операции стадия T1–T2 оказалась недостаточной в 30 % наблюдений (у 84 больных из 277 стадия была изменена на рT3), стадия T3 — избыточной в 25 % случаях (у 17 пациентов из 67 была выставлена стадия рT2). После операции до-

Таблица 1. Распределение пациентов по объему поражения опухолевым процессом предстательной железы (T и pT)

Table 1. Patient distribution by stage of prostate cancer (T and pT)

Стадия T T stage	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Стадия pT pT stage	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
T1	40 (11,6)	—	—
T2, в том числе: T2, including: T2a–b T2c	237 (68,9) 111 (32,3) 126 (36,6)	pT2, в том числе: pT2, including: pT2a–b pT2c	210 (61,0) 16 (4,6) 194 (56,4)
T3, в том числе: T3, including: T3a T3b	67 (19,5) 38 (11,0) 29 (8,5)	pT3, в том числе: pT3, including: pT3a pT3b	134 (39,0) 67 (19,5) 67 (19,5)

Таблица 2. Распределение пациентов по степени злокачественности опухоли по шкале Глисона в соответствии с окончательным гистологическим заключением

Table 2. Patient distribution by tumor malignancy according to the Gleason score based on the final histological report after prostatectomy

Сумма 2 показателей по шкале Глисона Gleason score as a sum of 2 grades	По данным биопсии, n (%) Based on biopsy data, n (%)	После операции, n (%) After surgery, n (%)
3	2 (0,6)	1 (0,3)
4	4 (1,2)	3 (0,9)
5	33 (9,6)	24 (7,0)
6	169 (49,1)	124 (36,0)
7, в том числе: 7, including: 7 (3 + 4) 7 (4 + 3)	110 (32,0) 65 (18,9) 42 (12,2)	159 (46,2) 95 (27,6) 55 (16,0)
8	18 (5,2)	19 (5,5)
9	8 (2,3)	14 (4,1)

минантную группу составили пациенты с РПЖ рT2 (61,0 %), включая 56,4 % больных с рT2c. У 134 (39,0 %) больных РПЖ опухоли соответствовали стадии рT3 (рT3a — 19,5 %, рT3b — 19,5 %) (табл. 1).

Распределение больных РПЖ по степени злокачественности опухоли по шкале Глисона представлено в табл. 2. Согласно гистологическому исследованию

биопсийного материала из всей выборки 208 (60 %) пациентов имели высокодифференцированный РПЖ (сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) ≤ 6), у 110 (32 %) больных индекс Глисона был равен 7, у 26 (8 %) — ≥ 8 . По результатам патоморфологического исследования доля пациентов с низкой степенью злокачественности опухоли по шкале Глисона (с индексом Глисона ≤ 6) снизилась до 43,9 %. Индекс Глисона 7 зарегистрирован у большего числа больных, чем до операции — в 46,2 % наблюдений. Самой малочисленной (9,6 %) была группа с индексом Глисона 8–9. Таким образом, после операции у 43,8 % (91 из 208) пациентов с индексом Глисона по данным биопсии ≤ 6 диагностировали высокую степень злокачественности опухоли (≥ 7), при этом у 5,1 % (7 из 136) больных с индексом Глисона по данным биопсии ≥ 7 была выставлена более низкая степень злокачественности опухоли (≤ 6).

Распространенность опухолевого процесса в предстательной железе pT и степень ее дифференцировки (индекс Глисона по результатам патологоанатомической экспертизы) были использованы для разделения больных по агрессивности заболевания [7–9] на следующие группы:

- индолентный РПЖ ($n = 124$):
– локализованный: pT2N0, индекс Глисона ≤ 6 ;
- агрессивный РПЖ ($n = 220$):
– локализованный: pT2N0, индекс Глисона ≥ 7 ($n = 85$);
– местно-распространенный: pT3N0 ($n = 87$);
– РПЖ с регионарными метастазами: pT1–3N⁺ ($n = 48$).

Сывороточные уровни общПСА (нг/мл), свПСА (нг/мл), [-2]проПСА (пг/мл) оценивали хемилюминесцентным методом с использованием системы иммунохимического анализа (Access 2, Beckman Coulter, США) по калибровке Hybritech. На их основе были рассчитаны доли свПСА (%свПСА), [-2] проПСА (%%[-2]проПСА) и ИЗП по следующим формулам:

$$\%свПСА = (\text{свПСА (нг/мл)} / \text{общПСА (нг/мл)}) \times 100 \%,$$

$$\%[-2]\text{проПСА} = ([-2]\text{проПСА (нг/мл)} / \text{свПСА (нг/мл)}) \times 100 \%,$$

$$\text{ИЗП} = \frac{[-2]\text{проПСА}}{\text{свПСА}} \times \sqrt{\text{общПСА}}.$$

Статистический анализ данных проводили с использованием программы SPSS Statistica 17.0. При предоставлении средних (по группам) величин маркеров рассчитывали ошибку среднего. Достоверность различий (p) между клиническими группами больных РПЖ по величине показателей оценивали с приме-

нием критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ совокупности полученных клинических и экспериментальных данных был проведен с использованием метода линейной регрессии. В результате был предложен новый показатель — ВИЗГ (Возраст, ИЗП, индекс Глисона), включающий дооперационные данные. ВИЗГ определяли по формуле:

$$\text{ВИЗГ} = 0,025 \times \text{возраст} + 0,01 \times$$

$$\frac{[-2]\text{проПСА}}{\text{свПСА}} \times \sqrt{\text{общПСА}} + \text{гр. ин. Глисона} + 0,6 \times \text{гр. Т},$$

где возраст — число полных лет; общПСА и свПСА измерены в нг/мл по калибровке Hybritech; [-2]проПСА измерены в пг/мл по калибровке Hybritech; гр. ин. Глисона (группа индекса Глисона) имеет ранговое значение «1», если индекс Глисона по результатам биопсии ≤ 6 , «2» — если индекс Глисона 7 (3 + 4), «3» — если индекс Глисона 7 (4 + 3) и «4» — если индекс Глисона ≥ 8 ; гр. Т (группа Т) имеет ранговое значение «1», если по предварительному (дооперационному) обследованию диагностировали T1N0 или T2N0, ранговое значение «2» при T3N0. При стадировании использовали классификацию злокачественных опухолей TNM (7-е издание) [6].

В представленных ниже таблицах и рисунках продемонстрировано, что ВИЗГ обладает большей точностью при дискриминировании до операции разных клинических групп больных РПЖ.

В соответствии с объемом опухолевого поражения предстательной железы (pT) группы пациентов были сопоставлены по основным перечисленным выше числовым показателям, полученным до оперативного вмешательства (табл. 3). Видно, что уровни общПСА, [-2]проПСА, %%[-2]проПСА, ИЗП и ВИЗГ возрастают, а %свПСА снижается с увеличением объема опухолевого поражения. Статистические различия достигаются для каждого из этих показателей между группами pT2с и pT3а, а для показателя ВИЗГ — также между группами pT3а и pT3б. Значимых различий для групп pT2а–b и pT2с не получено ни по одному из параметров.

Далее пациенты с РПЖ были разделены на группы с различной степенью злокачественности опухоли по шкале Глисона (в соответствии с окончательным гистологическим заключением) (табл. 4). Очевидно, что уровни общПСА, [-2]проПСА, %%[-2]проПСА, ИЗП, ВИЗГ возрастали, а %свПСА снижался с уменьшением степени дифференцировки опухолевой ткани. Статистические различия между группами были до-

Таблица 3. Сравнение дискриминирующих свойств ВИЗГ с каноническими лабораторными показателями для групп больных раком предстательной железы различных стадий pT

Table 3. Comparison of discriminating abilities of APHIG and traditional lab indices for subgroups of patients with prostate cancer of different pT stages

pT	Параметр Parameter	ОбщПСА, нг/мл TotPSA, ng/ml	%свПСА, % %freePSA, %	[-2]проПСА, пг/мл [-2]proPSA, pg/ml	%[-2]проПСА, % %[-2]proPSA, %	ИЗП, ед. PHI	ВИЗГ, ед. APHIG
pT2a–b (n = 16)	X ± m	8,66 ± 0,96	11,27 ± 1,46	15,90 ± 2,95	2,02 ± 0,28	58,26 ± 8,93	4,21 ± 0,28
	Диапазон Range	(0,50–17,59)	(3,78–28,00)	(2,63–54,12)	(0,78–5,36)	(13,28–151,75)	(3,08–6,70)
	Медиана Median	7,58	10,20	13,22	1,73	52,39	3,62
	p*	0,251	0,827	0,400	0,944	0,847	0,972
pT2c (n = 194)	X ± m	9,87 ± 0,43	10,94 ± 0,36	18,49 ± 0,86	2,04 ± 0,06	60,02 ± 1,88	4,20 ± 0,07
	Диапазон Range	(1,19–35,54)	(3,76–28,16)	(1,27–72,95)	(0,33–4,75)	(4,75–141,44)	(3,12–7,99)
	Медиана Median	8,31	9,88	16,02	1,90	57,89	3,85
	p**	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001
pT3a (n = 67)	X ± m	15,34 ± 1,04	8,70 ± 0,49	29,20 ± 2,77	2,47 ± 0,12	91,95 ± 5,72	5,16 ± 0,16
	Диапазон Range	(0,67–34,79)	(2,97–20,90)	(3,08–155,22)	(0,77–5,13)	(18,01–280,62)	(3,40–8,59)
	Медиана Median	12,96	7,55	24,08	2,23	85,53	4,74
	p***	0,404	0,436	0,213	0,167	0,183	0,003
pT3b (n = 67)	X ± m	16,59 ± 1,08	9,26 ± 0,52	34,15 ± 2,82	2,73 ± 0,15	103,70 ± 6,64	5,82 ± 0,15
	Диапазон Range	(0,53–36,56)	(3,06–22,05)	(2,25–140,02)	(0,78–6,56)	(19,98–339,64)	(3,42–8,50)
	Медиана Median	16,71	8,49	27,84	2,39	97,13	5,88

Примечание. Здесь, в табл. 4–7 и на рис. 1–3: ВИЗГ – возраст, индекс здоровья предстательной железы (ИЗП), сумма баллов по шкале Глисона; ПСА – простатический специфический антиген; общПСА – общий ПСА; %свПСА – доля свободного ПСА; X – среднее; m – ошибка среднего (SE). Критерий значимости p между группами: *pT2a–b по отношению к pT2c; **pT2c по отношению к pT3a; ***pT3a по отношению к pT3b. Жирным шрифтом выделены значения p < 0,05.

Note. Here, in tables 4–7 and in fig. 1–3: APHIG – age, prostate health index (PHI), Gleason score; PSA – prostate-specific antigen; totPSA – total PSA; %freePSA – fraction of free PSA; X – average; m – standard error (SE). Significance test p between groups: *pT2a–b versus pT2c; **pT2c versus pT3a; ***pT3a versus pT3b. Values p < 0.05 are presented in bold text.

стигнуты для общПСА, [-2]проПСА, %[-2]проПСА, ИЗП, ВИЗГ между группами пациентов с индексом Глисона 5–6 и 7 (3 + 4), а также для [-2]проПСА, ИЗП, ВИЗГ для групп с индексом Глисона 7 (3 + 4) и 7 (4 + 3). Для групп с индексом Глисона 7 (4 + 3) и 8–10 статистически достоверные различия достигнуты только для параметра ВИЗГ.

Сходный анализ был осуществлен для групп больных с индолентным и агрессивным РПЖ. Очевидно, что уровни общПСА, [-2]проПСА, %[-2]проПСА, ИЗП, ВИЗГ возрастали, а %свПСА снижался при

повышении агрессивности опухолевого процесса (табл. 5). Статистические различия между группами были достигнуты по показателям общПСА, ИЗП, ВИЗГ для групп локализованного индолентного и агрессивного РПЖ, по всем представленным показателям – для групп локализованного агрессивного и местно-распространенного РПЖ, по показателям [-2]проПСА, %[-2]проПСА и ВИЗГ – для групп местно-распространенного РПЖ и РПЖ с регионарными метастазами.

Далее для показателя ВИЗГ была составлена диаграмма, на логарифмической шкале которой представ-

Таблица 4. Сравнение дискриминирующих свойств ВИЗГ с каноническими лабораторными показателями для групп больных раком предстательной железы с различным уровнем по шкале Глисона (по данным патологоанатомического заключения)

Table 4. Comparison of discriminating abilities of APHIG and traditional lab indices for subgroups of patients with prostate cancer with different Gleason scores (according to pathological-anatomical report)

Сумма баллов по шкале Глисона Total Gleason score	Параметр Parameter	ОбщПСА, нг/мл TotPSA, ng/ml	%свПСА, % %freePSA, %	[-2]проПСА, нг/мл [-2]proPSA, pg/ml	%[-2]проПСА, % %[-2] proPSA, %	ИЗП, ед. PHI	ВИЗГ, ед. APHIG
5–6 (n = 152)	X ± m	10,11 ± 0,50	10,56 ± 0,39	18,97 ± 1,10	2,04 ± 0,07	61,73 ± 2,43	3,87 ± 0,04
	Диапазон Range	(0,50–29,55)	(3,11–28,00)	(1,27–72,95)	(0,44–5,36)	(5,22–151,75)	(3,08–5,98)
	Медиана Median	8,23	9,77	14,89	1,94	58,22	3,77
	p*	0,005	0,229	0,030	0,046	0,001	< 0,001
7 (3 + 4) (n = 95)	X ± m	12,64 ± 0,73	9,81 ± 0,49	22,75 ± 1,34	2,27 ± 0,09	75,72 ± 3,57	4,64 ± 0,09
	Диапазон Range	(0,53–35,81)	(2,97–28,04)	(2,25–70,96)	(0,52–5,86)	(18,94–195,53)	(3,19–6,90)
	Медиана Median	10,65	8,43	20,66	2,03	71,22	4,52
	p**	0,082	0,598	0,010	0,053	0,015	< 0,001
7 (4 + 3) (n = 55)	X ± m	15,06 ± 1,17	9,41 ± 0,58	30,34 ± 2,60	2,66 ± 0,18	96,23 ± 7,52	5,75 ± 0,15
	Диапазон Range	(1,99–36,56)	(3,06–21,13)	(3,01–90,66)	(0,59–6,56)	(10,71–339,64)	(3,37–7,41)
	Медиана Median	13,72	8,55	24,76	2,28	87,73	5,88
	p***	0,508	0,680	0,279	0,781	0,778	< 0,001
8–10 (n = 33)	X ± m	16,39 ± 1,63	9,83 ± 0,83	37,28 ± 5,81	2,59 ± 0,18	99,67 ± 9,53	6,71 ± 0,20
	Диапазон Range	(1,27–35,54)	(3,13–22,05)	(5,29–155,22)	(1,36–5,19)	(34,25–280,62)	(3,72–8,59)
	Медиана Median	13,48	8,93	27,53	2,30	86,25	6,77

Примечание. Критерий значимости p между группами: *с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 5–6 по отношению к 7 (3 + 4); **с индексом Глисона 7 (3 + 4) по отношению к 7 (4 + 3); ***с индексом Глисона 7 (4 + 3) по отношению к 8–10. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$.

Note. Significance test p between groups: *with Gleason score (Gleason sum) 5–6 versus 7 (3 + 4); **with Gleason score 7 (3 + 4) versus 7 (4 + 3); ***with Gleason score 7 (4 + 3) versus 8–10. Values $p < 0.05$ are presented in bold text.

лены его значения в группах пациентов с различной степенью агрессивности опухолевого процесса (рис. 1). Очевидно, что существуют области значений ВИЗГ, в которых можно до операции дискриминировать РПЖ различной степени агрессивности. Так, при ВИЗГ < 3,6 пациент, вероятнее всего, имеет индолентную форму РПЖ (53 (82 %) пациента из 65 имели индолентный РПЖ), при ВИЗГ > 5 опухолевый процесс с высокой вероятностью является агрессивным (113 (98 %) больных из 115 имели агрессивный РПЖ).

Соотношение числа наблюдений индолентного и агрессивного РПЖ при различных значениях ВИЗГ показано на рис. 2. Представленные данные подтверждают, что с увеличением ВИЗГ вероятность иметь агрессивный раковый процесс возрастает.

По результатам ROC-анализа было установлено, что показатель ВИЗГ, помимо прочего, обеспечивает большую, чем канонические параметры, площадь под кривой (area under ROC curve, AUC) для разных клинических групп больных РПЖ. Так, ВИЗГ имеет

Таблица 5. Сравнение дискриминирующих свойств ВИЗГ с каноническими лабораторными показателями для больных различными клиническими группами при индолентном и агрессивном РПЖ

Table 5. Comparison of discriminating abilities of APHIG and traditional lab indices for patients in different clinical groups of indolent and aggressive PC

Клинический статус Clinical status	Параметр Parameter	ОбщПСА, нг/мл TotPSA, ng/ml	%свПСА, % %freePSA, %	[-2]проПСА, пг/мл [-2]proPSA, pg/ml	%[-2]проПСА, % %[-2]proPSA, %	ИЗП, ед. PHI	ВИЗГ, ед. APHIG
Локализованный индолентный РПЖ (n = 124) Local indolent PC (n = 124)	X ± m	9,06 ± 0,48	11,02 ± 0,44	17,17 ± 1,15	1,96 ± 0,07	55,85 ± 2,35	3,77 ± 0,04
	Диапазон Range	(0,50–27,88)	(3,77–28,00)	(1,27–72,95)	(0,44–5,36)	(5,22–151,75)	(3,08–5,64)
	Медиана Median	7,81	10,37	13,18	1,85	52,00	3,69
	p*	0,034	0,912	0,087	0,160	0,012	< 0,001
Локализованный агрессивный РПЖ (n = 85) Local aggressive PC (n = 85)	X ± m	10,85 ± 0,68	10,94 ± 0,58	19,95 ± 1,13	2,13 ± 0,10	65,41 ± 2,96	4,80 ± 0,12
	Диапазон Range	(1,19–35,54)	(3,76–28,16)	(1,92–53,23)	(0,33–4,75)	(4,75–134,88)	(3,19–7,99)
	Медиана Median	9,94	9,14	17,82	1,96	61,74	4,63
	p**	< 0,001	0,002	< 0,001	0,015	< 0,001	0,036
Местно-распространенный РПЖ (n = 87) Locally advanced PC (n = 87)	X ± m	15,42 ± 0,83	8,64 ± 0,42	27,99 ± 1,69	2,45 ± 0,09	91,32 ± 3,84	5,17 ± 0,13
	Диапазон Range	(0,53–31,66)	(2,97–21,13)	(2,25–76,27)	(0,77–5,25)	(18,01–186,52)	(3,40–8,26)
	Медиана Median	14,77	7,48	24,82	2,36	92,12	4,98
	p***	0,423	0,243	0,039	0,046	0,091	< 0,001
РПЖ с регионарными метастазами (n = 48) PC with regional metastases (n = 48)	X ± m	16,77 ± 1,46	9,55 ± 0,65	38,04 ± 4,50	2,90 ± 0,21	109,46 ± 9,94	6,09 ± 0,18
	Диапазон Range	(1,05–36,56)	(3,06–22,05)	(2,34–155,22)	(0,85–6,56)	(19,98–339,64)	(3,72–8,59)
	Медиана Median	16,82	8,30	29,67	2,35	90,69	6,22

Примечание. Здесь, в табл. 6, 7 и на рис. 1, 2: РПЖ – рак предстательной железы. Критерий значимости p между группами: *локализованный индолентный по отношению к локализованному агрессивному РПЖ; **локализованный агрессивный по отношению к местно-распространенному РПЖ; ***местно-распространенный по отношению к РПЖ с регионарными метастазами. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$.

Note. Here, in tables 6, 7 and in fig. 1, 2: PC – prostate cancer. Significance test p between groups: *local indolent PC versus local aggressive PC; **local aggressive PC versus locally advanced PC; ***locally advanced PC versus PC with regional metastases. Values $p < 0.05$ are presented in bold text.

преимущества перед ИЗП для дискриминации индолентных и агрессивных типов РПЖ (AUC ВИЗГ 0,87 vs ИЗП 0,72 для уровней общПСА 0–40,0 нг/мл и 0,82 vs 0,67 для уровней общПСА 2,5–10,0 нг/мл) и для дискриминации РПЖ с индексом Глисона < 7 и ≥ 7 (AUC ВИЗГ 0,86 vs ИЗП 0,66 для уровней общПСА 0–40,0 нг/мл и 0,85 vs 0,66 для уровней общПСА 2,5–10,0 нг/мл). Графическое выражение преимуществ показателя ВИЗГ перед ИЗП и общПСА для 2 диапазонов ПСА (0–40,0 и 2,5–10,0 нг/мл) по результатам ROC-анализа продемонстрировано на рис. 3 и в табл. 6.

Диапазон общПСА 2,5–10,0 нг/мл считается общепринятой «серой зоной» в ПСА-скрининге РПЖ, поэтому высокий показатель AUC ($> 0,8$ у ВИЗГ vs $< 0,6$ у общПСА) для этих наблюдений является клинически значимым.

В табл. 7 представлены данные, демонстрирующие преимущества ВИЗГ перед ИЗП в дискриминации следующих состояний: локализованный индолентный vs агрессивного РПЖ (AUC ВИЗГ 0,80 vs ИЗП 0,61); местно-распространенный РПЖ vs РПЖ с регионарными метастазами (AUC ВИЗГ 0,71 vs ИЗП 0,54);

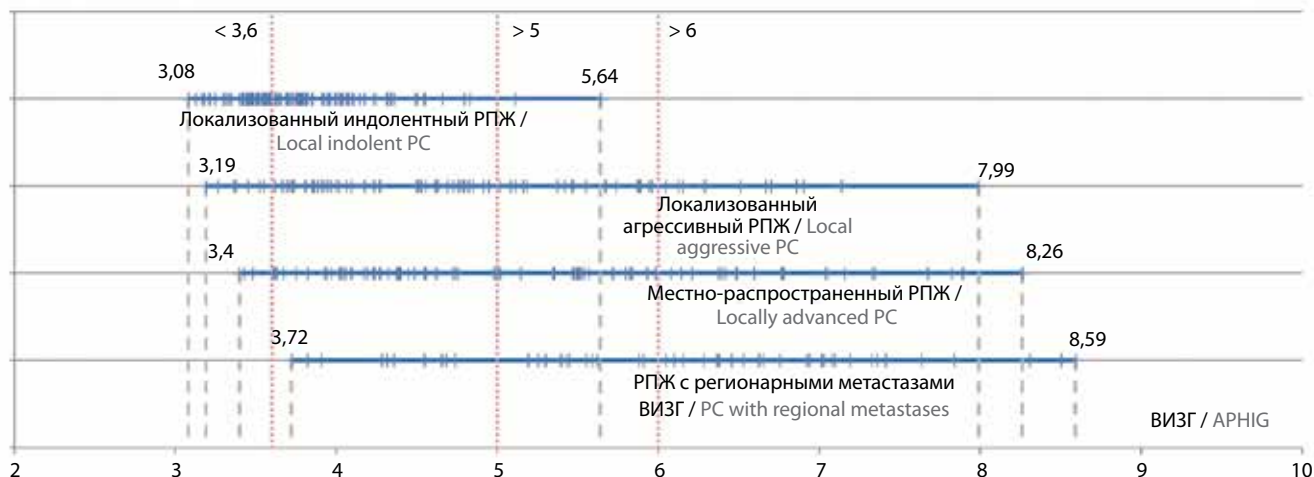


Рис. 1. Распределение пациентов по уровням ВИЗГ в различных клинических группах при индолентном и агрессивном РПЖ
Fig. 1. Distribution of patients by APNIG in different clinical groups of indolent and aggressive PC

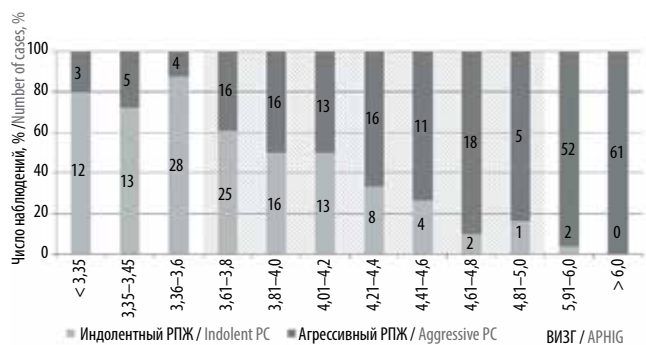


Рис. 2. Соотношение числа наблюдений индолентного и агрессивного РПЖ при различных значениях ВИЗГ. В интервале значений ВИЗГ от 3,6 до 5,0 выделена «серая зона». Цифрами на столбцах указано количество наблюдений каждого типа РПЖ
Fig. 2. Ratio between indolent and aggressive PCs for different APNIG values. In APNIG range between 3.6 and 5.0 a “grey area” was observed. Numbers in bars show total number of each PC type

РПЖ с индексом Глисона ≤ 6 vs 7 (3 + 4) (AUC ВИЗГ 0,78 vs ИЗП 0,62); 7 (3 + 4) vs 7 (4 + 3) (AUC ВИЗГ 0,78 vs ИЗП 0,62); 7 (4 + 3) vs ≥ 8 (AUC ВИЗГ 0,73 vs ИЗП 0,50). Таким образом, AUC у показателя ВИЗГ больше, чем у ИЗП для всех клинических групп больных.

Заключение

Исследованы общПСА, свПСА и [-2]проПСА у 344 больных РПЖ различных клинических групп. На основании полученных данных рассчитаны %свПСА, %[-2]проПСА, ИЗП, а также новый показатель ВИЗГ.

Установлено, что ВИЗГ достоверно лучше других вышеперечисленных параметров дискриминирует клинически значимые группы больных РПЖ (в частности, с разной распространенностью опухоли в предстательной железе, с различным индексом Глисона, индолентных vs агрессивных типов РПЖ). AUC у ВИЗГ для всех клинических групп больных больше,

Таблица 6. ROC-анализ и площадь под кривой (AUC) для различных диапазонов общПСА

Table 6. ROC analysis and area under curve (AUC) for different ranges of totPSA

Рис. 3 Fig. 3	Диапазон общПСА, нг/мл TotPSA range, ng/ml	Индолентный РПЖ, n Indolent PC, n	Агрессивный РПЖ, n Aggressive PC, n	Сумма баллов по шкале Глисона < 7, n Total Gleason score < 7, n	Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7 , n Total Gleason score ≥ 7 , n	AUC		
						общПСА TotPSA	ИЗП PII	ВИЗГ APNIG
a	0–40,0	124	220			0,686	0,719	0,870
b	2,5–10,0	76	69			0,561	0,673	0,822
в	0–40,0			124	220	0,634	0,660	0,860
г	2,5–10,0			84	61	0,550	0,655	0,850

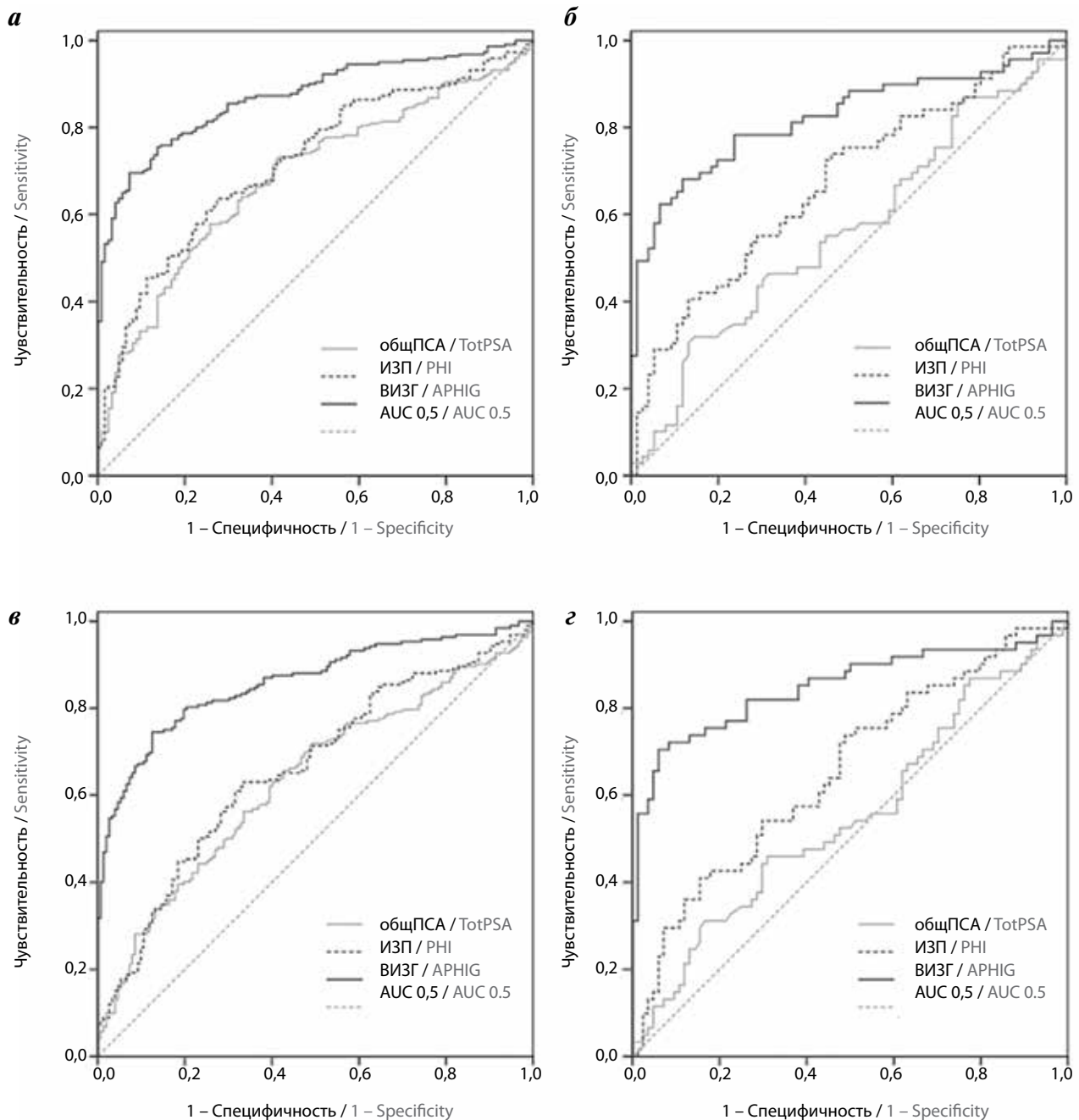


Рис. 3. ROC-анализ и площадь под кривой (AUC) для показателей общПСА, ИЗП и ВИЗГ для различных диапазонов общПСА: а – индолентный vs агрессивный РПЖ (общПСА 0–40,0 нг/мл); б – индолентный vs агрессивный РПЖ (общПСА 2,5–10,0 нг/мл); в – РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона ≤ 6 vs ≥ 7 (общПСА 0–40,0 нг/мл); г – РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона ≤ 6 vs ≥ 7 (общПСА 2,5–10,0 нг/мл)
Fig. 3. ROC analysis and area under curve for totPSA, PHI and APHIG for different ranges of totPSA: а – indolent vs aggressive PC (totPSA 0–40.0 ng/ml); б – indolent vs aggressive PC (totPSA 2.5–10.0 ng/ml); в – PC with Gleason score ≤ 6 vs ≥ 7 (totPSA 0–40.0 ng/ml); г – PC with Gleason score ≤ 6 vs ≥ 7 (totPSA 2.5–10.0 ng/ml)

чем у остальных ПСА-ассоциированных параметров. Так, в диапазоне общПСА 0–40 нг/мл AUC у показателя ВИЗГ составляет 0,80 vs AUC ИЗП 0,61 для дискриминации локализованного индолентного vs агрессивного РПЖ, 0,87 vs 0,72 для индолентного vs агрессивного РПЖ (0,82 vs 0,67 для уровня общПСА 2,5–10,0 нг/мл), 0,78 vs 0,62 для дискриминации РПЖ

с индексом Глисона ≤ 6 vs 7 (3 + 4), а также 0,86 vs 0,66 для РПЖ с индексом Глисона ≤ 6 vs ≥ 7 (0,85 vs 0,66 для уровня общПСА 2,5–10,0 нг/мл).

