

ТОМ 13

№

1

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2017

**Хирургическое лечение больных раком почки
с массивной опухолевой инвазией
нижней полой вены**

**Целевое взятие гистологического материала
из зоны атипической мелкоацинарной
пролиферации, выявленной по результатам
повторной трансректальной биопсии
предстательной железы**

**Прогностическая роль экспрессии Ki-67
в определении риска развития рецидива
мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря**

XII КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
состоится в Москве 5–6 октября 2017 г.
в отеле AZIMUT Olympic

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

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

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

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

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

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. Шуграева, +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. 2017.
Том 13. № 1. 1–164.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 4000 экз.

www.oncourology.abvpress.ru

1 **ТОМ 13**
'17

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Матвеев Борис Павлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Аляев Юрий Геннадьевич, д.м.н., профессор, директор Клиники урологии им. Р.М. Фронштейна ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Карякин Олег Борисович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» 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 Ибодович, 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 медико-стоматологический 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 ме-

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



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.

1
VOL. 13
'17

FOUNDED IN 2005

Editorial Office:

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

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

Managing Editor 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
(III No. ΦС 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. 2017.
Vol. 13. No 1. 1–164.
© PH "ABV-Press", 2017
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

Kamolov Bakhodur 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

А.А. Тхакахов

Эпидемиология и морфология злокачественных опухолей мочевыделительной системы в Кабардино-Балкарской Республике за период 1990–2014 гг. 16

Рак почки

О.В. Ковалева, Г.Д. Ефремов, Д.С. Михайленко, Б.Я. Алексеев, А.Н. Грачев

Роль макрофагов, ассоциированных с опухолью, в патогенезе почечно-клеточного рака 20

М.И. Давыдов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, А.К. Бегалиев, П.И. Феокистов, К.П. Кузнецов, И.В. Нехаев, С.В. Ломидзе, О.В. Жужгина, Е.В. Огородникова, М.Г. Абгарян, В.А. Черняев, А.В. Климов

Хирургическое лечение больных раком почки с массивной опухолевой инвазией нижней полой вены 27

В.А. Атдуев, З.В. Амоев, А.А. Данилов, В.А. Бельский, Д.С. Ледаев, П.И. Рыхтик, Г.И. Шейхон, С.А. Пузанов

Хирургическое лечение рака почки с протяженными тромбами нижней полой вены: осложнения и отдаленные результаты 37

Л.Н. Сулов, О.Г. Суконко, О.В. Красько, С.Л. Поляков

Ранние функциональные результаты хирургического лечения опухолей единственной почки 45

М.Ю. Фролов, И.С. Крысанов, В.С. Крысанова

Клинико-экономический анализ эффективности применения препарата ниволумаб (Опдиво®) в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии 53

Рак мочевого пузыря

М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, Н.В. Тупкина, И.А. Рева

Прогностическая роль экспрессии Ki-67 в определении риска развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря 67

М.И. Васильченко, С.Н. Переходов, Н.Ф. Сергиенко, Д.А. Зеленин, И.В. Семенякин, М.В. Забелин, Р.Р. Погосян, Р.И. Алиев

Пятнадцатилетний опыт радикальной цистэктомии и кишечной деривации мочи 74

Рак предстательной железы

А.О. Васильев, А.В. Говоров, И.А. Рева, Д.Ю. Пушкар

Новая модель уретрального катетера в лечении больных, перенесших радикальную простатэктомию: эффективность и возможность внедрения в клиническую практику 85

<i>А.В. Карман, С.А. Красный, С.В. Шиманец</i> Целевое взятие гистологического материала из зоны атипической мелкоацинарной пролиферации, выявленной по результатам повторной трансректальной биопсии предстательной железы	91
--	----

<i>А.Д. Каприн, А.В. Троянов, С.А. Иванов, О.Б. Карякин</i> Комплексное гормонохимиолучевое лечение больных неметастатическим раком предстательной железы группы высокого и очень высокого риска прогрессирования	101
--	-----

<i>В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, Р.А. Гафанов, С.В. Гармаш, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец, А.К. Ивахин</i> Лекарственные возможности лечения пожилых пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы	112
--	-----

ОБЗОР

<i>Ф.А. Коссов, В.А. Черняев, Г.И. Ахвердиева, Б.Ш. Камолов, И.И. Абдуллин, В.О. Панов, Ю.В. Буйденко, В.Б. Матвеев, И.Е. Тюрин</i> Роль и значение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в диагностике рака предстательной железы	122
--	-----

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>В. Мезенцев, Х. Али, Ж. МакКензи, Ж. Вирди</i> Взрослый тип гранулезноклеточной опухоли яичка: клинический случай.	134
<i>В.И. Широкопад</i> Клинический случай: простатэктомия при метастатическом раке предстательной железы (наблюдение в течение 6 лет в группе неблагоприятного прогноза)	139

СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ

<i>О.Б. Карякин</i> Доклад участника XI Конгресса Российского общества онкоурологов. Рак мочевого пузыря: что нового в 2016 г.	147
---	-----

РЕЗОЛЮЦИИ

Современные возможности лечения распространенного почечно-клеточного рака: резолюция по итогам Совета экспертов	153
Обсуждение вопросов лечения рака предстательной железы и определения места препарата кабазитаксел в лечении пациентов с метастатическим кастрационно- резистентным раком предстательной железы: резолюция по итогам Совета экспертов	157

ЮБИЛЕИ	161
---------------------	-----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

A.A. Tkhakakhov

**Epidemiology and morphology of malignant tumors of the urinary system
of the Kabardino-Balkaria for the period 1990–2014** 16

Renal cancer

O.V. Kovaleva, G.D. Efremov, D.S. Mikhaylenko, B.Ya. Alekseev, A.N. Grachev

Role of tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma pathogenesis 20

M.I. Davydov, V.B. Matveev, M.I. Volkova, A.K. Begaliev, P.I. Feoktistov,

K.P. Kuznetsov, I.V. Nekhaev, S.V. Lomidze, O.V. Zhuzhginova,

E.V. Ogorodnikova, M.G. Abgaryan, V.A. Chernyaev, A.V. Klimov

**Surgical treatment of renal cell carcinoma with advanced tumor invasion
of the inferior vena cava** 27

V.A. Atduev, Z.V. Amoev, A.A. Danilov, V.A. Bel'skiy,

D.S. Ledyayev, P.I. Rykhtik, G.I. Sheyikhov, S.A. Puzanov

**Surgical treatment of kidney cancer with extended inferior vena cava thrombosis:
complications and long-term results** 37

L.N. Suslov, O.G. Sukonko, O.V. Krasko, S.L. Polyakov

**Early functional outcomes of nephron sparing surgery for renal masses
in the solitary kidney** 45

M.Yu. Frolov, I.S. Krysanov, V.S. Krysanova

**Clinical and economic analysis of effectiveness of Nivolumab (Opdivo®)
use as second-line monotherapy in adult patients with advanced renal cell carcinoma
after previous systemic therapy** 53

Urinary bladder cancer

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

**Prognostic role of Ki-67 expression in determination of risk of non-muscle
invasive bladder cancer recurrence** 67

M.I. Vasil'chenko, S.N. Perekhodov, N.F. Sergienko, D.A. Zelenin,

I.V. Semenyakin, M.V. Zabelin, R.R. Pogosyan, R.I. Aliev

Fifteen years of experience radical cystectomy and intestinal urinary diversion 74

Prostate cancer

A.O. Vasilyev, A.V. Govorov, I.A. Reva, D.Yu. Pushkar'

**New model of urethral catheter in treatment of patients after radical prostatectomy:
efficiency and possibilities of implementation
into clinical practice** 85

<i>A.V. Karman, S.A. Krasny, S.V. Shymanets</i> Targeted histology sampling from atypical small acinar proliferation area detected by repeat transrectal prostate biopsy	91
<i>A.D. Kaprin, A.V. Troyanov, S.A. Ivanov, O.B. Karyakin</i> Combined chemohormonalradiation treatment of high- and very-high-risk non-metastatic prostate cancer.	101
<i>V.A. Solodkiy, A. Yu. Pavlov, R.A. Gafanov, S.V. Garmash, I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets, A.K. Ivashin</i> Drug treatment opportunities of the elderly patients with the metastatic castration-resistant prostate cancer	112
REVIEW	
<i>Ph.A. Kossov, V.A. Chernyaev, G.I. Akhverdieva, B.Sh. Kamolov, I.I. Abdullin, V.O. Panov, Yu.V. Buydenok, V.B. Matveev, I.E. Turin</i> Role and significance of multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnostics	122
CLINICAL NOTES	
<i>Vitali Mezentsev, Hebah Ali, Jolanta McKenzie, Jaspal Virdi</i> Adult type granulosa cell tumour of the testis: a case report	134
<i>V.I. Shirokorad</i> Clinical case: prostatectomy for metastatic prostate cancer (observation 6 years in the poor prognosis group)	139
CONGRESS AND CONFERENS	
<i>O.B. Karyakin</i> Report of a participant of the XI Congress of the Russian Association of Oncological Urology. Bladder cancer: what's new in 2016	147
RESOLUTION	
Current treatment options for advanced renal-cell cancer: Decision of the Expert Board	153
Discussion on problems of prostate cancer treatment and the role of cabazitaxel in treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Decision of the Expert Board	157
JUBILEE	161

Эпидемиология и морфология злокачественных опухолей мочевыделительной системы в Кабардино-Балкарской Республике за период 1990–2014 гг.

А.А. Тхакахов

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»;
Чеченская Республика, 364093 Грозный, ул. А. Шерипова, 32

Контакты: Альмир Ахметович Тхакахов thakahov@mail.ru

Изучены структура, распространенность, тенденции заболеваемости и морфология злокачественных опухолей почек, почечных лоханок, мочеточников, мочевого пузыря среди жителей Кабардино-Балкарской Республики за период 1990–2014 гг. Рассчитаны интенсивные (грубые) и стандартизованные значения по полу, возрасту и географическим зонам, а также среднегодовые темпы прироста заболеваемости с использованием мирового стандарта возрастного распределения. Стандартизация проведена прямым методом. Знание эпидемиологических и морфологических характеристик позволяет активно выявлять больных на ранних стадиях заболевания, эффективнее проводить диспансеризацию и профилактические мероприятия, планировать рациональную тактику лечения пациентов.

Ключевые слова: эпидемиология, морфология, рак почки, мочевой пузырь, Кабардино-Балкарская Республика

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-16-19

Epidemiology and morphology of malignant tumors of the urinary system of the Kabardino-Balkaria for the period 1990–2014

A.A. Tkhakakhov

Medical Institute, Chechen State University; 32 A. Sheripova St., Grozny 364093, Chechen Republic

Studied the structure, prevalence, trends in incidence and morphology of malignant tumors of the kidney, renal pelvis, ureters, and bladder among residents of the Kabardino-Balkaria for the period 1990–2014 years. Designed intense (coarse) and the standardized value for age and sex, the annual growth rate of morbidity, using the world standard age distribution. Standardization carried out by the direct method. Knowledge of the epidemiological and morphological characteristics allow us to proactively identify patients at early stages of disease, more effective to conduct medical examinations and preventive measures, to plan a rational treatment strategy for patients.

Key words: epidemiology, morphology, cancer kidney, bladder, Kabardino-Balkar Republic

Введение

Для мирового и отечественного здравоохранения онкологические болезни многие десятилетия остаются трудноразрешимой проблемой. Если в России за последние годы добились больших успехов в увеличении продолжительности жизни, снижении показателей материнской и младенческой летальности, смертности от туберкулеза, болезней сердечно-сосудистой системы, то чуть ли не единственным показателем, не внушающим оптимизма, является смертность от новообразований [1]. Возникновение опухолевых мутаций в 70–90 % случаев непосредственно обусловлено вредоносными факторами внешней среды [2]. На протяжении всей жизни человека органы мочевыделительной системы постоянно подвергаются неблагоприятным воздействиям экзогенных повреждающих агентов (промышленных ядов, радиации, медикаментов, элементов табачного дыма, алкоголя), так называемых

коканцерогенов и промоторов неопластического процесса. Химические составные части мочи, продукты метаболизма инициируют развитие опухолевых трансформаций эпителия капсулы клубочка, канальцев и мочевыводящих путей [3, 4]. При этом особую социальную значимость проблемы злокачественных образований почек определяет поражение лиц детского возраста в отличие от абсолютного большинства других злокачественных опухолей, развивающихся преимущественно у пожилых людей. Однако в доступной специальной литературе приводятся статистические и клинические показатели злокачественных опухолей органов мочевыделительной системы только в определенные годы и по отдельным морфологическим разновидностям, и отсутствуют сведения о заболеваемости ими в различных географических зонах, по городам и сельской местности, по распределению гистологических разновидностей новообразований. Поэтому мы поставили себе целью изучить особенности одного

из проблемных вопросов в онкологии — злокачественных опухолей почек, мочеточников и мочевого пузыря среди больных Кабардино-Балкарской Республики (КБР) за 25-летний период.

Всего несколько десятилетий назад злокачественные опухоли почек были редкими новообразованиями, скудно освещаемыми в специальной литературе. В настоящее время в России они, хоть и не находятся среди «лидеров», показывают самый высокий тренд увеличения частоты заболеваемости во всей популяции (без учета органоспецифических гендерных опухолей) и среди женщин, а среди мужчин уступают только карциноме предстательной железы: стандартизованные показатели прироста за 1998–2013 гг. составили 51,6; 56,8 и 46,3 % соответственно [5]. Почечно-клеточный рак (гипернефрома) встречается во всех возрастных группах, чаще (75 %) среди лиц 40–60 лет. Мужчины болеют в 2–3 раза чаще. Редко (0,5–1,5 %) одновременно поражаются обе почки. Почечно-клеточный рак обычно локализуется в области полюсов почек. Гистологически в 70 % случаев он состоит из светлоклеточных раковых клеток с гликогеном и липидами [6, 7]. Рак мочевого пузыря — проблема преимущественно мужчин: в 70–80-е годы XX века в структуре заболеваемости злокачественными опухолями он занимал 5-е место (у женщин — 16-е место), встречаясь намного чаще аденокарциномы почек [8, 9]. Однако сейчас вследствие значительно более низких темпов прироста числа больных он стоит на 7–8-м месте в этой иерархии, уступая по распространенности раку почек. Так, в России за период 1998–2013 гг. стандартизованный показатель заболеваемости раком почки у мужчин вырос с 9,1 случая на 100 тыс. населения до 13,1, а карциномы мочевого пузыря — с 11,5 до 12,5. Среди женщин в России злокачественные опухоли почек стабильно диагностируются значительно чаще (в 2,9–3,6 раза), чем при локализации в мочевом пузыре [5].