Сформулированы общие правила для показателя ВИЗГ, позволяющие по крайней мере для некоторых больных различить клинически значимые стадии заболевания до операции.

Таблица 7. Результаты ROC-анализа (площадь под кривой, AUC) для различных клинических групп больных РПЖ
Table 7. ROC analysis (area under curve, AUC) results for different clinical groups of patients with PC

Клинические группы больных РПЖ Clinical groups of patients with PC	Число пациен- тов, n Number of patients, n	AUC				
		общПСА TotPSA	[-2]проПСА [-2]proPSA	%[-2]проПСА %[-2]proPSA	ИЗП PHI	ВИЗГ APHG
Локализованный агрессивный РПЖ vs локализованный индолентный РПЖ Local aggressive PC vs local indolent PC	85/124	0,590	0,621	0,555	0,613	0,801
Местно-распространенный РПЖ vs локализованный агрессивный РПЖ Locally advanced PC vs local aggressive PC	87/85	0,684	0,662	0,637	0,713	0,585
РПЖ с регионарными метастазами vs местно-распространенный РПЖ PC with regional metastases vs locally advanced PC	48/87	0,532	0,576	0,542	0,538	0,705
Местно-распространенный РПЖ vs локализованный РПЖ Locally advanced PC vs local PC	87/209	0,728	0,710	0,664	0,758	0,763
Сумма баллов по шкале Глисона <i>Total Gleason score</i>						
7 (3 + 4) vs 5–6	95/152	0,613	0,617	0,574	0,621	0,778
7 (4 + 3) vs 7 (3 + 4)	55/95	0,572	0,616	0,587	0,624	0,778
8–10 vs 7 (4 + 3)	33/55	0,539	0,527	0,499	0,503	0,728
Стадия pT <i>pT stage</i>						
pT2c vs pT2a–b	194/16	0,523	0,591	0,550	0,555	0,571
pT3a vs pT2c	67/194	0,705	0,678	0,637	0,730	0,749
pT3b vs pT3a	67/67	0,550	0,584	0,555	0,583	0,653

Если ВИЗГ < 3,6, диагностируют локализованный индолентный РПЖ (индекс Глисона ≤ 6).

Если ВИЗГ > 5,0, диагностируют агрессивный РПЖ (индекс Глисона ≥ 7 или стадия ≥ Т3а)

Если ВИЗГ > 6,0, диагностируют агрессивный РПЖ (индекс Глисона ≥ 7 и стадия ≥ Т3а)

Диапазон ВИЗГ 3,6–5,0 является своеобразной «серой зоной», в которую вошли больные из различ-

ных клинических групп. В то же время в соответствии с представленными в таблицах и диаграммах данными с увеличением ВИЗГ вероятность иметь большую стадию опухолевого процесса возрастает.

Полученные результаты дают основание предположить, что использование показателя ВИЗГ в клинической практике будет способствовать выработке оптимальной тактики лечения больных РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G. et al. A multi-center study of [-2]Pro-
state-specific antigen (PSA) in combination
with PSA and free PSA for prostate cancer
detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL
PSA Range. J Urol 2011;185(5):
1650–5.

2. Петрова Г.В., Каприн А.Д.,
Старинский В.В., Грецова О.П.
Заболеваемость злокачественными
новообразованиями населения России.
Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
2014;(5):5–10. [Petrova G.V., Kaprin A.D.,
Starinskiy V.V., Gretsova O.P. Morbidity

of malignant neoplasms in Russian popula-
tion. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Hertsen =
Oncology P.A. Hertzen Journal 2014;(5):
5–10. (In Russ.)].
3. Sardana G., Dowell B., Diamandis E.P.
Emerging biomarkers for the diagnosis
and prognosis of prostate cancer. Clin Chem

- 2008;52(12):1951–60.
DOI: 10.1373/clinchem.2008.110668.
PMID: 18927246.
4. Postma R., Schröder F.H. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(6):825–33.
DOI: 10.1016/j.ejca.2004.12.029.
PMID: 15808952.
5. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366(11): 981–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1113135. PMID: 22417251.
6. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM. Классификация злокачественных опухолей. М.: Логосфера, 2011. [Sobin L.Kh., Gospodarovich M.K., Vittekind K. TNM. Classification of malignant tumors. Moscow: Logosfera, 2011. (In Russ.)].
7. Cantiello F., Russo G.I., Cicione A. et al. PHI and PCA3 improve the prognostic performance of PRIAS and Epstein criteria in predicting insignificant prostate cancer in men eligible for active surveillance. *World J Urol* 2015 [ahead of print].
8. Kryvenko O.N., Carter H.B., Trock B.J., Epstein J.I. Biopsy criteria for determining appropriateness for active surveillance in the modern era. *Urology* 2014;83(4):869–74. DOI: 10.1016/j.urology.2013.12.054. PMID: 24680457.
9. Han J.S., Toll A.D., Amin A. et al. Low prostate-specific antigen and no Gleason score upgrade despite more extensive cancer during active surveillance predicts insignificant prostate cancer at radical prostatectomy. *Urology* 2012;80(4): 883–8. DOI: 10.1016/j.urology.2012.05.045. PMID: 22921697.

Возможности индивидуализации химиотерапии 2-й линии у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев^{1, 2}, К.М. Ньюшко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России;

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

²Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств»;

Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@ya.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) — одна из наиболее актуальных проблем современной онкологии, что связано с высокими показателями заболеваемости данной патологией во всем мире. Ежегодно в мире регистрируют более 1 100 000 новых случаев РПЖ. Основным методом лечения больных местно-распространенным и/или метастатическим РПЖ является гормональная терапия. Путем андрогенной депривации удается достичь стабилизации заболевания более чем у 90 % пациентов, но среднее время до прогрессирования после проведенной гормональной терапии у больных метастатическим РПЖ составляет около 2 лет. Затем пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию так называемого кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). Распространенный КРРПЖ является не только прогностически неблагоприятным заболеванием, но также существенно ухудшает качество жизни больных. Химиотерапия таксанами остается одним из стандартных методов лечения данной когорты пациентов. В статье представлен обзор исследований, посвященных изучению эффективности различных доз и режимов химиотерапии 2-й линии с применением препарата кабазитаксел у больных метастатическим КРРПЖ.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, химиотерапия, кабазитаксел, доцетаксел, исследование PROSELICA, исследование FIRSTANA

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-104-109

Prospects of 2nd line chemotherapy personalization in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

B. Ya. Alekseev^{1, 2}, K. M. Nyushko¹

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Institute of Medical and Social Technologies, Moscow State University of Food Production;

11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Prostate cancer (PC) is one of the most challenging and pressing problems of modern oncology because of high morbidity associated with the disease worldwide. About 1 100 000 new cases are diagnosed each year. The main approach to treatment of locally advanced and/or metastatic PC is hormonal therapy. Androgen deprivation therapy allows to achieve stabilization in more than 90 % of patients, but average time until progression after hormonal therapy in patients with metastatic PC is about 2 years. Then patients with tumor progression accompanied by castration level of testosterone enter the stage of so-called castration-resistant PC (CRPC). Prognosis for regional CRPC is unfavorable, and it substantially lowers patients' quality of life. Taxane-based chemotherapy remains a standard method of treatment in this patient cohort. The article reviews studies of efficacy of different doses and regimes of 2nd line chemotherapy using cabazitaxel in patients with metastatic CRPC.

Key words: castration-resistant prostate cancer, chemotherapy, cabazitaxel, docetaxel, PROSELICA study, FIRSTANA study

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в России, составляя 14 % в структуре опухолей всех локализаций у мужчин [1]. Заболеваемость РПЖ ежегодно увеличивается, а ее прирост за прошедшее десятилетие составил 116 %. При этом

в отличие от других злокачественных опухолей регистрируется также рост показателей смертности от РПЖ (на 26 % за 10 лет). В 2015 г. в России выявлено 38 812 новых случаев данной патологии, при этом средний возраст мужчин с впервые выявленным заболеванием составил 64,4 года. Стандартизированный

показатель заболеваемости РПЖ в 2015 г. на 100 тыс. мужского населения в России составил 40,23. При среднегодовом показателе 7,11 % прирост заболеваемости РПЖ с 2005 по 2015 г. составил 135,5 %. В 2015 г. по сравнению с 2005 г. у мужчин на фоне значительного снижения стандартизированного показателя смертности от всех злокачественных новообразований сохраняется увеличение показателя смертности от РПЖ (22,27 % в 2015 г.). У мужчин в возрасте 60–69 лет РПЖ является причиной смерти в 6,2 % случаев, а в возрастной группе > 70 лет достигает 14,16 %, занимая 2-е место после опухолей трахеи, бронхов и легкого [1]. Таким образом, РПЖ – одна из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день.

Гормональная терапия – основной метод лечения у большинства больных местно-распространенным и/или метастатическим РПЖ. Имеющиеся в настоящее время методы андрогенной депривации, включающие медикаментозную (аналоги и антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона – ЛГРГ) или хирургическую (двусторонняя орхиэктомия) кастрацию, обеспечивают ответ примерно у 90 % больных в 1-й линии терапии РПЖ [2]. Однако с течением времени у большинства пациентов развивается резистентность к гормональной терапии 1-й линии, проявляющаяся себя увеличением числа и размеров опухолевых очагов с нарастанием уровня сывороточного простатического специфического антигена (ПСА) [3], что может быть обусловлено интратуморальным синтезом дигидротестостерона из стероидов-предшественников и рядом других причин [4, 5]. Среднее время до прогрессирования заболевания после проведенной гормональной терапии у больных метастатическим РПЖ составляет около 2 лет [6]. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). Кроме того, у ряда больных (до 20 %) опухоль изначально резистентна к гормональному воздействию. Средняя продолжительность жизни пациентов данной группы составляет около 6–12 мес [7–9].

Химиотерапия препаратами группы таксанов – доцетакселом и кабазитакселом – является одним из стандартных методов терапии больных метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ). Доцетаксел стал первым цитостатиком, зарегистрированным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в 2004 г. для лечения больных мКРРПЖ, так как в исследованиях TAX 327 [10] и SWOG 99–16 [11] впервые было показано увеличение общей выживаемости пациентов при применении данного препарата по сравнению с митоксантроном. Стандартной

схемой использования доцетаксела является его введение 1 раз в 21 день в дозе 75 мг/м² в комбинации с ежедневным пероральным приемом преднизолона в дозе 10 мг. На протяжении 6 лет доцетаксел был единственным лекарственным средством, которое применяли как стандартный метод терапии больных мКРРПЖ, поэтому когда были зарегистрированы новые препараты, эффективные в лечении данной категории пациентов (в 2010 г. – кабазитаксел, в 2011 г. – абиратерона ацетат, в 2012 г. – энзалутамид), их использование стали рассматривать по отношению к доцетакселу: до – 1-я линия терапии и после – 2-я линия терапии. В 2015 г. опубликованы данные исследования CHAARTED, в которое были рандомизированы 790 больных метастатическим РПЖ, не получавших гормонотерапии (гормон-наивный РПЖ) [12]. В группе пациентов, которым вместе с андроген-депривационной терапией (АДТ) проводили 6 курсов химиотерапии доцетакселом в стандартной дозе (без преднизолона), было достигнуто значительное увеличение (на 13,6 мес) общей выживаемости по сравнению с группой больных, которым выполняли только АДТ. При анализе результатов лечения в подгруппе больных с большим объемом метастатического поражения (≥ 4 костных очагов с наличием хотя бы 1 метастаза вне аксиального скелета и/или висцеральные метастазы) показано, что назначение химиотерапии доцетакселом приводит к увеличению продолжительности жизни на 17 мес (49,2 мес в группе АДТ + доцетаксел и 32,2 мес в группе только АДТ; $p < 0,001$). Результаты протокола CHAARTED были подтверждены данными, полученными в другом крупном рандомизированном исследовании STAMPEDE [13]. Преимущество в общей выживаемости больных с метастатическим РПЖ, получавших раннюю (немедленную) химиотерапию доцетакселом в комбинации с кастрационной терапией, составило 22 мес по сравнению с общей выживаемостью пациентов, которым проводили только АДТ. Столь значимое увеличение выживаемости, которое достигается при назначении доцетаксела в начале лечения, привело к изменению стандартов терапии больных гормон-наивным метастатическим РПЖ. В настоящее время по рекомендациям ведущих международных профессиональных сообществ (ESMO, EAU, NCCN) пациентам с метастатическим РПЖ доцетаксел при отсутствии противопоказаний следует назначать одновременно с АДТ.

Кабазитаксел (Джевтана) также является цитостатиком из группы таксанов, показавшим в экспериментальных доклинических исследованиях активность в отношении опухолей, резистентных к доцетакселу [14]. Эффективность кабазитаксела связана с заменой 2 гидроксигрупп на метоксигруппы, что приводит к отсутствию, в отличие от доцетаксела, средства

к гликопротеину Р — одному из факторов резистентности к таксанам [15, 16]. В настоящее время кабазитаксел применяется для лечения больных мКРППЖ, получивших химиотерапию доцетакселом (2-я линия терапии). Эффективность химиотерапии кабазитакселом показана в большом рандомизированном исследовании TROPIC, в которое были включены 755 пациентов с мКРППЖ после 1-й линии химиотерапии доцетакселом [17]. Анализ результатов исследования продемонстрировал статистически достоверное увеличение общей выживаемости больных, получавших кабазитаксел в комбинации с преднизолоном, по сравнению с пациентами, которым проводили химиотерапию митоксантроном. Выживаемость больных, получавших терапию кабазитакселом, составила 15,1 мес, а в группе митоксантрона и преднизолона — 12,7 мес ($p < 0,0001$), риск летальных исходов от РПЖ в группе кабазитаксела был на 30 % ниже, чем при терапии митоксантроном ($p < 0,0001$). Объективный ответ по уровню ПСА составил 39,2 и 17,8 % ($p = 0,002$), медиана времени до биохимического прогрессирования — 6,1 и 3,1 мес в группах кабазитаксела и митоксантрона соответственно. Частота объективного ответа по данным лучевых методов диагностики также была достоверно выше в группе больных, получавших кабазитаксел по сравнению с частотой ответа в группе митоксантрона — 14,4 и 4,4 % соответственно ($p = 0,0005$). При анализе продолжительности жизни пациентов, включенных в исследование, показано, что начиная с 1-го введения доцетаксела медиана выживаемости в группе кабазитаксела составила 29,4 мес, в группе митоксантрона — 25 мес [18].

С учетом эффективности кабазитаксела во 2-й линии терапии мКРППЖ было инициировано исследование FIRSTANA, в которое включали больных мКРППЖ, не получавших ранее никакого специфического лечения кроме АДТ [19]. Пациентов рандомизировали в 3 группы: в 2 группах назначали кабазитаксел в дозах 25 (группа А) или 20 мг/м² (группа В) в комбинации с преднизолоном, в группе сравнения (группа С) — доцетаксел в дозе 75 мг/м² с преднизолоном. Первичной конечной точкой исследования FIRSTANA было продемонстрировать превосходство кабазитаксела в сочетании с преднизолоном в дозе 25 мг/м² или 20 мг/м² над доцетакселом в сочетании с преднизолоном по показателю общей выживаемости у больных мКРППЖ, ранее не получавших химиотерапию. Вторичные конечные точки данного исследования включали безопасность, эффективность (безрецидивную выживаемость), время до прогрессирования заболевания, ответ опухоли, ответ по показателю концентрации ПСА, ответ по выраженности подавления боли, время до возникновения костных осложнений и качество жизни больных. Исследование не продемонстрировало преимуществ раннего назначения

кабазитаксела, в связи с чем данный препарат не рекомендуется применять в 1-й линии терапии мКРППЖ (до доцетаксела).

Отличаясь эффективностью при использовании во 2-й линии терапии больных мКРППЖ, применение кабазитаксела характеризуется достаточно высокой частотой развития побочных реакций (нежелательных явлений), особенно гематологического профиля. Так, в исследовании TROPIC нейтропению III–IV степени регистрировали у 82 % больных, получавших кабазитаксел, фебрильную нейтропению — у 8 % мужчин. К наиболее часто встречающимся негематологическим осложнениям III–IV степени тяжести относили диарею (6 %), усталость (5 %) и астению (5 %). Частота отмены лечения в связи с развившейся токсичностью составила 18 %. Смертность в период проведения исследования и в течение 30 дней после последнего введения препарата была 5 %. При детальном анализе исследования отмечено, что большинство летальных исходов, связанных с токсичностью кабазитаксела, наблюдалось в начале проведения протокола, что, очевидно, было связано с отсутствием необходимого опыта по использованию эффективных методов лечения нейтропении и фебрильной нейтропении [20].

После того как кабазитаксел был зарегистрирован для лечения больных КРППЖ, получавших химиотерапию доцетакселом, были инициированы исследования, посвященные изучению эффективности и токсичности препарата в реальной клинической практике. Так, в исследовании CUP, которое включало 111 больных из нескольких клиник Германии, проводили активную профилактику и лечение гематологических осложнений терапии кабазитакселом согласно рекомендациям ASCO (American Society of Clinical Oncology) [21]. Частота регистрации нежелательных явлений III–IV степени тяжести оказалась существенно меньше, чем в протоколе TROPIC: нейтропению III–IV степени диагностировали у 7,2 %, фебрильную нейтропению — у 3,6 % пациентов. Отмену лечения кабазитакселом наблюдали только у 8,0 % больных, что свидетельствует о целесообразности активного профилактического и лечебного применения колониестимулирующих факторов (КСФ).

С учетом риска развития нейтропении у больных при выполнении химиотерапии кабазитакселом необходимо пользоваться рекомендациями EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) и ASCO, согласно которым риск развития нейтропенических осложнений следует оценивать у каждого пациента, которому планируется проведение цитотоксической химиотерапии. Профилактическое назначение КСФ роста рекомендовано выполнять у всех больных с наличием высокого риска развития нейтропенических осложнений. Среди наиболее важных факторов риска развития данных

осложнений выделяют возраст > 65 лет, наличие эпизодов нейтропении в анамнезе, предшествующую лучевую терапию, а также статус по шкале ECOG > 2 . Таким образом, у больных с наличием ≥ 1 факторов риска рекомендуется назначение профилактической стимуляции костного мозга лейкоцитарными КСФ [20, 22].

Несмотря на введение в клиническую практику профилактических режимов применения КСФ роста лейкоцитов, продолжает существовать риск развития нейтропении при проведении химиотерапии с применением таксанов, в том числе препарата для химиотерапии 2-й линии кабазитаксела. В целях снижения вероятности развития тяжелых побочных эффектов терапии кабазитакселом было инициировано исследование PROSELICA. Это рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы, проведенное для подтверждения равнозначной эффективности терапии кабазитакселом в дозе 25 или 20 мг/м² в комбинации с преднизолоном у больных мКРПЖ с прогрессированием заболевания на фоне терапии доцетакселом. В исследование были включены 1200 больных мКРПЖ. Рандомизация пациентов произведена в соотношении 1:1. В группу терапии кабазитакселом в дозе 25 мг/м² вошли 602 пациента, в дозе 20 мг/м² — 598 больных. Исследование было спланировано с целью подтвердить, что эффективность дозы кабазитаксела 20 мг/м² составляет как минимум 50 % эффективности дозы 25 мг/м², установленной на основании показателя общей выживаемости по сравнению с митоксантроном, по данным исследования TROPIC. Дизайн данного исследования не подразумевал подтверждения значимых различий в выживаемости больных в 2 группах терапии [23].

Первичной конечной точкой исследования PROSELICA было на основании показателя общей выживаемости продемонстрировать сопоставимую эффективность лечения кабазитакселом в дозе 25 или 20 мг/м² в комбинации с преднизолоном у больных мКРПЖ с прогрессированием заболевания после терапии доцетакселом. Вторичные конечные точки исследования включали оценку безопасности, эффективности (выживаемость без прогрессирования (ВБП), длительность ПСА-безрецидивной выживаемости (время до увеличения уровня ПСА), время до прогрессирования по болевому синдрому, объективный ответ опухоли, ответ со стороны уровня ПСА, уменьшение выраженности болевых ощущений) и оценку качества жизни. В регистрационном исследовании (TROPIC) применение кабазитаксела было ограничено 10 циклами по причине кардиотоксичных эффектов митоксантрона. Поскольку в исследовании PROSELICA участвовали пациенты из той же популяции, а также для обеспечения сопоставимости данных по безопасности в PROSELICA аналогично

ограничивали применение препарата. Использование гранулоцитарного КСФ (Г-КСФ) допускалось в терапевтических или профилактических целях на усмотрение исследователя. В рамках 1 цикла пациенты не получали Г-КСФ в профилактических целях, чтобы была возможность оценить гематологическую токсичность. Применение Г-КСФ разрешалось после регистрации нейтропении. Пациенты обеих групп были сопоставимы между собой по основным характеристикам. Медиана числа курсов терапии кабазитакселом в дозе 20 мг/м² составляла 6, в дозе 25 мг/м² — 7. Цель исследования была достигнута для первичной конечной точки — продемонстрирована не меньшая эффективность лечения кабазитакселом в дозе 20 мг/м² по сравнению с дозой 25 мг/м². Между 2 исследуемыми группами не выявлено статистически значимых различий по показателю общей выживаемости (13,40 (12,19–14,88) мес в группе кабазитаксела в дозе 20 мг/м², 14,50 (13,47–15,28) мес в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м²; отношение рисков 1,024). В исследовании не обнаружено статистически значимых различий показателей ВБП, времени до усиления болевого синдрома, степени выраженности боли согласно данным анкетирования, объективного ответа опухоли и общего качества жизни (на основании результатов функциональной оценки противоопухолевой терапии для пациентов с РПЖ (ФАСТ-Р)). В группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м² наблюдали достоверно более выраженный ответ со стороны уровня ПСА. Медиана периода ВБП в группе больных, получавших кабазитаксел в дозе 20 мг/м², была незначимо ниже по сравнению с группой пациентов, получавших дозу 25 мг/м² (2,9 и 3,5 мес соответственно). Сходные результаты были получены для показателей времени до прогрессирования согласно критериям оценки ответа опухолей репродуктивной системы на лечение (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) (9,0 и 9,3 мес соответственно), времени до увеличения уровня ПСА (5,7 и 6,8 мес соответственно) и времени до прогрессирования болевых симптомов (6,2 и 6,4 мес соответственно). Кривые Каплана–Майера не демонстрировали существенного расхождения между исследуемыми группами по данным анализов времени до прогрессирования всех явлений, за исключением увеличения уровня ПСА. Ответ опухоли и уменьшение выраженности боли не различались в 2 группах, однако в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м² по сравнению с группой кабазитаксела в дозе 20 мг/м² наблюдалось превосходство числа пациентов, у которых были зарегистрированы ответ опухоли на лечение (23,4 и 18,5 % соответственно) и уменьшение болевых ощущений (37,0 и 34,7 % соответственно). Показатель ответа со стороны уровня ПСА был достоверно выше в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м² (42,9 %)

по сравнению с группой кабазитаксела в дозе 20 мг/м² (29,5 %); $p < 0,0001$ [23].

Нежелательные явления III–IV степени тяжести были выявлены у 39,7 и 54,5 % больных, получавших кабазитаксел в дозах 20 и 25 мг/м² соответственно. У 21,3 % пациентов в группе кабазитаксела в дозе 20 мг/м² и 48,6 % больных в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м² была выявлена нейтропения IV степени. Сепсис развился у 2,2 и 6,1 % пациентов соответственно [23].

Таким образом, полученные в исследовании данные подтверждают результаты протокола TROPIC по применению препарата кабазитаксел у больных мКРПЖ, которые ранее получали доцетаксел. Эффективность 2 режимов дозирования препарата была одинаковой в отношении показателей общей и безрецидивной выживаемости, частота нежелательных явлений III и IV степени, вызванных применением препарата, была ниже при использовании режима лечения 20 мг/м². Новых проблем безопасности при применении препарата кабазитаксел не выявлено.

Результаты исследования FIRSTANA также подтвердили существенно меньшую токсичность кабазитаксела в дозе 20 мг/м². У пациентов, получавших эту

дозу, реже наблюдались нежелательные явления III–IV степени тяжести, возникшие во время лечения (41,2 % по сравнению с 60,1 %), фебрильная нейтропения (2,4 % по сравнению с 12 %) и нейтропенические инфекционные осложнения (1,4 % по сравнению с 5,9 %). Сопутствующее введение Г-КСФ чаще назначали в группе терапии кабазитакселом в дозе 25 мг/м² (52,4 %) по сравнению с группой доцетаксела (34,6 %) и кабазитаксела в дозе 20 мг/м² (21,4 %) [19, 24].

Таким образом, возможности цитотоксической терапии 2-й линии у больных мКРПЖ в настоящее время существенно расширились за счет появления результатов исследований, сравнивших различные дозы препарата кабазитаксел. Данные исследований свидетельствуют о возможности назначения кабазитаксела в дозе 20 мг/м² в целях снижения частоты развития побочных явлений, так как эффективность данного режима не снижается по сравнению со стандартной дозой. Применение кабазитаксела в дозе 20 мг/м² может быть целесообразным у больных с факторами риска развития нейтропии, а также у пациентов с уже развившейся нейтропией тяжелой степени на фоне лечения кабазитакселом в дозе 25 мг/м².

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.: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGBU "Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskii institut im. P.A. Gertsena" — filial FGBU "Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy radiologicheskii tsentr" Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
2. Lam J.S., Leppert J.T., Vemulapalli S.N. et al. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J Urol* 2006;175(1):27–34. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00034-0. PMID: 16406864.
3. Holzbeierlein J., Lal P., LaTulippe E. et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgenresponsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol* 2004;164(1):217–27. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63112-4. PMID: 14695335.
4. Montgomery R.B., Mostaghel E.A., Vessella R. et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68(11):4447–54. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0249. PMID: 18519708.
5. Titus M.A., Schell M.J., Lih F.B. et al. Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(13):4653–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0525. PMID: 16000557.
6. Scher H.I., Sawyers C.L. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005;23(32):8253–61. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.4777. PMID: 16278481.
7. Garnick M.B. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med* 1993;118(10):804–18. PMID: 7682387.
8. EAU Guidelines 2016.
9. 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 prognosis factors in patients with regional prostate cancer receiving chemotherapy. *Onkourologiya* 2011;(2):78–83. (In Russ.)].
10. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
11. Rathkopf D.E., Smith M.R., deBono J.S. et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014;66(5):815–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.056. PMID: 24647231.
12. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–46. PMID: 26244877. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
13. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multi-stage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. PMID: 26719232.

14. Sanofi-Aventis. Jevtana prescribing information, 2010. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201023lbl.pdf.
15. Jordan M.A., Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2004;4(4):253–65. DOI: 10.1038/nrc1317. PMID: 15057285.
16. Borst P., Evers R., Kool M., Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(16):1295–302. PMID: 10944550.
17. deBono 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. PMID: 20888992.
18. Sartor A.O., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Survival benefit from first docetaxel treatment for cabazitaxel plus prednisone compared with mitoxantrone plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) enrolled in the TROPIC trial (abstract 4525). *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl).
19. Sartor A.O., Oudard S., Semenov L. et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol* 2016 (suppl; abstract 5006).
20. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47(1):8–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.013. PMID: 21095116.
21. Heidenreich A., Albers P., Bokemeyer C. et al. Results of a compassionate use programme in Germany with cabazitaxel plus prednisone for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with a docetaxel-containing regimen (abstract 128). Presented at: European Association of Urology annual congress; February 24–28, 2012; Paris, France.
22. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3187–205. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4451. PMID: 16682719.
23. de Bono J.S., Hardy-Bessard A.C., Kim C.S. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel 20 mg/m² versus cabazitaxel 25 mg/m² in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (PROSELICA). ASCO Annual Meeting, 2016.
24. www.clinicaltrials.gov NCT01308567.

Цитоморфологическая классификация уринарной патологии. Парижская система 2016 г.

М.В. Савостикова, А.Г. Кудайбергенова, Е.С. Федосеева

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

Контакты: Марина Владимировна Савостикова savostikovamv@yandex.ru

В работе представлена Парижская система оценки уринарной цитопатологии, разработанная совместными усилиями цитологов, патологов и урологов в апреле 2016 г. Показаны 7 принятых категорий цитологических заключений, риск выявления злокачественной опухоли и рекомендуемая тактика ведения пациентов при уринарной патологии.

Ключевые слова: онкоурология, цитология, моча, уротелиальный рак

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-110-118

The cytomorphologic classification of urinary pathology. The Paris System, 2016

M.V. Savostikova, A.G. Kudaybergenova, E.S. Fedoseeva

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

The paper presents the Paris System for Reporting Urinary Cytology developed by the joint efforts of cytologists, pathologists and urologists in April 2016. We describe 7 accepted categories of cytological diagnoses, the risk of malignancy and recommended clinical management of patients with urinary pathology.

Key words: oncurology, cytology, urine, urothelial carcinoma

По данным М.И. Давыдова и Е.М. Аксель, в России в 2012 г. зарегистрировано 14 212 вновь выявленных больных раком мочевого пузыря. С 2007 по 2012 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 6,8 % у мужчин и 18,2 % у женщин [1]. Американское онкологическое общество в 2015 г. предсказывало около 74 тыс. новых случаев заболевания уротелиальным раком и связанных с ним около 1600 летальных исходов. Из всех диагностируемых случаев этого заболевания лишь около половины обнаруживают при цитологическом исследовании.

Поскольку цитология мочи представляет весь мочевого тракт, в теории данное исследование должно быть лучшим индикатором присутствия уротелиальной атипии, чем биопсия. Однако критерии оценки ответа опухоли на лечение, подобно тем, которые разработаны для рака молочной железы или рака шейки матки, отсутствуют. Также не существует единой терминологии, которая бы позволила описывать те или иные изменения, обнаруженные в цитологическом мазке осадка мочи, а попытки «привязать» цитологические изменения к существующей гистологической классификации опухолей мочевого пузыря, по сути, являются схоластикой. В связи с этим в 2014 г. в г. Париже на Международном совещании по уроло-

гическим заболеваниям (International Consultation on Urological Diseases, ICUD) совместно с Европейской ассоциацией урологов (European Association of Urology, EAU) было рекомендовано прямое внедрение в практику патологоанатомов и цитопатологов исследований уринарных цитологических мазков, как в целях скрининга пациентов с карциномой мочевого пузыря, так и для мониторинга данного заболевания [2].

Для выполнения рекомендаций ICUD были разработаны специфические подходы, терминология и номенклатура для инкорпорации цитологических изменений в структуру морфологического диагноза. Совместные исследования морфологов и клинических специалистов определили весомую роль цитологического исследования мочи в выявлении карцином высокой степени злокачественности (ВСЗ) как возникающих *de novo*, так и находящихся под наблюдением. Одним из главных достоинств цитологического метода является неинвазивность процедуры получения материала, при этом чувствительность цитологической диагностики в отношении уротелиальных карцином ВСЗ варьирует от 80 до 90 %, специфичность — от 90 до 99 %. В настоящее время узкоспециализированные цитоморфологи в области урологии признают нецелесообразность определения всех гистологических типов уротелиальных опу-

Таблица 1. Категории цитологических заключений при уринарной патологии (Парижская система)

Table 1. Categories of cytological findings in case of urinary pathology (Paris system)

Категория Category	Характеристика Characteristic
I	Недиагностический/неадекватный материал Unsatisfactory/non diagnostic
II	Цитограмма, негативная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (NHGUC) Cytoqram negative for high grade urothelial carcinoma (NHGUC)
III	Атипичные уротелиальные клетки (AUC) Atypical urothelial cells (AUC)
IV	Подозрение на наличие уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности (SHGUC) Suspicious for high grade urothelial carcinoma (SHGUC)
V	Уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (LGUC) Low grade urothelial carcinoma (LGUC)
VI	Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (HGUC) High grade urothelial carcinoma (HGUC)
VII	Другие злокачественные опухоли, первичные и вторичные Other type of cancer, primary and secondary

холей. Поэтому для выработки нового подхода в интерпретации цитологических образцов мочи была разработана классификация, аналогичная системе Бетесда, принятой для оценки цервикальной патологии или патологии щитовидной железы. Было представлено 7 категорий заключений (табл. 1) [3].

Недиагностический/неадекватный материал

Эта категория выделена для цитопрепаратов, оценить клеточный состав которых не представляется возможным, т. е. либо полностью бесклеточных, либо в случае, когда уротелиальные клетки затенены эритроцитами, нейтрофилами или лубрикантом, что бывает при нарушении технологий приготовления мазков. Также материал может быть расценен как недиагностический при наличии лизированных клеток в препарате, что чаще всего наблюдается при неправильном хранении мочи (более 4 ч при комнатной температуре) или в первой утренней порции (рис. 1). Для получения адекватного материала рекомендуется применять методы максимальной концентрации клеток мочи и использовать жидкостные технологии. Осадок мочи необходимо исследовать трижды.

Цитограмма, негативная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (NHGUC)

Данная категория означает, что препарат состоит из доброкачественных уротелиальных клеток и полностью отсутствуют подозрения на то, что эти клетки принадлежат карциноме ВСЗ. Эта категория не исключает наличие уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности (НСЗ) (рис. 2), так как цитоморфо-

логия данного заболевания сходна с морфологией нормальных уротелиальных клеток. Клинические подходы к наблюдению и ведению пациентов с таким диагнозом являются предметом дальнейших исследований.

Морфологические критерии данной категории включают:

- доброкачественные уротелиальные и другие эпителиальные клетки;
 - реактивные уротелиальные клетки;
 - полиомавирусные цитопатические эффекты;
- некоторые исследователи отмечают, что обнаружение десоу-клеток не исключает наличия клеток уротели-

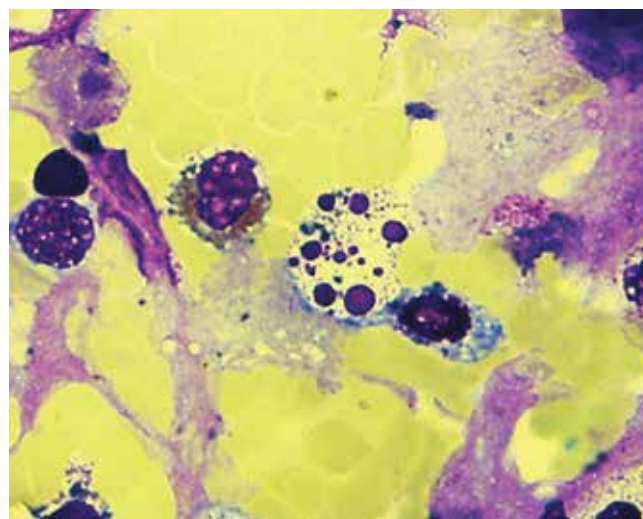


Рис. 1. Неадекватный материал: полуразрушенные, лизированные клетки в моче, ×400

Fig. 1. Inadequate material: half-destroyed lysed cells in the urine, ×400

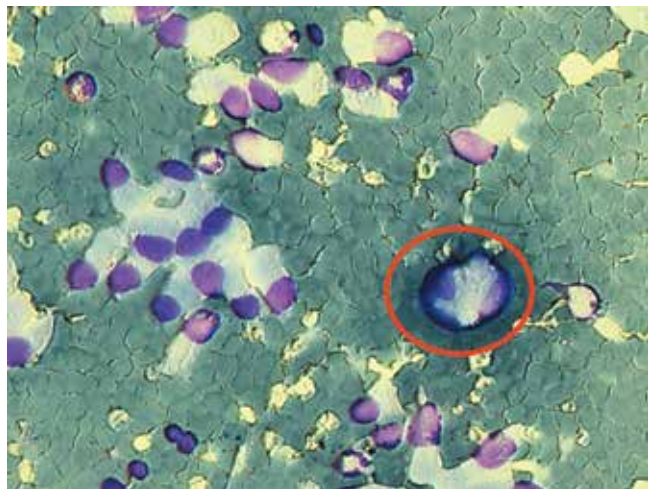


Рис. 2. Смыв с мочевого пузыря: клетки уротелия и единичное небольшое скопление клеток рака низкой степени злокачественности, $\times 200$
Fig. 2. Bladder lavage with urothelial cells, and a single small cluster of low-grade cancer cells, $\times 200$

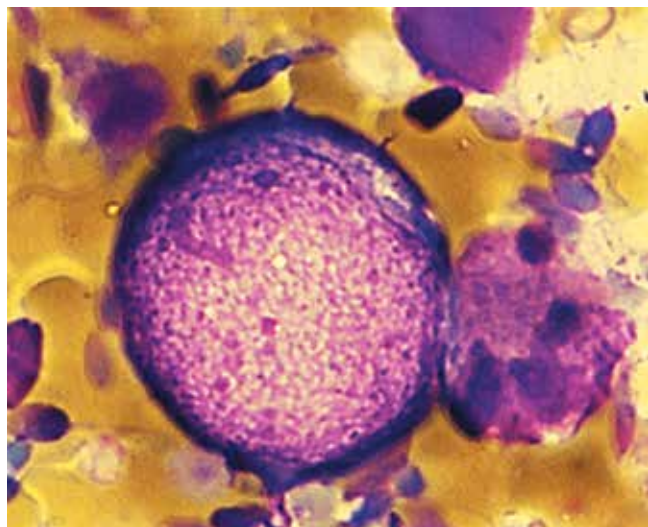


Рис. 3. Свободно выпущенная моча: decoy-клетки являются признаком манифестации полиомавируса, $\times 1000$
Fig. 3. Free released urine: decoy-cells are sign of polyomavirus manifestation, $\times 1000$

альной карциномы — описаны единичные случаи одновременного их присутствия в препарате (рис. 3) [4, 5];

- доброкачественные уротелиальные тканевые фрагменты (рис. 4);
- посттерапевтические эффекты (изменения на фоне иммунотерапии, лучевой терапии, химиотерапии, элементы гранулемы, многоядерные гигантские клетки);
- изменения, связанные с уролитиазом.

Атипичные уротелиальные клетки (AUC)

Данная категория наиболее противоречива для клиницистов и морфологов. В настоящее время нет

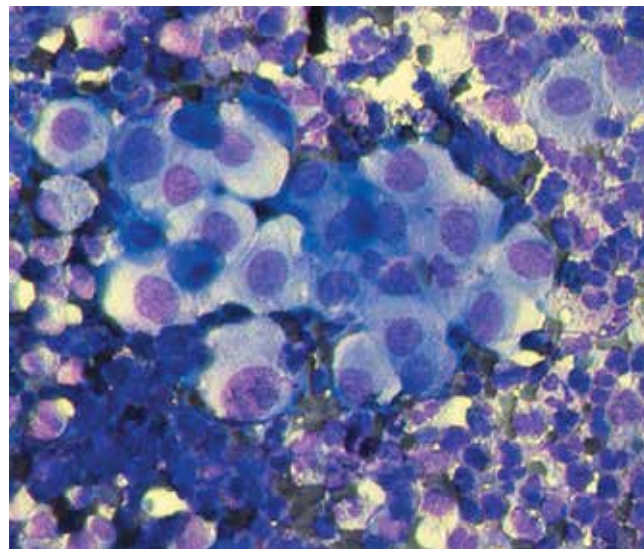


Рис. 4. Свободно выпущенная моча: доброкачественные уротелиальные тканевые фрагменты, $\times 400$
Fig. 4. Free released urine: benign urothelial tissue fragments, $\times 400$

четкого определения атипии. Это трудно распознаваемая категория с высокой частотой разногласий в диапазоне 2–30 %. Целью выделения этой группы является идентификация пациентов с высоким риском развития рака ВСЗ. В нее не входят атипические изменения при реактивных или дегенеративных изменениях, а также при уролитиазе. Важно понимать, что при использовании этой категории цитологом возникают трудности в интерпретации препарата, что требует более тщательного клинического наблюдения. Кроме этого, у пациентов с уротелиальной карциномой ВСЗ в анамнезе и отсутствием клинических признаков опухоли возможно наличие недиагностированной опухоли в верхних отделах уринарного тракта. Для таких больных обнаружение в цитопрепаратах клеток карциномы ВСЗ означает высокую вероятность клинического выявления опухоли.

Зачастую урологи игнорируют цитологический диагноз АУС (рис. 5). При этом риск выявления карциномы ВСЗ при гистологическом анализе биопсийного материала после цитологического заключения АУС составляет 8,3–37,5 % и может зависеть от временного интервала между 2 исследованиями. У пациентов с цитологическим диагнозом АУС при дальнейшем обследовании выявляются различные доброкачественные (уролитиаз, цистит, доброкачественная гипертрофия предстательной железы, заболевания почек, сахарный диабет, инвертированная папиллома, гиперплазия, нефрогенная аденома, перенесенные трансуретральная резекция, катетеризация, инструментальные вмешательства, внутрипузырная химиотерапия, иммунотерапия БЦЖ, облучение и т. д.) и злокачественные (карциномы НСЗ и ВСЗ) процессы. Поскольку главная задача цитоло-

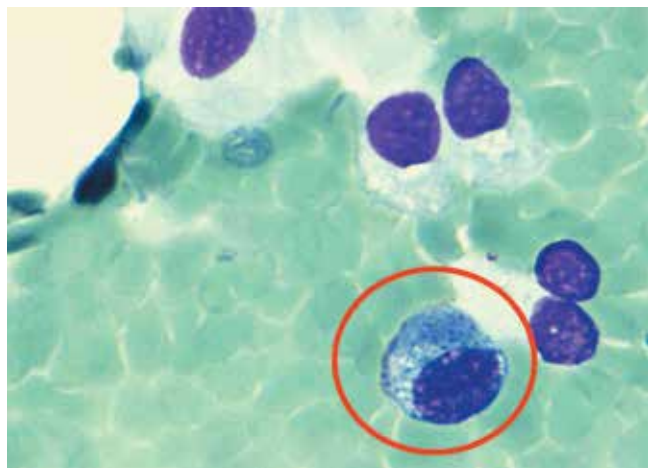


Рис. 5. Свободно выпущенная моча: среди обилия эритроцитов, клеток реактивного уротелия определяется единичная атипичная уротелиальная клетка (AUC), $\times 400$

Fig. 5. Free released urine: single atypical urothelial cells (AUC) among abundance of red blood cells, reactive urothelial cells, $\times 400$

гической диагностики — выявление карциномы ВСЗ, заключение об атипии неприемлемо в отношении таких доброкачественных состояний, как реактивные зонтичные клетки, изменения, связанные с полиома-вирусом или другими вирусами, гранулемы, уrolитиз [6]. Таким образом, часть заключений об атипичных клетках рассматривается в категории доброкачественных неопухолевых изменений (NHGUC), однако у небольшой части пациентов с AUC при дальнейшем обследовании выявляется рак ВСЗ, что требует пересмотра клинической тактики ведения таких больных (табл. 2).

Подозрение на наличие уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности (SHGUC/AUC-H)

Данная категория означает, что цитопатолог видит единичные клетки с характерными для уротелиальной карциномы ВСЗ признаками, но их количество или дегенеративные и дистрофические изменения не позволяют утвердительно диагностировать рак ВСЗ (рис. 6).

На сегодняшний день недостаточно данных, позволяющих определить четкие морфологические критерии данной категории [7–10]. По результатам 4 крупных исследований в этой области, частота встречаемости диагноза SHGUC или его аналога AUC-H варьирует от 2 до 6 % (в среднем 3,2 %). Риск обнаружения карциномы ВСЗ при последующем гистологическом исследовании оценивается в 37,8–95,0 % и зависит от временного интервала между 2 исследованиями. Так, например, если оценивать данные исследования в промежутке не более 6 мес, то прогностическая значимость цитологического анализа составляет 37,8–79,0 %, в то время как сопоставление SHGUC/AUC-H с гистологией без временных

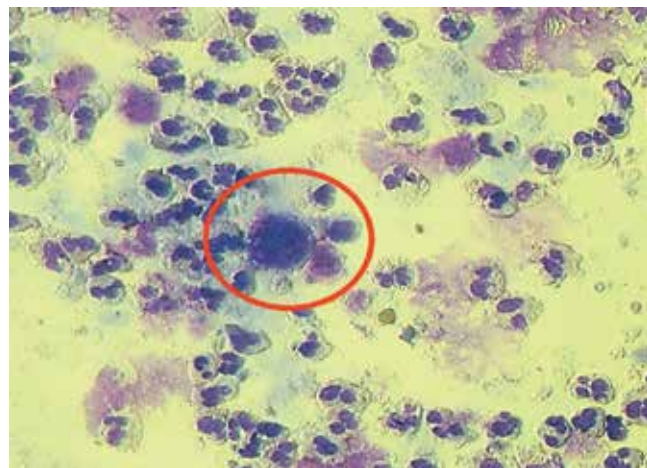


Рис. 6. Свободно выпущенная моча: среди лейкоцитов единичная атипичная уротелиальная клетка. Нельзя исключить уротелиальную карциному высокой степени злокачественности (SHGUC/AUC-H), $\times 200$

Fig. 6. Free released urine: single atypical urothelial cell among white blood cells. High-grade urothelial carcinoma can not be excluded (SHGUC/AUC-H), $\times 200$

ограничений повышает риск обнаружения рака ВСЗ до 80–95 %. Цитологическое заключение SHGUC/AUC-H требует тщательного клинического наблюдения с цисто-/уретероскопией и биопсией (см. табл. 2).

Уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (LGUC)

Парадокс уринарной цитологии состоит в том, что плеоморфные клетки с увеличенными гиперхромными ядрами, выраженными ядрышками могут быть доброкачественными, в то время как практически нормально выглядящие мономорфные клетки с обычными ядрами — злокачественными. Атипия в клетках уротелиальной карциномы НСЗ практически отсутствует, что делает эту категорию трудной для цитологической диагностики. Диагноз может быть достоверно установлен только при гистологическом исследовании, когда в биоптате обнаруживается хорошо определяемый фиброваскулярный сосочек с четкими капиллярами внутри. В цитологических препаратах мочи и смывов с мочевого пузыря эта находка определяется крайне редко — менее чем в 1 % наблюдений. Многие авторы предпринимали попытки определить цитологические критерии рака НСЗ: увеличенные и эксцентрично расположенные ядра, увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, слабо базофильная цитоплазма, неровный контур ядерной мембраны, более гранулярный хроматин, относительно увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, гомогенная цитоплазма, наличие объемных 3D-кластеров. Однако чувствительность цитологической диагностики невысока — 45–85 % [11–15]. Так, по данным одного из авторов Парижской системы уринарной цитопатологии Е. М. Wojjes, чувствительность цитологической диаг-

Таблица 2. Категории цитологических заключений, вероятность наличия злокачественной опухоли и рекомендуемая тактика ведения пациентов**Table 2.** Categories of cytological findings, probability of the presence of malignant tumors and recommended tactics of patient management

Категория Category	Вероятность выявления злокачественной опухоли, % The likelihood of malignant tumor detection, %	Рекомендуемая тактика ведения пациентов Recommended tactics of patient management
Недиагностический/неадекватный материал Unsatisfactory/non diagnostic	0–10	Повторная цитология, цистоскопия через 3 мес при нарастании клинических симптомов Repeated cytology, cystoscopy in 3 months in case of increase in clinical symptoms
Цитограмма, негативная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (NHGUC) Cytoqram negative for high grade urothelial carcinoma (NHGUC)	0–10	Клиническое наблюдение по необходимости Clinical follow-up if necessary
Атипичные уротелиальные клетки (AUC) Atypical urothelial cells (AUC)	8–35	Клиническое наблюдение по необходимости, применение дополнительных тестов Clinical follow-up if necessary, the use of additional tests
Подозрение на наличие уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности (SHGUC) Suspicious for high grade urothelial carcinoma (SHGUC)	50–90	Более пристальное клиническое исследование, цистоскопия, биопсия Closer clinical examination, cystoscopy, biopsy
Уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (LGUC) Low grade urothelial carcinoma (LGUC)	Около 10 About 10	Биопсия для точной оценки степени злокачественности и стадирования опухоли Biopsy for accurate assessment of the degree of malignancy and tumor staging
Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (HGUC) High grade urothelial carcinoma (HGUC)	Более 90 Over 90	Более пристальное клиническое исследование, цистоскопия, биопсия, стадирование опухоли Closer clinical examination, cystoscopy, biopsy, tumor staging
Другие опухоли, первичные и вторичные Other type of cancer, primary and secondary	Более 90 Over 90	Более пристальное клиническое исследование, цистоскопия, биопсия, стадирование опухоли Closer clinical examination, cystoscopy, biopsy, tumor staging

ности в отношении карциномы НСЗ составила всего лишь 21–53 % [3]. Иногда препарат может быть клеточным и состоять из мономорфных, преимущественно разрозненных клеток, без выраженных признаков атипии (рис. 7). В таких случаях можно высказать подозрение на наличие рака НСЗ. При цистоскопии эти опухоли хорошо визуализируются.

В целом результаты цитологии мочи рекомендуются сравнивать с данными цистоскопии мочевого пузыря, особенно при диагнозе уротелиального рака НСЗ. С учетом трудностей, с которыми сталкивается цитолог в выявлении поражений с низким потенциалом злокачественности, рационально использовать дополнительные исследования и методы обработки материала (например, cell block) [16].

Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (HGUC)

Цитологически уротелиальная карцинома ВСЗ — самая узнаваемая патология уринарного тракта.

Данная категория означает, что в препарате представлены опухолевые клетки, полностью удовлетворяющие критериям, характерным для карциномы ВСЗ (рис. 8). Цитопатолог отмечает в цитограмме осадка мочи высокую клеточность препарата, наличие скоплений атипичных клеток, также могут быть выявлены признаки плоскоклеточной и железистой дифференцировки.

Положительная предсказательная значимость и специфичность уринарной цитологии в отношении рака ВСЗ велики. По данным разных авторов, специфичность оценивается в диапазоне от 78 до 100 % (большинство исследователей докладывают о специфичности > 90 %) [8, 10, 17–20]. Следует отметить, что в некоторых работах подозрение на злокачественность приравнивалось к наличию злокачественного новообразования. Сопоставление результатов цитологического исследования с последующим гистологическим приводит к тому, что некоторые истинно положительные цитологические заключения переходят

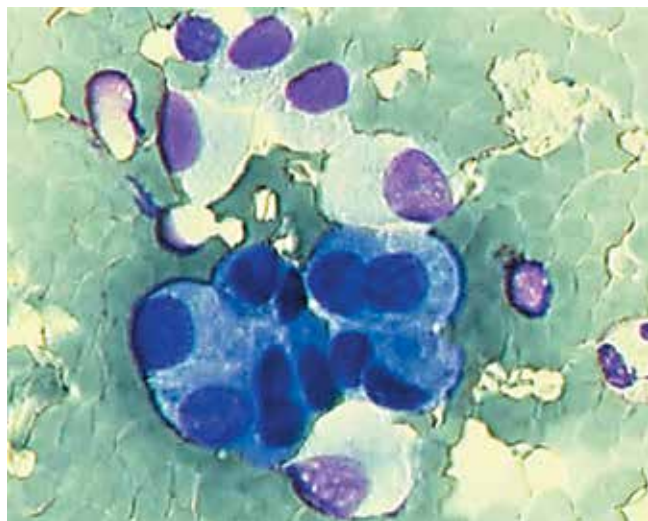


Рис. 7. Смыв с мочевого пузыря: обильные эритроциты, клетки уротелия и единичное небольшое скопление клеток рака низкой степени злокачественности, $\times 400$

Fig. 7. Bladder lavage: abundant red blood cells, urothelial cells, and single small cluster of low-grade cancer cells, $\times 400$

в разряд ложноположительных. Тем не менее хорошо известны случаи «скрытых» уротелиальных раков, клинически не проявляющих себя продолжительное время, обнаруживаемые при более длительном и тщательном наблюдении, о которых «предупреждает» цитологическое заключение. Поэтому во избежание недооценки предсказательной значимости и специфичности уринарной цитологии заключение HGUC следует расценивать как сигнал к цистоскопии с биопсией любого поражения, подозрительного в отношении интраэпителиальной карциномы, и при необходимости — к исследованию верхних отделов мочевыводящего тракта. Подобное цитологическое заключение требует выпол-

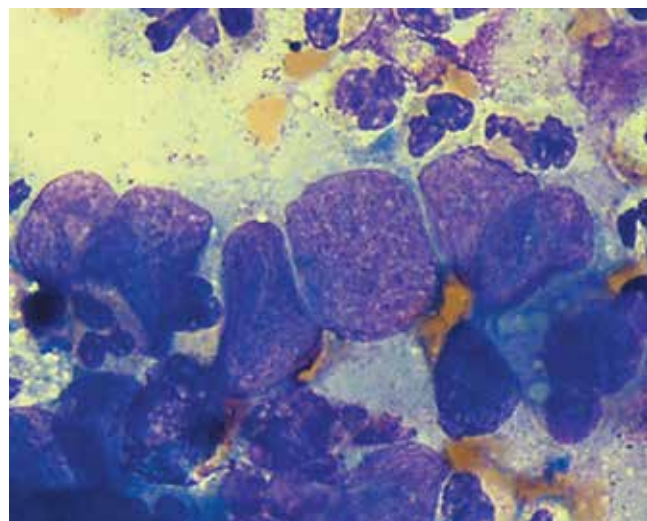


Рис. 9. Свободно выпущенная моча: мелкоклеточный рак мочевого пузыря, $\times 400$

Fig. 9. Free released urine: small cell bladder cancer, $\times 400$

нения биопсии для определения глубины инвазии опухоли (см. табл. 2).

Другие злокачественные опухоли, первичные и вторичные

К первичным злокачественным новообразованиям в первую очередь относят плоскоклеточный рак (ПКР), аденокарциному, мелкоклеточный рак (рис. 9).

ПКР — 2-я по частоте встречаемости злокачественная опухоль уринарного тракта (2–5 %), составляющая 10–20 % всех мышечно-инвазивных злокачественных новообразований мочевого пузыря [21]. Развитие ПКР в мочевом пузыре ассоциируют с шистосомозом (*Shisto-*

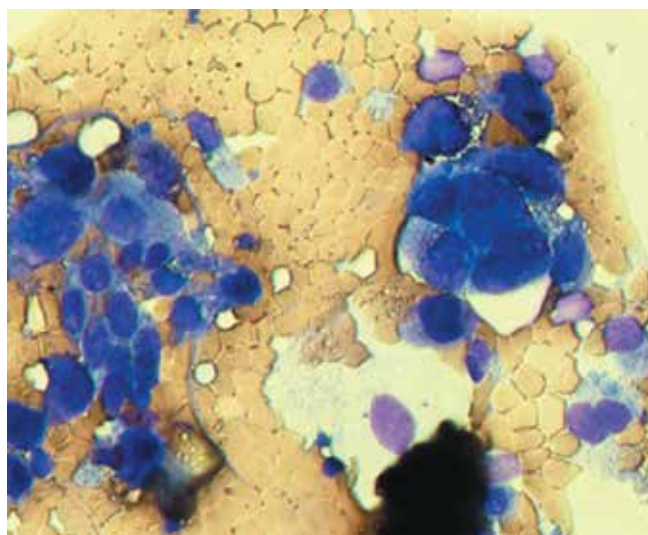
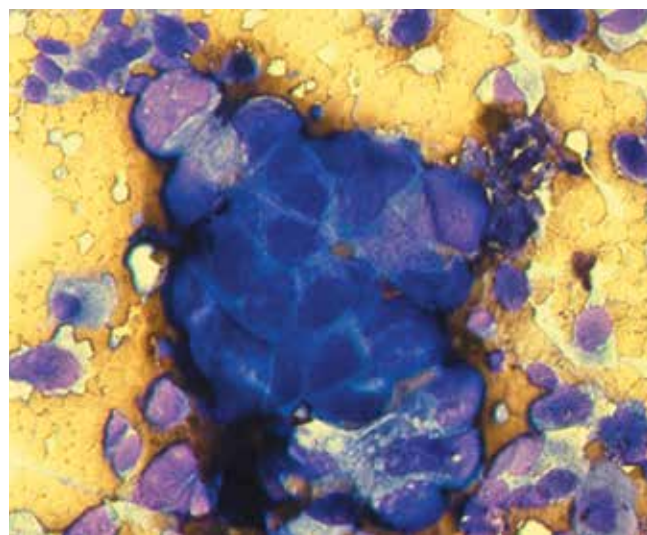


Рис. 8. Свободно выпущенная моча: уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности, $\times 400$

Fig. 8. Free released urine: high-grade urothelial carcinoma, $\times 400$



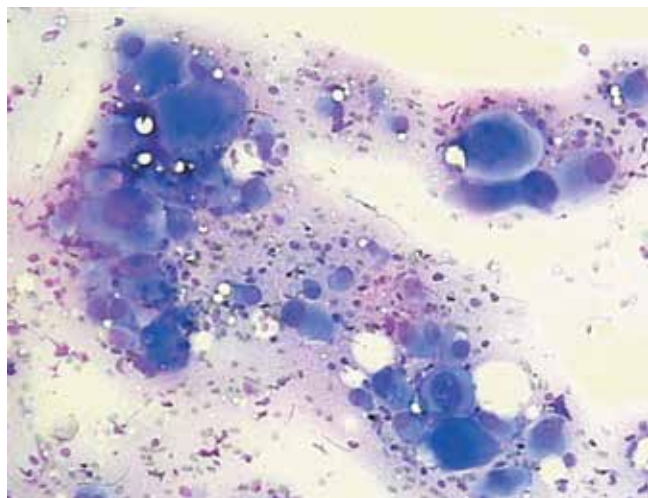


Рис. 10. Свободно выпущенная моча: метастаз меланомы в мочевой пузырь, $\times 200$
Fig. 10. Free released urine: melanoma metastases to the bladder, $\times 200$

soma hematobium). В эндемичных регионах шистосома-ассоциированный ПКР составляет 25–30 % злокачественных новообразований мочевого пузыря. Высоко- и умеренно дифференцированные карциномы имеют характерную цитоморфологическую картину и хорошо диагностируются в цитологических препаратах, а неороговевающий ПКР требует дифференциации с уротелиальным раком ВСЗ и низкодифференцированной аденокарциномой [21, 22].