Распространенность рака мочевого пузыря имеет значительные расовые и географические различия: чаще регистрируется в развитых странах, особенно у жителей городов. Морфологически опухоль в 90 % наблюдений является переходно-клеточным раком, на аденокарциному приходится 5–7 %, на плоскоклеточный рак — 3–5 %. Чаще новообразование локализуется в области треугольника и шейки мочевого пузыря. Возраст 80 % больных — старше 50 лет. Саркомы в мочевом пузыре наблюдаются очень редко.

Злокачественные опухоли лоханок и мочеточников встречаются нечасто, морфологически они схожи с раком мочевого пузыря. Карцинома уретры также выявляется редко, обычно у женщин пожилого возраста, локализуется в области наружного отверстия; гистологически большинство случаев представлено плоскоклеточным раком, редко — аденокарциномой [7, 9]. В структуре онкологической заболеваемости лиц

детского возраста 4–5-е место занимает нефробластома (опухоль Вильмса) — злокачественное новообразование из эмбриональных эпителиальных и мезенхимальных элементов (в 8 % — двусторонняя). Пик заболеваемости (80 %) приходится на возраст 3–4 года [10, 11].

Материалы и методы

Территориальной особенностью КБР является наличие множества географических ландшафтов — от степных районов до зон вечной мерзлоты. Мы изучили и сравнили эпидемиологические показатели в горных (Эльбрусском, Черекском, Зольском) и равнинных (Терском, Прохладненском, Майском) районах республики, а также в 3 наиболее крупных городах (Нальчике, Прохладном, Баксане) и остальной местности. Численность населения КБР в 1990–2014 гг. колебалась в пределах 860–900 тыс. человек (368,5–420,3 тыс. мужчин, 413,3–477,6 тыс. женщин). Материалы исследования — годовые отчеты (форма № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями») ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава КБР за 1990, 1995, 2000, 2005 и 2009–2014 гг., а также архивный биопсийный и послеоперационный материал ГКУЗ «Патологоанатомическое бюро» Минздрава КБР за период 2011–2012 гг. Были рассчитаны интенсивные (грубые) и стандартизованные значения по полу и возрасту с использованием мирового стандарта возрастного распределения среди городского и сельского населения, жителей горных и равнинных местностей (в горных и равнинных местностях), среднегодовые темпы прироста (убыли) показателей заболеваемости злокачественными опухолями органов мочевыделительной системы с предварительным выравниванием динамических рядов. Стандартизация проведена прямым методом [12].

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам **раковые опухоли почек** в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями во всей популяции КБР в период 2011–2014 гг. занимали 6-е место (без учета органоспецифических гендерных опухолей), среди только мужского населения КБР — 6–8-е места (составляя 4,2 % всех новообразований), а среди женского населения — 8–9-е (с долей 2,7 %). Стандартизованный показатель заболеваемости раком почек за этот период в общей популяции КБР составил 8,25 случая на 100 тыс. населения, среди мужчин — 10,65, среди женщин — 6,30. Среди городского населения КБР впервые выявленных больных карциномой почек в 2011–2014 гг. зарегистрировано больше по сравнению с сельским населением: стандартизованные величины составили соответственно 10,4 и 6,8 случая на 100 тыс. жителей. Заболеваемость в горных

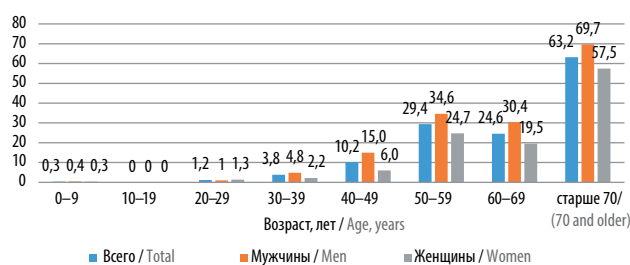


Рис. 1. Заболеваемость раком почек по возрастным группам на 100 тыс. жителей Кабардино-Балкарской Республики за 2012–2014 гг.
Fig. 1. Kidney cancer morbidity by age groups per 100,000 population in the Kabardino-Balkaria Republic in 2012–2014

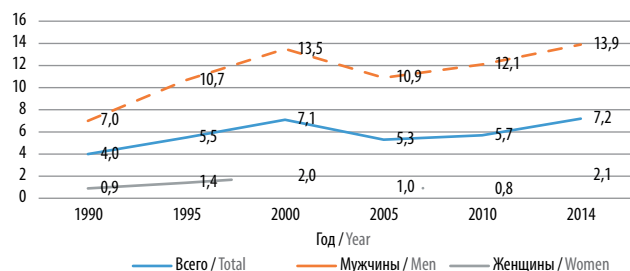


Рис. 2. Стандартизованные показатели заболеваемости раком мочевого пузыря на 100 тыс. населения Кабардино-Балкарской Республики за 1990–2014 гг.
Fig. 2. Standardized bladder cancer morbidity rates in the Kabardino-Balkaria Republic in 1990–2014 per 100,000 population

районах республики превышала таковую в равнинных местностях: 9,6 случая на 100 тыс. населения против 5,9. При использовании мирового стандарта возрастного распределения наиболее высокие значения заболеваемости зарегистрированы в возрастных группах старше 70 лет и 50–59 лет (рис. 1).

В структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения КБР **рак мочевого пузыря** занимает 7-е место (составляя 4,4 % всех новообразований), а среди женского населения — одно из последних мест, незначительно опережая карциномы пищевода, гортани, полости рта и красной каймы губ. Число впервые выявленных больных злокачественными опухолями мочевого пузыря за 25-летний период постоянно возрастало: стандартизованный тренд увеличения частоты заболеваемости в общей популяции составил 42,6 %, а среднегодовой прирост — 7,0 % (рис. 2). При этом темп прироста несколько выше наблюдается среди мужского населения, чем среди женского: 57,8 % против 40,0 % или в среднем в год соответственно 9,0 и 6,7 %.

За 2009–2014 гг. впервые выявленные случаи рака мочевого пузыря среди жителей 3 наиболее крупных городов КБР диагностировали несколько чаще, чем у населения остальной местности: по стандартизованным значениям соответственно 7,4 и 5,5 случая на 100 тыс. населения. Заболеваемость данным новообразованием в горной местности КБР превышает

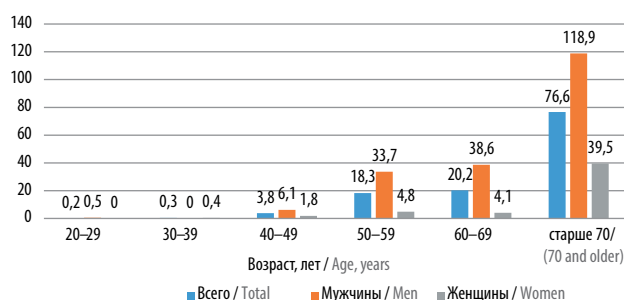


Рис. 3. Заболеваемость раком мочевого пузыря по возрастным группам на 100 тыс. жителей Кабардино-Балкарской Республики за 2012–2014 гг.
Fig. 3. Bladder cancer morbidity by age groups per 100,000 population in the Kabardino-Balkaria Republic in 2012–2014

число впервые выявленных больных в равнинных районах: стандартизованные показатели составили соответственно 7,9 и 5,6 случая на 100 тыс. населения. При использовании мирового стандарта возрастного распределения заболеваемость в возрастной группе старше 70 лет значительно превышает таковую в остальных группах (рис. 3). При этом случаев карциномы мочевого пузыря среди лиц в возрасте младше 20 лет не зарегистрировано.

Злокачественные опухоли лоханок, мочеточников и мочеиспускательного канала чрезвычайно редки, их эпидемиологическая и статистическая значимость ничтожна.

В условиях ГКУЗ «Патологоанатомическое бюро» Минздрава КБР за период 2011–2012 гг. по поводу злокачественных опухолей органов мочевыделительной системы произведено 118 (62 от больных мужчин, 56 — от женщин) микроскопических исследований биопсийного и послеоперационного материала, из которых в 62,0 % случаев диагностирована переходно-клеточная карцинома мочевого пузыря, в 28,7 % — почечно-клеточный (светлоклеточный) рак почки, в 5,6 % — переходно-клеточная карцинома мочеточника, в 3,7 % — переходно-клеточная карцинома лоханки.

Выводы

Уровень заболеваемости раком органов мочевыделительной системы в КБР с каждым годом увеличивается, по темпам прироста превышая общероссийские показатели. И если до недавнего времени распространенность рака мочевого пузыря во всей популяции преобладала над карциномой почек, то сейчас картина меняется на противоположную, в первую очередь за счет больных среди женского пола, у которых разница составляет 2,4 раза. Обращает на себя внимание тот факт, что число случаев заболеваемости злокачественными опухолями почек и мочевого пузыря у жителей горных районов КБР выявляется чаще, чем в степной и лесостепной зонах: соответственно в 1,8

и 1,4 раза. Почечно-клеточной карциномой мужское население региона поражается в 1,7 раза чаще женского. Среди горожан опухоль распространена в большей степени (в 1,5 раза), чем на остальной территории. Наиболее подвержены риску развития болезни лица пожилого и старческого возраста. Морфологически в почках в большинстве случаев диагностируется светлоклеточная карцинома.

Мужчины составляют 80 % всех больных раком мочевого пузыря; темпы прироста заболевания среди них выше, чем у женщин. Городские жители страдают в 1,35 раза чаще сельских. Значительно больше остальных болезни подвержены лица старше 70 лет. Гистологически почти во всех случаях в мочевыводящих путях выявляют переходно-клеточную карциному.

Для разработки общегосударственных и региональных программ борьбы с раком, принятия аргументированных управленческих решений основополагающими являются статистические и эпидемиологические характеристики заболеваемости различных групп населения злокачественными новообразованиями и смертности от них. Установление способствующих факторов развития злокачественных опухолей, их распространенности среди населения и преобладающего гистологического строения позволяет активнее выявлять больных на ранних стадиях заболевания, эффективнее проводить диспансеризацию и профилактические мероприятия, планировать и осуществлять более рациональную тактику лечения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Дорофеева С. Чего ждать от медицины? Какие изменения происходят в здравоохранении. Аргументы и факты 2016;(21):21. [Dorofeeva S. What to expect from medicine? What is happening in the health care. Argumenty i fakty = Arguments and Facts 2016;(21):21. (In Russ.)].
- Wu S., Powers S., Zhu W., Hannun Y.A. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. Nature 2016;529(7584):43–7. DOI: 10.1038/nature16166. PMID: 26675728.
- Ганцев Ш.Х., Хуснутдинов Ш.М. Патология и морфологическая характеристика опухолевого роста. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 208 с. [Gantsev Sh.Kh., Khusnutdinov Sh.M. Tumor growth pathology and morphological characteristics. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2003. 208 p. (In Russ.)].
- Аничков Н.М., Кветной И.М., Коновалов С.С. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты). СПб.: Прайм-Еврознак, 2004. 224 с. [Anichkov N.M., Kvetnoy I.M., Kononov S.S. Tumor growth biology (molecular and medical aspects). Saint Petersburg: Praym-Evroznak, 2004. 224 p. (In Russ.)].
- Петрова Г.В., Каприн А.Д., Старинский В.В., Грецова О.П. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;2(5):5–10. [Petrova G.V., Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Gretsova O.P. Incidence of malignant neoplasms in the population of Russia. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. Journal Named after P.A. Herzen 2014;2(5):5–10. (In Russ.)].
- Бондарь Г.В., Яремчук А.Я., Диденко И.К. и др. Справочник онколога. М.: МЕД-пресс-информ, 2003. 400 с. [Bondar' G.V., Yarenchuk A.Ya., Didenko I.K. et al. Oncologist's handbook. Moscow: MEDpress-inform, 2003. 400 p. (In Russ.)].
- Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. Том 2. Часть II. М.: Медицина, 2001. 608 с. [Pal'tsev M.A., Anichkov N.M. Pathological anatomy. Vol. 2. Part II. Moscow: Meditsina, 2001. 608 p. (In Russ.)].
- Профилактика злокачественных опухолей. Под ред. А.И. Серебровой, С.А. Холдина. М.: Медицина, 1974. 292 с. [Prevention of malignant tumors. Eds. by A.I. Serebrova, S.A. Kholdin. Moscow: Meditsina, 1974. 292 p. (In Russ.)].
- Дедков И.П., Позмогов А.И., Ромоданов А.П. и др. Справочник по онкологии. Киев: Здоров'я, 1980. 328 с. [Dedkov I.P., Pozmogov A.I., Romodanov A.P. et al. Oncology handbook. Kiev: Zdorov'ya, 1980. 328 p. (In Russ.)].
- Детская онкология: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2002. 351 с. [Oncology in children: Guidelines for doctors. Saint Petersburg: SpetsLit, 2002. 351 p. (In Russ.)].
- Биркун А.А., Власюк В.В., Гуревич П.С. и др. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. Руководство для врачей. Том 1. Под ред. Т.Е. Ивановской, Л.В. Леоновой. М.: Медицина, 1989. 384 с. [Birkun A.A., Vlasjuk V.V., Gurevich P.S. et al. Pathological anatomy of fetal and childhood diseases. Guidelines for doctors. Vol. 1. Eds. by T.E. Ivanovskaya, L.V. Leonova. Moscow: Meditsina, 1989. 384 p. (In Russ.)].
- Медик В.А., Юрьев В.К. Общественное здоровье и здравоохранение. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 608 с. [Medik V.A., Yur'ev V.K. Communal health and healthcare. 2nd edn, revised and updated. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 608 p. (In Russ.)].