Аденокарцинома мочевого пузыря — 3-е по распространенности первичное злокачественное новообразование уринарного тракта (0,5–2,5 %) — является очень редким заболеванием и составляет менее 2 % случаев всего рака мочевого пузыря [21, 23–26]. Первичные аденокарциномы обнаруживают реже, чем метастатические [27].

В мочевом пузыре развиваются 2 типа нейроэндокринных опухолей: высокодифференцированные опухоли (типа карциноидов) и нейроэндокринные карциномы. Оба варианта могут вовлекать почки, предстательную железу и мочевой пузырь, морфологически и иммуногистохимически сходны с аналогичными опухолями легких и желудочно-кишечного тракта. Крупноклеточный и мелкоклеточный рак составляют менее 1 % злокачественных новообразований этой локализации; последний встречается чаще [28].

Первичные неэпителиальные опухоли. Неуротелиальные опухоли мочевого пузыря составляют менее 5 % всех опухолей данной локализации. Цитологически они выявляются редко [29, 30] и обнаруживаются, как правило, на запущенной стадии. Имеют агрессивное клиническое течение и низкую общую выживаемость [31].

К саркомам, которые наиболее часто встречаются в мочевом пузыре, относятся лейомиосаркома, ангиосаркома, рабдомиосаркома, неклассифицированная саркома.



Рис. 11. Свободно выпущенная моча: инвазия колоректального рака в мочевой пузырь, $\times 1000$
Fig. 11. Free released urine: colorectal cancer invasion in the bladder, $\times 1000$

Они отличаются очень агрессивным клиническим течением с выраженной гематурией. Цитологически в отношении сарком настораживают веретеновидные клетки, однако по образцам мочи зачастую сложно поставить точный морфологический диагноз и требуется проведение иммуноцитохимического или иммуногистохимического исследования на более полном материале [32].

К гемобластозам, которые встречаются в мочевом пузыре, относятся лимфомы и плазмоцитомы (множественные миеломы) [33, 34]. Их следует дифференцировать с лимфомоподобной и плазмоцитоидной уротелиальной карциномой. Для этого выполняют проточную цитометрию, биопсию и иммуногистохимическое исследование.

Первичная **меланома** в мочевом пузыре встречается крайне редко, чаще это метастатическое поражение. Клинически она может сопровождаться меланурией и меланозом [35] и имеет типичные цитологические характеристики (рис. 10).

Метастазы в мочевой пузырь редки, их следует дифференцировать с первичными неуротелиальными опухолями мочевого пузыря [36]. Чаще всего встречаются метастазы меланомы, рака желудка, молочной железы, почки и легкого. Вторичные злокачественные опухоли составляют менее 10 % опухолей мочевого пузыря, большая часть из которых это прямая инвазия из предстательной железы, шейки матки, тела матки или кишечного тракта (рис. 11).

Морфологически отличить неуротелиальную или метастатическую опухоль от уротелиальной карциномы бывает крайне трудно (описаны немногочисленные подобные случаи), а подчас невозможно. Одной из причин этого может быть низкая дифференцировка опухоли. В таких случаях часто требуется хирургическое иссечение образования для постановки уверенного диагноза.

Выводы

Цитологическое исследование при уринарной патологии остается значимым методом диагностики, позволяющим выработать оптимальную тактику ведения больных с уротелиальным раком. Неинвазивность процедуры получения материала, а также возможность мониторингирования пациентов с онкологическим анам-

незом дают цитологическому методу неоспоримые преимущества. Даже при относительно невысокой диагностической чувствительности практически 100 % специфичность цитологического исследования при диагностике и мониторингировании уротелиальной карциномы ВСЗ исключает наличие данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с. [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Eds. by: M.I. Davydov, E.M. Aksel'. Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTs, 2014. 226 p. (In Russ.)].
2. Amin M.B., Smith S.C., Reuter V.E. et al. Update for the practicing pathologist: the International Consultation On Urologic Disease-European association of urology consultation on bladder cancer. *Mod Pathol* 2014;28(5):1–19. PMID: 25412849. PMCID: PMC5009623. DOI: 10.1038/modpathol.2014.158.
3. Rosenthal D.L., Wojcik E.M., Kurtycz D.F.I. The Paris System for reporting urinary cytology. Springer, 2016.
4. Galed-Placed L., Valbuena-Ruvira L. Decoy cells and malignant cells coexisting in the urine from a transplant recipient with BK virus nephropathy and bladder adenocarcinoma. *Diagn Cytopathol* 2011;39(12):933–7. PMID: 22081531. DOI: 10.1002/dc.21579.
5. Geetha D., Tong B.C., Racusen L. et al. Bladder carcinoma in a transplant recipient: evidence to implicate the BK human polyomavirus as a causal transforming agent. *Transplantation* 2002;73(12):1933–6. PMID: 12131691.
6. Wojcik E.M. What should not be reported as atypia in urine cytology. *J Am Soc Cytopathol* 2015;4:30–6.
7. Piaton E., Decaussin-Petrucci M., Mege-Lechevallier F. et al. Diagnostic terminology for urinary cytology reports including the new subcategories “atypical urothelial cells of undetermined significance” (AUC-US) and “cannot exclude high grade” (AUC-H). *Cytopathology* 2014;25:27–38.
8. Sternberg I., Rona R., Olsfanger S. et al. The clinical significance of class III (suspicious) urine cytology. *Cytopathology* 2011;22(5):329–33. PMID: 21114557. DOI: 10.1111/j.1365-2303.2010.00827.x.
9. Vanden Bussche C.J., Sathiyamoorthy S., Owens C.L. et al. The Johns Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: parts II and III: improving the predictability of indeterminate results in urinary cytologic samples: an outcomes and cytomorphologic study. *Cancer Cytopathol* 2013;121(1):21–8. PMID: 23192913. DOI: 10.1002/cncy.21254.
10. Ton Nu T.N., Kassouf W., Ahmadi-Kaliji B. et al. The value of the “suspicious for urothelial carcinoma” cytology category: a correlative study of 4 years including 337 patients. *Cancer Cytopathol* 2014;122(11):796–803. PMID: 24909774. DOI: 10.1002/cncy.21449.
11. Murphy W.M., Soloway M.S., Jukkola A.F. et al. Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasms. *Cancer* 1984;53(7):1555–65. PMID: 6697294.
12. Raab S.S., Lenel J.C., Cohen M.B. Low grade transitional cell carcinoma of the bladder. Cytologic diagnosis by key features as identified by logistic regression analysis. *Cancer* 1994;74(5):1621–6. PMID: 8062194.
13. Hughes J.H., Raab S.S., Cohen M.B. The cytologic diagnosis of low-grade transitional cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2000;114:59–67. PMID: 11996171.
14. Xin W., Raab S.S., Michael C.W. Low-grade urothelial carcinoma: reappraisal of the cytologic criteria on ThinPrep. *Diagn Cytopathol* 2003;29(3):125–9. PMID: 12951678. DOI: 10.1002/dc.10311.
15. Mai K.T., Ball C.G., Kos Z. et al. Three-dimensional cell groups with disordered nuclei and cellular discohesion (3DDD) are associated with high sensitivity and specificity for cystoscopic urine cytopathological diagnosis of low-grade urothelial neoplasia. *Diagn Cytopathol* 2014;42(7):555–63. PMID: 24273035. DOI: 10.1002/dc.23069.
16. Nathan N.A., Narayan E., Smith M.M., Horn M.J. Cell block cytology. Improved preparation and its efficacy in diagnostic cytology. *Am J Clin Pathol* 2000;114(4):599–606. PMID: 11026107. DOI: 10.1309/G035-P2MM-D1TM-T5QE.
17. Reid M.D., Osunkoya A.O., Siddiqui M.T., Looney S.W. Accuracy of grading of urothelial carcinoma on urine cytology: an analysis of in terobserver and intraobserver agreement. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5(9):882–91. PMID: 23119105. PMCID: PMC3484494.
18. Raab S.S., Grzybicki D.M., Vrbin C.M., Geisinger K.R. Urine cytology discrepancies: frequency, causes, and outcomes. *Am J Clin Pathol* 2007;127(6):946–53. PMID: 17509992. DOI: 10.1309/XUVXFXMFPL7TELCE.
19. Rosenthal D.L., Vandenbussche C.J., Burroughs F.H. et al. The Johns Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: part I—creating the template. *Cancer Cytopathol* 2013;121(1):15–20. PMID: 23192944. DOI: 10.1002/cncy.21255.
20. Ubago J.M., Mehta V., Wojcik E.M., Barkan G.A. Evaluation of atypical urine cytology progression to malignancy. *Cancer Cytopathol* 2013;121(7):387–91. PMID: 23536358. DOI: 10.1002/cncy.21278.
21. Koss L.G., Hoda R.S. Koss's cytology of the urinary tract with histopathology correlations. New York: Springer Press, 2012.
22. Hoda R.S. Non-gynecologic cytology on liquid-based preparations: 3 morphologic review of facts and artifacts. *Diagn Cytopathol* 2007;35(10):621–34. PMID: 17854077. DOI: 10.1002/dc.20698.
23. Khaled H. Schistosomiasis and cancer in Egypt review. *J Adv Res* 2013;4(5):461–6. PMID: 25685453. PMCID: PMC4293882. DOI: 10.1016/j.jare.2013.06.007.
24. Hattori M., Nishimura Y., Toyonaga M. et al. Cytological significance of abnormal squamous cells in urinary cytology. *Diagn Cytopathol* 2012;40(9):798–803. PMID: 21309015. DOI: 10.1002/dc.21645.
25. Gulmann C., Paner G.P., Parakh R.S. et al. Immunohistochemical profile to distinguish urothelial from squamous differentiation in carcinomas of urothelial tract. *Hum Pathol* 2013;44(2):164–72. PMID: 22995333. DOI: 10.1016/j.humpath.2012.05.018.
26. Zhong M., Gersbach E., Rohan S.M., Yang X.J. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: differential diagnosis and clinical relevance. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(3):371–81. PMID: 23451748. DOI: 10.5858/arpa.2012-0076-RA.
27. Bardales R.H., Pitman M.B., Stanley M.W. et al. Urine cytology of primary and secondary urinary bladder adenocarcinoma. *Cancer* 1998;84(6):335–43. PMID: 9915134.
28. Ciesla M.C., Guidos B.J., Selvaggi S.M. Cytomorphology of small-cell

- (neuroendocrine) carcinoma on Thin Prep cytology as compared to conventional smears. *Diagn Cytopathol* 2001;24(1):46–52. PMID: 11135469.
29. Dahm P., Gschwend J.E. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol* 2003;44(6):672–81. PMID: 14644119.
30. Chalasani V., Chin J.L., Izawa J.I. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2009;3(6 Suppl 4):193–8. PMID: 20019984. PMCID: PMC2792446.
31. Abol-Enein H., Kava B.R., Carmack A.J. Nonurothelial cancer of the bladder. *Urology* 2007;69(1 Suppl): 93–104.
32. Westfall D.E., Folpe A.L., Paner G.P. et al. Utility of a comprehensive immunohistochemical panel in the differential diagnosis of spindle cell lesions of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 2009;33(1):99–105. PMID: 18941404. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318180c899.
33. Cheson B.D., Schumann J.L., Schumann G.B. Urinary cytodiagnostic abnormalities in 50 patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1984;54(9):1914–9. PMID: 6478425.
34. Jimenez-Hernandez M., Lopez-Guillermo A., Cobo F. et al. Bladder involvement of diffuse large B-cell lymphoma diagnosed by a cytological study of the urine. *Leuk Lymphoma* 2002;43(1):187–9. PMID: 11908726. DOI: 10.1080/10428190210201.
35. Khalbuss W.E., Hossain M., Elhosseiny A. Primary malignant melanoma of the urinary bladder diagnosed by urine cytology: a case report. *Acta Cytol* 2001;45(4):631–5. PMID: 11480732.
36. Xiao G.Q., Chow J., Unger P.D. Metastatic tumors to the urinary bladder: clinic pathologic study of 11 cases. *Int J Surg Pathol* 2012;20(4):342–8. PMID: 22134629. DOI: 10.1177/1066896911428736.

Оценка риска рецидивирования и прогрессирования при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии

А.И. Ролевич, Л.В. Мириленко

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

Для разработки прогностической классификации рака мочевого пузыря без мышечной инвазии (РМПБМИ) ретроспективно были проанализированы результаты наблюдения за пациентами с первичным или рецидивным РМПБМИ, леченными с использованием трансуретральной резекции (ТУР) с рестадирующей ТУР или без или внутривезикулярной терапии в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период с 2004 по 2012 гг. В исследование включен 921 пациент. В мультивариантном анализе независимыми предикторами развития рецидива были частота рецидивирования, число опухолей, размер образования, степень дифференцировки и локализация опухоли в области треугольника, передней стенки, дна и простатической части уретры; предикторами прогрессирования — возраст, частота рецидивирования, размер опухоли, степень дифференцировки и локализация в области треугольника и простатической части уретры. Все пациенты были разделены на 4 группы: благоприятного, промежуточного, неблагоприятного и крайне неблагоприятного прогноза. Скорректированные показатели С-индексов для разработанных классификаций риска рецидивирования и прогрессирования составили 0,635 и 0,740 соответственно, что было существенно выше, чем С-индексы для таблиц Европейской организации по исследованию и лечению рака.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря без мышечной инвазии, рецидив, прогрессирование, прогностическая классификация

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-119-130

Assessment of recurrence and progression risk in patients with non-muscle invasive bladder cancer

A.I. Rolevich, L.V. Mirilenko

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

A retrospective analysis of monitoring of patients with primary or recurrent non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) treated with transurethral resection (TUR) with or without restaging TUR or intravesical therapy in State Institution N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus in 2004–2012 was performed with an objective to develop a prognostic classification for NMIBC. The analysis included 921 patients. In the multivariate analysis independent predictors of recurrence were recurrence rate, number of tumors, tumor size, grade, and tumor location in the trigone, anterior wall, dome, and prostatic urethra; predictors of progression were age, recurrence rate, tumor size, grade, and tumor location in the trigone and prostatic urethra. The patients were divided into 4 groups with low, intermediate, high and very high risk. Corrected C-index values for the developed classifications of recurrence and progression risks were 0.635 and 0.740 respectively, which were significantly higher than C-indices for the European Organization for Research and Treatment of Cancer tables.

Key words: non-muscle invasive bladder cancer, recurrence, progression, prognostic classification

Введение

Рак мочевого пузыря без мышечной инвазии (РМПБМИ) является наиболее частой формой рака мочевого пузыря, достигая 55–80 % всех впервые выявленных случаев данной патологии [1]. Несмотря на относительно благоприятный прогноз при этом заболевании, до 70 % таких опухолей рецидивируют и 15–30 % прогрессируют в мышечно-инвазивный рак после радикального лечения [2]. Для профилактики рецидивов и прогрессирования РМПБМИ используют ряд подходов, включающих внутривезикулярные инстилляции химиопрепаратов или вакцины бациллы Кальметта–Герена (БЦЖ) [3]. Основные условия для опре-

деления показаний для этих воздействий — оценка риска рецидивирования и прогрессирования в каждом случае и назначение адъювантной терапии при высоком риске [4].

Для оценки ближайшего и отдаленного риска развития рецидива и прогрессирования был предложен ряд инструментов, включающих широко известную классификацию Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for the Research and Treatment of Cancer, EORTC) [5] и схему Испанской группы по онкологической урологии (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico, CUETO) [6], ставших стан-

дартными методами оценки прогноза пациентов с РМПБМИ после макроскопически полной трансуретральной резекции (ТУР) [4]. Тем не менее ряд исследований показал недостаточные дискриминационные характеристики данных классификаций [7, 8], включая работу, проведенную на базе нашего центра [9], что делает их рутинное использование в практике недостаточно эффективным.

Цель исследования – разработка прогностической классификации РМПБМИ на пациентах, пролеченных в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с использованием органосохраняющей тактики.

Материалы и методы

Пациенты. Для разработки классификации использовали ретроспективную базу данных, содержащую все случаи лечения пациентов с первичным или рецидивным РМПБМИ с использованием ТУР в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период с 2004 по 2013 г. Из анализа были исключены все случаи нерадикального лечения, выполнения цистэктомии или нестандартного лечения (фотодинамическая терапия). Также исключались пациенты с наличием подтвержденной мышечной инвазии, в том числе в анамнезе, отсутствием гистологической верификации или непереходно-клеточным морфологическим типом опухоли, а также с синхронными или предшествующими лечению опухолями верхних мочевых путей. Кроме этого, были исключены все случаи карциномы *in situ* (carcinoma *in situ*, CIS) без сопутствующих папиллярных опухолей, случаи без доступных данных о наблюдении или с длительностью наблюдения < 12 мес после ТУР. Всего в соответствии с вышеперечисленными критериями отобрано 1140 случаев лечения у 921 пациента. Для окончательного анализа из 372 случаев неоднократного лечения у 153 пациентов случайным образом отобрано по 1 случаю на каждого пациента, в результате чего в базе данных остался 921 случай. Характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Лечение и наблюдение. Всем пациентам проводили стандартное лечение, которое начинали с выполнения макроскопически полной ТУР [4]. У 173 (19 %) пациентов вмешательство осуществлялось под контролем фотодинамической диагностики (ФДД) и включало предоперационную инстилляцию раствора аминолевулиновой кислоты (аламин, НПЦ «ХимФармСинтез» Института биоорганической химии НАН Беларуси) и дополнительное проведение цистоскопии в синем свете для выявления субклинических опухолей в мочевом пузыре (см. табл. 1). У 160 (17 %) пациентов выполнена однократная инстилляцией раствора 50 мг доксорубина в течение 6 ч после ТУР. Решение о выполнении вышеуказанных мероприятий принималось в ходе проведения рандомизированного

Таблица 1. Характеристика пациентов в исследуемой когорте
Table 1. Patient data for the analysed cohort

Показатель Feature	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Пол: Sex: женский female мужской male	195 (21,2) 726 (78,8)
Возраст, лет: Age, years: ≤ 60 61–70 71–80 > 80	300 (32,6) 270 (29,3) 285 (30,9) 66 (7,2)
Частота рецидивирования: Recurrence rate: первичная опухоль primary tumor > 1 рецидива в год > 1 recurrence a year < 1 рецидива в год < 1 recurrence a year	666 (72,3) 180 (19,5) 75 (8,1)
Мультифокальность: Multifocality: одиночная singular 2–7 8 и более 8 and more	395 (42,9) 407 (44,2) 119 (12,9)
Размер опухоли в наибольшем измерении, см: Tumor size in greatest dimension, cm: < 1 1–3 > 3	94 (10,2) 527 (57,2) 300 (32,6)
Категория pT: pT category: Ta T1	384 (41,7) 537 (58,3)
Наличие сопутствующей CIS: Coexisting CIS: нет no да yes	912 (99,0) 9 (1,0)
Степень злокачественности: Grade: G ₁ G ₂ G ₃	588 (63,8) 282 (30,6) 51 (5,5)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Feature	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Дополнительные воздействия: Additional interventions:	
ФДД PDD	173 (18,8)
ранняя однократная инстилляция single early instillation	160 (17,4)
внутрипузырная терапия intravesical therapy	192 (20,9)
БЦЖ BCG	184 (20,0)
химиотерапия chemotherapy	8 (0,9)
повторная ТУР repeated TUR	82 (8,9)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: CIS — карцинома in situ; ФДД — фотодинамическая диагностика; БЦЖ — бацилла Кальметта—Герена; ТУР — трансуретральная резекция.
Note. Here and in tables 2, 3: CIS — carcinoma in situ; PDD — photodynamic diagnosis; BCG — Bacillus Calmette—Guérin; TUR — transurethral resection.

исследования на базе нашего учреждения или лечащим врачом/хирургом.

Некоторым пациентам (8,9 %) по решению лечащего врача с учетом клинических и патоморфологических данных через 2–6 нед после первичной выполняли повторную ТУР, которая включала резекцию остаточных опухолей (при их наличии) и ререзекцию зоны предыдущей ТУР. При обнаружении мышечно-инвазивной опухоли таких пациентов исключали из последующего анализа, а выявление неинвазивного рака нами не трактовалось как рецидив и не учитывалось.

Курс адъювантной внутрипузырной иммунотерапии и химиотерапии был проведен 184 (20 %) и 8 (1 %) пациентам соответственно. Иммунотерапия в подавляющем большинстве случаев включала 6-недельный курс БЦЖ (имурон, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи) без поддерживающих инстилляций.

Наблюдение за пациентами выполняли с использованием цистоскопии или ультразвукового исследования в основном по месту жительства. В исследование включали только тех пациентов, в медицинской документации которых имелись данные о состоянии мочевого пузыря или у которых получены сведения об обследовании по месту жительства или осуществлена контрольная цистоскопия после активного вызова в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

За рецидив принимали появление гистологически верифицированной опухоли в мочевом пузыре или

простатической части уретры. Прогрессирование устанавливали в случае развития мышечно-инвазивной опухоли в мочевом пузыре или простатической части уретры либо появления регионарных или отдаленных метастазов. Пациенты без рецидива или прогрессирования были цензурированы датой последнего контроля. Медиану наблюдения оценивали по методу Каплана—Майера с заменой индикатора статуса пациента на противоположный [10].

Статистический анализ. Анализируемые факторы включали все стандартные критерии из предыдущих публикаций (пол, возраст, частота рецидивирования, число опухолей, их размер в наибольшем измерении, категории T, G, наличие CIS) [5, 6] с добавлением локализации опухоли в соответствии со стандартной диаграммой мочевого пузыря [4]. Количественные переменные (возраст, частота рецидивирования, число и размер опухолей) первоначально включали в мультивариантные модели как непрерывные показатели, при их статистической значимости для поиска оптимальных пороговых значений последние разбивали на много небольших групп (например, по размеру от 0 с шагом 1 см), которые впоследствии объединяли на основании сходных коэффициентов в мультивариантном анализе. Прогностическую роль локализации опухоли первоначально анализировали как наличие или отсутствие поражения той или иной области мочевого пузыря, затем несколько локализаций объединяли на основании сходства величин коэффициентов в мультивариантном анализе.

Прогностическую значимость критериев в отношении рецидивирования и прогрессирования оценивали в моновариантной регрессионной модели Кокса, которую использовали для отбора потенциальных факторов ($p > 0,1$) в мультивариантный анализ. Помимо потенциальных факторов, отобранных в ходе моновариантного анализа, в мультивариантный анализ включали также показатели, характеризующие лечение (ТУР под контролем ФДД, однократная инстилляция доксорубина, внутрипузырная иммунотерапия БЦЖ или курс внутрипузырной химиотерапии, опыт хирурга).

На основании коэффициентов, полученных в мультивариантном анализе, были установлены числовые весовые коэффициенты (баллы) для всех категорий переменных, статистически значимо влиявших на прогноз как в отношении рецидивирования, так и прогрессирования. В зависимости от суммы баллов для каждого случая все пациенты были распределены на 4 группы: благоприятного, промежуточного, неблагоприятного и крайне неблагоприятного прогноза. Для каждой группы построены графики и рассчитаны показатели 1- и 5-летнего кумулятивного риска рецидивирования и прогрессирования и их 95 % доверительные интервалы (ДИ).

Для оценки дискриминационной точности и внутренней валидации модели вычисляли показатели индексов конкордантности Harrell (С-индекс) с поправкой на «чрезмерный оптимизм», связанный с тестированием модели на когорте, на которой она была разработана [11]. Для этого проводили оценку модели на 150 бутстреп-выборках с вычислением скорректированного С-индекса. Также рассчитывали показатели прогностического индекса разделения (D-индекс), предложенного Р. Royston и W. Sauerbrei [12], демонстрирующего, насколько хорошо разделяется вероятность неблагоприятного исхода между наиболее и наименее благоприятными прогностическими группами. Эти показатели сравнили с аналогичными данными, рассчитанными для таблиц EORTC [5], примененных к изучаемому набору данных.

Также были построены и проанализированы решающие графики по методу, описанному А. Vickers и Е. Elkin [13], который позволяет оценить и сравнить клинические последствия использования новых диагностических или прогностических тестов. В основе метода лежит предположение о том, что пороговые вероятности заболевания или события, при которых пациент или врач может принимать решение о проведении какого-либо лечения, являются отражением того, как пациент или врач оценивают относительный вред от ложноположительных или ложноотрицательных прогнозов. Эту теоретическую взаимосвязь использовали для получения показателей «чистой пользы» модели, соответствующих различным пороговым вероятностям. Графическое изображение зависимости «чистой пользы» от пороговых вероятностей и является решающим графиком.

Все расчеты проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS версии 21.0 (Armonk, США) и модулей *rms*, *survcomp* [14] и *stdca* [15] свободной программной среды R.

Результаты

Время до развития рецидива. Медиана наблюдения составила 45,8 мес (3,8 года), разброс значений — 12–162 мес (1,0–13,5 года). В течение этого периода рецидивы зарегистрированы у 344 (37,4 %) пациентов. Показатели 1- и 5-летнего кумулятивного риска развития рецидивов для всей когорты составили соответственно 13,3 (95 % ДИ 10,9–15,7 %) и 44,9 % (95 % ДИ 40,8–49,0 %), медиана времени до развития рецидива — 70,9 мес (5,9 года) (95 % ДИ 63,6–78,1 мес).

В моновариантном анализе прогностической значимостью обладали следующие показатели: частота рецидивирования, число опухолей, размер образования в наибольшем измерении, степень дифференцировки и локализация опухоли в области треугольника, передней стенки, дна и простатической части уретры (табл. 2). Эти переменные, а также возраст

и 5 показателей, связанных с лечением, были отобраны для включения в мультивариантный анализ. В результате все указанные показатели за исключением возраста и локализации в области дна и простатической части уретры оказались статистически значимо связаны с риском развития рецидива в мультивариантном анализе Кокса (табл. 3).

Оптимальные точки разделения уровней значений количественных переменных были следующие: для возраста — 70 лет, для частоты рецидивирования — первичные опухоли с частотой рецидивирования менее и более 1 раза в год, для количества опухолей — 1 и 10 опухолей и для максимального размера опухоли — 5 см.

На основании величин коэффициентов из мультивариантной модели каждому уровню из 5 значимых показателей присвоен балльный весовой коэффициент (табл. 4). Сложение баллов для каждого признака привело к получению результирующей суммы от 0 до 17 баллов у каждого пациента с ухудшением прогноза при увеличении суммы баллов. Вся когорта больных была разделена на 4 группы с суммой баллов в группе с благоприятным прогнозом 0, с промежуточным — от 1 до 3, неблагоприятным — от 4 до 6 и крайне неблагоприятным — более 6. Кумулятивный риск развития рецидива значимо различался в зависимости от группы риска (рис. 1) и колебался от 5,5 до 32,3 % в течение первого года после ТУР и от 29,4 до 75,0 % в течение 5 лет (табл. 5).

Время до прогрессирования. В ходе наблюдения прогрессирование развилось у 95 (10,3 %) пациентов. Показатели 1- и 5-летнего кумулятивного риска прогрессирования для всей когорты составили 2,4 (95 % ДИ 1,4–3,4 %) и 13,4 % (95 % ДИ 10,5–16,3 %) соответственно.

В моновариантном анализе прогностической значимостью обладали следующие показатели: возраст, частота рецидивирования, число опухолей, категория Т, степень дифференцировки и локализация опухоли в области треугольника, задней стенки, дна, шейки и передней стенки (см. табл. 2). В мультивариантном анализе только локализация в области простатической части уретры и треугольника обладали прогностической значимостью и анализировались далее. Таким образом, в мультивариантный анализ были включены вышеуказанные 6 показателей, а также размер опухоли и 3 показателя, связанные с лечением, которые, по оценке исследователей, способны были оказать влияние на конечный результат. После анализа статистически значимыми независимыми факторами прогноза оказались возраст, частота рецидивирования, размер и локализация опухоли, степень дифференцировки (см. табл. 3).

На основании величин коэффициентов из мультивариантной модели каждому уровню из 5 значимых

Таблица 2. Результаты моновариантного анализа в отношении риска рецидивирования и прогрессирования

Table 2. Results of the monovariant analysis in relation to recurrence and progression risks

Фактор прогноза Prognosis factor	Риск рецидивирования Recurrence risk		Риск прогрессирования Progression risk	
	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>
Возраст: $\geq 70 / < 70$, лет Age: $\geq 70 / < 70$, years	1,21 (0,97–1,50)	0,088	1,92 (1,28–2,89)	0,002
Пол: мужской/женский Sex: male/female	0,92 (0,72–1,18)	0,50	1,25 (0,75–2,09)	0,39
Частота рецидивирования: Recurrence rate:				
первичная опухоль primary tumor	1,00	< 0,001	1,00	0,002
≥ 1 рецидива в год ≥ 1 recurrence a year	1,69 (1,33–2,16)	< 0,001	1,88 (1,19–2,96)	0,007
< 1 рецидива в год < 1 recurrence a year	1,98 (1,40–2,78)	< 0,001	2,38 (1,31–4,30)	0,004
Число опухолей: Number of tumors:				
одионочная single	1,00	< 0,001	1,00	0,001
2–10	1,53 (1,22–1,93)	< 0,001	2,04 (1,29–3,23)	0,002
11 и более 11 or more	2,53 (1,76–3,64)	< 0,001	3,29 (1,66–6,50)	0,001
Размер опухоли: $< 5 / \geq 5$, см Tumor size: $< 5 / \geq 5$, cm	1,62 (1,11–2,36)	0,012	1,9 (0,98–3,68)	0,056
Категория Т: T1/Ta T category: T1/Ta	1,20 (0,96–1,49)	0,103	1,74 (1,12–2,70)	0,013
Степень дифференцировки: Differentiation level:				
G ₁	1,00	0,026	1,00	< 0,001
G ₂	1,25 (1,00–1,58)	0,055	2,33 (1,49–3,63)	< 0,001
G ₃	1,61 (1,07–2,43)	0,022	5,98 (3,38–10,6)	< 0,001
Наличие CIS/отсутствие CIS Coexistent CIS/no CIS	0,22 (0,03–1,57)	0,131	0,91 (0,13–6,50)	0,921
Локализация опухоли: Tumor location:				
шейка neck	1,29 (1,00–1,68)	0,053	1,81 (1,15–2,85)	0,01
треугольник trigone	1,43 (1,12–1,83)	0,005	2,19 (1,43–3,37)	< 0,001
устья ostia	0,90 (0,65–1,24)	0,52	1,31 (0,74–2,32)	0,35
задняя стенка posterior wall	1,08 (0,87–1,33)	0,51	1,81 (1,21–2,73)	0,004
боковые стенки lateral walls	0,84 (0,66–1,07)	0,16	0,65 (0,42–1,00)	0,050
дно dome	1,36 (1,08–1,71)	0,010	1,75 (1,15–2,66)	0,009
передняя стенка anterior wall	1,77 (1,39–2,26)	< 0,001	1,73 (1,09–2,74)	0,019
простатическая часть уретры prostatic urethra	1,73 (1,13–2,65)	0,011	2,00 (0,97–4,14)	0,061

Фактор прогноза Prognosis factor	Риск рецидивирования Recurrence risk		Риск прогрессирования Progression risk	
	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>
ТУР с ФДД/без ФДД TUR with PDD/without PDD	0,51 (0,37–0,70)	< 0,001	0,25 (0,11–0,57)	0,001
Хирург: менее опытный/более опытный Surgeon: more experienced/less experienced	1,34 (1,07–1,68)	0,010	1,59 (1,04–2,41)	0,031
Адьювантная БЦЖ/без БЦЖ Adjuvant BCG/without BCG	0,88 (0,66–1,17)	0,38	1,11 (0,68–1,81)	0,688
Однократная инстилляция: да/нет Single instillation: yes/no	0,92 (0,70–1,22)	0,57	0,33 (0,15–0,71)	0,005
Повторная ТУР: да/нет Repeated TUR: yes/no	1,20 (0,83–1,74)	0,33	2,24 (1,27–3,98)	0,006

Таблица 3. Результаты мультивариантного анализа в отношении риска рецидивирования и прогрессирования

Table 3. Results of the multivariate analysis in relation to recurrence and progression risks

Фактор прогноза Prognosis factor	Риск рецидивирования Recurrence risk		Риск прогрессирования Progression risk	
	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>
Возраст: ≥ 70/< 70, лет Age: ≥ 70/< 70, years	1,05 (0,83–1,33)	0,68	1,66 (1,06–2,59)	0,026
Частота рецидивирования: Recurrence rate: первичная опухоль primary tumor ≥ 1 рецидива в год ≥ 1 recurrence a year < 1 рецидива в год < 1 recurrence a year	1,00	< 0,001	1,00	0,008
	1,52 (1,16–2,00)	0,003	1,60 (0,96–2,68)	0,071
	2,02 (1,40–2,91)	< 0,001	2,54 (1,37–4,70)	0,003
Число опухолей: Number of tumors: одиночная single 2–10 11 и более 11 or more	1,00	0,002	1,00	0,28
	1,44 (1,11–1,87)	0,006	1,39 (0,84–2,32)	0,20
	2,06 (1,31–3,11)	0,001	1,83 (0,82–4,09)	0,14
Размер опухоли: < 5/≥ 5, см Tumor size: < 5/≥ 5, cm	2,04 (1,38–3,02)	< 0,001	2,11 (1,05–4,24)	0,036
Категория Т: Т1/Та T category: T1/Ta	—	—	1,45 (0,89–2,36)	0,13

Фактор прогноза Prognosis factor	Риск рецидивирования Recurrence risk		Риск прогрессирования Progression risk	
	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>
Степень дифференцировки: Tumor grade: G ₁ G ₂ G ₃	1,00 1,26 (0,98–1,61) 1,79 (1,17–2,75)	0,013 0,068 0,008	1,00 1,63 (1,00–2,64) 6,60 (3,57–12,18)	< 0,001 0,048 < 0,001
Локализация опухоли: Tumor location: другие локализации other locations передняя стенка/простатиче- ская часть уретры anterior wall/prostatic urethra простатическая часть уретры/ треугольник prostatic urethra/trigone	1,0 1,51 (1,14–1,98) —	— 0,004 —	1,0 — 1,78 (1,10–2,90)	— — 0,020
ТУР с ФДД/без ФДД TUR with PDD/without PDD	0,51 (0,36–0,71)	< 0,001	0,22 (0,09–0,51)	< 0,001
Хирург: менее опытный/более опытный Surgeon: more experienced/less experienced	1,43 (1,14–1,81)	0,002	1,90 (1,23–2,94)	0,004
Адьювантная БЦЖ/без БЦЖ Adjuvant BCG/without BCG	0,62 (0,46–0,85)	0,003	0,88 (0,52–1,50)	0,64
Однократная инстилляция: да/ нет Single instillation: yes/no	0,82 (0,61–1,10)	0,19	—	—
Повторная ТУР: да/нет Repeated TUR: yes/no	1,06 (0,71–1,58)	0,77	—	—

показателей присвоен балльный весовой коэффициент (см. табл. 4). Сложение баллов по всем признакам равнялось сумме от 0 до 10 у каждого пациента. Вся когорта больных была разделена на 4 группы с суммой баллов в группе с благоприятным прогнозом 0, с промежуточным — 1, неблагоприятным — от 2 до 3 и крайне неблагоприятным — 4 и более. Кумулятивный риск прогрессирования значимо различался в зависимости от группы риска (рис. 2) и колебался от 0,5 до 8,1 % в течение первого года после ТУР и от 2,1 до 38,0 % в течение 5 лет (см. табл. 5).

Сравнение разработанных моделей со стандартными таблицами EORTC. Бутстреп-скорректированный индекс конкордантности для разработанной классификационной схемы распределения риска развития рецидива составил 0,635, что было выше, чем нескорректирован-

ный С-индекс для схемы EORTC (0,609). D-индекс также оказался существенно выше (2,16), чем в стандартной классификации (1,84).

Индекс конкордантности, скорректированный на возможность систематической ошибки, и D-индекс для классификации риска прогрессирования составили 0,740 и 4,580 соответственно, что также было значительно выше, чем нескорректированные С- и D-индексы для схемы EORTC (0,656 и 2,540 соответственно).

Решающие кривые, построенные для расчета вероятности неблагоприятного исхода в течение 5 лет после лечения, продемонстрировали превосходство разработанной классификации по сравнению со стандартными таблицами EORTC при пороговой вероятности выше 0,4 для риска рецидивирования и выше 0,1 для риска прогрессирования (рис. 3).

Таблица 4. Весовые коэффициенты, используемые для расчета риска рецидивирования и прогрессирования

Table 4. Weighted coefficients used for calculation of recurrence and progression risks

Показатель Feature	Весовой коэффициент для расчета риска рецидива Weighted coefficient for recurrence risk calculation	Весовой коэффициент для расчета риска прогрессирования Weighted coefficient for progression risk calculation
Возраст, лет: Age, years:		
< 70	—	0
≥ 70	—	1
Частота рецидивирования: Recurrence rate:		
первичная опухоль primary tumor	0	0
≥ 1 рецидива в год ≥ 1 recurrence a year	2	1
< 1 рецидива в год < 1 recurrence a year	4	2
Число опухолей: Number of tumors		
одиночная single	0	—
2–10	2	—
11 и более 11 or more	4	—
Размер опухоли, см: Tumor size, cm:		
< 5	0	0
≥ 5	4	2
Степень дифференцировки: Differentiation level:		
G ₁	0	0
G ₂	1	1
G ₃	3	4
Локализация опухоли: Tumor location:		
передняя стенка/простатическая часть уретры anterior wall/prostatic urethra	2	—
треугольник/простатическая часть уретры trigone/prostatic urethra	—	1
другие локализации other locations	0	0

Обсуждение

РМПБМИ является заболеванием с крайне гетерогенным прогнозом. Так, частота рецидивирования и прогрессирования может колебаться от 30 до 80 %

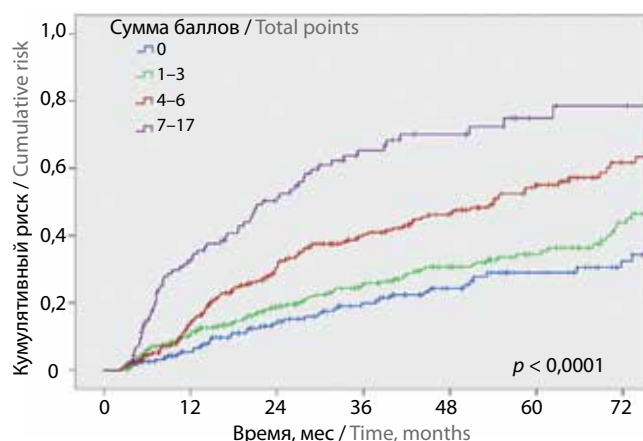


Рис. 1. Кумулятивная частота рецидивов в зависимости от группы риска по разработанной классификации

Fig. 1. Dependence of cumulative recurrence rate on the risk group in accordance with the developed classification

и от 0 до 45 % соответственно, в зависимости от набора факторов риска [5, 16]. Современные взгляды на тактику лечения таких опухолей включают профилактику рецидивирования и прогрессирования при достаточно высоком риске этих событий с использованием внутрипузырной иммунотерапии БЦЖ, а также с выполнением ранней цистэктомии в случае крайне высокого риска прогрессирования в мышечно-инвазивный рак. С учетом наличия целого ряда клинкоморфологических факторов прогноза при РМПБМИ корректное определение риска неблагоприятного течения заболевания требует использования комплексных прогностических моделей.

В последние годы опубликовано несколько работ, в которых предложен ряд таких моделей, однако наиболее используемой стала классификация, предложенная R.J. Sylvester и соавт., которые оценили результаты лечения у 2596 пациентов с первичным или рецидивным РМПБМИ из 7 протоколов EORTC и разработали балльную систему подсчета риска рецидивирования и прогрессирования, а также таблицы, распределяющие пациентов в зависимости от суммы баллов в определенную группу риска [5]. Система подсчета баллов основывалась на оценке 6 клинических и патоморфологических факторов: стадия опухоли, степень дифференцировки, число опухолей, их наибольший размер, наличие сопутствующей CIS и предыдущая частота рецидивирования опухоли. Скорректированный индекс конкордантности для 1- и 5-летнего риска рецидива по схеме EORTC составил 0,66 и 0,74, для 1- и 5-летнего риска прогрессирования — по 0,75. С учетом небольшого числа пациентов, получавших БЦЖ (7 %) и однократную инстилляцию химиопрепарата (< 10 %), а также отсутствия выполнения повторной ТУР, считающейся сегодня стандартной в определенных случаях, данную работу критиковали многие

Таблица 5. Вероятности рецидивирования и прогрессирования в зависимости от суммы баллов

Table 5. Probabilities of recurrence and progression depending on the total points

Сумма баллов Total points	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Вероятность в течение 1 года, % (95 % доверительный интервал) Probability for 1 year, % (95 % confidence interval)	Вероятность в течение 5 лет, % (95 % доверительный интервал) Probability for 5 years, % (95 % confidence interval)
Рецидивирование Recurrence			
0	199 (21,6)	5,5 (2,2–8,8)	29,4 (21,3–37,5)
1–3	325 (35,3)	10,3 (6,9–13,7)	34,4 (27,8–40,9)
4–6	279 (30,3)	13,5 (9,3–17,7)	54,8 (47,3–62,3)
7–17	118 (12,8)	32,3 (23,6–41,0)	75,0 (64,6–85,5)
Прогрессирование Progression			
0	207 (22,5)	0,5 (0–1,5)	2,1 (0–4,4)
1	269 (29,2)	0,8 (0–1,9)	9,1 (4,1–14,2)
2–3	336 (36,5)	2,9 (1,0–4,8)	16,6 (11,3–21,9)
4–10	109 (11,8)	8,1 (2,7–13,5)	38,0 (25,9–50,0)

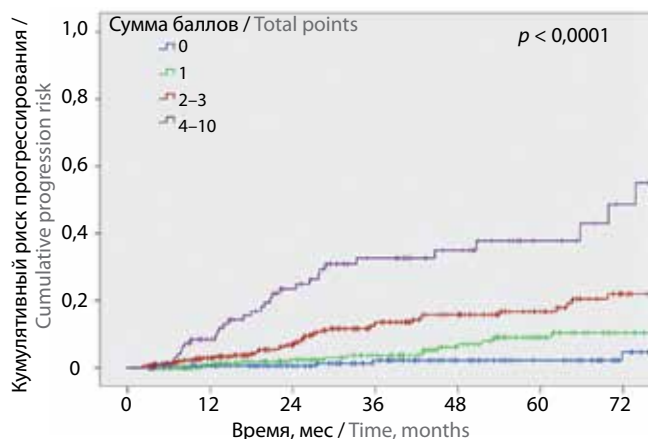


Рис. 2. Кумулятивная частота прогрессирования в зависимости от группы риска по разработанной классификации

Fig. 2. Dependence of cumulative rate of progression on the risk group in accordance with the developed classification

авторы [17]. Тем не менее, предложенная система стала стандартной прогностической схемой, рекомендуемой для практического использования.

Работы по внешней валидации классификации EORTC, выполненные в условиях здравоохранения различных стран, продемонстрировали неудовлетворительные характеристики данной модели. Так, E. Xylinas и соавт. провели калибровку и валидацию таблиц EORTC на мультицентровой когорте из 4689 пациентов с РМПБИ [18] и показали плохую дискриминантную способность модели в предсказании рецидивирования и прогрессирования (С-индексы 0,597 и 0,662 соответственно). Таблицы EORTC переоценивали риск прогрессирования заболевания, особенно у пациентов с неблагоприятным прогнозом, и леченных с использованием БЦЖ. R.J. Lammers

и соавт. оценили результаты лечения 728 пациентов из 3 исследовательских протоколов и показали значительную переоценку риска развития рецидива при использовании таблиц EORTC [19]. M.M. Vedder и соавт. провели мультицентровое исследование по валидации таблиц EORTC и выявили низкую точность схемы в предсказании рецидивирования и приемлемую — в предсказании прогрессирования [20].

В нашем исследовании по внешней валидации таблиц EORTC мы также обнаружили небольшую дискриминационную способность модели, особенно для предсказания риска развития рецидива [9]. Кроме этого, упрощенная схема, основанная на таблицах EORTC, не позволяла разделить группу высокого и промежуточного риска по прогнозу и распределяла только 13 % всей когорты пациентов в группу низкого риска [21]. Последнее представляется существенным недостатком классификации, поскольку большая доля пациентов промежуточного и высокого риска в группах, в которых показано проведение адъювантной внутривезикулярной профилактики рецидивирования, создает избыточный объем работы для системы здравоохранения, использующий рекомендации Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), не обязательно сопровождающийся улучшением результатов лечения.

В нашей классификации использовано наименьшее число факторов прогноза — 5, по сравнению с 6 и 7 факторами в классификациях EORTC [5] и CUETO [6] соответственно, что упрощает ее использование (табл. 6). Кроме того, такие факторы, как категория T и наличие сопутствующей CIS, не играли значимой роли в определении прогноза.

Несмотря на то, что инвазия опухоли в подслизистый слой (категория T1) по сравнению с ее отсутст-

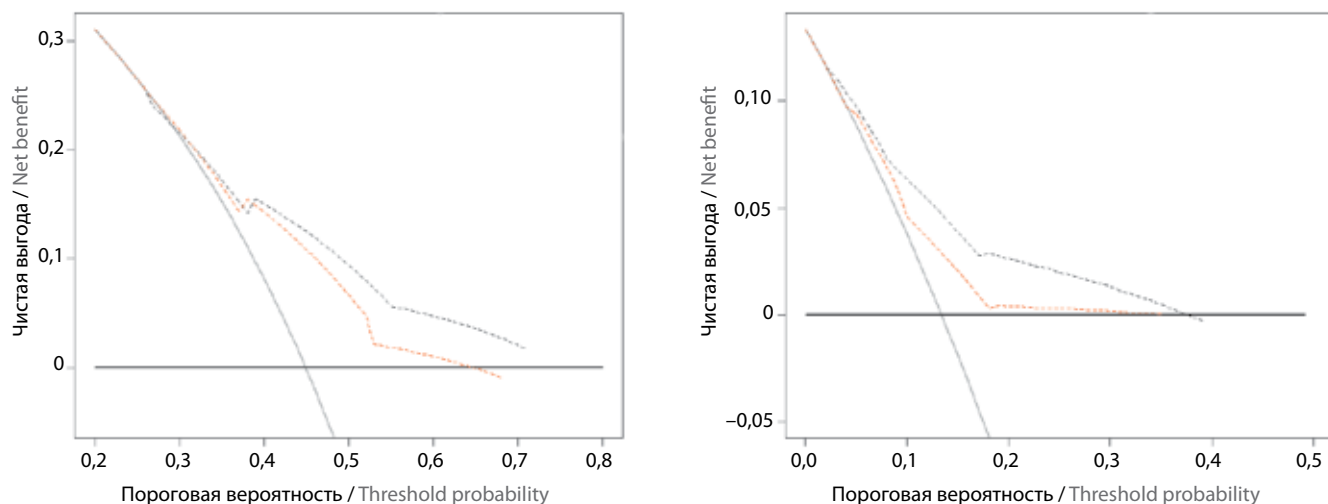


Рис. 3. Решающие графики, демонстрирующие клинические последствия использования тактики проведения лечения (например, адъювантной внутрипузырной терапии) никому (черная сплошная линия), всем пациентам (серая линия), на основании таблиц EORTC (красная пунктирная) или разработанных схем (черная пунктирная) для предсказания риска рецидивирования (а) или прогрессирования (б) в течение 5 лет
Fig. 3. Decision curves demonstrating clinical consequences of choosing treatment approach (for example, adjuvant intravesical therapy) for no one (black solid line), for all patients (grey line), in accordance with the EORTC tables (red dashed line) or the developed charts (black dashed line) for prediction of recurrence (a) or progression (b) in 5 years

Таблица 6. Сравнение используемых прогностических факторов в различных классификациях рака мочевого пузыря без мышечной инвазии и результатов настоящего исследования

Table 6. Comparison of the existing prognostic factors in different classifications of bladder cancer without muscle invasion and the results of this study

Фактор прогноза Prognostic factor	Риск рецидивирования Recurrence risk			Риск прогрессирования Progression risk		
	EORTC	CUETO	Настоящее исследование Current study	EORTC	CUETO	Настоящее исследование Current study
Возраст Age		+			+	+
Пол Sex		+				
Частота рецидивирования Recurrence rate	+	+	+	+	+	+
Число опухолей Number of tumors	+	+	+	+	+	
Размер опухоли Tumor size	+		+	+	+	+
Категория Т T category	+	+		+	+	
Степень дифференцировки Differentiation level	+	+	+	+	+	+
Наличие карциномы <i>in situ</i> Carcinoma in situ	+	+		+	+	
Локализация опухоли Tumor location			+			+

вием (категория Ta) считается одним из значимых факторов, влияющих на риск прогрессирования РМПБМИ [22], данный показатель подвержен субъективной интерпретации и низкой межисследовательской воспроизводимости [23, 24]. Так, в нашей работе в результате пересмотра микропрепаратов опытным уроморфологом категория pT1 подтверждена у только 40 % пациентов, у 60 % больных категория pT1 снизилась до pTa. Каппа Коэна для категории T составила всего 0,01 (95 % ДИ –0,01–0,03), что означает отсутствие всякого межисследовательского согласия [25]. Это делает данный показатель недостаточно надежным и чрезвычайно зависящим от интерпретации конкретного морфолога. С учетом того, что в нашей работе морфологическое исследование осуществляли 8–10 морфологов, мы не смогли подтвердить прогностическую значимость данного показателя.

Другая особенность нашей когорты пациентов – низкая частота выявления сопутствующей CIS. Так, в нашем исследовании CIS наблюдали всего у 9 (1,0 %) пациентов по сравнению с 4,4 % в исследовании EORTC и 10,3 % в когорте CUETO. Это, по-видимому, послужило причиной того, что мы не обнаружили прогностической значимости данного фактора.

Третьей отличительной чертой нашего исследования является присутствие локализации опухоли в качестве значимых критериев, влияющих на прогноз. Необходимо отметить, что в исследованиях EORTC и CUETO локализация опухоли не рассматривалась в качестве кандидата на включение в мультивариантный анализ. В то же время в литературе имеется ряд данных, указывающих на потенциальную прогностическую роль этих факторов. Так, в ряде работ было показано, что локализация опухоли в шейке, простатической части уретры и задней стенке мочевого пузыря связана с более низкой выживаемостью [26–28] и частым рецидивированием [29, 30].

Объяснением данных наблюдений могут быть особенности анатомии нижнего сегмента мочевого пузыря, отличающегося более тонким подслизистым

слоем, богатым кровоснабжением и лимфатическим оттоком, что способствует быстрому развитию мышечной инвазии и метастазов [31]. Локализация опухоли в области треугольника и простатической части уретры может быть маркером поражения предстательной железы [32], кроме того, неудобное расположение опухоли (передняя стенка) может представлять трудности для ее эндоскопического удаления.

Дополнительными преимуществами нашего исследования являются использование БЦЖ у значительной доли (20 %) пациентов, применение однократной инстилляции, повторной ТУР, а также ФДД в комбинации с ТУР. Для применимости нашей модели имеет значение то, что всей когорте пациентов лечение и наблюдение проводили в условиях реальной клинической практики, а не клинических испытаний с контролируемыми условиями и нетипичными методами лечения и наблюдения. Существенное отличие от предыдущих исследований – коррекция на качество выполнения ТУР, которое зависело в нашей работе от оперирующего хирурга. Недостатками нашей работы являются ретроспективный характер исследования, проведение его на базе одного центра, использование ультразвукового исследования для контрольного обследования у ряда пациентов, что сопряжено с риском получения ложноотрицательных результатов, и возможное наличие местных особенностей морфологической интерпретации удаленного материала.

Выводы

Разработана прогностическая классификация для пациентов с РМПБМИ, оценивающая вероятность развития рецидивирования и прогрессирования в течение 1 и 5 лет. Классификация превосходит ранее предложенную классификацию EORTC по показателям конкордантности, дискриминации групп с благоприятным и неблагоприятным прогнозом и клиническим последствиям ее применения, рассчитанным по методу определения «чистой пользы».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Burger M., Catto J.W., Dalbagni G. et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(2):234–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.033. PMID: 22877502.
2. van Rhijn B.W., Burger M., Lotan Y. et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol* 2009;56(3):430–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.06.028. PMID: 19576682.
3. Gontero P., Bohle A., Malmstrom P.U. et al. The role of bacillus Calmette–Guérin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57(3):410–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.11.023. PMID: 19969411.
4. Babjuk M., Burger M., Zigeuner R. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64(4):639–53. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.003. PMID: 23827737.
5. 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. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031. PMID: 16442208.
6. Fernandez-Gomez J., Madero R., Solsona E. et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients

- treated with bacillus Calmette–Guérin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182(5):2195–203. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.016. PMID: 19758621.
7. Xylinas E., Kent M., Kluth L. et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 2013;109(6):1460–6. DOI: 10.1038/bjc.2013.372. PMID: 23982601.
8. Vedder M.M., Márquez M., de Bekker-Grob E.W. et al. Risk prediction scores for recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer: an international validation in primary tumours. *PLoS One* 2014;9(6):e96849. DOI: 10.1371/journal.pone.0096849. PMID: 24905984.
9. Ролевич А.И. Внешняя валидизация прогностических схем при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии. *Здравоохранение 2016* (в печати). [Rolevich A.I. External validation of prognostic schedules at the bladder cancer without muscular invasion. *Zdravookhranenie = Healthcare* 2016 (being printed). (In Russ.)].
10. Schemper M., Smith T.L. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996;17(4):343–6. PMID: 8889347.
11. Harrell F.E. Jr, Lee K.L., Mark D.B. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15(4):361–87. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4. PMID: 8668867.
12. Royston P., Sauerbrei W. A new measure of prognostic separation in survival data. *Stat Med* 2004;23(5):723–48. DOI: 10.1002/sim.1621. PMID: 14981672.
13. Vickers A.J., Elkin E.B. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Making* 2006;26(6):565–74. DOI: 10.1177/0272989X06295361. PMID: 17099194.
14. Schröder M.S., Culhane A.C., Quackenbush J., Haibe-Kains B. *Survcomp*: an R/Bioconductor package for performance assessment and comparison of survival models. *Bioinformatics* 2011;27(22):3206–8. DOI: 10.1093/bioinformatics/btr511. PMID: 21903630.
15. Vickers A.J., Cronin A.M., Elkin E.B., Gonen M. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers. *BMC Med* Inform Decis Mak 2008;8:53. DOI: 10.1186/1472-6947-8-53. PMID: 19036144.
16. Millán-Rodríguez F., Chéchele-Toniolo G., Salvador-Bayarri J. et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):680–4. PMID: 10954628.
17. Fernandez-Gomez J., Madero R., Solsona E. et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette–Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011;60(3):423–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.033. PMID: 21621906.
18. Xylinas E., Kent M., Kluth L. et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 2013;109(6):1460–6. DOI: 10.1038/bjc.2013.372. PMID: 23982601.
19. Lammers R.J., Palou J., Witjes W.P. et al. Comparison of expected treatment outcomes, obtained using risk models and international guidelines, with observed treatment outcomes in a Dutch cohort of patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with intravesical chemotherapy. *BJU Int* 2014;114(2):193–201. DOI: 10.1111/bju.12495. PMID: 24304638.
20. Vedder M.M., Márquez M., de Bekker-Grob E.W. et al. Risk prediction scores for recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer: an international validation in primary tumours. *PLoS One* 2014;9(6):e96849. DOI: 10.1371/journal.pone.0096849. PMID: 24905984.
21. Ролевич А.И. Оценка прогностической значимости таблиц EORTC на белорусской популяции пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии. *Онкологический журнал 2016* (в печати). [Rolevich A.I. Assessment of the prognostic value of EORTC tables on the Belorussian population of patients with bladder cancer without muscular invasion. *Onkologicheskii zhurnal = Oncologic Journal* 2016 (being printed). (In Russ.)].
22. Witjes J.A., Kiemeny L.A., Wheeler L.L., Grossman H.B. The value of histopathological prognostic factors in superficial bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Vol 5(5). Pp. 185–190.
23. Tosoni I., Wägnar U., Sauter G. et al. Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2000;85:48–53. PMID: 10619945.
24. Mikuz G. The reliability and reproducibility of the different classification of bladder cancer. In book: *Surgical Pathology Update*. Eds. by: S. Hauptmann, M. Dietel, M. Sorbrinho. 2001. Berlin: ABW-Wissenschaftsverlag, 2001. 114 p.
25. Набебина Т.И., Ролевич А.И., Дубровский А.Ч. Межисследовательская воспроизводимость определения морфологических параметров при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии с неблагоприятным прогнозом. *Онкоурология 2016*;1(1):21–8. [Nabebina T.I., Rolevich A.I., Dubrovskiy A.Ch. Interobserver reproducibility of pathological variables in patients with high grade non-muscle invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;1(1):21–8. (In Russ.)].
26. Stephenson W.T., Holmes F.F., Noble M.J., Gerald K.B. Analysis of bladder carcinoma by subsite. Cystoscopic location may have prognostic value. *Cancer* 1990;66(7):1630–5. PMID: 2208014.
27. Segal R., Yafi F.A., Brimo F. et al. Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: can we identify patients for early cystectomy? *BJU Int* 2012;109(7):1026–30. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10462.x. PMID: 21883838.
28. Vukomanovic I., Colovic V., Soldatovic I., Hadzi-Djokic J. Prognostic significance of tumor location in high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. *Med Oncol* 2012;29(3):1916–20. DOI: 10.1007/s12032-011-9999-4. PMID: 21656270.
29. Mulders P.F., Meyden A.P., Doesburg W.H. et al. Prognostic factors in pTa–pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. The Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group. *Br J Urol* 1994;73(4):403–8. PMID: 8199828.
30. Palou J., Sylvester R.J., Faba O.R. et al. Female gender and carcinoma *in situ* in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette–Guérin. *Eur Urol* 2012;62(1):118–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.10.029. PMID: 22101115.
31. Svatek R.S., Clinton T.N., Wilson C.A. et al. Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy. *Urology* 2014;84(5):1147–51. DOI: 10.1016/j.urology.2014.05.011. PMID: 25174656.
32. Pettus J.A., Al-Ahmadie H., Barocas D.A. Risk assessment of prostatic pathology in patients undergoing radical cystoprostatectomy. *Eur Urol* 2008;53(2):370–5. PMID: 17689003. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.07.031.