Роль макрофагов, ассоциированных с опухолью, в патогенезе почечно-клеточного рака

О.В. Ковалева¹, Г.Д. Ефремов², Д.С. Михайленко², Б.Я. Алексеев², А.Н. Грачев¹

¹Научно-исследовательский институт канцерогенеза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

Контакты: Алексей Николаевич Грачев alexei.grachev@gmail.com

Роль опухолевой стромы в патогенезе злокачественных опухолей не подвергается сомнению. Макрофаги — одни из ключевых элементов опухолевой стромы. Макрофаги, ассоциированные с опухолью (МАО), являются макрофагами 2-го типа активации (M2), которые впервые были описаны в 1992 г. К их маркерам относятся CD206, CD163, FxIIIa, β IG-H3, стабилин 1, YKL-39, SI-CLP, тенасцин C, LOX-1, MARCO, фибронектин, антагонист рецептора интерлейкина 1 (ИЛ-1RA) и др. В отличие от провоспалительных макрофагов (M1) M2 обладают выраженной противовоспалительной активностью и отвечают за подавление воспалительной реакции и восстановление ткани в очаге воспаления. МАО вносят значительный вклад в прогрессию опухолей за счет стимуляции пролиферации клеток, ангиогенеза и подавления противоопухолевого иммунного ответа. Для выявления макрофагов в опухолях почки используют ограниченное количество маркеров, не позволяющих сделать однозначного вывода относительно их функции. Однако несмотря на это, ассоциацию количества МАО с плохим прогнозом заболевания можно считать доказанной. Исследования фенотипа M1 и M2 с использованием их различных маркеров показали, что в опухолях почки присутствует большое количество МАО, имеющих смешанный M1/M2-фенотип. МАО в опухолях почки обладают выраженными проангиогенными и иммуносупрессорными свойствами. Хотя плотность МАО может быть использована в качестве прогностического маркера, необходимы систематические исследования с применением широкой панели маркеров M1 и M2 для разработки эффективной стратегии лечения, направленной на нейтрализацию проопухолевой активности МАО.

Ключевые слова: макрофаг, цитокин, почечно-клеточный рак, макрофаги, ассоциированные с опухолью, ангиогенез, внеклеточный матрикс

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-20-26

Role of tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma pathogenesis

O.V. Kovaleva¹, G.D. Efremov², D.S. Mikhaylenko², B.Ya. Alekseev², A.N. Grachev¹

¹Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

The role of tumor stroma in malignant tumor pathogenesis cannot be disputed. Macrophages are one of the crucial elements of tumor stroma. Tumor-associated macrophages (TAMs) are type 2-activated macrophages (M2). They were first described in 1992. They carry CD206, CD163, FxIIIa, β IG-H3, stabilin 1, YKL-39, SI-CLP, tenascin C, LOX-1, fibronectin, MARCO, interleukin 1 receptor antagonist (IL-1RA) and other markers. Unlike proinflammatory macrophages (M1), M2 display high anti-inflammatory activity and are responsible for inflammation reaction suppression and tissue recovery in inflamed area. TAMs significantly contribute to tumor progression by stimulating cell proliferation, angiogenesis, and suppression of antitumor immune response. Identification of macrophages in renal tumors involves a limited number of markers, which doesn't allow making a conclusive answer about their function. However, a correlation between TAMs content and a negative disease prognosis can be considered proven. Studies of M1 and M2 using different markers have shown that renal tumors contain high levels of TAMs with mixed M1/M2 phenotype. TAMs in renal tumors are highly proangiogenic and immunosuppressive. TAMs density can be used as a prognostic marker, but development of an effective treatment strategy aimed at inhibition of TAMs antitumor activity requires systemic research involving a wide panel of M1 and M2 macrophage markers.

Key words: macrophage, cytokine, renal cell carcinoma, tumor-associated macrophages, angiogenesis, extracellular matrix

Введение

Способность к инвазивному росту солидные опухоли приобретают не только в процессе трансформа-

ции, но и в результате межклеточного взаимодействия опухолевых клеток с поддерживающим их стромальным компонентом. Строма опухоли состоит из фибро-

бластов, эндотелиальных клеток, а также воспалительного инфильтрата, включающего различные типы клеток иммунной системы (нейтрофилы, моноциты, макрофаги и др.). Все перечисленные типы клеток создают особое опухолевое микроокружение, обеспечивающее возможность благоприятного роста и способствующее распространению опухоли. Анализ стромальных клеток опухоли с помощью различных гистологических и иммунологических методов подтверждает их значимость в развитии и прогрессировании опухолевого процесса. Описан ряд молекулярных маркеров стромальных клеток опухолей, которые имеют хорошую диагностическую и прогностическую значимость. За последние 3 десятилетия, с момента открытия альтернативных путей активации макрофагов (концепция макрофагальной дихотомии), особое внимание уделяется макрофагам, ассоциированным с опухолью (МАО) [1–3]. Как и другие солидные опухоли, опухоли почки представляют собой гетерогенную популяцию клеток, включающую в себя как непосредственно опухолевые клетки, так и все вышеупомянутые стромальные компоненты с большим количеством макрофагов [4].

Светлоклеточный рак почки составляет до 85 % случаев опухолей данного органа. В целом рак почки занимает 10-е место по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний и 2-е место по уровню прироста после рака предстательной железы [5]. Пик заболеваемости приходится на возраст 70 лет, в 2 раза чаще встречаясь у мужчин, чем у женщин [6]. За последние 2 десятилетия заболеваемость раком почки возросла по всему миру. Опухоли почки отличаются быстрым метастазированием и в 25 % случаев диагностируются на поздних стадиях [5]. К сожалению, прогноз метастатического рака почки крайне неблагоприятен. Без лечения при наличии метастазов выживаемость составляет 10–13 мес [5]. К факторам риска рака почки относят курение, ожирение, злоупотребление обезболивающими препаратами, гипертензию и некоторые генетические заболевания [5, 6]. Современная классификация почечно-клеточного рака основана на морфологических, генетических и молекулярных особенностях и выделяет 5 основных типов: светлоклеточная карцинома (60–85 %), папиллярная карцинома (7–14 %), хромофобный рак (4–10 %), онкоцитомы (2–5 %) и рак из протоков Беллини (1–2 %), происходящий из интеркалирующих клеток собирательных протоков почки [7].

Макрофаги, ассоциированные с опухолью: происхождение и функции

МАО являются макрофагами так называемого 2-го типа активации (М2). Впервые они были описаны в 1992 г. М. Stein и соавт. как альтернативно активированные. Авторы продемонстрировали активацию

макрофагов с помощью интерлейкина 4 (ИЛ-4), в качестве маркера данного типа активации предложен CD206 (маннозный рецептор) [8]. Последующие исследования способствовали накоплению данных о маркерах М2 и факторах, вовлеченных в их появление. Популяция М2 очень гетерогенна [9, 10]. Основными функциями, которые выполняет данный тип клеток в канцерогенезе, являются подавление иммунного ответа, ремоделирование внеклеточного матрикса и стимуляция ангиогенеза [3]. Несмотря на то, что концепция макрофагальной дихотомии (М1/М2) сейчас пересматривается, большая часть имеющихся данных о МАО была получена в рамках классической концепции, поэтому данную номенклатуру мы будем использовать в нашем обзоре [11].

Концепция 2 различных типов активации макрофагов, аналогично субпопуляциям Т-клеток, возникла в конце XX века [12–14]. М1, также называемые классически активированными макрофагами, характеризуются экспрессией бактерицидных молекул и рецепторов (FcR типов I, II и III) [15]. М1-фенотип макрофаги приобретают в ответ на эндогенные воспалительные стимулы, такие как Th1 ассоциированный цитокин интерферон гамма, или экзогенные воспалительные стимулы, например липополисахарид и другие бактериальные продукты. М1 стимулируют воспалительные реакции посредством секреции провоспалительных цитокинов. М2, или альтернативно активированные макрофаги, характеризуются экспрессией специфических рецепторов, например макрофагального маннозного рецептора [8], CD163 [16] и hMARCO [17, 18], регулируются экспрессией Th2-ассоциированных цитокинов и хемокинов, например антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1RA) [19, 20] или AMAC-1 [21], и продукцией компонентов внеклеточного матрикса и ферментов для его перестройки (фибронектин, тенасцин С, матриксная металлопротеаза 12 (ММП-12)) [18]. Маркеры и функции М2 близки к таковым МАО [22].

Некоторые функции М2 вносят свой вклад в прогрессию опухолей, например стимуляция ангиогенеза, достигающаяся экспрессией ангиогенных факторов, таких как цитокины и ММП. Для успешного ангиогенеза необходима деградация внеклеточного матрикса, пролиферация и миграция эндотелиальных клеток с последующей их дифференцировкой. Вновь сформировавшиеся сосуды обеспечивают опухоль достаточным количеством питательных веществ и кислорода, а также создают пути выхода опухолевых клеток в циркуляцию для последующего метастазирования [22]. ММП играют важную роль в инвазии клеток. Семейство ММП состоит более чем из 20 ферментов, способных разрушать различные компоненты внеклеточного матрикса [23]. ММП принимают участие не только в процессах, связанных с метастазированием опухолей, но и в норме, например при заживлении ран, физио-

логическом ангиогенезе или миграции нормальных клеток. Стоит отметить, что в случае опухолевой инвазии основными продуцентами ММП служат стромальные клетки, а непосредственно опухолевые клетки только стимулируют данный процесс посредством экспрессии различных хемокинов и цитокинов. ММП способны не только к деградации внеклеточного матрикса, но и к активации некоторых закрепленных на нем ростовых и ангиогенных факторов. В частности, показано, что ММП-2 и ММП-9 принимают участие в протеолитической активации трансформирующего ростового фактора бета. Аналогичным образом могут быть активированы некоторые ангиогенные (семейство фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF)) и антиангиогенные (ангиостатин, тромбоспондин) факторы [23]. В большинстве типов опухолей повышенная экспрессия ММП коррелирует с повышенной инвазивностью и неблагоприятным прогнозом заболевания. Недавние исследования показали, что повышенная экспрессия ММП в опухолях почки имеет прогностическую значимость. Например, экспрессия ММП-2 ассоциирована со степенью дифференцировки опухоли, ее размером и метастазами в лимфатические узлы при светлоклеточном раке почки, что делает исследуемый белок потенциальным маркером прогноза данной патологии [24].

Другим важным компонентом системы перестройки внеклеточного матрикса служит система активации пламиногена. Накапливается все больше клинических и экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что урокиназаподобный активатор пламиногена (uPA) и его регуляторы участвуют в формировании метастатического фенотипа многих типов опухолей. uPA – растворимая сериновая протеаза, которая может связываться со своим мембранным рецептором uPAR, что приводит к ее активации. Основной функцией uPA является протеолитическое расщепление пламиногена с образованием пламина. Плазмин, в свою очередь, имеет широкую субстратную специфичность и может расщеплять такие белки внеклеточного матрикса, как фибронектин, витронектин, ламинин и фибрин. Кроме этого, плазмин способен активировать проколлагеназы. Плазмин и uPA стимулируют опухолевый рост, так как они могут протеолитически активировать латентные формы некоторых факторов роста, например SF/HGF, bFGF и TGF- β . Все вышеперечисленные факторы вносят вклад в опухолевую прогрессию [25]. Усиление экспрессии белков, участвующих в системе активации uPA, показано для многих типов опухолей [26], а увеличение активности uPA коррелирует с инвазивностью образования и плохим прогнозом. В экспериментальных опухолевых моделях инвазия и метастазирование могут быть подавлены с помощью ингибирования активности uPA [26]. Экспрессия uPA и uPAR в MAO показана в опухолях молочной железы

[27] и некоторых других типов. Экспрессия uPAR коррелирует с плотностью сосудов в опухоли и плохим прогнозом заболевания [28, 29]. При раке почки повышенное содержание uPA и uPAR в образцах опухолей достоверно ассоциировано с меньшим периодом выживаемости [30]. Все вышеперечисленные факты свидетельствуют в пользу значимости uPA, экспрессирующей MAO, в васкуляризации опухоли.

Макрофаги, ассоциированные с опухолью, при раке почки

Для исследования MAO часто используется общий маркер макрофагов CD68. CD68⁺-макрофаги выявляются в различных опухолях почки и демонстрируют неравномерность распределения (рис. 1).

В 2011 г. Y. Komohara и соавт. показали наличие MAO в опухолях, а также корреляцию их количества и экспрессируемых ими маркеров с прогнозом светлоклеточного рака почки [31]. В данной работе в качестве основного макрофагального маркера использовали CD68, а CD163 и CD204 были выбраны для идентификации непосредственно фенотипа макрофагов. Авторы продемонстрировали, что большинство CD68⁺ MAO в исследуемых опухолях почки также экспрессируют CD204, что относит их к M2-макрофагам. В дополнение к этому CD68⁺-макрофаги также экспрессировали CD163. В своей работе авторы также показали, что прямое кокультивирование макрофагов с клетками рака почки индуцирует их дифференцировку в M2. Это объясняется экспрессией мембранной формы M-CSF на поверхности опухолевых клеток [31]. Другое исследование, описывающее популяцию MAO, изолированную из опухолей почки, выделяет экспрессию CD68 и CD163, но не CD206 на поверхности макрофагов [32]. Далее в своем исследовании авторы показали, что MAO, изолированные из опухоли, продуцируют значительное количество CCL-2 – CC-хемокина, который привлекает новые моноциты в опухоль. В то же время эти макрофаги продуцируют большое количество ИЛ-10. В частности, авторы продемонстрировали, что MAO из более крупных опухолей продуцируют большее количество ИЛ-10 [32]. В своем исследовании I. Daurkin и соавт. показали, что макрофаги, изолированные из опухолей светлоклеточного рака почки, продуцируют большое количество эйкозаноидов посредством активации зависимого сигнального пути 15-липоксигеназы-2 [32], что типично для макрофагов при активации их TGF- β 1 (transforming growth factor β 1) [10]. Неожиданным является тот факт, что MAO из опухолей почки экспрессируют CCR8 посредством активации Stat3-зависимого сигнального пути, что более характерно для воспалительного фенотипа макрофагов. Считается, что эти клетки способны стимулировать экспрессию FoxP3 T-клетками и обладают проангиогенной активностью [33].

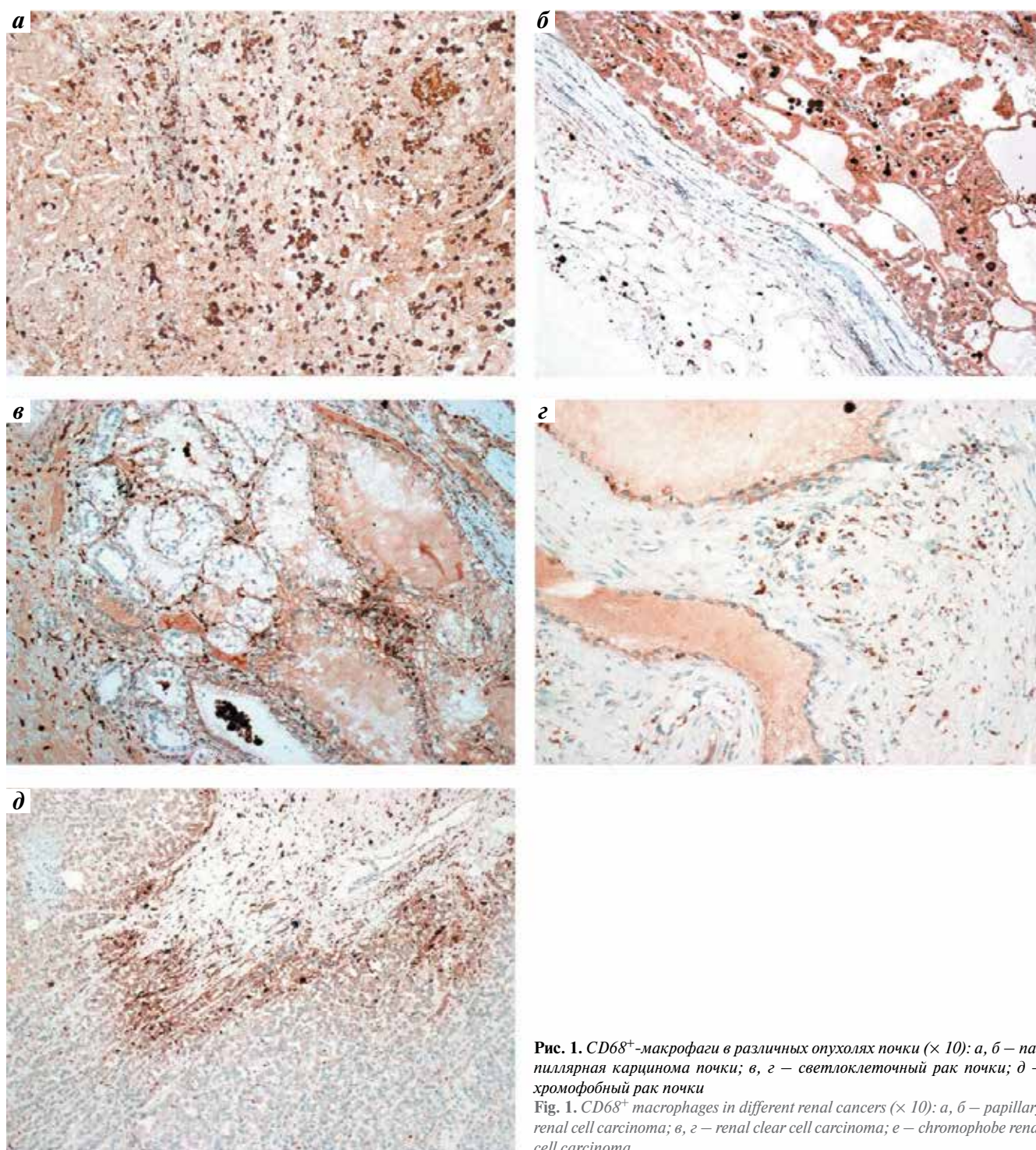


Рис. 1. $CD68^{+}$ -макрофаги в различных опухолях почки ($\times 10$): а, б — папиллярная карцинома почки; в, г — светлоклеточный рак почки; д — хромофобный рак почки

Fig. 1. $CD68^{+}$ macrophages in different renal cancers ($\times 10$): а, б — papillary renal cell carcinoma; в, г — renal clear cell carcinoma; д — chromophobe renal cell carcinoma

Провоспалительные свойства МАО при раке почки были продемонстрированы и в культуре макрофагов, изолированных из первичных опухолей. Для них характерна продукция большого количества ИЛ-1 β , ИЛ-6 и фактора некроза опухоли. Однако макрофаги, полученные из первичных моноцитов тех же пациентов, не продуцируют вышеперечисленные цитокины без стимуляции липополисахарида. Также было по-

казано, что МАО стимулируют пролиферацию опухолевых клеток рака почки в культуре [34]. Одним из важных факторов опухолевого ангиогенеза и стимуляции инвазивности является ИЛ-1 β . Он способен индуцировать ММП-1, ММП-3, ММП-10 и ММП мембранного типа 1 в клеточных линиях рака почки, тем самым повышая их инвазивность, что продемонстрировано на мышинной модели [35]. ИЛ-1R-зави-

симый механизм важен для развития популяции про-опухолевых макрофагов, что также показано на мышинной модели [36]. Еще один провоспалительный цитокин, производимый макрофагами — фактор некроза опухоли. Он важен для гиперэкспрессии маркера стволовых клеток опухоли CD44 опухолевыми клетками светлоклеточного рака почки [37]. В то же время количество макрофагов, экспрессирующих маркер M2 CD163, может быть тесно связано с экспрессией CD44 опухолевыми клетками [37]. Существует ряд маркеров M2, которые однозначно не относятся к M1- или M2-фенотипу. Одним из таких маркеров является TIM-3 (Т-клеточный иммуноглобулин-муцин 3). Большое количество MAO TIM-3⁺ в опухолях светлоклеточного рака почки ассоциировано с неблагоприятным прогнозом заболевания [38].

Все собранные и вышеупомянутые нами данные позволяют утверждать, что макрофаги, инфильтрирующие опухоли почки, имеют смешанный M1/M2-фенотип. L. Ху и соавт. выполнили анализ баланса между M1 и M2 в 185 образцах опухолей почки иммуногистохимическим методом. Основным макрофагальным маркером авторы исследования выбрали CD68; CD11c был взят в качестве маркера M1, CD206 — маркера M2. Проведенный статистический анализ показал, что CD68 является фактором плохого прогноза заболевания. В то же время совместно CD11c и CD206 могут служить фактором хорошего прогноза. А именно пациенты, у которых опухоли содержали большое количество CD11c⁺-макрофагов и малое количество CD206⁺-макрофагов, имели лучшие показатели выживаемости [39]. Это исследование может быть хорошим примером необходимости комплексного подхода к изучению фенотипа макрофагов в опухолях с использованием как M1-, так и M2-маркеров. Представляется крайне интересным понять, наблюдаются ли в опухоли 2 независимые популяции макрофагов, или это одни и те же клетки смешанного фенотипа.

Одно из важнейших свойств MAO — способность к стимуляции ангиогенеза. Считается, что MAO являются основными клетками, продуцирующими VEGF, что приводит к повышению плотности сосудов в опухоли. Рак почки не исключение. Одно из исследований, проведенное на 51 образце опухолей рака почки, показало положительную корреляцию между количеством CD68⁺-макрофагов и плотностью сосудов. Уровень VEGF, определенный с помощью иммуноферментного анализа, был выше в опухолях почки по сравнению с нормальной тканью. Уровень VEGF коррелировал с наличием симптомов, типом роста, ангиографическими данными и размером опухоли (≥ 7 см) [4]. Эти результаты также подтверждает исследование, показывающее, что нокдаун рецептора

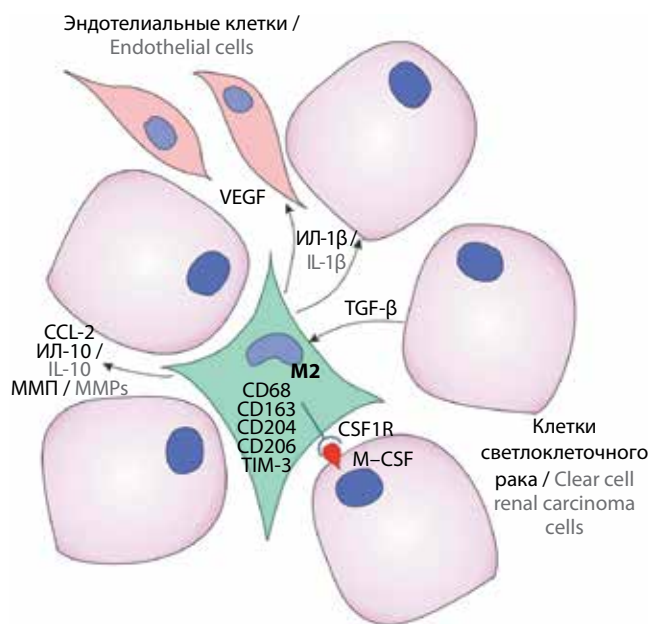


Рис. 2. Взаимодействие опухолевых клеток, макрофагов, ассоциированных с опухолью, и эндотелиальных клеток при раке почки. VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; ИЛ — интерлейкин; ММП — матриксная металлопротеаза

Fig. 2. Interactions between tumor cells, tumor-associated macrophages, and endothelial cells in kidney cancer. VEGF — vascular endothelial growth factor; IL — interleukin; MMPs — matrix metalloprotease

VEGF 1 приводит к снижению инфильтрации опухоли макрофагами [40].

Если принимать во внимание все данные, можно предположить модель функционирования MAO при раке почки, представленную на рис. 2.

Макрофаги, инфильтрирующие опухоль, представляют собой гетерогенную популяцию клеток, обладающих свойствами как M1, так и M2. Эти клетки продуцируют хемокин CCL-2, который привлекает новые моноциты, для поддержания и обновления популяции MAO и ингибирующий цитокин ИЛ-10 для подавления их антиопухолевой активности. Клетки рака почки поддерживают инфильтрацию опухоли моноцитами посредством экспрессии ММП и помогают им дифференцироваться с помощью M-CSF. Провоспалительный цитокин ИЛ-1 и VEGF, продуцируемые MAO, стимулируют продукцию ММП опухолевыми клетками и ангиогенез соответственно.

Важная роль MAO показана не только для светлоклеточного, но и для папиллярного рака почки. Согласно современным гистологическим критериям папиллярный рак может быть разделен на 2 типа (I и II тип). Тип II ассоциирован с худшим прогнозом. Несмотря на то, что количество CD68⁺-макрофагов одинаково в 2 гистологических типах, все же имеются некоторые отличия. Так, для опухолей II типа практически все MAO экспрессируют CD163,

а в опухолях I типа MAO CD163⁺ составляют менее 30 %. Большое число MAO CD163⁺ коррелировало с большей плотностью сосудов, что подтверждали окрашивание на CD31. Эти данные свидетельствуют о прогностической значимости MAO для папиллярного рака почки II типа [41].

Заключение

Роль MAO при раке почки достаточно хорошо известна. Но на сегодняшний день возникает острая необходимость поиска новых, более эффективных маркеров диагностики и мишеней для терапии данной патологии. Сейчас для анализа количества и фенотипа макрофагов при раке почки используют либо основные традиционные маркеры M2 (CD206, CD163), либо общий макрофагальный маркер CD68. Однако данных маркеров недостаточно даже для эффективного прогнозирования течения заболевания. Также нельзя не учитывать неполную специфичность этих маркеров, а именно существуют работы, показывающие экспрессию CD68 не только

макрофагами, но и опухолевыми клетками рака почки [31]. Помимо общепринятых существует большое количество других маркеров M2 (FXIIa, фибронектин, β IG-H3, стабиллин 1, YKL-39, SI-CLP, тенасцин C, LOX-1, MARCO), которым стоит уделить внимание в дальнейших исследованиях [9, 18, 42–44]. Использование новых различных комбинаций маркеров позволит выработать диагностические и прогностические критерии рака почки. Также необходимо учитывать гетерогенную гистологическую структуру опухоли и проводить анализ макрофагов в зависимости от места их расположения. Известно, что в зависимости от того, в какой части опухоли располагаются макрофаги, они могут экспрессировать различные маркеры и иметь отличающуюся прогностическую ценность [45]. Только принимая во внимание все вышеперечисленные особенности опухолевого микроокружения можно разработать новые стратегии терапии, направленные на репрограммирование или уничтожение популяции MAO.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-15-00396).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mantovani A., Allavena P., Sica A. Tumour-associated macrophages as a prototypic type II polarised phagocyte population: role in tumour progression. *Eur J Cancer* 2004;40(11):1660–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.03.016. PMID: 15251154.
- Mantovani A., Bottazzi B., Colotta F. et al. The origin and function of tumor-associated macrophages. *Immunol Today* 1992;13(7):265–70. DOI: 10.1016/0167-5699(92)90008-U. PMID: 1388654.
- Mantovani A., Locati M. Tumor-associated macrophages as a paradigm of macrophage plasticity, diversity, and polarization: lessons and open questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(7):1478–83. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.300168. PMID: 23766387.
- Toge H., Inagaki T., Kojimoto Y. et al. Angiogenesis in renal cell carcinoma: the role of tumor-associated macrophages. *Int J Urol* 2009;16(10):801–7. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2009.02377.x. PMID: 19811548.
- Garcia J.A., Cowey C.L., Godley P.A. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2009;21(3):266–71. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32832a05c8. PMID: 19339887.
- Yu M.C., Mack T.M., Hanisch R. et al. Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1986;77(2):351–6. PMID: 3461197.
- Rathmell W.K., Godley P.A. Recent updates in renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2010;22(3):250–6. DOI: 10.1097/CCO.0b013e328337a5d2. PMID: 20154618.
- Stein M., Keshav S., Harris N., Gordon S. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J Exp Med* 1992;176(1):287–92. PMID: 1613462.
- Gratchev A., Guillot P., Hakiy N. et al. Alternatively activated macrophages differentially express fibronectin and its splice variants and the extracellular matrix protein beta1G-H3. *Scand J Immunol* 2001;53(4):386–92. PMID: 11285119.
- Gratchev A., Kzhyshkowska J., Kannokadan S. et al. Activation of a TGF-beta-specific multistep gene expression program in mature macrophages requires glucocorticoid-mediated surface expression of TGF-beta receptor II. *J Immunol* 2008;180(10):6553–65. PMID: 18453574.
- Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K. et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity* 2014;41(1):14–20. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.008. PMID: 25035950.
- Goerdts S., Orfanos C.E. Other functions, other genes: alternative activation of antigen-presenting cells. *Immunity* 1999;10(2):137–42. PMID: 10072066.
- Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003;3(1):23–35. DOI: 10.1038/nri978. PMID: 12511873.
- Gratchev A., Schledzewski K., Guillot P., Goerdts S. Alternatively activated antigen-presenting cells: molecular repertoire, immune regulation, and healing. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14(5):272–9. DOI: 56357. PMID: 11586068.
- Goerdts S., Politz O., Schledzewski K. et al. Alternative versus classical activation of macrophages. *Pathobiology* 1999;67(5–6):222–6. DOI: 28096. PMID: 10725788.
- Schaer D.J., Boretti F.S., Hongegger A. et al. Molecular cloning and characterization of the mouse CD163 homologue, a highly glucocorticoid-inducible member of the scavenger receptor cysteine-rich family. *Immunogenetics* 2001;53(2):170–7. PMID: 11345593.
- Elshourbagy N.A., Li X., Terrett J. et al. Molecular characterization of a human scavenger receptor, human MARCO. *Eur J Biochem* 2000;267(3):919–26. PMID: 10651831.

18. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Utikal J., Goerdts S. Interleukin-4 and dexamethasone counterregulate extracellular matrix remodeling and phagocytosis in type-2 macrophages. *Scand J Immunol* 2005;61(1):10–7. DOI: 10.1111/j.0300-9475.2005.01524.x. PMID: 15644118.
19. Vannier E., Miller L.C., Dinarello C.A. Coordinated antiinflammatory effects of interleukin 4: interleukin 4 suppresses interleukin 1 production but up-regulates gene expression and synthesis of interleukin 1 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(9):4076–80. PMID: 1533284.
20. Vannier E., de Waal M.R., Salazar-Montes A. et al. Interleukin-13 (IL-13) induces IL-1 receptor antagonist gene expression and protein synthesis in peripheral blood mononuclear cells: inhibition by an IL-4 mutant protein. *Blood* 1996;87(8):3307–15. PMID: 8605347.
21. Kodelja V., Muller C., Politz O. et al. Alternative macrophage activation-associated CC-chemokine-1, a novel structural homologue of macrophage inflammatory protein-1 alpha with a Th2-associated expression pattern. *J Immunol* 1998;160(3):1411–8. PMID: 9570561.
22. Van Ginderachter J.A., Movahedi K., Hassanzadeh Ghassabeh G. et al. Classical and alternative activation of mononuclear phagocytes: picking the best of both worlds for tumor promotion. *Immunobiology* 2006;211(6–8):487–501. DOI: 10.1016/j.imbio.2006.06.002. PMID: 16920488.
23. Chang C., Werb Z. The many faces of metalloproteases: cell growth, invasion, angiogenesis and metastasis. *Trends Cell Biol* 2001;11(11):S37–43. PMID: 11684441.
24. Liu Q., Zhang G.W., Zhu C.Y. et al. Clinicopathological significance of matrix metalloproteinase 2 protein expression in patients with renal cell carcinoma: A case-control study and meta-analysis. *Cancer Biomark* 2016;16(2): 281–9. DOI: 10.3233/CBM-150566. PMID: 26756619.
25. Duffy M.J. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, as prognostic markers in breast cancer: from pilot to level I evidence studies. *Clin Chem* 2002;48(8): 1194–7. PMID: 12142372.
26. Andreasen P.A., Kjoller L., Christensen L., Duffy M.J. The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis: a review. *Int J Cancer* 1997;72(1):1–22. PMID: 9212216.
27. Hildenbrand R., Dilger I., Horlin A., Stutte H.J. Urokinase and macrophages in tumour angiogenesis. *Br J Cancer* 1995;72(4):818–23. PMID: 7547226.
28. Hildenbrand R., Glienke W., Magdolen V. et al. Urokinase receptor localization in breast cancer and benign lesions assessed by in situ hybridization and immunohistochemistry. *Histochem Cell Biol* 1998;110(1):27–32. PMID: 9681686.
29. Foekens J.A., Peters H.A., Look M.P. et al. The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients. *Cancer Res* 2000;60(3):636–43. PMID: 10676647.
30. Fuessel S., Erdmann K., Taubert H. et al. Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator system components in clear cell renal cell carcinoma patients without distant metastasis. *BMC Cancer* 2014;14:974. DOI: 10.1186/1471-2407-14-974. PMID: 25519168.
31. Komohara Y., Hasita H., Ohnishi K. et al. Macrophage infiltration and its prognostic relevance in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 2011;102(7):1424–31. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01945.x. PMID: 21453387.
32. Daurkin I., Eruslanov E., Stoffs T. et al. Tumor-associated macrophages mediate immunosuppression in the renal cancer microenvironment by activating the 15-lipoxygenase-2 pathway. *Cancer Res* 2011;71(20):6400–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1261. PMID: 21900394.
33. Eruslanov E., Stoffs T., Kim W.J. et al. Expansion of CCR8(+) inflammatory myeloid cells in cancer patients with urothelial and renal carcinomas. *Clin Cancer Res* 2013;19(7):1670–80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2091. PMID: 23363815.
34. Ikemoto S., Yoshida N., Narita K. et al. Role of tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2003;10(6):1843–9. PMID: 14534706.
35. Petrella B.L., Vincenti M.P. Interleukin-1beta mediates metalloproteinase-dependent renal cell carcinoma tumor cell invasion through the activation of CCAAT enhancer binding protein beta. *Cancer Med* 2012;1(1):17–27. DOI: 10.1002/cam4.7. PMID: 23342250.
36. Chittiezath M., Dhillon M.K., Lim J.Y. et al. Molecular profiling reveals a tumor-promoting phenotype of monocytes and macrophages in human cancer progression. *Immunity* 2014;41(5):815–29. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.014. PMID: 25453823.
37. Ma C., Komohara Y., Ohnishi K. et al. Infiltration of tumor-associated macrophages is involved in CD44 expression in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 2016;107(5):700–7. DOI: 10.1111/cas.12917. PMID: 26918621.
38. Komohara Y., Morita T., Annan D.A. et al. The coordinated actions of TIM-3 on cancer and myeloid cells in the regulation of tumorigenicity and clinical prognosis in clear cell renal cell carcinomas. *Cancer Immunol Res* 2015;3(9):999–1007. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0156. PMID: 25783986.
39. Xu L., Zhu Y., Chen L. et al. Prognostic value of diametrically polarized tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21(9):3142–50. DOI: 10.1245/s10434-014-3601-1. PMID: 24615178.
40. Li C., Liu B., Dai Z., Tao Y. Knockdown of VEGF receptor-1 (VEGFR-1) impairs macrophage infiltration, angiogenesis and growth of clear cell renal cell carcinoma (CRCC). *Cancer Biol Ther* 2011;12(10):872–80. DOI: 10.4161/cbt.12.10.17672. PMID: 21989163.
41. Behnes C.L., Bremmer F., Hemmerlein B. et al. Tumor-associated macrophages are involved in tumor progression in papillary renal cell carcinoma. *Virchows Arch* 2014;464(2):191–6. DOI: 10.1007/s00428-013-1523-0. PMID: 24327306.
42. Politz O., Gratchev A., McCourt P.A. et al. Stabilin-1 and -2 constitute a novel family of fasciclin-like hyaluronan receptor homologues. *Biochem J* 2002;362(Pt 1):155–64. PMID: 11829752.
43. Gratchev A., Schmutzmaier C., Mamidi S. et al. Expression of osteoarthritis marker YKL-39 is stimulated by transforming growth factor beta (TGF-beta) and IL-4 in differentiating macrophages. *Biomark Insights* 2008;3:39–44. PMID: 19578492.
44. Kzhyshkowska J., Mamidi S., Gratchev A. et al. Novel stabilin-1 interacting chitinase-like protein (SI-CLP) is up-regulated in alternatively activated macrophages and secreted via lysosomal pathway. *Blood* 2006;107(8):3221–8. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2843. PMID: 16357325.
45. Buldakov M., Zavyalova M., Krakhmal N. et al. CD68+, but not stabilin-1+ tumor associated macrophages in gaps of ductal tumor structures negatively correlate with the lymphatic metastasis in human breast cancer. *Immunobiology* 2015. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.09.011.

Хирургическое лечение больных раком почки с массивной опухолевой инвазией нижней полой вены

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

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

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova6@gmail.com

Цель работы — оценка непосредственных и отдаленных результатов нефрэктомии, тромбэктомии, циркулярной резекции нижней полой вены (НПВ) у больных раком почки с массивной инвазией НПВ.

Материалы и методы. Проанализированы данные 49 больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом II–IV уровней, инфильтрирующим стенку НПВ на большом протяжении, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии, циркулярной резекции НПВ (радикальной — 35 (71,0 %), паллиативной при наличии отдаленных метастазов — 14 (28,6 %)). Циркулярная резекция инфраренального сегмента НПВ произведена 25 (51,0 %), инфраренального, периренального и ретропеченочного сегментов НПВ с перевязкой левой почечной вены — 24 (49,0 %) пациентам. Двум (4,1 %) больным с исходно сохраненным кровотоком по НПВ выполнено протезирование периренального отдела НПВ, в остальных случаях замещение удаленного сегмента НПВ не выполнялось в связи с наличием сети венозных коллатералей, дублирующих НПВ. Пациенты с метастазами рака почки после паллиативной нефрэктомии, тромбэктомии получали системное противоопухолевое лечение.

Результаты. Медиана операционного времени — 260 (135–580) мин, медиана кровопотери — 8750 (3000–27 000) мл. Серьезные интраоперационные осложнения развились у 2 (4,0 %) больных, 1 (2,0 %) пациент умер на операционном столе от геморрагического шока. Послеоперационные осложнения зарегистрированы в 26 (53,2 %) случаях (III–V степеней тяжести — 22 (45,8 %)). Пятилетняя общая и специфическая выживаемость всех больных составила 54,6 и 67,8 % соответственно, безрецидивная выживаемость 35 радикально оперированных пациентов — 49,4 %. Оба протеза НПВ через 12 мес после операции проходимы. Функция левой почки после перевязки левой почечной вены при медиане наблюдения 12 (2–120) мес сохранилась на дооперационном уровне у всех 24 больных.

Заключение. Нефрэктомия, сегментарная/субтотальная кавэктомия с сохранением устьев главных печеночных вен — эффективный метод лечения больных раком почки с массивной опухолевой инвазией НПВ, позволяющий добиться удовлетворительных показателей отдаленной выживаемости и хороших функциональных результатов.

Ключевые слова: рак почки, опухолевый венозный тромбоз, сегментарная кавэктомия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-27-36

Surgical treatment of renal cell carcinoma with advanced tumor invasion of the inferior vena cava

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

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

Objective. To evaluate short-term and long-term results of nephrectomy, thrombectomy, circular inferior vena cava (IVC) resection in patients with renal cell carcinoma (RCC) and advanced IVC tumor invasion.

Materials and methods. Medical data of 49 patients with RCC and level II–IV tumor venous thrombus with advanced IVC wall tumor invasion were analyzed. All the patients underwent nephrectomy, thrombectomy, circular IVC resection (radical — 35 (71.0 %), cytoreductive, in M+ cases — 14 (28.6 %)). Circular resection of the infrarenal IVC segment was performed in 25 (51.0 %) patients; resection of the infrarenal, perirenal and retrohepatic IVC segments with a ligation of the left renal vein (RV) — in 24 (49.0 %) patients. Perirenal IVC prosthesis was used in 2 (4.1 %) patients with initially preserved IVC blood flow, in other cases replacement of the removed IVC segment wasn't performed due to presence of a network of venous collaterals duplicating the IVC. Patients with metastases received systemic antitumor treatment after nephrectomy, thrombectomy.

Results. Median operative time was 260 (135–580) minutes, median blood loss was 8750 (3000–27 000) ml. Severe intraoperative complications were observed in 2 (4.0 %) patients, 1 (2.0 %) patient died on the operating table due to hypovolemic shock. Postoperative complications were observed in 26 (53.2 %) cases (grade III–V in 22 (45.8 %) patients). Five-year overall and cancer-specific survival of all patients was 54.6 and 67.8 %, respectively, relapse-free survival of 35 patients with M0 category was 49.4 %. Both IVC prostheses were patent 12 months after the surgery. Function of the left kidney after ligation of the left RV was preserved at the preoperative level in all 24 patients in a median of 12 (2–120) months.

Conclusion. Nephrectomy, segmental/subtotal cavectomy with preservation of the main renal venous entries is an effective treatment method in RCC patients with advanced tumor IVC invasion. The method allows to achieve satisfactory long-term survival rates and functional results.

Key words: renal cell carcinoma, tumor venous thrombosis, segmental cavectomy

Введение

У 10 % больных раком почки опухоль распространяется по просвету венозных сосудов в почечную вену (ПВ) и нижнюю полую вену (НПВ). Как правило, опухолевый тромб фиксируется в сегментарных венах, иногда — в устье ПВ, свободно флотируя в просвете НПВ [1]. Однако в редких случаях массивные тромбы способны полностью обтурировать НПВ, распространяться ретроградно в инфраренальный отдел НПВ и латерально в просветы контралатеральной ПВ и главных печеночных вен, а главное — инвазировать венозную стенку на значительном протяжении. Единственной возможностью радикального удаления инвазивного опухолевого тромба в этой ситуации является удаление почки с тромбированным сегментом НПВ *en-bloc*, что не позволяет рассчитывать на возможность дальнейшей реконструкции НПВ путем прямого ушивания дефекта. В связи с этим больные раком почки с массивной инвазией НПВ, как правило, не расцениваются как кандидаты для хирургического лечения и быстро погибают от прогрессирования опухолевого процесса. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина разработана и внедрена методика нефрэктомии, тромбэктомии, циркулярной резекции НПВ у данной категории пациентов [2]. В статье приведен анализ результатов ее применения.

Материалы и методы

С 1998 по 2012 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина нефрэктомия, тромбэктомия выполнена 463 больным раком почки, осложненным опухолевым венозным тромбозом. В исследование отобраны данные всех пациентов с массивной опухолевой инвазией НПВ, подвергнутых хирургическому лечению (49 (10,6 %) из 463). Медиана возраста — 55 (16–77) лет. Мужчин — 33 (67,3 %), женщин — 16 (32,7 %).

Клинические проявления блока НПВ имели место у 19 (52,8 %) больных. Наиболее распространенными симптомами были: илеофemorальный тромбоз (11 (22,4 %)), расширенные венозные коллатерали в подкожной клетчатке передней брюшной стенки («голова медузы») (4 (8,2 %)), гепатомегалия (4 (8,2 %)) и асцит (3 (6,1 %)). У 4 (8,2 %) больных заболевание манифестировало кашлем, одышкой и лихорадкой, являвшимися признаком тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии (ТЭЛА) фрагментами тромба.