Спасительная цистэктомия после органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

М.И. Волкова, М.М. Тхакохов, В.А. Черняев, К.М. Фигурин, В.А. Романов,
С.А. Калинин, М.В. Петерс, О.И. Евсюкова, В.Б. Матвеев

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

Контакты: Мурадин Мухадинович Тхакохов muradin86@mail.ru

Цель исследования — изучение целесообразности и безопасности спасительной цистэктомии после органосохраняющего лечения у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

Материалы и методы. В исследование ретроспективно отобраны данные 130 больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря, получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1981 по 2016 г. В основную группу вошли 66 пациентов, подвергнутых спасительной цистэктомии после безуспешного органосохраняющего лечения, основанного на лучевой терапии. Лимфодиссекцию произвели 42 (63,6 %) пациентам. С целью отведения мочи выполнялись: операция Бриккера (42 (63,6 %)), операция Штудера (7 (10,6 %)), другое (17 (25,8 %)). Морфологически рак мочевого пузыря верифицирован в 62 (93,9 %) препаратах (категория P1 — 6 (9,1 %), P2 — 21 (31,8 %), P3 — 25 (37,9 %), P4 — 18 (27,2 %)); метастазы в лимфатические узлы выявлены в 11 (16,6 %) случаях. Степень анаплазии расценена как G₃ в 35 (56,5 %) из 62 препаратов, содержащих опухоль. В группу сравнения включены 64 пациента, которым была выполнена радикальная цистэктомия без предшествующего лечения. Частота категорий T3a–4b и степени анаплазии G₃ была достоверно выше для всех пациентов основной группы ($p < 0,0001$).

Результаты. Частота интраоперационных осложнений спасительных цистэктомий составила 10,6 %, послеоперационных — 42,7 % (28 из 65) (I–II степени тяжести — 27,3 % (18 из 28), III–V степени тяжести — 15,4 % (10 из 28)). Пятилетняя общая, специфическая и безрецидивная выживаемость пациентов основной группы составила 43,7; 58,6 и 54,7 % соответственно. Независимыми факторами благоприятного прогноза выживаемости явились степень анаплазии G_{1–2}, гидронефроз и лимфодиссекция. Рецидивы после спасительных операций развивались реже, чем после цистэктомий, выполненных без предшествующего лечения (19 (30,6 %) и 31 (48,4 %) соответственно, $p = 0,031$). Других статистически значимых различий результатов спасительной и радикальной цистэктомий не выявлено.

Заключение. Спасительная цистэктомия после безуспешного органосохраняющего лечения у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря ассоциирована с приемлемым операционным риском и обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты, сопоставимые с радикальной цистэктомией.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, открытая резекция мочевого пузыря, мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, лучевая терапия, химиотерапия, радикальная цистэктомия, цистэктомия спасения, микроцистис, уретеро-гидронефроз

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-131-141

Salvage cystectomy after organ preservation treatment in patients with muscle-invasive bladder cancer

M.I. Volkova, M.M. Tkhakokhov, V.A. Chernyaev, K.M. Figurin, V.A. Romanov,
S.A. Kalinin, M.V. Peters, O.I. Evsyukova, V.B. Matveev

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective. Evaluation of utility and safety of salvage cystectomy after organ preservation treatment in patients with muscle-invasive bladder cancer.

Materials and methods. A retrospective study included data on 130 patients with transitional cell carcinoma treated at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in 1981–2016. The main group included 66 patients who underwent salvage cystectomy after unsuccessful organ preservation treatment based on beam radiation therapy. Lymph node dissection was performed in 42 (63.6 %) patients. For the purposes of urinary diversion 42 (63.6 %) patients received ileal conduit (Bricker procedure), 7 (10.6 %) — Studer ileal neobladder, 17 (25.8 %) — other treatment. Bladder cancer was morphologically confirmed in 62 (93.9 %) samples (P1 stage — 6 (9.1 %), P2 — 21 (31.8 %), P3 — 25 (37.9 %), P4 — 18 (27.2 %)); lymph node metastases were discovered in 11 (16.6 %) cases. Anaplasia grade was G₃ in 35 (56.5 %) of the 62 samples containing tumor. Control group included 64 patients who underwent radical cystectomy without previous treatment. Rates of T3a–4b categories and G₃ anaplasia grade were significantly higher in the main group ($p < 0.0001$).

Results. Rate of intraoperative complications of salvage cystectomies was 10.6 %, postoperative — 42.7 % (28 of 65) (severity grade I–II in 27.3 % (18 of 28) of cases, severity grade III–V in 15.4 % (10 of 28) of cases). Five-year total, specific and relapse-free survival

in the main group was 43.7, 58.6 and 54.7 %, respectively. Independent factors of favorable prognosis for survival were anaplasia grade G_{1-2} , hydronephrosis and lymph node dissection. Recurrences after salvage surgeries were less frequent than after cystectomies performed without previous treatment (19 (30.6 %) and 31 (48.4 %), respectively, $p = 0.031$). No other statistically significant differences between salvage and radical cystectomies were observed.

Conclusion. Salvage cystectomy after unsuccessful organ preservation treatment in patients with muscle-invasive bladder cancer is associated with acceptable surgical risk and provides satisfactory long-term results comparable with radical cystectomy.

Key words: bladder cancer, transurethral resection, open bladder resection, muscle-invasive bladder cancer, beam radiation therapy, chemotherapy, radical cystectomy, salvage cystectomy, microcystitis, ureterohydronephrosis

Введение

Стандартным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря считается радикальная цистэктомия. У тщательно отобранной группы больных альтернативой удалению мочевого пузыря является органосохраняющее лечение, включающее трансуретральную резекцию с последующим проведением химиолучевой терапии (трехмодальная терапия). При неполном эффекте органосохраняющего лечения или рецидиве опухоли рекомендуется выполнение спасительной цистэктомии. Данные о результатах этого хирургического вмешательства скудны и не позволяют четко определить критерии селекции кандидатов для его проведения, рекомендовать оптимальный объем и наиболее безопасный метод операции.

Цель исследования — изучение целесообразности и безопасности спасительной цистэктомии после органосохраняющего лечения у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи в исследование ретроспективно были отобраны данные 130 больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря, получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1981 по 2016 г. В основную группу вошли 66 пациентов, подвергнутых спасительной цистэктомии после органосохраняющего лечения. В группу сравнения включены 64 больных, которым была выполнена радикальная цистэктомия без предшествующего лечения.

Медиана возраста больных основной группы составила $59,0 \pm 12,1$ (18–73) года. Соотношение мужчин и женщин — 12:1. На момент появления показаний к спасительной цистэктомии жалобы предъявляли 60 (90,9 %) из 66 больных основной группы (гематурия — 45 (68,2 %), дизурия — 36 (54,5 %), императивные позывы к мочеиспусканию — 4 (6,1 %), полное недержание мочи — 1 (1,5 %) случай).

Все больные основной группы ранее получали органосохраняющее лечение по поводу мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (трехмодальная терапия — 17 (25,8 %), резекция мочевого пузыря с последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) — 36 (54,5 %), химиолучевая терапия — 5 (7,6 %) и ДЛТ

в монорежиме — 8 (12,1 %)). Резекцию мочевого пузыря выполняли трансуретральным доступом в 25 (37,9 %), открытым доступом — в 28 (42,4 %) случаях; химиотерапию проводили в 22 (33,3 %) наблюдениях (основанную на цисплатине — 14 (21,2 %)); медиана суммарной очаговой дозы (СОД) ДЛТ равнялась 55 (20–70) Гр (СОД < 60 Гр — 26 (39,4 %)).

Клиническими показаниями к спасительной цистэктомии послужили: неполный эффект органосохраняющего лечения (26 (39,4 %)), рецидив рака мочевого пузыря (31 (47,0 %)), непереносимая поздняя токсичность органосохраняющего лечения (9 (13,6 %)). Клетки опухоли в мочевом пузыре обнаружены у 61 (92,4 %) из 66 пациентов, при этом у 4 (5,8 %) больных клинически диагностирована постлечебная (сг) категория сгT1, у 28 (42,4 %) — сгT2, у 19 (28,8) — сгT3, у 10 (15,2 %) — сгT4. У 6 (9,1 %) пациентов имели место увеличенные до 1,0–5,6 см тазовые лимфатические узлы (ЛУ). У 1 (1,5 %) больного с профузной гематурией диагностированы мелкие метастазы в легкие. В 48 (72,8 %) из 66 случаев выявлен обусловленный постлучевым склерозом уретерогидронефроз (двухсторонний в 17 (25,8 %) случаях); 16 (24,2 %) больным до спасительной цистэктомии наложены нефростомы.

Всем 66 больным основной группы была выполнена спасительная цистэктомия. Объем операции включал удаление мочевого пузыря с урахусом, паравезикальной клетчаткой, предстательной железой и семенными пузырьками у мужчин или маткой с придатками, передней стенкой влагалища и уретрой у женщин. В 42 (63,6 %) случаях произведена тазовая лимфодиссекция. В целях отведения мочи выполнялись: операция Бриккера (42 (63,6 %)), операция Штудера (7 (10,6 %)), операция Майнц-пауч II (2 (3,0 %)), формирование резервуара из изолированного сегмента слепой кишки (1 (1,5 %)) и уретерокутанеостомия (14 (21,2 %)).

В контрольную группу вошли 64 пациента с верифицированным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря сT2–4aN0/+M0, подвергнутых радикальной цистэктомии. Медиана возраста составила $58,0 \pm 9,7$ (33–72) года. Соотношение мужчин и женщин — 7:1. Увеличенные тазовые ЛУ (сN+) выявлены у 6 (9,4 %) пациентов. В 19 (29,7 %) наблюдениях имел место

уретерогидронефроз (с обеих сторон — в 9 (14,1 %)), послуживший причиной для чрескожной пункционной нефростомии в 5 (7,8 %) случаях. Всем больным контрольной группы проведена радикальная цистэктомия, подразумевавшая тазовую лимфодиссекцию и моноблочное удаление мочевого пузыря, паравезикальной клетчатки, предстательной железы и семенных пузырьков у мужчин или матки с придатками, передней стенки влагалища с уретрой у женщин. Для пластического замещения мочевого пузыря применялись операция Бриккера (48 (75,0 %)) и операция Штудера (16 (25,0 %)).

Основная и контрольная группы пациентов были сопоставимы по возрасту ($p = 0,564$) и полу ($p = 0,261$). В основной группе на момент операции чаще диагностировали опухоли, выходящие за пределы стенки мочевого пузыря ($p = 0,010$) при частоте клинической категории N ($p = 0,866$), соответствующей данным показателям в группе контроля. В основной группе достоверно чаще, чем у пациентов группы контроля, регистрировали гидронефроз ($p < 0,0001$), показания к нефростомии ($p = 0,005$) и достоверно реже выполняли тазовую лимфодиссекцию ($p = 0,03$) и ортотопическое замещение мочевого пузыря ($p = 0,027$).

Для статистической обработки данных все сведения о пациентах и результатах их лечения были формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании программ SPSS 16.0 for Windows.

Результаты

Медиана длительности спасительной цистэктомии составила 310 (190–420) мин, медиана объема кровопотери — 1329,4 (300–2500) мл, частота интраоперационных гемотрансфузий — 7,6 %. Данные показатели не отличались от результатов радикальных цистэктомий (300 (120–430) мин, 1801,6 (200–3100) мл и 9,3 % соответственно; $p > 0,05$ для всех).

Частота интраоперационных осложнений спасительных цистэктомий составила 10,6 %, что не отличалось от группы контроля (7,8 %; $p = 0,300$). Единственным видом осложнений цистэктомии после лучевой терапии явилось трудноконтролируемое кровотечение, послужившее причиной смерти 1 (1,5 %) пациента. Отмечена прямая корреляция частоты интраоперационных осложнений спасительных цистэктомий с отсутствием лимфодиссекции ($r = 0,298$; $p = 0,015$) и отведением мочи в илеоконduit по Бриккеру ($r = 0,298$; $p = 0,015$).

В анализ частоты и структуры послеоперационных осложнений не включен умерший на столе пациент. Частота послеоперационных осложнений спаситель-

ных цистэктомий составила 42,7 % (28 из 65) (I–II степени тяжести — 27,3 % (18 из 28), III–V степени тяжести — 15,4 % (10 из 28)). Отмечена корреляция частоты осложнений после спасительной цистэктомии с предшествующей трансвезикальной резекцией мочевого пузыря ($r = -0,270$; $p = 0,031$), СОД ДЛТ ($r = 0,347$; $p = 0,006$), отсутствием лимфодиссекций ($r = -0,258$; $p = 0,039$) и отдельной пересадкой мочеочечников ($r = -0,425$; $p = 0,001$). Признаков, взаимосвязанных с развитием тяжелых (III–V степени тяжести) осложнений спасительной цистэктомии, в корреляционном анализе не выявлено.

Хирургические осложнения зарегистрированы у 15 (22,8 %) облученных больных (кишечная непроходимость — у 6 (9,3 %), нагноение послеоперационной раны — у 3 (4,6 %), осложнения со стороны мочевых анастомозов — у 3 (4,6 %), некроз колостомы — у 1 (1,5 %), эвентрация — у 1 (1,5 %), длительная лимфорея — у 1 (1,5 %)). Повторные операции или эндоскопические манипуляции потребовались 6 (9,3 %) пациентам.

Нехирургические осложнения диагностированы после 13 (19,9 %) спасительных цистэктомий (необструктивный пиелонефрит — 6 (9,3 %), обострение язвенной болезни желудка — 3 (4,6 %), послеоперационная пневмония — 1 (1,5 %), илеофemorальный тромбоз — 1 (1,5 %), нарушения сердечного ритма — 1 (1,5 %), сепсис — 1 (1,5 %)). В послеоперационном периоде в основной группе умерли 3 (4,6 %) пациента. Причиной летальных исходов явились полиорганная недостаточность у 2 (3,1 %) и сепсис — у 1 (1,5 %) больного. Отмечена корреляция частоты летальных исходов из-за осложнений спасительной цистэктомии с СОД, предшествовавшей ДЛТ ($r = 0,255$; $p = 0,044$), и отсутствием лимфодиссекции ($r = -0,336$; $p = 0,006$).

Частота, структура и степень тяжести послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах значимо не отличались (см. таблицу).

Переходно-клеточный рак мочевого пузыря верифицирован в 62 (93,9 %) препаратах, в том числе у 5 (7,6 %) больных, оперированных по поводу непереносимой токсичности органосохраняющего лечения без клинических признаков персистирующей опухоли после резекции мочевого пузыря с последующим облучением. Поражение слизистой мочевого пузыря (категория P1) имело место в 6 (9,1 %), внутреннего мышечного слоя стенки мочевого пузыря (категория P2a) — в 1 (1,5 %), внутреннего и наружного мышечных слоев (категория P2b) — в 20 (30,3 %), поражение всей толщи мышц с микроинвазией опухоли в паравезикальную клетчатку (категория P3a) — в 10 (15,2 %), с макроскопически определяемой инвазией в паравезикальную клетчатку (категория P3b) — в 15 (22,7 %), врастание в предстательную железу (категория P4a) — в 15 (22,7 %), мышцы таза (категория P4b) — в 3 (4,5 %) случаях. У 1 пациента помимо инвазии стенок таза

Операционные осложнения в основной и контрольной группах
Operative complications in the main and control groups

Осложнение Complication	Основная группа (n = 65)* Main group (n = 65)*		Контрольная группа (n = 64) Control group (n = 64)		p
	n	%	n	%	
Всего Total	28	42,7	27	42,2	0,530
Хирургические: Surgical:	15	22,8	12	18,7	0,325
некроз колостомы colostomy necrosis	1	1,5	—	—	—
кровотечение bleeding	0	0	2	3,1	0,245
эвентрация eventration	1	1,5	1	1,6	0,176
стеноз мочеточникового анастомоза vesicoureteral anastomotic stricture	2	3,1	0	0	0,283
несостоятельность мочеточникового анастомоза ureteral anastomosis dehiscence	1	1,5	0	0	0,138
спаечная кишечная непроходимость adhesive bowel obstruction	1	1,5	5	7,8	0,080
динамическая кишечная непроходимость dynamic bowel obstruction	5	7,6	3	4,7	0,372
длительная лимфорей long-term lymphatic leakage	1	1,5	0	0	0,385
нагноение раны wound abscess	3	4,6	1	1,6	0,568
Нехирургические: Non-surgical:	13	19,9	15	23,5	0,125
илеофemorальный тромбоз iliofemoral thrombosis	1	1,5	0	0	0,387
нарушения сердечного ритма arrhythmia	1	1,5	0	0	0,364
пиелонефрит pyelonephritis	6	9,3	12	18,8	0,070
пневмония pneumonia	1	1,5	3	4,7	0,111
острая язва желудка acute stomach ulcer	3	4,6	0	0	0,124
сепсис sepsis	1	1,5	0	0	0,314
Экстренная операция Emergency surgery	6	9,3	6	9,4	0,162
Летальный исход Fatal outcome	3	4,6	0	0	0,063

*Из анализа исключен 1 пациент, умерший на операционном столе.

*Analysis doesn't include 1 patient who died during surgery.

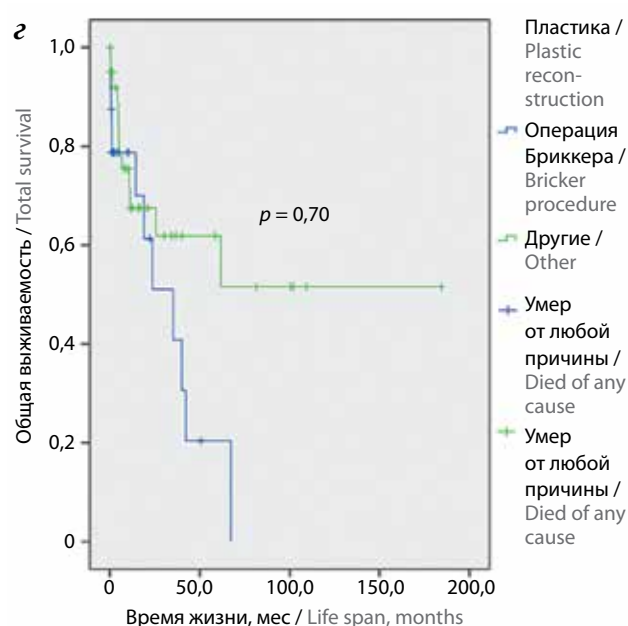
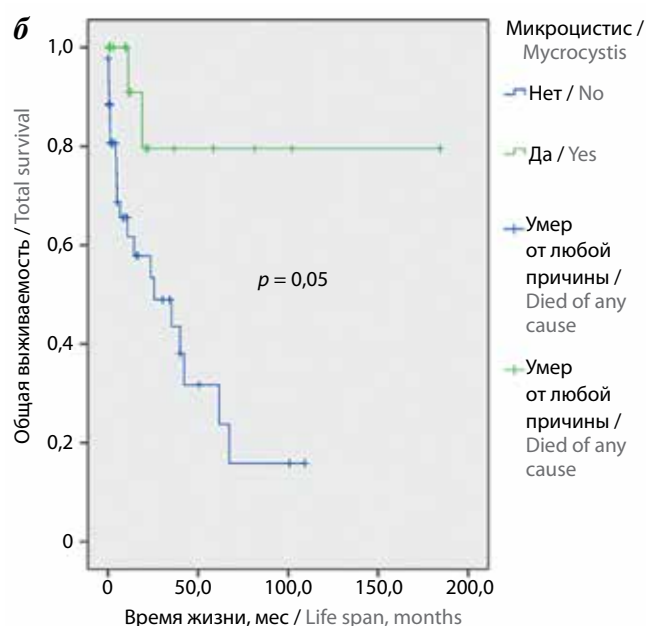
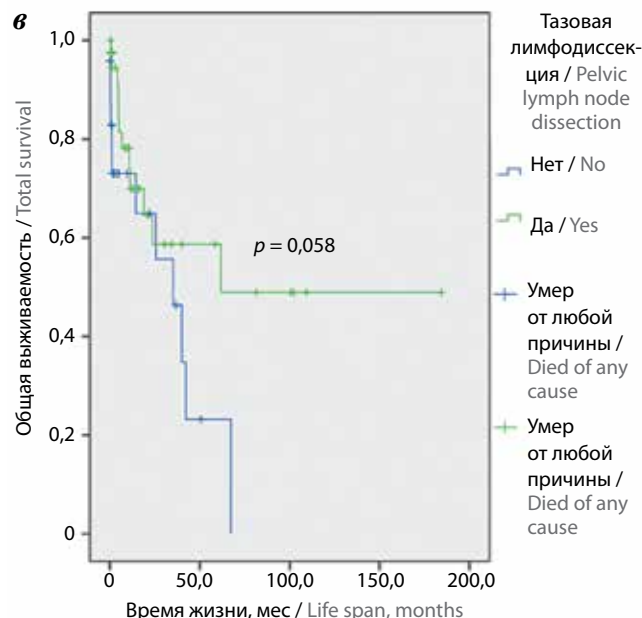
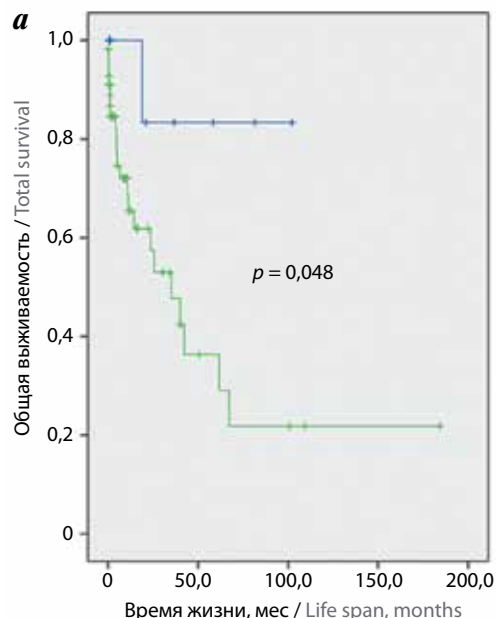
верифицировано прорастание опухоли в прямую кишку. Поражение регионарных ЛУ выявлено у 11 (16,6 %) больных, при этом метастаз в 1 ЛУ (pN1) имелся у 3 (4,5 %) пациентов, более чем в 1 ЛУ — у 8 (12,1 %). Степень анаплазии расценена как G₁ в 8 (12,9 %), G₂ — в 19 (30,6 %), G₃ — в 35 (56,5 %) из 62 препаратов, содержавших опухоль. Во всех препаратах по краям хирургического разреза опухолевых клеток не обнаружено.

В группе контроля во всех удаленных препаратах выявлен мышечно-инвазивный переходо-клеточный рак. Категория pT расценена как pT₂ у 44 (68,8 %), pT₃ — у 9 (14,1 %), pT₄ — у 11 (17,2 %) больных, метастазы в регионарные ЛУ обнаружены в 9 (14,1 %) препаратах. Степень анаплазии G₁ имела место в 10 (15,6 %), G₂ — в 21 (32,8 %), G₃ — в 33 (51,6 %) наблюдениях. Во всех препаратах по краю хирургического разреза опухолевых клеток не выявлено. Частота

опухолей, выходящих за пределы стенки мочевого пузыря (Т3а–4b), а также степени анаплазии G₃ были достоверно выше в основной группе ($p < 0,0001$ для всех). Распределение пациентов по категории pN в группах значимо не различалось.

Медиана наблюдения за пациентами, подвергнутыми спасительной цистэктомии, составила 55 (0–184) мес, за больными в группе контроля – 61 (7–93) мес ($p = 0,155$). Рецидивы после спасительных операций развивались реже, чем после цистэктомий, выполненных без предшествующего лечения (19 (30,6 %)

и 31 (48,4 %) соответственно; $p = 0,031$). Местный рецидив имел место в 5 (8,1 %) (уретра – 1 (1,6 %), регионарные ЛУ – 4 (6,5 %)), отдаленные метастазы – в 14 (22,5 %) случаях. В группе контроля местный рецидив зарегистрирован у 8 (12,5 %) пациентов, в том числе у 7 (10,9 %) больных в сочетании с отдаленными метастазами; только отдаленные метастазы имели место у 23 (35,9 %) больных. Распределение пациентов по локализации рецидивов между группами значимо не различалось ($p > 0,05$ для всех). Медиана времени до рецидива после спасительной цистэктомии оказа-



Общая выживаемость больных, подвергнутых спасительной цистэктомии в зависимости от категории P (а), наличия микроцистиса (б), выполнения тазовой лимфодиссекции (в), вида деривации мочи (г)

Total survival of patients who underwent salvage cystectomy depending on P stage (a), presence of Microcystis (б), pelvic lymph node dissection (в), type of urinary diversion (г)

лась недостоверно ниже, чем в группе контроля (13,9 и 35,8 мес соответственно; $p = 0,287$).

Пятилетняя общая, специфическая и безрецидивная выживаемость пациентов, подвергнутых спасительной и радикальной цистэктомии, значимо не различалась и составила 43,7; 58,6; 54,7 % и 41,2; 43,3; 27,9 % соответственно ($p > 0,05$ для всех).

В однофакторном анализе отмечено благоприятное влияние на общую выживаемость больных, подвергнутых спасительной цистэктомии, таких признаков, как категории P0–1 по сравнению с категориями P2–4 (83,3 и 29,1 % соответственно; $p = 0,048$) (рис. 1а), формирование микроцистиса по сравнению с сохранением нормальной емкости мочевого пузыря (31,7 и 79,5 % соответственно; $p = 0,005$) (рис. 1б), выполнение лимфодиссекции по сравнению с ее отсутствием (48,9 и 23,2 % соответственно; $p = 0,058$) (рис. 1в), операции Бриккера по сравнению с другими методами деривации мочи (51,6 и 20,4 % соответственно; $p = 0,070$) (рис. 1г). В многофакторном анализе подтверждена независимая значимость лимфаденэктомии (отношение рисков (ОР) 0,39; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,03–4,53; $p = 0,027$).

В однофакторном анализе специфической выживаемости сохранялись сходные тенденции, однако разница результатов между большинством подгрупп не достигла статистической значимости, кроме различий специфической выживаемости у пациентов, способных и не способных перенести операцию Бриккера как метод деривации мочи после цистэктомии ($p = 0,028$). Независимых факторов риска специфической выживаемости в многофакторном анализе не выделено.

В однофакторном анализе безрецидивной выживаемости статистически значимым влиянием на данный показатель после спасительной цистэктомии обладали степень анаплазии G_{1-2} по сравнению с G_3 (77,8 и 34,7 % соответственно; $p = 0,017$), микроцистис по сравнению с нормальной емкостью органа (60,6 и 38,5 % соответственно; $p = 0,060$) и гидронефроз по сравнению с его отсутствием (68,8 и 0 % соответственно; $p = 0,058$). Многофакторный анализ подтвердил независимое влияние на безрецидивную выживаемость степени анаплазии (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,14–0,84; $p = 0,018$) и гидронефроза (ОР 0,25; 95 % ДИ 0,06–0,98; $p = 0,047$).

Обсуждение

Спасительная цистэктомия — удаление мочевого пузыря после попытки органосохраняющего лечения, включающего лучевую терапию. В нашей серии наблюдений показанием к хирургическому вмешательству чаще всего служили рецидивы мышечно-инвазивных опухолей (47,0 %) или персистирующий переходно-клеточный рак (39,4 %); намного реже

спасительную цистэктомию выполняли больным с полным клиническим эффектом и непереносимой поздней токсичностью органосохраняющего лечения (13,6 %). Подобная структура показаний к удалению мочевого пузыря у облученных пациентов соответствует ожидаемой: согласно результатам крупных исследований, включая протоколы RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), неполный эффект трехмодального лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря регистрируют в 19–54 % случаев; еще у 20 % больных, достигших полного ответа, при дальнейшем наблюдении отмечают местные рецидивы [1–3]. Частота тяжелой мочеполовой токсичности трехмодального лечения низкая и составляет 5,7 % по данным комбинированного анализа результатов 4 исследований RTOG [4]. В крупном одноцентровом исследовании 59 % спасительных цистэктомий выполняли из-за неполного эффекта трехмодальной терапии по поводу рака мочевого пузыря T2a–4a, 41 % — по поводу местного рецидива или развития непереносимых поздних лучевых реакций [5].