У всех пациентов имела место опухоль почки (правой — 36 (73,5 %), левой — 13 (26,5 %)). Медиана диаметра первичной опухоли составила 11 (5–21) см. Категория Т оценена как Т3b в 31 (63,3 %), Т3c — в 15 (30,6 %) и Т4 — в 3 (6,1 %) случаях. Опухолевый венозный тромб распространялся в ПВ и подпеченочный отдел НПВ (II уровень) у 8 (16,3 %), в ретропеченочный отдел НПВ (III уровень) — у 23 (46,9 %), в интраперикардиальный отдел НПВ (IV уровень) — у 11

(22,4 %), в правое предсердие (IV уровень) — у 7 (14,3 %) пациентов. Тромбоз инфраренального отдела НПВ имел место у 28 (57,1 %), общих подвздошных вен — у 19 (38,8 %), вен нижних конечностей — у 11 (22,4 %) пациентов. Опухоль распространялась в просвет контралатеральной ПВ в 14 (28,6 %), притоков левой ПВ — в 2 (4,1 %) наблюдениях. Тромбоз главных печеночных вен диагностирован у 9 (18,4 %) больных. Медиана длины тромба составила 9 (2–18) см, медиана его диаметра — 4 (2–6) см. Во всех наблюдениях выявлено массивное врастание опухоли в более половины окружности НПВ на значительном протяжении, не позволяющее рассчитывать на сохранение цилиндрической формы сосуда после резекционного этапа (в инфраренальном сегменте — 25 (51,0 %), в инфраренальном, периренальном и ретропеченочном сегментах — 24 (49,0 %)).

У 47 (95,9 %) больных имел место полный блок кровотока по НПВ с формированием хорошо развитой сети забрюшинных венозных коллатералей, дублирующих НПВ. Отток венозной крови от левой почки сохранялся по гонадным, надпочечниковым, поясничным венам и вновь образованным венозным коллатералям. В 2 (4,1 %) случаях проходимость НПВ была сохранена, и венозные коллатерали не сформированы.

Морфологически подтвержденные метастазы в регионарные лимфатические узлы имели место у 18 (36,7 %) пациентов. У 15 (30,6 %) больных на момент выявления первичной опухоли диагностированы отдаленные метастазы (легочные — 9 (18,4 %), костные — 2 (4,1 %), надпочечниковые — 5 (10,2 %), в надключичные лимфатические узлы — 1 (2,0 %)); при этом 2 локализации метастатического поражения обнаружены у 2 (4,1 %) пациентов (метастазы в легкие и надпочечник) (табл. 1).

Во всех наблюдениях хирургическим доступом служила срединная лапаротомия, в 1 (2,0 %) случае дополненная стернотомией. Независимо от стороны поражения операция начиналась с мобилизации восходящей ободочной и двенадцатиперстной кишок и выхода на аорту и НПВ. Мобилизация правой почки осуществлялась непосредственно перед удалением тромба после перевязки почечной артерии и изоляции вовлеченного сегмента НПВ. Мобилизация левой почки и нефрэктомия выполнялись после перевязки почечной артерии и удаления тромба из просвета НПВ. Методика тромбэктомии определялась длиной, диаметром опухолевого тромба, его распространением в притоки НПВ, а также протяженностью врастания опухолевых масс в сосудистую стенку.

У 8 (16,3 %) больных с тромбозом подпеченочного отдела НПВ тромбэктомию производили после мобилизации и наложения сосудистых турникетов на НПВ выше и ниже границ опухолевого тромба, а также на контралатеральную ПВ. Для облегчения контроля

Таблица 1. Характеристика больных раком почки с массивной опухолевой инвазией НПВ ($n = 49$)

Table 1. Data on patients with renal cell carcinoma and massive IVC tumor invasion ($n = 49$)

Характеристика Characteristic	<i>n</i>	%
Возраст, медиана (min–max), лет Age, median (min–max), years	56 (32–72)	
Пол: Gender:		
мужской male	33	67,3
женский female	16	32,7
Сторона опухоли почки: Side of the kidney tumor:		
левая left	13	26,5
правая right	36	73,5
Категория pT: pT category:		
pT3b	31	63,3
pT3c	15	30,6
pT4	3	6,1
Уровень тромбоза: Thrombus level:		
II	8	16,3
III	23	46,9
IV	18	36,7
Тромбоз инфраренального отдела НПВ Thrombosis of the infrarenal segment of the IVC	28	57,1
Тромбоз главных печеночных вен Thrombosis of the main hepatic veins	9	18,4
Тромбоз контралатеральной почечной вены Thrombosis of the contralateral renal vein	14	28,6
Врастание ≥ 50 % окружности НПВ Ingrowth in ≥ 50 % of the IVC perimeter	49	100,0
Категория pN: pN category:		
pN0	31	63,3
pN1	6	12,2
pN2	12	24,5
Отдаленные метастазы: Distant metastases:	15	30,6
легкие lungs	9	18,4
кости bones	2	4,1
надпочечник adrenal gland	5	10,2
надключичные лимфатические узлы supraclavicular lymph nodes	1	2,0

Примечание. Здесь и в табл. 2, рис. 1–4: НПВ – нижняя полая вена.

Note. Here and in table 2, figures 1–4: IVC – inferior vena cava.

верхней границы тромба выполняли перевязку коротких печеночных вен, дренирующих I сегмент печени, что позволяло выделить дополнительные 3–5 см НПВ и наложить сосудистый турникет над верхней границей тромба.

При тромбозе внутривенного отдела НПВ у 23 (46,9 %) больных и наддиафрагмальных тромбах у 16 (32,7 %) пациентов выполняли мобилизацию. НПВ вплоть до интраперикардального отдела с перевязкой всех впадающих в нее венозных коллатералей. В целях выделения внутривенного сегмента НПВ производили мобилизацию печени, рассекая связочный аппарат ее правой доли (правые треугольную, коронарную и серповидную связки) и ротировали печень влево. Интраперикардальный отдел НПВ выделяли трансдиафрагмальным доступом по методу академика М.И. Давыдова [2–5]. Турникеты накладывали на инфраренальный отдел НПВ, интраперикардальный отдел НПВ, контралатеральную ПВ. Последовательно затягивали турникеты на каудальной НПВ, ПВ. Затем в целях снижения объема венозной крови, поступающей в НПВ на этапе каватомии, накладывали зажим Сатинского на гепатодуоденальную связку. Контролируя расположение верхушки тромба, затягивали турникет на интраперикардальном отделе НПВ, после чего производили тромбэктомия. При наличии тромбов в устьях главных печеночных вен выполняли их удаление под визуальным контролем.

У 1 (2,0 %) пациента с наличием массивной головки опухолевого тромба, фиксированной к эндокарду правого предсердия, тромбэктомия выполняли в условиях искусственного кровообращения. Для забора венозной крови канюлировали бедренную вену и верхнюю полую вену, для возврата оксигенированной крови – дугу аорты. Тромбэктомия производили на работающем сердце в условиях параллельного кровообращения. Методика собственно тромбэктомии практически не отличалась от описанной выше.

В связи с массивной опухолевой инвазией стенки НПВ во всех случаях выполнена ее циркулярная резекция. В 25 (51,0 %) из 49 случаев резецирован инфраренальный сегмент НПВ с сохранением оттока из устья контралатеральной ПВ (рис. 1), в 24 (49,0 %) наблюдениях произведена резекция инфраренального, периренального и ретропеченочного отделов НПВ с перевязкой левой ПВ (субтотальная кавэктомия) (рис. 2). При наличии тромба в просвете левой ПВ ее перевязка осуществлялась в зоне, свободной от опухоли; тромбированный сегмент ПВ удаляли *en-bloc* с пораженным участком НПВ. Двум (4,1 %) пациентам с исходно сохраненным кровотоком по НПВ выполнено замещение дефекта периренального отдела НПВ синтетической заплатой (1 (2,05 %)) (рис. 3) и трубчатым политетрафторэтиленовым (ПТФЭ) протезом диаметром 20 мм (1 (2,05 %)) (рис. 4).



Рис. 1. Нефрэктомия, тромбэктомия, удаление инфраренального сегмента НПВ: а — рак правой почки с подпеченочным тромбозом НПВ, ассоциированный с полной обструкцией инфраренального отдела НПВ и сохранением оттока крови от левой почки (схема); б, в — нефрэктомия, тромбэктомия, удаление инфраренального сегмента НПВ с сохранением устья левой почечной вены (вид операционной раны и схема)

Fig. 1. Nephrectomy, thrombectomy, removal of the infrarenal IVC segment: а — right renal cell carcinoma with infrahepatic IVC thrombus associated with full obstruction of the infrarenal IVC region and preservation of the blood flow from the left kidney (diagram); б, в — nephrectomy, thrombectomy, removal of the infrarenal IVC segment with preservation of the left renal vein entry (view and diagram of the operative wound)

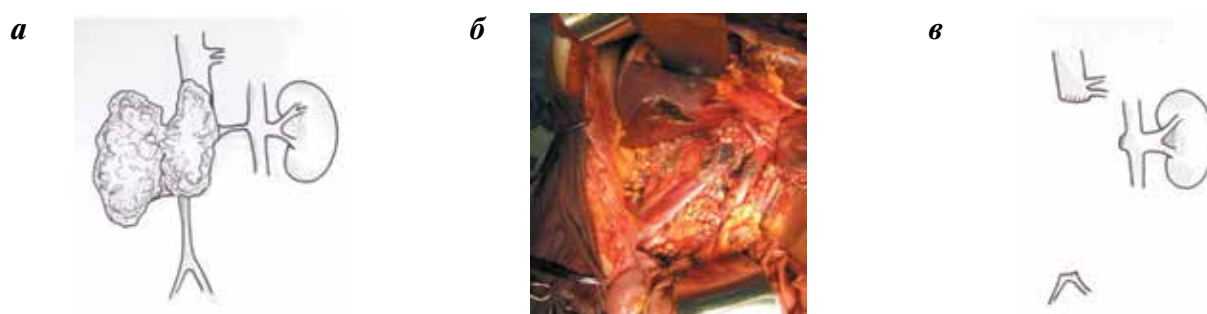


Рис. 2. Нефрэктомия, тромбэктомия, удаление инфраренального, периренального и ретропеченочного сегмента НПВ с перевязкой левой почечной вены: а — опухоль правой почки с наддиафрагмальным опухолевым тромбозом, ретроградным геморрагическим тромбом в инфраренальном отделе НПВ, ассоциированным с полной обструкцией НПВ и левой почечной вены; б, в — нефрэктомия, тромбэктомия, удаление инфраренального, периренального и ретропеченочного сегмента НПВ с перевязкой левой почечной вены (вид операционной раны и схема)

Fig. 2. Nephrectomy, thrombectomy, removal of the infrarenal, perirenal, and retrohepatic IVC segments with ligation of the left renal vein: а — tumor of the right kidney with supradiaphragmatic tumor thrombus, retrograde hemorrhagic thrombus in the infrarenal IVC region associated with full obstruction of the IVC and left renal vein; б, в — nephrectomy, thrombectomy, removal of the infrarenal, perirenal, and retrohepatic IVC segments with ligation of the left renal vein (view and diagram of the operative wound)



Рис. 3. Нефрэктомия, тромбэктомия, резекция периренального отдела НПВ с замещением дефекта венозной стенки политетрафторэтиленовой заплатой: а — рак правой почки с инвазивным тромбозом более 50 % окружности периренального отдела НПВ; б, в — нефрэктомия, тромбэктомия, резекция периренального отдела НПВ с замещением дефекта политетрафторэтиленовой заплатой (вид операционной раны и схема)

Fig. 3. Nephrectomy, thrombectomy, perirenal IVC region resection with replacement of the venous wall defect with a polytetrafluoroethylene patch: а — cancer of the right kidney with invasive thrombus of more than 50 % of the perirenal IVC region perimeter; б, в — nephrectomy, thrombectomy, perirenal IVC region resection with replacement of the venous wall defect with a polytetrafluoroethylene patch (view and diagram of the operative wound)

Одному (2,0 %) пациенту симультанно выполнено радикальное удаление метастатически пораженных надключичных лимфатических узлов слева.

Четырнадцать (28,6 %) больных с метастазами рака почки после паллиативной нефрэктомии, тромбэктомии получали системное противоопухолевое

лечение (таргетную антиангиогенную терапию — 7 (14,3 %), иммунотерапию интерфероном альфа-2b — 7 (14,3 %)).

Всем больным в раннем послеоперационном периоде (0–28-е сутки) назначались фракционированные гепарины, в дальнейшем производили перевод

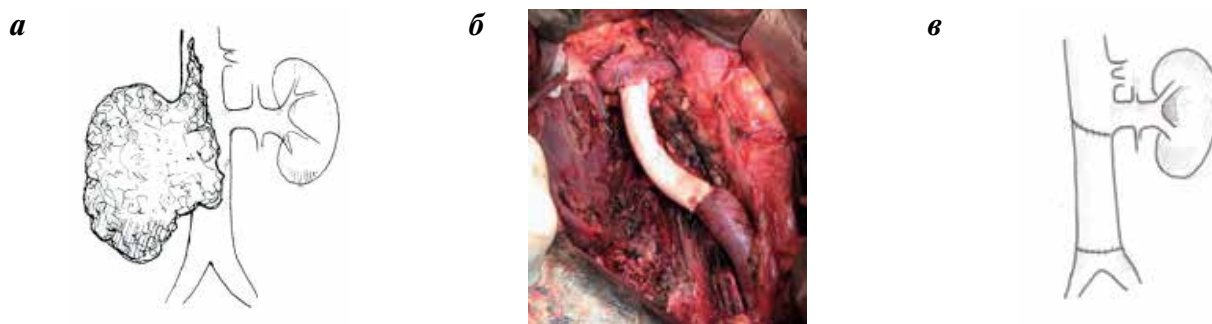


Рис. 4. Нефрэктомия, тромбэктомия, сегментарная резекция и протезирование инфраренального сегмента НПВ: а – рак правой почки с наддиафрагмальным опухолевым венозным тромбозом с обструкцией более 50 % окружности инфраренального сегмента НПВ; б, в – нефрэктомия, тромбэктомия, сегментарная резекция и протезирование инфраренального сегмента НПВ (вид операционной раны и схема)

Fig. 4. Nephrectomy, thrombectomy, infrarenal IVC segment segmental resection and prosthesis: а – tumor of the right kidney with supradiaphragmatic tumor thrombus and obstruction of more than 50 % of the infrarenal IVC segment perimeter; б, в – nephrectomy, thrombectomy, infrarenal IVC segment segmental resection and prosthesis (view and diagram of the operative wound)

пациентов на терапию непрямыми антикоагулянтами. Через год непрямые антикоагулянты отменяли и назначали дезагреганты для постоянного приема.