«Портрет» кандидата для спасительной цистэктомии характеризуется рядом специфических особенностей. По нашим данным, большинство пациентов — мужчины (92,4 %) работоспособного возраста (медиана — 59 лет) с низким качеством жизни, обусловленным наличием гематурии (68,2 %) и выраженной дизурии (54,5 %), в том числе вследствие резкого уменьшения емкости мочевого пузыря в трети случаев. У 72,7 % больных на момент хирургического вмешательства имелось нарушение оттока из верхних мочевыводящих путей с одной (47,0 %) или с обеих (25,8 %) сторон, приведшее к формированию гидронефроза, персистенции мочевой инфекции и развитию клинически значимого снижения почечной функции (48,5 %). По нашему мнению, для сохранения почечной функции и снижения риска обострения мочевой инфекции в послеоперационном периоде целесообразно восстановление оттока мочи и медикаментозная санация верхних мочевых путей до операции. В нашей серии наблюдений в 42,4 % случаев кандидатам для спасительной цистэктомии ранее выполняли как минимум 1 трансвезикальную резекцию мочевого пузыря, т.е. в зоне планируемой операции имелись анатомические изменения и склероз тканей, затрудняющие хирургическое вмешательство. Необходимо отметить, что столь высокая частота открытых органосохраняющих операций в нашей серии отражает завышение показаний к сохранению мочевого пузыря при мышечно-инвазивном раке в ряде лечебных учреждений и отклонение локальных протоколов от рекомендованной органосохраняющей тактики, подразумевающей проведение трансуретральной резекции. Десмопластические изменения облученных тканей малого таза и петель тонкой кишки также со-

здают неблагоприятные условия для мобилизации мочевого пузыря и для формирования тонкокишечных резервуаров, межкишечных и мочевых анастомозов. Кроме этого, надо принимать во внимание снижение резервов костного мозга у больных, ранее получавших химиотерапию. Таким образом, спасительную цистэктомию, как правило, выполняют пациентам с резко выраженным склерозом паравезикальной клетчатки, нижних третей мочеточников, постлучевыми изменениями тонкой кишки, хронической мочевой инфекцией, снижением почечной и костно-мозговой функции. Все вышеперечисленное обуславливает техническую сложность вмешательства и высокий риск развития периоперационных осложнений, о чем свидетельствует мнение большинства хирургов, располагающих опытом подобных операций [5].

Оптимальный объем спасительной цистэктомии неизвестен. С учетом крайне высокой (93,9 %) частоты обнаружения жизнеспособной опухоли в макропрепаратах, в том числе у больных с отсутствием клинических данных, свидетельствующих о персистенции опухоли (5 (100 %) из 5), преобладания доли мышечно-инвазивного (84,8 %) низкодифференцированного (56,5 %) рака и относительно высокого процента метастазов в ЛУ (16,6 %), мы считаем, что целесообразно стремиться выполнить резекционный этап операции в объеме, соответствующем радикальной цистэктомии (удаление мочевого пузыря с урахусом, паравезикальной клетчаткой и предстательной железой с семенными пузырьками у мужчин или матки с придатками и передней стенкой влагалища у женщин). Хирурги, располагающие значительным опытом проведения спасительных цистэктомий, поддерживают наше мнение [5]. Центры, в которых удаление мочевого пузыря после лучевой терапии выполняется редко, занимают более сдержанную позицию, полагая возможным сохранение предстательной железы с семенными пузырьками или матки с придатками, а также тазовой клетчатки с ЛУ для снижения технической сложности и травматизма операции [6, 7]. Тем не менее при планировании уменьшения объема операции по сравнению со стандартной цистэктомией нельзя скидывать со счетов высокую частоту гипостадиования категории Р. Так, в нашей серии наблюдений у всех больных без клинических признаков опухоли в мочевом пузыре в макропрепарате обнаружен переходо-клеточный рак. J.A. Nieuwenhuijzen и соавт. (2004) выявили гипостадиование опухоли в облученном мочевом пузыре у 41 % из 27 больных [6].

На наш взгляд, лимфаденэктомия, несомненно представляющая определенные сложности после облучения, технически выполнима в большинстве случаев. Лимфодиссекция является эффективной стадлирующей процедурой: морфологически метастазы обнаружены у 5 (7,5 %) больных с клинически нега-

тивными регионарными ЛУ. J.A. Nieuwenhuijzen и соавт. (2004) зарегистрировали гипостадиование регионарных метастазов в 11,1 % (3 из 27) наблюдений [6]. Мы не отметили увеличения частоты осложнений после удаления регионарных ЛУ. Напротив, лимфодиссекция коррелировала с уменьшением частоты интраоперационных, послеоперационных осложнений и летальных исходов спасительных цистэктомий ($p < 0,05$ для всех). Мы склонны связывать этот факт с хорошей визуализацией сосудов после удаления тазовой клетчатки, снижением риска травмы сосудистой стенки и развития трудноконтролируемых кровотечений. В других исследованиях мы не обнаружили анализа влияния лимфодиссекции на выживаемость. По нашим данным, лимфаденэктомия может играть лечебную роль у больных с прогрессированием после органосохраняющего лечения: удаление регионарных ЛУ являлось фактором благоприятного прогноза общей выживаемости, снижающим риск летальных исходов в 4,6 раза ($p < 0,05$). Принимая во внимание все вышеперечисленное, мы полагаем, что во время спасительной цистэктомии желателен проведение регионарной лимфодиссекции.

В качестве оптимального метода деривации мочи после спасительной цистэктомии мы рассматриваем операцию Бриккера — технически простой и быстро выполняемый вид кишечной пластики. Одним из преимуществ илеокондуита у облученных пациентов является возможность произвольного выбора наименее поврежденной петли подвздошной кишки, что снижает риск развития осложнений со стороны межкишечного и мочевых анастомозов. Помимо этого, при выраженном постлучевом фиброзе нижних отделов мочеточников использование длинного изолированного кишечного сегмента позволяет пересекать мочеточники в неповрежденной зоне; при короткой культе левого мочеточника приводящий конец резервуара может быть безопасно переведен в левую половину забрюшинного пространства. В нашей серии наблюдений операция Бриккера была ассоциирована со снижением частоты интраоперационных осложнений и тенденцией к увеличению общей выживаемости по сравнению с другими видами деривации мочи. Многие авторы также отдают предпочтение операции Бриккера [5–9]. Тем не менее, в литературе стали появляться сообщения о возможности успешного ортотопического замещения мочевого пузыря у пациентов, подвергнутых конформной лучевой терапии, ассоциированной с меньшим повреждением окружающих тканей по сравнению с облучением на линейном ускорителе [10]. Мы также располагаем опытом выполнения 7 операций Штудера с удовлетворительными результатами. Альтернативой кишечной пластики у больных с низким соматическим статусом и высоким операционным риском остается уретерокутанеостомия, позволяющая умень-

шить хирургический объем и операционное время и в дальнейшем дающая возможность проведения иных видов пластического замещения мочевого пузыря после нормализации состояния пациента. Кроме нас этой позиции придерживаются и другие хирурги с большим опытом выполнения спасительных цистэктомий [5]. Попытки пересадки мочеточников в нижние отделы толстой кишки, находившейся в зоне предшествовавшего облучения, у 2 подобных пациентов в нашей серии наблюдений привели к развитию тяжелых осложнений. В связи с этим мы не рекомендуем применение данной методики.

Спасительная цистэктомия — технически сложное, многоэтапное вмешательство, выполняемое тяжело предлежанным больным с низким соматическим статусом, хронической мочевой инфекцией, снижением почечной и костно-мозговой функций. Все это обуславливает высокий риск, ассоциированный с данной операцией. Тем не менее, накопление хирургического опыта позволяет добиться приемлемых непосредственных результатов спасительной цистэктомии, сравнимых с радикальной цистэктомией.

В нашей серии наблюдений медиана операционного времени у больных, подвергнутых спасительной цистэктомии, составила 310 мин, медиана кровопотери — 1329,4 мл, частота гемотрансфузий — 7,6 %. Эти показатели не отличались от результатов радикальных цистэктомий в группе контроля. Сходные данные были получены хирургами Massachusetts General Hospital: медиана длительности 91 спасительной цистэктомии составила 420 мин, медиана кровопотери — 1250,0 мл [5]. Как и мы, Т.Е. Ahlering и соавт. не выявили существенных различий в операционном времени, объеме кровопотери и частоте гемотрансфузий между больными, подвергнутыми цистэктомии с предшествующей лучевой терапией и без нее [11].

В ранних сериях наблюдений регистрировали неприемлемо высокие показатели частоты нежелательных явлений (до 66 %) и летальности (до 33 %), ассоциированных с хирургическим лечением после неудачи лучевой терапии [12–14]. Тем не менее в дальнейшем частота осложнений снизилась, приближаясь к результатам цистэктомий у необлученных пациентов [11, 15].

Мы зарегистрировали интраоперационные осложнения у 10,6 % наших пациентов. Единственным видом осложнений цистэктомии после лучевой терапии являлось трудноконтролируемое кровотечение. Надо отметить, что выполнение лимфодиссекции, позволяющей визуализировать подвздошные сосуды и их ветви, коррелировало с меньшей частотой осложнений во время операции. Интраоперационное кровотечение — редко регистрируемое хирургом осложнение, которое, как правило, не входит в список анализируемых и публикуемых нежелательных явлений. Так,

интраоперационные осложнения спасительных цистэктомий, выполненных в Massachusetts General Hospital, включали только ранения прямой кишки (3 из 91), при этом медиана кровопотери в серии авторов превышала 1 л, что позволяет с высокой степенью вероятности предположить возможность массивных кровопотерь у пациентов, включенных в исследование [5]. Существенных различий частоты интраоперационных осложнений спасительных цистэктомий по сравнению с группой контроля в нашей серии наблюдений не выявлено, что свидетельствует об адекватности применяемой нами хирургической техники, адаптированной к постлучевым изменениям тканей таза.

По нашим данным, частота возникновения послеоперационных осложнений спасительной цистэктомии сопоставима с данным показателем после радикальных операций у необлученных пациентов (42,7 и 42,2 % соответственно; $p > 0,05$). Наши результаты укладываются в диапазон колебаний частоты осложнений спасительных цистэктомий, опубликованной другими авторами (28–77 %) [5–15]. В нашем исследовании частота возникновения тяжелых (III–V степени) осложнений не различалась между основной и контрольной группами (15,4 и 11,0 % соответственно; $p > 0,05$). Это также перекликается с данными литературы, согласно которым тяжелые осложнения регистрируются после 13–32 % спасительных цистэктомий [5–15]. Послеоперационная летальность в нашей серии наблюдений достигла 4,6 %, что сопоставимо с 2,2–8,1 % в публикациях других авторов [5–15].

Мы отметили корреляцию частоты возникновения осложнений после спасительной цистэктомии с предшествующей трансвезикальной резекцией мочевого пузыря, СОД ДЛТ, отсутствием лимфодиссекции и отдельной пересадкой мочеточников. Возможными объяснениями отмеченных взаимосвязей могут служить следующие предположения. Предшествующие открытые операции на мочевом пузыре и высокие дозы облучения вызывают склероз паравезикальной клетчатки, что затрудняет выделение мочевого пузыря и повышает травматичность вмешательства. Отсутствие лимфодиссекции не дает четко визуализировать подвздошные сосуды и их ветви, повышая риск их травматизации. Раздельная пересадка мочеточников в условиях постлучевых изменений приводящего сегмента кишки может увеличить риск развития осложнений со стороны мочевых анастомозов. В наиболее крупной из опубликованных серии наблюдений M.S. Eisenberg и соавт. (2010) факторами риска осложненного течения послеоперационного периода являлись возраст старше 65 лет и высокий операционный риск по шкале Американской ассоциации анестезиологов (American Society of Anaesthesiologists, ASA) [10]. Существенные различия прогностических факторов в нашем исследовании и работе

M.S. Eisenberg и соавт. (2010), скорее всего, объясняются разницей характеристик пациентов, вошедших в эти серии наблюдений.

В структуре осложнений выполненных нами спасительных цистэктомий доминировали инфекция (16,9 %) (преимущественно мочевая (9,3 %) и раневая (4,6 %)), гастроинтестинальные нежелательные явления (15,2 %) (в большинстве случаев представленные динамической кишечной непроходимостью (7,6 %)) и осложнения со стороны мочевых анастомозов (4,6 %). Сходную структуру осложнений приводят J.R. Esvara и соавт. (2012), которые чаще регистрировали гастроинтестинальные (43 %), гематологические (17 %), мочевые (11 %), кардиоваскулярные (8 %) и легочные (7 %) нежелательные явления после 91 спасительной цистэктомии. Наиболее распространенными тяжелыми осложнениями в серии наблюдений авторов были нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (6 %), мочевых органов (5 %) и легких (2 %) [5]. В 3 крупных исследованиях, включивших 179 больных, в качестве основных тяжелых осложнений спасительной цистэктомии упомянуты раневые осложнения (инфекция — 14 %, расхождение краев раны — 8 %), дефекты уретероилоанастомозов (6 %) и тромбоэмболия легочной артерии (3 %) [15–17]. Тяжелые осложнения спасительных цистэктомий в нашей серии наблюдений чаще всего включали инфекцию (6,2 %) и осложнения со стороны мочевых анастомозов (4,6 %).

Сходная структура осложнений спасительных цистэктомий, приведенная в публикациях разных авторов, свидетельствует о необходимости раннего начала тщательно продуманной терапии, направленной на предотвращение или скорейшую ликвидацию развития перечисленных нежелательных явлений.

Частота развития рецидивов рака мочевого пузыря у наших пациентов, подвергнутых спасительной цистэктомии, составила 30,6 %, что сопоставимо с данными литературы (22–44 %) [5–15]. Обращает на себя внимание меньшая частота возникновения локального прогрессирования опухоли у облученных пациентов по сравнению с больными, которым выполняли радикальную цистэктомию (8,1 и 12,5 % соответственно; $p = 0,070$). Аналогичную тенденцию отметили D.A. Swanson и соавт. (1981), по мнению которых, снижение частоты развития местных рецидивов может являться следствием эффективного облучения таза до цистэктомии [16].

Отдаленная выживаемость после спасительной цистэктомии в разных сериях наблюдений колеблется от 5 до 83 % [5–15], что в значительной мере определяется исходными различиями характеристик пациентов и предшествующего лечения. В нашем исследовании 5-летняя общая, специфическая и безрецидивная выживаемость больных, подвергнутых спасительной цистэктомии, составила 43,7; 58,6 и 54,7 %, что было

сопоставимо с результатами хирургического лечения необлученных больных.

Отсутствие опухоли в макропрепарате (P0) или мышечно-неинвазивный уротелиальный рак (P1) были ассоциированы с лучшим прогнозом общей выживаемости наших пациентов, чем наличие мышечно-инвазивных новообразований (P2–4; 83,3 и 29,1 % соответственно; $p = 0,048$). Абсолютное большинство авторов также отмечают значимое влияние категории P на отдаленные результаты спасительной цистэктомии. По данным R.P. Abratt и соавт. (1993), отсутствие опухоли в макропрепарате (P0) обеспечивало наилучшие показатели 5-летней общей выживаемости, достоверно превосходящие результаты лечения пациентов с резидуальной опухолью в мочевом пузыре (50 и 36 % соответственно). Другие исследователи отметили, что категория P0 или мышечно-неинвазивный рак (P1) были ассоциированы с большей 5-летней выживаемостью, чем мышечно-инвазивные новообразования (P2–4a; 59–64 и 19–32 % соответственно) [6, 15, 16, 18, 19].

Степень анаплазии опухоли G_3 являлась независимым фактором безрецидивной выживаемости у наших больных (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,14–0,84; $p = 0,018$). Сходные данные получены R.P. Abratt и соавт. (1993), в исследовании которых 5-летняя общая выживаемость пациентов с опухолями G_{1-2} составила 75 %, что было значимо выше, чем в группе больных раком мочевого пузыря G_3 (28 %) [18].

Наличие гидронефроза, свидетельствующего о существенной местной распространенности опухолевого процесса с вовлечением мочеточниковых устьев, — фактор неблагоприятного прогноза выживаемости после радикальной цистэктомии [20]. Напротив, десмопластические изменения стенки мочевого пузыря после лучевой терапии, приводящие к блоку мочеточниковых устьев, являются суррогатным критерием высокой эффективности ранее проведенного облучения и, как следствие, маркером низкого риска местного прогрессирования рака мочевого пузыря после спасительной цистэктомии. Эта гипотеза подтверждается достоверным увеличением общей выживаемости при формировании микроцистиса (с 31,7 до 79,5 %; $p = 0,005$) и независимой прогностической значимостью гидронефроза (ОР 0,25; 95 % ДИ 0,06–0,98; $p = 0,047$) для безрецидивной выживаемости.

В однофакторном анализе J.A. Nieuwenhuijzen и соавт. (2004) выделили в качестве неблагоприятного фактора прогноза радикальность операции [6]. В нашей серии больных с категорией R+ не было, поэтому данный признак не анализировался.

Как уже упоминалось выше, по нашим данным, единственным независимым фактором прогноза общей выживаемости в нашей серии было выполнение лимфодиссекции во время спасительной цистэктомии (ОР

0,39; 95 % ДИ 0,03–4,53; $p = 0,027$), что может свидетельствовать в пользу удаления регионарных ЛУ всем больным при наличии технической возможности.

В нашей серии наблюдений операция Бриккера была ассоциирована с лучшими показателями общей выживаемости, чем другие методы деривации мочи (51,6 и 20,4 % соответственно; $p = 0,070$). Мы полагаем, что поскольку в качестве альтернативы илеокондуиту, как правило, использовали уретерокутанеостомию, выполнявшуюся пациентам с наихудшим соматическим статусом, разница показателей общей выживаемости может объясняться не только преимуществами кишечной пластики, но и различиями исходных характеристик больных, являвшихся кандидатами для деривации мочи в сегмент кишки или на кожу.

Отметим, что спасительная цистэктомия не только позволяет продлить жизнь больного, но и улучшить ее качество после попытки органосохраняющего лечения. На момент появления показаний к спасительной цистэктомии различные симптомы, обусловленные опухолью мочевого пузыря и/или его лучевым повреждением, имели место у 90,9 % наших пациентов. Удаление мочевого пузыря ликвидировало такие клинические проявления, как гематурия (68,2 %), дизурия (54,5 %), императивные позывы к мочеиспусканию (6,1 %) и недержание мочи (1,5 %).

Заключение

Спасительная цистэктомия показана больным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с неполным эффектом, рецидивом или непереносимой токсичностью органосохраняющего лечения. Объем операции должен включать регионарную лимфодиссекцию и удаление мочевого пузыря с паравезикальной клетчаткой, предстательной железой и семенными пузырьками у мужчин или маткой с придатками и передней стенкой влагалища у женщин. Методом выбора для деривации мочи следует признать формирование илеокондуита по методу Бриккера. Сопоставимая частота тяжелых осложнений спасительной и радикальной цистэктомии свидетельствует об отсутствии значимого повышения хирургических рисков у ранее облученных пациентов. Онкологические результаты спасительной цистэктомии удовлетворительные. Независимыми факторами благоприятного прогноза выживаемости являются степень анаплазии G_{1-2} , гидронефроз и лимфодиссекция. Спасительная цистэктомия не только позволяет продлить жизнь больного, но и улучшить ее качество после неудачной попытки органосохраняющего лечения за счет ликвидации клинических проявлений опухоли мочевого пузыря и его лучевого повреждения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mak R.H., Zietman A.L., Heney N.M. et al. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies. *BJU Int* 2008;102(9 Pt B):1345–53. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07981.x. PMID: 19035903.
2. Shipley W.U., Kaufman D.S., Zehr E. et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002;60(1):62–7; discussion 67–8. PMID: 12100923.
3. Shipley W.U., Winter K.A., Kaufman D.S. et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89–03. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3576–83. DOI: 10.1200/jco.1998.16.11.3576. PMID: 9817278.
4. Efsthathiou J.A., Bae K., Shipley W.U. et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89–03, 95–06, 97–06, 99–06. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4055–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5776. PMID: 19636019.
5. Eswara J.R., Efsthathiou J.A., Heney N.M. et al. Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2012;187(2):463–8. DOI: 10.1016/j.juro.2011.09.159. PMID: 22177159.
6. Nieuwenhuijzen J.A., Horenblas S., Meinhardt W. Salvage cystectomy after failure of interstitial radiotherapy and external beam radiotherapy for bladder cancer. *BJU Int* 2004;94(6):793–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05034.x. PMID: 15476510.
7. Bochner B.H., Figueroa A.J., Skinner E.C. et al. Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure. *J Urol* 1998;160(1):29–33. PMID: 9628599.
8. Srikishen N., Abreu A., Aghazadeh M. Robotic salvage cystectomy is safe: multi-institutional perioperative outcomes. *AUA* 2015. Abstract: PD31–04.
9. Gschwend J.E., May F., Paiss T. et al. High-dose pelvic irradiation followed by ileal neobladder urinary diversion: complications and long-term results. *Br J Urol* 1996;77(5):680–3. PMID: 8689110.
10. Eisenberg Dorin R.P. Bartsch G. et al. Early complications of cystectomy after high dose pelvic radiation. *J Urol* 2010;184(6):2264–9. DOI: 10.1016/j.juro.2010.08.007. PMID: 20952024.
11. Ahlering T.E., Lieskovsky G., Skinner D.G. Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):900–2. PMID: 1538492.
12. Blandy J.P., England H.R., Evans S.J. et al. T3 bladder cancer – the case for salvage cystectomy. *Br J Urol* 1980;52(6):506–10. PMID: 7459580.
13. Lund F. Cystectomy following full course irradiation//in bladder tumors and other topics in urological oncology. *Ettore Majorana International Science Series. Vol. 1, 1980. Pp. 287–289.*
14. Edsmyr F., Moberger G., Wadstrom L. Carcinoma of the bladder. Cystectomy after supervoltage therapy. *Scand J Urol Nephrol* 1971;5(3):215–21. PMID: 4998747.
15. Crawford E.D., Skinner D.G. Salvage cystectomy after irradiation failure. *J Urol* 1980;123(1):32–4.

16. Swanson D.A., von Eschenbach A.C., Bracken R.B., Johnson D.E. Salvage cystectomy for bladder carcinoma. *Cancer* 1981;47(1):2275–9. PMID: 7226122.
17. Smith J.A., Whitmore W.F. Regional lymph node metastases from bladder cancer. *Urol* 1981;126(5):591–3. PMID: 7299915.
18. Abratt R.P., Wilson J.A., Pontin A.R., Barnes R.D. Salvage cystectomy after radical irradiation for bladder cancer—prognostic factors and complications. *Br J Urol* 1993;72(5 Pt 2):756–60. PMID: 8281409.
19. Konnak J.W., Grossman H.B. Salvage cystectomy following failed definitive radiation therapy for transitional cell carcinoma of bladder. *Urology* 1985;26(6):550–3. PMID: 3934829.
20. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак мочевого пузыря. Проблемы клинической медицины 2006;(4):10–5. [Matveev V.B., Volkova M.I. Bladder cancer. *Problemy klinicheskoy meditsiny* = Problems of Clinical Medicine 2006;(4):10–5. (In Russ.)].

Клинический случай эффективного хирургического лечения пациентки с IV стадией рака почки с инвазией в печень с 50 % саркоматоидным компонентом почечно-клеточного рака без отдаленного метастазирования

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, С.В. Гармаш, А.Д. Цыбульский, А.К. Ивашин

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117485 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Алексей Дмитриевич Цыбульский vracheg@mail.ru

В статье описан клинический случай успешного хирургического лечения пациентки 51 года с саркоматоидным почечно-клеточным раком правой почки с инвазией в печень. Хирургическое лечение заключалось в нефрадреналэктомии справа с тромбэктомией и гемигепатэктомией. По данным гистологического заключения выявлен почечно-клеточный рак смешанного строения, представленный светлоклеточным (50 % ткани опухоли) и саркоматоидным (50 % ткани опухоли) раком III степени злокачественности (по Фурман). При динамическом наблюдении в течение 36 мес рецидива и прогрессирования заболевания не выявлено.

Ключевые слова: рак почки, почечно-клеточный рак, веретенноклеточный рак, саркоматоидный рак, онкоурология

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-142-145

A clinical case of effective surgical treatment of a female patient with stage IV kidney cancer with 50 % sarcomatoid renal cell carcinoma accompanied by liver invasion without distant metastases

V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, S.V. Garmash, A.D. Tsybul'skiy, A.K. Ivashin

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117485, Russia

The article describes a clinical case of effective surgical treatment of a 51-year-old female patient with sarcomatoid renal cell carcinoma of the right kidney accompanied by invasion into the liver. The surgical treatment consisted of right-side nephradrenalectomy with thrombectomy and hemihepatectomy. Histopathology report revealed mixed renal cell carcinoma, comprised of clear cell (50 % of tumor tissue) and sarcomatoid (50 % of tumor tissue) grade III cancer (Fuhrman Nuclear Grade). During 36-month dynamic observation no recurrence or progression was observed.

Key words: kidney cancer, renal cell carcinoma, spindle cell carcinoma, sarcomatoid carcinoma, oncurology

Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России за 2014 г. рак почки занимает 10-е место (3,9 %). Всего в 2014 г. было выявлено 22 234 новых случая возникновения злокачественных образований почки [1]. В клинической и научной работе общепринятой системой стадирования почечно-клеточного рака (ПКР) служит классификация TNM (tumor, nodus и metastasis). По данным проведенного в 2012 г. многоцентрового кооперированного исследования с использованием базы данных, содержащей информацию о 7813 больных раком почки в России, были обнаружены 1158 пациентов с IV клинической стадией рака, причем отдаленные метастазы были выявлены у 1011 (87,3 %) больных [2].

Саркоматоидный ПКР (сПКР) представляет собой ПКР различного гистологического типа, трансформировавшийся в рак высокой степени диффе-

ренцировки, однако сам по себе он не выделен в отдельную разновидность [3, 4]. Несмотря на то, что нет консенсуса по определению сПКР, большинство экспертов характеризуют его наличием атипичных веретенновидных клеток и сходством с различными формами сарком [5]. Саркоматоидный компонент встречается около 1 % во всех вариантах гистологических типов опухоли [2]. Наличие саркоматоидных изменений ПКР расценивается как неблагоприятный прогностический фактор выживаемости пациентов. На сегодняшний день максимальное количество наблюдений пациентов с сПКР описаны в работах [4, 6–9].

В исследовании B.Y. Zhang и соавт. были проанализированы 2 группы пациентов с IV стадией ПКР с саркоматоидным компонентом ($n = 204$) и без такового ($n = 207$) [6]. Установлено, что наличие саркоматоидных изменений увеличивает риск летального исхода от ПКР

до 58 % ($p < 0,001$), для пациентов без отдаленного метастазирования — до 82 % ($p < 0,001$).

В ряде работ показано, что на прогноз влияет не только факт наличия саркоматоидного компонента в опухоли, но и его объем [4, 6, 10]. В случае если доля саркоматоидного компонента опухоли составляет ≥ 30 %, риск летального исхода от ПКР на 52 % выше, чем у больных с долей саркоматоидного компонента < 30 % [6].

Представляем клинический случай эффективного хирургического лечения пациентки с IV стадией рака почки с инвазией в печень без метастатического поражения, со смешанным типом гистологического строения опухоли, представленным светлоклеточным (50 % ткани опухоли) и саркоматоидным (50 % ткани опухоли) раком.

Клинический случай

Пациентка П., 51 года, на момент осмотра жалоб не предъявляла. Из анамнеза известно, что в ноябре 2012 г. при диспансерном осмотре в поликлинике по месту жительства по данным ультразвукового исследования заподозрено образование в правой почке.

Результаты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) (рис. 1): в верхних и средних отделах правой почки выявляется дополнительное узловое образование размером около $79 \times 70 \times 60$ мм с извитой сетью патологических сосудов, неравномерно накапливающее контрастное вещество с сохранением гиподенсивных зон без границы с сегментами S6, S7 правой доли печени, сливающееся с узлом аналогичной структуры в паренхиме печени размером 74×75 мм. Правая почечная вена



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография образования правой почки с прорастанием в печень

Fig. 1. Multi-slice helical CT scan of the mass in the right kidney with invasion into the liver

расширена до 30 мм с наличием в просвете масс, накапливающих контрастное вещество, без распространения в нижнюю полую вену (НПВ). Почечная артерия не изменена. В левой почке обнаружена киста размером 12 мм с кальцинатом. В остальных отделах печень без очагов. Надпочечники без объемных образований; правый сливается с извитой сетью расширенных патологических сосудов. Селезенка без очагов. В поджелудочной железе в артериальную фазу определяются гиперденсивные очаги размером 15 мм в хвосте, 5 мм в теле и 7 мм на границе тело—головка. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Лимфатические узлы не увеличены.

По данным статической нефросцинтиграфии определяется сохранная функция контралатеральной почки. Индекс интегрального захвата общий — 51 (норма 92–140), слева — 25 (норма 46–70), справа — 26 (норма 46–70).

С учетом наличия образования больших размеров в правой почке с зоной распада и инвазией в печень, угрозы внутреннего кровотечения в декабре 2012 г. выполнено хирургическое лечение в объеме нефрадреналэктомии справа с тромбэктомией и гемигепатэктомией, холецистэктомией. Осуществили интраоперационную биопсию поджелудочной железы. По результатам срочного гистологического исследования материала, полученного из поджелудочной железы, опухолевые клетки не выявляются.