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 проводили с применением известных методов при использовании блока программ SPSS 13.0 для Windows.

Результаты

Медиана операционного времени составила 260 (135–580) мин, медиана кровопотери – 8750 (3000–27000) мл. В 32 (65,3 %) наблюдениях имела место массивная кровопотеря (> 100 % объема циркулирующей крови). Медиана количества перелитых доз эритроцитарной массы – 9 (3–23). Серьезные интраоперационные осложнения развились у 2 (4,0 %) больных (ТЭЛА – 1 (2,0 %), геморрагический шок – 1 (2,0 %)). Один пациент умер на операционном столе от геморрагического шока. Послеоперационные осложнения зарегистрированы в 26 (53,2 %) случаях (II степени тяжести по классификации Clavien–Dindo – 4 (8,2 %), III степени тяжести – 1 (2,0 %), IV степени тяжести – 14 (28,5 %), V степени тяжести – 7 (14,3 %)). Структура осложнений была разнообразна и включала коагулопатию и ее последствия, посттравматические изменения функции внутренних органов, инфекции и полиорганную недостаточность. Семь (14,3 %) больных умерли после операции. Причинами смерти являлись сепсис (3 (6,3 %)), инсульт (2 (4,0 %)), геморрагический шок (1 (2,0 %)) и синдром полиорганной недостаточности (1 (2,0 %)) (табл. 2).

Удаление опухоли выполнено радикально во всех случаях. Гистологическое исследование выявило почечно-клеточный рак во всех препаратах (светлокле-

точный – 43 (87,8 %), папиллярный 1-го типа – 3 (6,2 %), папиллярный 2-го типа – 1 (2,0 %), хромофобный – 1 (2,0 %), рак собирательных трубочек – 1 (2,0 %)). Степень анаплазии G_{1-2} имела место в 16 (32,7 %), G_{3-4} – в 33 (67,3 %) случаях. Опухолевый тромб имел строение, аналогичное строению опухоли почки, и прорастал все слои резецированного сегмента НПВ во всех наблюдениях.

Максимальным ответом на лекарственное лечение являлась стабилизация опухолевого процесса. Медиана времени контроля за опухолью составила 7 (2–24) мес.

Пятилетняя общая и специфическая выживаемость всех больных составила 54,6 и 67,8 % соответственно, безрецидивная выживаемость 35 радикально оперированных пациентов – 49,4 %. Анализ факторов риска не проводился из-за недостаточного числа наблюдений.

У 2 пациентов с синтетическими протезами сосудистой стенки через 12 мес после операции, по данным компьютерной томографии с контрастированием, подтверждена проходимость НПВ на всем протяжении; при дуплексном исследовании с цветным картированием: ток крови ламинарный. Клинических признаков венозной недостаточности нижних конечностей при динамическом наблюдении не выявлено.

Функция левой почки после перевязки левой ПВ при медиане наблюдения 12 (2–120) мес сохранилась на дооперационном уровне у всех 24 больных, по данным динамической реносцинтиграфии.

Из 11 больных, поступивших в стационар с клиническими признаками венозной недостаточности нижних конечностей и подвергнутых сегментарной резекции НПВ без протезирования, симптомы нарушения венозного оттока сохранились у 2 (18,1 %).

Обсуждение

Несмотря на последние достижения в области системной терапии почечно-клеточного рака, единст-

Таблица 2. Осложнения нефрэктомии, тромбэктомии, резекции НПВ у 49 больных раком почки

Table 2. Complications after nephrectomy, thrombectomy, IVC resection in 49 patients with renal cell carcinoma

Осложнение Complication	n	%
Интраоперационные осложнения: Intraoperative complications:	2	4,0
ТЭЛА PVT	1	2,0
гиповолемический шок hypovolemic shock	1	2,0
Интраоперационная смерть: Intraoperative death:	1	2,0
гиповолемический шок hypovolemic shock	1	2,0
Послеоперационные осложнения: Postoperative complications:	26	53,2
коагулопатия и ее последствия: coagulopathy and its aftermath:	8	16,3
кровотечение bleeding	5	10,3
забрюшинная гематома retroperitoneal hematoma	1	2,0
кровоизлияние в головной мозг intracerebral hemorrhage	2	4,0
посттравматическая органная дисфункция: post-traumatic organ dysfunction:	5	10,3
панкреатит отечный edematous pancreatitis	1	2,0
парез кишечника intestinal paresis	3	6,3
спаечная кишечная непроходимость adhesive intestinal obstruction	1	2,0
инфекция: infection:	8	16,3
забрюшинная флегмона retroperitoneal phlegmon	1	2,0
перитонит peritonitis	2	4,0
пневмония pneumonia	1	2,0
сепсис sepsis	4	8,3
СПОН: MODS:	5	10,3
олигурия/анурия oliguria/anuria	3	6,3
печеночная недостаточность liver failure	3	6,3
РДС RDS	4	8,3
парез кишечника intestinal paresis	2	4,0
сердечно-сосудистая недостаточность cardiac insufficiency	4	8,3

венным эффективным методом лечения больных раком почки с опухолевой венозной инвазией остается нефрэктомия, тромбэктомия, резекция инфильтрированной опухоли НПВ. В большинстве случаев восстановление цилиндрической формы НПВ с сохранением ламинарного кровотока возможно путем

Окончание таблицы 2

End of table 2

Осложнение Complication	n	%
Релапаротомия Relaparotomy	6	12,3
Послеоперационная смерть: Postoperative death:	7	14,3
СПОН MODS	3	6,3
сепсис sepsis	1	2,0
инсульт stroke	2	4,0
геморрагический шок hypovolemic shock	1	2,0

Примечание. ТЭЛА – тромбоз легочной артерии;
СПОН – синдром полиорганной недостаточности;
РДС – респираторный дистресс-синдром.
Note. PVT – pulmonary vein thromboembolism; MODS – multiple organ dysfunction syndrome; RDS – respiratory distress syndrome.

простого ушивания оставшейся сосудистой стенки. Однако, по нашим данным, в 10,6 % наблюдений массивная инвазия венозной стенки является показанием к резекции НПВ, сегментарной или субтотальной кавэктомии, не позволяющей выполнить традиционную реконструкцию сосуда.

Опыт подобных операций ограничен из-за низкой частоты местно-распространенного инвазивного опухолевого тромбоза [3, 4]. Основными задачами, стоящими перед хирургом при протяженной опухолевой инвазии более половины окружности НПВ, являются радикальное удаление опухоли, а также сохранение адекватного венозного оттока от печени, остающейся почки и нижних конечностей с учетом измененной анатомии венозного русла.

Длительная обструкция НПВ индуцирует развитие венозных коллатералей. Локализация, количество и диаметр коллатеральных сосудов зависят от места и протяженности обструкции НПВ, а также ее притоков. Принципиально все коллатерали можно разделить на глубокие и поверхностные. Глубокие коллатерали включают непарную, полунепарную вены, паравerteбральное венозное сплетение, гонадные, мочеточниковые вены, вены паранефральной клетчатки и портальную систему (нижнюю мезентериальную вену). Поверхностные коллатерали представлены латеральной грудной, внутренней грудной венами и портальной системой (параумбиликальной веной). При окклюзии инфраренального и периренального сегментов НПВ наибольшее значение имеет развитие коллатералей системы непарной и полунепарной вен; также возможно расширение вен передней брюшной стенки. Блок ретропеченочного сегмента и устьев

главных печеночных вен индуцирует венозную коллатерализацию портальной системы, а также сброс венозной крови из вен паранефрия и капсулярных вен в систему непарной и полунепарной вен. При тотальной обструкции НПВ венозный отток из системы НПВ в верхнюю полую вену происходит как по поверхностным, так и по глубоким коллатералям; кроме того существенно расширяются паравертебральные вены [5]. Как правило, при длительном блоке НПВ ниже тромба запусеивается, суживается до 5–10 мм, заполняется организовавшимися кровяными сгустками и не несет функциональной нагрузки.

Полная мобилизация НПВ, инфильтрированной опухолевым тромбом, представляет собой значительные технические трудности, обусловленные выраженным реактивным фиброзом паракавальной клетчатки и развитой сетью хрупких расширенных венозных коллатералей, служащих источником кровотечения. Все коллатерали, впадающие в НПВ, должны быть тщательно перевязаны для снижения объема кровопотери на этапе каватомии. Однако венозные коллатерали, не дренирующиеся в НПВ, по возможности, должны быть оставлены для сохранения оттока от сохраненной почки, печени и нижней половины туловища.

После перевязки коллатералей, мобилизации НПВ и наложения сосудистых турникетов выше, ниже тромба, на контралатеральную ПВ и (при тромбозе III–IV уровней) гепатодуоденальную связку выполняется каватомия и экстракция флотирующей части тромба. Абсолютно необходимым является сохранение сегмента НПВ в зоне устьев главных печеночных вен. Сохранение периренального сегмента НПВ с устьем ПВ желательно, но необязательно. Нижележащая часть НПВ может быть удалена вместе с опухолью.

Вопрос о необходимости протезирования НПВ дискуссионный. Ряд хирургов указывают, что протезирование магистральных сосудов во время удаления злокачественных опухолей безопасно. В 3 сериях наблюдений, суммарно включивших 43 больных, подвергнутых протезированию НПВ, при медиане наблюдения 24 мес проходимость протезов была сохранена у 91 % пациентов. Наиболее распространенной причиной тромбоза протеза являлся рецидив опухоли [6–8]. Y. Tsuji и соавт. (2001) полагают, что во всех случаях нарушения цилиндрической формы НПВ для профилактики венозной недостаточности показано протезирование. Авторы успешно заместили резецированные участки НПВ 15 из 33 оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом [9]. Напротив, H. Goto и соавт. (2014), выполнившие сегментарную ($n = 23$) или тотальную ($n = 18$) кавэктомии *en-bloc* с первичной опухолью, исходящей из различных органов, использовали протезирование НПВ только у 4 больных с исходно проходимой НПВ и отсутствием сети венозных коллатералей [10]. J. Hardwigen и соавт. (2001) опубликовали

результаты 14 мультиорганных резекций по поводу опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства, во время которых потребовалась циркулярная резекция НПВ. Авторы выполнили протезирование 6 из 8 больных после резекции супраренального и 2 из 6 пациентов после удаления инфраренального сегментов НПВ и считают, что протезирование необходимо отобранным больным при поражении супраренального отдела НПВ [11]. J. Caso и соавт. (2009), располагая опытом 15 кавэктомий у больных злокачественными забрюшинными опухолями, выполняют протезирование только пациентам с исходно проходимой НПВ [12]. Сходное мнение высказывают H. Yoshidome и соавт. (2005), проанализировав 10 циркулярных резекций НПВ по сходным показаниям. Авторы считают, что нестабильная гемодинамика на этапе пережатия НПВ должна быть аргументом в пользу протезирования, так как может свидетельствовать о критичном снижении венозного возврата [13].

На наш взгляд, показанием к выполнению реконструкции НПВ с использованием сосудистого протеза является резекция более 50 % окружности или циркулярная сегментарная резекция исходно проходимой НПВ у больных без достаточно развитых коллатералей, или пациентов с перевязанными на этапе мобилизации коллатеральными. Восстановление оттока крови от остающейся почки и нижней половины тела позволяет предотвратить резкое снижение венозного возврата в правые отделы сердца, ведущее к клинически значимой гипотензии. Кроме того, отсутствие адекватного оттока крови от нижних конечностей в дальнейшем может привести к развитию массивных отеков. Еще одним показанием к реконструкции НПВ служит резкая деформация и/или сужение исходно проходимого сосуда, нарушающее ламинарный ток крови, так как развитие турбулентных потоков существенно увеличивает риск возникновения ТЭЛА.

Основываясь на успешном собственном опыте, мы полагаем, что у больных с массивными венозными коллатеральными при тотальном поражении инфраренального отдела НПВ допустимо его удаление или перевязка без последующего развития или прогрессирования венозной недостаточности. При этом надо принимать во внимание сложности селекции больных, не нуждающихся в протезировании, из-за отсутствия объективных критериев оценки компенсации венозного оттока за счет его коллатерализации. Так, из 11 наших больных с исходными признаками венозной недостаточности нижних конечностей, подвергнутых сегментарной резекции НПВ без протезирования, симптомы нарушения венозного оттока сохранились у 2. Мы связываем этот факт с длительным ассоциированным геморрагическим тромбозом вен нижних конечностей, приведшим к развитию необратимых изменений венозного оттока, а также пересечении венозных коллатералей при выполнении лимфодиссекции.

При циркулярном врастании опухоли в подпечечный отдел НПВ ниже устьев главных печеночных вен при поражении правой почки допустимо удаление всего пораженного сегмента с перевязкой левой ПВ дистальнее устьев гонадной и надпочечниковой вен. При этом сохраняется коллатеральный отток крови от левой почки, и снижение почечной функции не развивается [14]. В нашей серии наблюдений ни у одного из 24 больных, подвергнутых перевязке левой ПВ, ухудшения почечной функции не зарегистрировано. J. Caso и соавт. (2009) выполнили перевязку левой ПВ 12 пациентам, подвергнутым кавэктомии во время удаления злокачественных забрюшинных опухолей, без клинически значимых последствий [12]. Аналогичные данные, основанные на собственном опыте пересечения левой ПВ при операциях на аорте ($n = 64$), приводят K.D. Calligaro и соавт. (1990). Авторы предлагают контролировать адекватность венозного оттока от левой почки путем интраоперационного измерения венозного давления в культе ПВ (адекватная коллатеральная циркуляция ассоциирована с давлением $\leq 50\text{--}60 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($37\text{--}44 \text{ mmHg}$), более высокое давление повышает риск застоя венозной крови и разрыва почки) [15], однако практическое использование данного подхода сомнительно.

Перевязка правой ПВ невозможна из-за отсутствия коллатералей, поэтому при необходимости циркулярной резекции НПВ с устьем правой ПВ требуется дальнейшее наложение анастомоза ПВ с культей НПВ. При короткой культе НПВ правая ПВ может быть анастомозирована с портальной веной. Альтернативой служит синтетический протез [14].