Ход операции. Выполнена верхне-среднесрединная лапаротомия, торакофренотомия справа (рис. 2). Послойно осуществлен доступ в брюшную полость. После отведения петель кишечника произведено рассечение париетальной брюшины по линии Тольда. Петли толстого кишечника отведены медиально, выделение правой почки было начато в пределах капсулы Герота. Правую почку с окружающей клетчаткой выделили тупым и острым путем. Почечная артерия была трижды перевязана и пересечена. Интраоперационно выявлено распространение опухолевого тромба почечной вены до устья впадения в НПВ. Выполнено наложение турникетов на НПВ ниже почечных сосудов, противоположную почечную вену и супраренальный отдел НПВ выше впадения правой почечной

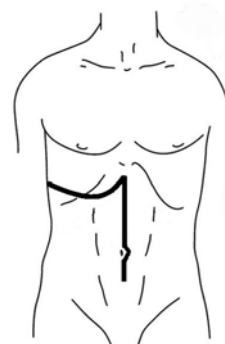


Рис. 2. Верхне-среднесрединная лапаротомия (схема): торакофренотомия справа

Fig. 2. Upper midline laparotomy (diagram): right-side thoracophrenotomy

Динамика биохимических показателей крови пациентки
Dynamics of the patient's blood chemistry values

Параметр Parameter	Значение Value					
	День поступления Admittance day	1-е сутки после операции 1 day after surgery	4-е сутки после операции 4 days after surgery	10-е сутки после операции 10 days after surgery	16-е сутки после операции 16 days after surgery	Референт- ные значения Reference values
Аланинаминотрансфераза, Ед/л Alanine aminotransferase, u/l	15,6	61,8	33,2	16,9	17,8	5–40
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л Aspartate aminotransferase, u/l	21,4	51,8	30,6	23,2	22,6	5–40
Мочевина, ммоль/л Urea, μmol/l	3,7	4,1	2,7	5,9	2,2	1,7–8,3
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	74,6	92,2	82,3	95,3	104,4	53–97

вены на 30 мм. Произведено циркулярное иссечение устья почечной вены. Выполнена тромбэктомия. Дефект полой вены ушили непрерывным швом. Длительность экспозиции составила 6 мин. За это время гемодинамических нарушений не зарегистрировано. Был выделен и перевязан мочеточник с гонадной веной. Отдельно выделены, а также перевязаны и пересечены вена и артерия надпочечника. Верхний полюс почки с опухолью прилежал к правой доле печени, однако отсутствовало его истинное врастание. Почки с опухолью свободно отошла от печени. Была удалена почка с паранефральной клетчаткой и надпочечником. Выполнен контроль гемостаза. Выделены, перевязаны и пересечены элементы правой сосудисто-секреторной ножки. Произвели мобилизацию правой доли печени с пересечением правой треугольной и венечной связок. При выделении печени от НПВ выявлены 2 дополнительные правые печеночные вены размером до 20 мм, которые были прошиты и пересечены с помощью аппарата ENDOGLIA. Далее по демаркационной линии произвели рассечение паренхимы между 4-м и 5-м сегментами. Рассечение паренхимы осуществляли с помощью ультразвукового скальпеля с раздельным лигированием и перевязкой крупных сосудов. Гемостаз выполнили с использованием электрокоагуляции, отдельных швов, одной пластины тахокомба и пленки Surgicel. Осуществили дренирование подпеченочного, поддиафрагмального пространства и плевральной полости. Послойно наложены швы на рану, а также асептическая наклейка.

В послеоперационном периоде проводили антибактериальную, противовоспалительную, инфузионную, кардиотропную, гепатотропную терапию. На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде снижения показателей функции печени (см. таблицу).

Страховые дренажи были удалены. По данным макроскопического исследования (рис. 3а): правая почка размером

120 × 60 × 40 мм с фрагментом мочеточника длиной 40 мм, паранефральной клетчаткой и надпочечником листовидной формы размером 40 × 30 × 5 мм. В верхнем сегменте почки обнаружен опухолевый узел размером 80 × 40 × 40 мм. Ткань опухоли крупнодольчатая, желто-розовой окраски, мягкая. Опухоль врастает в верхние мочевые чашечки, лоханку почки, устье почечной вены, в просвете которой определяется опухолевый тромб размером 30 × 20 × 20 мм. В верхнем полюсе опухоль прорастает фиброзную капсулу и врастает в паранефральную клетчатку и 7-й сегмент печени. Вростания в надпочечник не обнаружено. В клетчатке ворот почки лимфатические узлы не выявлены. Желчный пузырь размером 45 × 20 × 20 мм.

По результатам гистологического исследования: ПКР смешанного строения, представленный светлоклеточным (50 % ткани опухоли) и саркоматоидным (50 % ткани опухоли) раком III степени злокачественности (по Фурман). Опухоль врастает в мочевые чашечки, лоханку почки, паранефральную клетчатку и 7-й сегмент печени, прорастает фиброзную капсулу почки верхнего сегмента почки. В просвете почечной вены регистрируется опухолевый тромб. По краю резекции мочеточника опухолевые клетки не обнаружены. Надпочечник обычного гистологического строения, врастания рака не выявлено. В ткани печени определяется узел (продолженный рост) ПКР. Вне опухоли жировая дистрофия гепатоцитов и воспалительный инфильтрат из лимфоцитов в портальных трактах. По краю резекции правой доли печени (рис. 3б, в) на ширине 2,2 см опухолевые клетки не выявлены. Желчный пузырь обычного гистологического строения.

Пациентка была выписана в стабильном состоянии в январе 2013 г. На протяжении последних 3 лет проводили динамическое наблюдение за больной. МСКТ брюшной полости и легких выполняли 1 раз в 6 мес. За период наблюдения признаков рецидивирования и прогрессирования

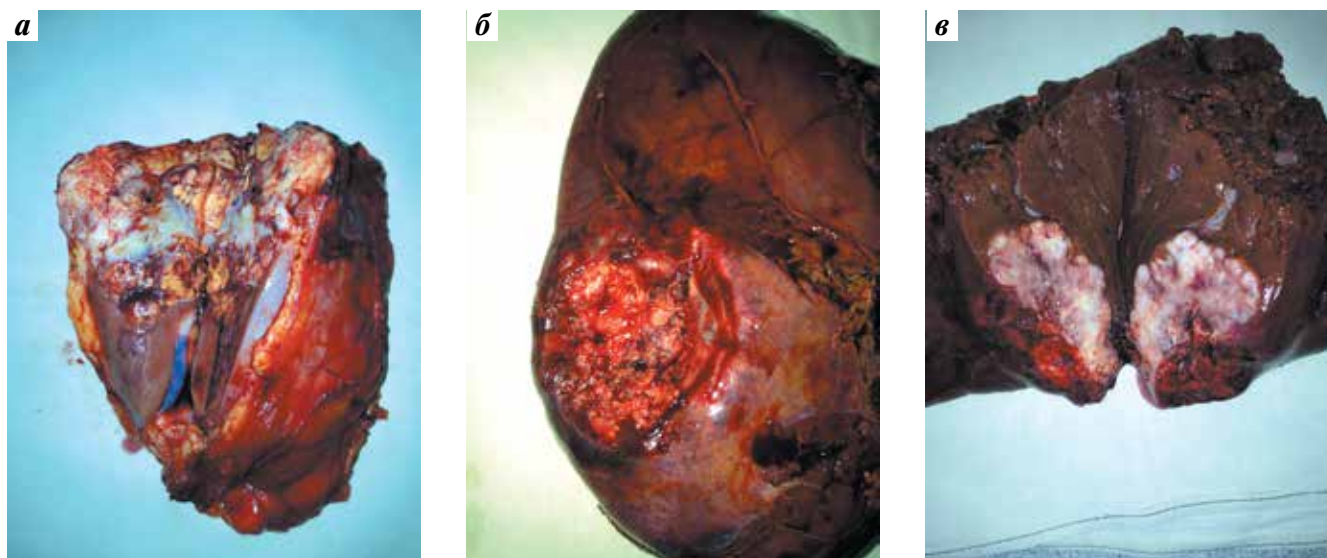


Рис. 3. Макропрепарат: а — удаленная почка; б — резецированный участок печени; в — резецированный участок печени в разрезе
 Fig. 3. Gross specimen: a — removed kidney; b — resected portion of the liver; c — sliced resected portion of the liver

заболевания не выявлено. Показатели лабораторных анализов крови и мочи в пределах референсных значений.

Заключение

Наличие 50 % саркоматоидного компонента ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом

даже без наличия отдаленных метастазов. Несмотря на распространенность процесса и высокую вероятность диссеминации, проведение хирургического лечения в данном клиническом случае показало высокую эффективность в виде безрецидивной выживаемости в течение 36 мес.

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.: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGBU "Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskiy institut im. P.A. Gertsena" — filial FGBU "Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy radiologicheskiy tsentr" Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
2. Алексеев Б.Я., Анжиганова Ю.В., Лыков А.В. и др. Особенности диагностики и лечения рака почки в России: предварительные результаты многоцентрового кооперированного исследования. Онкоурология 2012;(3): 24–30. [Alekseev B.Ya., Anzhiganova Yu.V., Lykov A.V. Some specific features of the diagnosis and treatment of kidney cancer in Russia: preliminary results of a multicenter cooperative study. Onkourologiya = Oncourology 2012;(3):24–30. (In Russ.)].
3. Srigley J.R., Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. Mod Pathol 2009;22:2–23. DOI: 10.1038/modpathol.2009.70. PMID: 19494850. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494850>.
4. de Peralta-Venturina M., Moch H., Amin M. et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. Am J Surg Pathol 2001;25(3):275–84. PMID: 11224597. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11224597>.
5. Delahunt B., Egevad L., Montironi R., Srigley J.R. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on renal neoplasia: rationale and organization. Am J Surg Pathol 2013;37(10):1463–8. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318299f14a. PMID: 24025518. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025518>.
6. Zhang B.Y., Thompson R.H., Lohse C.M. et al. A novel prognostic model for patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. BJU Int 2015;115(3):405–11. DOI: 10.1111/bju.12781. PMID: 24730416. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24730416>.
7. Cheville J.C., Lohse C.M., Zincke H. et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. Am J Surg Pathol 2004;28(4):435–41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15679982>.
8. Mian B.M., Bhadkamkar N., Slaton J.W. et al. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. J Urol 2002;167(1):65–70. PMID: 11743277. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743277>.
9. Shuch B., Bratslavsky G., Shih J. et al. Impact of pathological tumour characteristics in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. BJU Int 2012;109(11):1600–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10785.x. PMID: 22221668. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22221668>.
10. Tickoo S.K., Alden D., Olgac S. et al. Immunohistochemical expression of hypoxia inducible factor-1alpha and its downstream molecules in sarcomatoid renal cell carcinoma. J Urol 2007;177(4):1258–63. DOI: 10.1016/j.juro.2006.11.100. PMID: 17382701. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382701>.

Москва, 14 ноября 2016 г.

Резолюция по итогам Совета экспертов по иммунотерапии распространенного рака мочевого пузыря

I. Современные подходы терапии распространенного рака мочевого пузыря

Согласно статистическим данным МНИОИ им. П.А. Герцена рак мочевого пузыря (РМП) занимает 9-е место (4,4 %) в структуре онкологической заболеваемости в России на 2015 г. (7-е место в структуре мужской онкологической заболеваемости) [1]. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2015 г. составил 68,3 на 100 тыс. населения [1]. Прирост заболеваемости РМП среди населения за период с 2004 по 2014 г. был равен 16,7 %, что вывело данную локализацию в 10 самых быстро растущих онкологических заболеваний [2]. Общее число больных с диагнозом РМП, находящихся на учете в 2015 г., составило 99 837 [1]. В структуре смертности населения данное заболевание также занимает 9-е место (2,2 %), в 2014 г. от него умерли 6221 человек [2]. Сложно переоценить медицинскую и социальную значимость проблемы РМП.

Приблизительно 10 % пациентов на момент постановки диагноза уже имеют отдаленные метастазы, и у 30 % больных мышечно-инвазивным РМП развивается рецидив заболевания (местный рецидив и/или отдаленные метастазы) после радикального лечения [1]. До настоящего времени варианты лечения пациентов с этим диагнозом были крайне ограниченными, а прогноз исхода заболевания очень неблагоприятным. Почти 30 лет в мире не регистрировались инновационные препараты для лечения РМП. За это время было одобрено применение только одного препарата, причем не во всех ведущих странах.

РМП относится к химиочувствительным онкологическим заболеваниям. «Золотым стандартом» лечения распространенного РМП считается применение химиотерапии на основе платины (MVAC и GC) [3]. В 1-й линии терапии приоритетными являются комбинации, содержащие цисплатин. Но, согласно статистике, каждому второму пациенту противопоказан такой тип лечения [4, 5]. Критерии, из-за которых больному не может быть назначена терапия с цисплатином, следующие [4]:

- ECOG ≥ 2 или индекс Карновского ≤ 70 %;
- клиренс креатинина < 60 мл/мин (1 мл/с);
- потеря слуха $\geq$ II степени (СТСАЕ ver 4);
- периферическая нейропатия $\geq$ II степени (СТСАЕ ver 4);
- сердечная недостаточность III класс по NYHA.

У пациентов с данными критериями приходится прибегать к менее эффективным методам терапии — химиотерапии на основе карбоплатина. Во 2-й линии лечения больных распространенным РМП единственным препаратом, который показал свое преимущество в рандомизированном исследовании, до 2015 г. был винфлумин [6].

II. Роль иммунотерапии в лечении рака мочевого пузыря

Онкоиммунология последние 40 лет продолжает быть значимой в лечении РМП. Первое обращение к иммунотерапии в отношении РМП можно отнести к 1976 г., когда Альваро Моралес впервые использовал вакцину бациллы Кальметта—Герена (БЦЖ) для лечения поверхностного РМП [7]. В настоящее время БЦЖ остается «золотым стандартом» лечения мышечно-неинвазивного РМП [3].

Последние 5 лет стали революционными для онкоиммунологии. Произошел прорыв в лечении таких трудно поддающихся терапии опухолей, как меланома, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак и РМП. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования последнего десятилетия утвердили концепцию иммунологического надзора за опухолевым ростом и ясно продемонстрировали, что иммунная система способна распознавать и разрушать клетки возникающих злокачественных опухолей, а также играет значительную роль в онкогенезе, опухолевой прогрессии и ответе на противоопухолевую терапию [8].

В настоящее время разработан ряд моноклональных антител, воздействующих на молекулы, регулирующие иммунный ответ, так называемые «контрольные точки» иммунитета, что приводит к эффективному

противоопухолевому иммунному ответу такие антитела, как CTLA-4, PD-L1, PD-1. Взаимодействие лиганда PD-L1 с рецептором PD-1 играет центральную роль в модуляции активности Т-клеток на периферии (узнавание антигенпрезентирующих клеток и Т-клеток) и в ускользании опухоли от иммунологического надзора (узнавание Т-клетками опухолевых). Антитела к PD-L1 PD-1, блокируя взаимодействие с рецептором PD-1, восстанавливают противоопухолевый иммунный ответ [9].

В мае 2014 г. препарат атезолизумаб (анти-PD-L1-антитело) от Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) получил статус «прорыва в терапии» (breakthrough therapy) для лечения распространенного РМП. На ESMO 2015 на суд научного сообщества были представлены первые данные рандомизированного многоцентрового исследования II фазы IMvigor 210 у когорты предлеченных пациентов. Результаты продемонстрировали полный рентгенологический ответ у 11 % больных с высокой экспрессией PD-L1 (период наблюдения 11,7 мес) [10]. После последнего обновления на ESMO 2016 (период наблюдения 21,0 мес) полный ответ был достигнут у 14 % у пациентов с высокой экспрессией PD-L1; медиана общей выживаемости (ОВ) — 7,9 мес для всей популяции и 11,9 мес для пациентов с высокой экспрессией PD-L1; медиана длительности ответа не достигнута к 21,0 мес наблюдения [11]. В 2016 г. также были опубликованы данные исследования IMvigor 210 пациентов в 1-й линии терапии распространенного РМП, которые не могут перенести лечение цисплатином. Результаты продемонстрировали значимое улучшение основных параметров по сравнению с историческими данными: полный ответ у всей группы пациентов составил 9 % (13 % у больных с высокой экспрессией PD-L1), медиана ОВ — 15,9 мес, медиана длительности ответа не достигнута к 17,2 мес наблюдения [12]. Профиль переносимости был благоприятным, нежелательные явления III–IV степени наблюдались в 16 % случаев у предлеченных пациентов и в 12 % — у пациентов 1-й линии терапии [11, 12].

18 мая 2016 г. можно считать значимой датой в истории лечения РМП — атезолизумаб был одобрен FDA по результатам исследования II фазы IMvigor 210 для лечения распространенного переходно-клеточного РМП.

III. Значение клинических исследований онкоиммунологических препаратов в разрезе формирования новой парадигмы лечения пациентов с раком мочевого пузыря

На сегодняшний день остается много нерешенных вопросов в иммунотерапии РМП: стоит ли прекращать иммунотерапию после достижения полного

рентгенологического ответа, какие пациенты смогут получить максимальный эффект от нее, можно ли повторно возвращаться к анти-PD-L1/PD-1-терапии. На все эти и другие вопросы научному сообществу только предстоит ответить, получая все новые данные клинических исследований и обогащая опыт своей клинической практики. Но уже точно можно сказать, что онкоиммунология, какой она предстала перед научным сообществом сегодня, уже изменила представление о лечении злокачественных опухолей и надолго станет стандартом терапии различных онкологических заболеваний, а РМП становится одной из первых нозологий, где это станет возможным.

IV. Роль диагностики PD-L1 в раке мочевого пузыря

Современные варианты терапии могут быть очень эффективными, однако ответ на лечение варьирует в зависимости от пациента. Для оптимизации эффективности мы должны выделить те опухоли/тех пациентов, которые будут отвечать на лечение. Основная задача современной медицины — персонализировать подход к пациентам. Биомаркеры — инструмент, способный сделать подход к терапии индивидуальным, это индикаторы, которые могут и должны быть использованы для прогнозирования ответа на ту или иную терапию и возможных исходов у отдельных пациентов.

Основной маркер, который сегодня принято изучать при терапии анти-PD-L1/PD-1-препаратами, — иммуногистохимическая диагностика уровня экспрессии PD-L1. Для каждого вида лечения существует свой утвержденный тест для определения PD-L1, что создает трудности как для диагностических служб, так и для клиницистов.

При изучении экспрессии PD-L1 в РМП было выяснено, что повышенная экспрессия (> 1 %) в биоптате опухолевых клеток редко превышает 20 % случаев, тогда как высокая экспрессия в иммунных клетках (ИК), инфильтрирующих опухоль, характерна для данного заболевания, и их процентное содержание приближается к 70 % [13]. Таким образом, определение уровня экспрессии PD-L1 в ИК выглядит обоснованным и рациональным. Проведенные исследования продемонстрировали, что, определяя экспрессию только в ИК, можно потерять не более 1–2 % пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 [13], что успешно достигается с помощью набора SP142.

Несмотря на явный успех и быстрое повсеместное внедрение диагностики PD-L1, остается много вопросов, на которые эксперты не могут дать однозначный ответ: будет ли решающим для назначения онкоиммунологических препаратов определение статуса PD-L1 при РМП, в какой момент должно проводиться определение PD-L1 у пациентов с РМП, насколько жестко тест должен соответствовать препарату? Возможно,

на эти вопросы поможет ответить проект по изучению диагностических наборов SP142, SP262 и 22C3 при РМП, организованный Российским обществом патологоанатомов и Российским обществом клинической онкологии при поддержке компании Рош.

В. Дальнейшее клиническое развитие атезолизумаба в России

На территории России с успехом продолжается ряд клинических исследований атезолизумаба в онкоурологии. Так, в лечении РМП проводятся исследования IMvigor 211 (пациенты 2-й линии терапии распространенного РМП), IMvigor 130 (изучение комбинации атезолизумаба с химиотерапией на основе платины (гемцитабин + карбо/цис у пациентов в 1-й линии терапии распространенного РМП)) и IMvigor 010 (адъювантная терапия мышечно-инвазивного РМП высокого риска). У ранее нелеченых

пациентов с распространенным почечно-клеточным раком изучается комбинация атезолизумаба с бевацизумабом (IMmotion 151). При раке предстательной железы исследуется атезолизумаб в комбинации с энзалутамидом у пациентов с кастрационно-резистентным раком во 2-й линии терапии.

В связи с вышеупомянутым участники Совета экспертов считают целесообразным:

- актуализировать проблему терапии РМП как на федеральном, так и на региональном уровнях;
- развивать онкоиммунологические подходы у больных РМП, которые уже доказали свое преимущество у пациентов в 1-й и 2-й линиях терапии;
- регламентировать взаимоотношение иммунотерапии и диагностики на уровне национальных рекомендаций по лечению РМП;
- руководствоваться мультидисциплинарным подходом к лечению больных РМП.

Эксперты:

д.м.н. Andrea Necchi, проф., д.м.н. Б.Я. Алексеев, проф., д.м.н. Ю.Ю. Андреева, д.м.н. Е.В. Артамонова, проф., д.м.н. В.А. Атдуев, д.м.н. М.И. Волкова, к.м.н. Р.А. Гафанов, проф., д.м.н. В.Б. Матвеев, проф., д.м.н. Д.А. Носов, к.м.н. К.М. Ньюшко, к.м.н. Д.Г. Прохоров, проф., д.м.н. И.Г. Русаков, к.м.н. И.В. Тимофеев

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. State of oncological care in Russia in 2015. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 p. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
3. Носов Д.А., Болотина Л.В., Воробьев Н.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли 2016;4(2): 338–42. [Nosov D.A., Bolotina L.V., Vorob'ev N.A. et al. Practical recommendations on drug therapy of bladder cancer. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2016;4(2):338–42. (In Russ.)].
4. Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 2011;29(17):2432–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8433. PMID: 21555688.
5. Necchi A., Sonpavde G., Lo Vullo S. et al. Nomogram-based prediction of overall survival in patients with metastatic urothelial carcinoma receiving first-line platinum-based chemotherapy: retrospective international study of invasive/advanced cancer of the urothelium (RISC). Eur Urol 2016;1–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.09.042. PMID: 27726966.
6. Bellmunt J., Théodore C., Demkov T. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2009;27(27):4454–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534. PMID: 19687335.
7. Herr H.W., Morales A. History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. J Urol 2008;179(1):53–6.
8. Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity 2013;39(1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012. PMID: 23890059.
9. Chen D.S., Irving B.A., Hodi F.S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy-inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. Clin Cancer Res 2012;18(24):6580–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1362. PMID: 23087408.
10. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase II trial. Lancet 2016;387(10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4. PMID: 26952546.
11. Llorca Y. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): updated OS, safety and biomarkers from the phase II IMvigor210 Study. ESMO 2016.
12. Bellmunt J. IMvigor210: updated analyses of first-line atezolizumab in cisplatin-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma. ESMO 2016.
13. Rosenberg J., Petrylak D., Abidoye O. et al. Atezolizumab in patients (pts) with locally-advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Results from a pivotal multicenter phase II study (IMvigor 210). Eur J Cancer 2015;51(Suppl 3):S720. DOI: 10.1016/S0959-8049(15)30073-3.

70 лет Ринату Харисовичу Галееву

Ринат Харисович родился в 1946 г. в семье лесника и сельской учительницы. Еще ребенком он мечтал стать врачом. Окончив школу с золотой медалью, поступил в Казанский медицинский институт. По окончании работал хирургом в г. Йошкар-Оле, там же начал урологическую практику. По окончании ординатуры в Казанском медицинском институте в 30 лет стал заведующим урологического отделения Республиканской клинической больницы ТАССР. Уже в те годы его интересовали новые направления в медицине, а главным его делом стала разработка органозамещающих и реконструктивных операций на органах мочеполовой системы. В 1985 г. Ринат Харисович защитил кандидатскую диссертацию «Реконструктивные операции при вариантных формах почечной артерии», а в 1994 г. — докторскую диссертацию «Цистэктомия и илеоцистопластика у больных раком мочевого пузыря».

Один из первых в России Р.Х. Галеев успешно выполнил уникальные операции при протяженных посттравматических облитерациях уретры с применением методики свободной пластики слизистой оболочки нижней губы. Первая такая операция была выполнена мужчине 20 лет, получившему тяжелую травму во время прохождения срочной службы. У него были разрывы мочевого пузыря и мочеиспускательного канала. За 4 года пациент перенес 8 операций в различных госпиталях страны по поводу перенесенной травмы. Однако у него произошло заращение мочеиспускательного канала и был наложен свищ в области мочевого пузыря. Из-за большой протяженности повреждения типичные операции, выполняемые при травме уретры, в данном случае были невозможны. Пациент оставался полным инвалидом. Именно ему первому выполнили формирование уретры из слизистой оболочки



нижней губы. В настоящее время это практически здоровый человек.

В урологии нередко возникают проблемы с отведением мочи. Еще в 1950-х годах была предложена операция по замещению мочевого пузыря петлей подвздошной кишки. Однако эта операция сопровождалась высокой частотой послеоперационных осложнений. Р.Х. Галеевым была предложена оригинальная методика, позволившая снизить частоту осложнений и повысить качество жизни пациентов.

С именем профессора Р.Х. Галеева неразрывно связано развитие трансплантологии в Татарстане. В 1991 г. им выполнена первая успешная пересадка почки девочке с терминальной стадией почечной недостаточности. С тех пор выполнено более 400 успешных трансплантаций. За этим стоит огромный труд по организации всей службы трансплантологии, отработки техники операции, ведения больных в посттрансплантационном периоде. За короткий период Ринатом Харисовичем был создан коллектив единомышленников, которые во многом поддержали его начинания. Совместными усилиями была развита иммунологическая служба, которая круглосу-

точно обеспечивала и обеспечивает пересадку органов от момента подбора пары донор—реципиент до ведения их в посттрансплантационном периоде. Создан кластер амбулаторного наблюдения больных после пересадки органов.

Р.Х. Галеев одним из первых в Приволжском федеральном округе выполнил операцию по пересадке почки от живого родственного донора (от отца дочери). Им впервые предложены варианты пересадки почки при аномальных сосудах, аномалиях развития донорских почек (подковообразная почка).

Работая в области трансплантологии, профессор Ринат Харисович впервые использовал возможность пересадки собственной почки в уникальных случаях — при обширных повреждениях мочеточника (например, травматических) и почечных сосудов (при вазоренальной гипертензии).

Р.Х. Галеев показал, что сегодня возможна оперативная реконструкция всей мочевыделительной системы. Говоря о его деятельности, нельзя обойтись без таких слов, как «уникально», «впервые», «талантливо».

Блестящий клиницист, плодотворный ученый, талантливый педагог, будучи заведующим кафедрой урологии и нефрологии Казанской государственной медицинской академии, Ринат Харисович подготовил целую когорту учеников, работающих как в республике, так и за ее пределами. Им подготовлены 2 доктора и 7 кандидатов медицинских наук. Результаты его работ доложены на многочисленных конгрессах и конференциях, опубликованы в печати. Р.Х. Галеев был членом европейских и российских обществ урологов, трансплантологов, онкологов, многие годы работал главным внештатным урологом Минздрава Республики Татарстан. Его успешный труд отмечен наградами правительства, званиями «Заслуженный врач РФ», «Заслуженный врач РТ», республиканской премией «Белые цветы».

Правление Российского общества онкоурологов и редколлегия журнала «Онкоурология» искренне поздравляют Рината Харисовича с юбилеем и желают крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкоурология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. Общие правила

- Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первом направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2). Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- Название статьи.
 - Инициалы и фамилии всех авторов.
 - Ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов.
 - Полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа.
 - Адрес учреждения с указанием индекса.
- Последняя страница должна содержать:
- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - Фамилия, имя, отчество полностью.
 - Занимаемая должность.
 - Ученая степень, ученое звание.
 - Персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>).
 - Персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp).
 - Контактный телефон.
 - Рабочий адрес с указанием индекса.
 - Адрес электронной почты.
 - Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в формате doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, размер 14, междустрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на литературные источники и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- Введение.
- Цели.
- Материалы и методы.
- Результаты.
- Обсуждение.
- Заключение (выводы).
- Конфликт интересов.
- При наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.).
- Благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративным материалом являются фотографии, рисунки, схемы, графики, диаграммы, таблицы.

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблицы не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в формате TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы представляются в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0 или Office Excel.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер.

Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак предстательной железы (РПЖ)).

9. Список литературы

На следующей странице после текста статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Литература приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по мере цитирования в тексте статьи, но не в алфавитном порядке. Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать один обзор, где они упомянуты.

Ссылки на тезисы возможны исключительно на зарубежные издания, опубликованные на английском языке.

Ссылки на авторефераты диссертаций, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из Internet, не допускаются.

Ссылки на литературные источники должны быть оформлены следующим образом.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском тексте).

Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

Например:

- Михайленко Д.С., Алексеев Б.Я., Ефремов Г.Д., Каприн А.Д. Генетические особенности неслетлоклеточного рака почки. Онкоурология 2016;12(3):14–21. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-14-21.

- 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.

- 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.

- Каприн А.Д., Нестеров П.В., Костин А.А. и др. Особенности хирургического этапа лечения пациентов, страдающих раком мочевого пузыря с синдромом нижних мочевых путей. Материалы I конгресса Рос. общества онкоурологов: Тез. докл. М., 2006. С. 87–88.

10. Конфликт интересов

В конце статьи необходимо указать наличие конфликта интересов для всех авторов. В случае отсутствия конфликта интересов в конце статьи следует констатировать следующее: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»/«Authors declare no conflict of interest».

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.

- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.

- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях, см. информацию на сайте.

Материалы для публикации принимаются по адресу roou@roou.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Онкоурология».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.