Наиболее распространенными являются ПТФЭ и дакроновые сосудистые протезы. Сравнительный анализ результатов использования этих синтетических материалов для реконструкции НПВ не проводился. Опубликованы данные, свидетельствующие о возможном снижении риска инфекции [8], а также о несколько более низкой вероятности тромбозов за счет большего сопротивления внутрибрюшному давлению при использовании дакроновых протезов по сравнению с ПТФЭ [16]. Однако крупный метаанализ показал, что выживаемость обоих видов протезов при выполнении бедренно-подколенного шунтирования одинакова [17]. Для замещения резецированного сегмента НПВ мы использовали ПТФЭ-протезы с хорошими функциональными результатами. Реконструируя НПВ, мы стараемся добиться соответствия диаметров сосуда и протеза (20 мм). Сходную тактику используют H. Goto и соавт. (2014) [10]. Однако существует мнение, что применение протезов НПВ меньшего диаметра (12–14 мм) обеспечивает большую скорость тока крови и препятствует развитию тромбозов [18]. Мы, напротив, считаем, что это может послужить причиной тромбоза нижележащего отдела НПВ.

Нефрэктомия, тромбэктомия, резекция НПВ является технически сложным хирургическим вмешательством, ассоциированным с высоким операционным риском. Наиболее распространенное интраоперационное осложнение — массивная кровопотеря (65,3 %). К наиболее эффективным хирургическим методам ее профилактики относятся ранняя перевязка почечной артерии, а также перевязка всех впадающих в НПВ коллатералей. Анестезиологическая бригада должна быть подготовлена к быстрому возмещению объема циркулирующей крови и поддержанию адекватного перфузионного давления (несколько венозных доступов, использование аппаратов для возврата аутокрови, гидратация, гемотрансфузия, вазопрессоры). Эффективные методы коррекции гемодинамики позволили нам избежать геморрагического шока в 31 из 32 случаев массивной кровопотери.

Травматичность резекционного этапа, значительные объемы кровопотери наряду с исходными гемодинамическими изменениями обуславливают высокую частоту (44,8 %) развития тяжелых осложнений в послеоперационном периоде и требуют раннего начала интенсивной терапии и профилактики осложнений. Аналогичного мнения придерживаются J. Hardwigen и соавт. (2001) и T. Bower и соавт. (2000), зарегистрировавшие тяжелые осложнения у 29,0 % из 14 [11] и у 41,3 % из 29 больных, подвергнутых мультиорганной резекции с сегментарной кавэктомией [8].

Потеря значительного количества плазменных и клеточных факторов свертывания привела к развитию клинически значимой коагулопатии у 16,3 % больных в нашем исследовании. В абсолютном большинстве случаев в ранние сроки после операции имела место гипокоагуляция, требующая проведения интенсивной гемостатической терапии (плазма, тромбоконцентрат, фактор свертывания крови VII) под контролем коагулограммы и тромбоэластограммы [19].

Следующим этапом коррекции системы гемостаза являлась профилактика тромбозов и ТЭЛА. Стандартов антикоагулянтной терапии для больных, подвергнутых резекции НПВ, нет. В литературе данный вопрос практически не обсуждается. Тем не менее пациенты после субтотальной или сегментарной кавэктомии с протезированием могут быть отнесены к группе высокого риска развития тромбоэмболических осложнений. Нам удалось избежать развития повторных тромбозов и ТЭЛА у 2 больных, подвергнутых операциям в таком объеме. В серии из 14 наблюдений J. Hardwigen и соавт. (2001) у 1 пациента развился тромбоз сосудистого протеза [11]. Согласно существующим рекомендациям больные данной категории являются кандидатами для обязательного проведения профилактики высокими дозами прямых антикоагулянтов в раннем послеоперационном периоде [20].

При этом предпочтение должно отдаваться низкомолекулярным гепаринам, ассоциированным с более низкой частотой геморрагических осложнений по сравнению с нефракционированными формами гепарина [21]. Опираясь на собственный клинический опыт, мы также считаем необходимым длительное проведение профилактической терапии непрямыми антикоагулянтами в позднем послеоперационном периоде. В нашей серии наблюдений отмена антикоагулянтов и назначение дезагрегантов не ухудшали функциональных результатов хирургического лечения.

Аналогичную тактику мы используем и у пациентов, которым замещение резецированного сегмента НПВ не проводилось. Цель антикоагулянтной терапии в подобных случаях — снижение риска тромбообразования в венах нижних конечностей и венозных коллатералей для сохранения адекватного венозного оттока от оставшейся почки и нижней половины тела. Данный лечебный подход позволил нам избежать развития, персистенции или прогрессирования тромботических осложнений у 45 (95,7 %) из 47 больных после кавэктомии без протезирования НПВ. Результаты, опубликованные другими исследовательскими группами, хуже. Так, тромбоз глубоких вен нижних конечностей после сегментарной резекции НПВ без протезирования был зарегистрирован у 22 из 82 больных забрюшинной лейомиосаркомой [22], а также у 5 из 14 пациентов со злокачественными опухолями, подвергнутых частичной кавэктомии без реконструкции НПВ в 2 сериях наблюдений [11, 23].

Большое значение имеет ранняя профилактика пареза кишечника (назначение препаратов калия), панкреатита (подавление секреции) и инфекции (антибактериальная и антимикотическая терапия). Раннее назначение антибиотиков широкого спектра

действия особенно важно у больных, подвергнутых протезированию НПВ, для профилактики инфекции крови. В нашей серии наблюдений не зарегистрировано случаев инфицирования протезов. Аналогичные результаты получены другими авторами [9, 11].

Несмотря на значительную распространенность опухолевого процесса, радикальное удаление пораженной опухоли почки с тромбированным сегментом НПВ позволяет добиться хороших отдаленных результатов: 5-летняя общая выживаемость больных в нашем исследовании достигла 54,6 %. Этот показатель сопоставим с отдаленной выживаемостью, зарегистрированной у пациентов, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии в других клиниках (45–60 %) [24–27]. Полученные результаты обосновывают целесообразность выполнения подобных хирургических вмешательств.

Заключение

Нефрэктомия, сегментарная/субтотальная кавэктомия с сохранением устьев главных печеночных вен — эффективный метод лечения больных раком почки с массивной опухолевой инвазией НПВ, позволяющий добиться удовлетворительных показателей отдаленной выживаемости и хороших функциональных результатов. При поражении правой почки левая ПВ может быть безопасно перевязана. Показаниями для протезирования являются исходное сохранение кровотока по НПВ, отсутствие венозных коллатералей и удаление периренального сегмента НПВ с устьем правой ПВ при левостороннем поражении. В остальных случаях замещение удаленного сегмента НПВ не показано. Нефрэктомия, сегментарная/субтотальная кавэктомия — технически сложная операция, ассоциированная с высоким операционным риском, и должна выполняться только в специализированных центрах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Neves R.J., Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol* 1987;59(5):390–5. PMID: 3594097.
2. Matveev V.B., Volkova M.I., Feoktistov P.I. Segmental IVC resection/cavectomy in patients with advanced RCC. *European urology supplements* 2015;14(2).
3. Caldarelli G., Minervini A., Guerra M. et al. Prosthetic replacement of the inferior vena cava and the iliofemoral vein for urologically related malignancies. *BJU Int* 2002;90(4):368–74. PMID: 12175391.
4. González J., Gorin M.A., García-Roig M., Ciancio G. Inferior vena cava resection and reconstruction: technical considerations in the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus. *Urol Oncol* 2014;32(1):34.e19–26. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.01.004. PMID: 23499500.
5. Golub R.M., Parsons R.E., Sigel B., Anne U. Barnes: a review of venous collaterals in inferior vena cava obstruction. *Clinical Anatomy* 1992;5:441–51.
6. Ehrlich Y., Kedar D., Zelikovski A. et al. Vena caval reconstruction during postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic germ cell tumor. *Urology* 2009;73(2):442.e17–9. DOI: 10.1016/j.urol.2008.02.054. PMID: 18436290.
7. Sarkar R., Eilber F.R., Gelabert H.A., Quinones-Baldrich W.J. Prosthetic replacement of the inferior vena cava for malignancy. *J Vasc Surg* 1998;28(1):75–81;discussion 82–3. PMID: 9685133.
8. Bower T.C., Nagorney D.M., Cherry K.J. et al. Replacement of the inferior vena cava for malignancy: an update. *J Vasc Surg* 2000;31(2):270–81. PMID: 10664496.
9. Tsuji Y., Goto A., Hara I. et al. Renal cell carcinoma with extension of tumor thrombus into the vena cava: Surgical strategy and prognosis. *J Vasc Surg* 2001;33(4):789–96. DOI: 10.1067/mva.2001.111996. PMID: 11296333.
10. Goto H., Hashimoto M., Akamatsu D. et al. Surgical resection and inferior vena cava reconstruction for treatment of the malignant tumor: technical success and outcomes. *Ann Vasc Dis* 2014;7(2):120–6.

- DOI: 10.3400/avd.0a.13-00125.
PMID: 24995055.
11. Hardwigen J., Baqué P., Crespy B. et al. Resection of the inferior vena cava for neoplasms with or without prosthetic replacement: a 14-patient series. *Ann Surg* 2001;233(2):242–9.
DOI: 10.1097/0000658-200102000-00014.
PMID: 11176131.
12. Caso J., Seigne J., Back M. et al. Circumferential resection of the inferior vena cava for primary and recurrent malignant tumors. *J Urol* 2009;182(3):887–93.
DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.015.
PMID: 19616230.
13. Yoshidome H., Takeuchi D., Ito H. et al. Should the inferior vena cava be reconstructed after resection for malignant tumors? *Am J Surg* 2005;189(4):419–24.
DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.01.010.
PMID: 15820453.
14. Jibiki M., Iwai T., Inoue Y. et al. Surgical strategy for treating renal cell carcinoma with thrombus extending into the inferior vena cava. *J Vasc Surg* 2004;39(4):829–35.
DOI: 10.1016/j.jvs.2003.12.004.
PMID: 15071451.
15. Calligaro K.D., Savarese R.P., McCombs P.R., DeLaurentis D.A. Division of the left renal vein during aortic surgery. *Am J Surg* 1990;160(2):192–6.
PMID: 2382773.
16. Benedetti-Valentini F., Irace L., Stampo R., Massa R. Sindromi cavali. Vena cava inferiore. *Chirurgia Vascolare*. Torino: Edizioni Minerva Medica, 2001. Pp. 629–633.
17. Takagi H., Goto S.N., Matsui M. A contemporary meta-analysis of Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for femoropopliteal bypass grafting. *J Vasc Surg* 2010;52(1):232–6.
DOI: 10.1016/j.jvs.2010.02.010.
PMID: 20471778.
18. Quinones-Baldrich W.J., Farley S. Techniques for inferior vena cava resection and reconstruction for retroperitoneal tumor excision. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013;1(1):84–9. DOI: 10.1016/j.jvsv.2012.10.056.
PMID: 26993901.
19. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Факторы прогноза непосредственных результатов тромбэктомии у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом. *Онкоурология* 2014;(3):31–9. [Davydov M.I., Matveev V.B., Volkova M.I. et al. Predictors of the immediate results of thrombectomy in kidney cancer patients with venous tumor thrombosis. *Onkourologiya = Oncourology* 2014;(3): 31–9. (In Russ.)].
20. Vaidya A., Ciancio G., Soloway M. Surgical techniques for treating a renal neoplasm invading the inferior vena cava. *J Urol* 2003;169(2):435–44.
DOI: 10.1097/01.ju.0000047230.49976.bf.
PMID: 12544285.
21. Holbrook A., Schulman S., Witt D.M. et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e152S–e184S.
DOI: 10.1378/chest.11-2295.
PMID: 22315259.
22. Mingoli A., Feldhaus R.J., Cavallaro A., Stipa S. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: analysis and search of world literature on 141 patients and report of three new cases. *J Vasc Surg* 1991;14(5):688–99.
PMID: 1942380.
23. Duty B., Daneshmand S. Resection of the inferior vena cava without reconstruction for urologic malignancies. *Urology* 2009;74(6):1257–62.
DOI: 10.1016/j.urology.2009.06.092.
PMID: 19819533.
24. 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.
25. Blute M.L., Boorjian S.A., Leibovich B.C. et al. 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.
26. Abel E.J., Houston Thompson R., Margulis V. et al. Perioperative outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter experience. *Eur Urol*. Available online 6 November 2013.
27. Kirkali Z., van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol* 2007;52(3):658–62.

Хирургическое лечение рака почки с протяженными тромбами нижней полой вены: осложнения и отдаленные результаты

В.А. Атдурев^{1, 2}, З.В. Амоев², А.А. Данилов², В.А. Бельский²,
Д.С. Ледаев^{1, 2}, П.И. Рыхтик², Г.И. Шейхихов², С.А. Пузанов²

¹ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России;
Россия, 603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России;
Россия, 603001 Нижний Новгород, Нижневолжская набережная, 2

Контакты: Зураб Владимирович Амоев amoev_82@mail.ru

Цель исследования — анализ факторов, влияющих на результаты тромбэктомии из нижней полой вены (НПВ) при почечно-клеточном раке.

Материалы и методы. Нефрэктомия с тромбэктомией из НПВ произведена 53 больным (31 (58,5 %) мужчине и 22 (41,5 %) женщинам) с протяженными тромбами. Возраст пациентов составлял 35–76 лет (средний возраст $58,7 \pm 10,1$ года). У 36 (68 %) больных была установлена стадия Т3b (протяженность тромба в среднем — $5,28 \pm 0,32$ см), у 17 (32 %) пациентов — стадия Т3с ($13,00 \pm 0,71$ см). Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo. Расчеты производили в компьютерной программе для статистической обработки данных SPSS Statistics 16.

Результаты. Интраоперационных осложнений не выявлено, кровопотеря составила в среднем 714 (200–4000) мл. Использование аппарата Cell-Saver позволило у большинства больных провести реинфузию. Гемотрансфузия потребовалась 15 пациентам в объеме 250–500 мл. У 32 (60,3 %) больных осложнений не зарегистрировано. Осложнения I степени отмечены у 2 (3,7 %) пациентов, II степени — у 15 (28,3 %), IIIA степени — у 2 (3,7 %) и IIIB степени — у 1 (1,8 %); осложнения IV степени не наблюдались. От тромбоэмболии легочной артерии умерли 2 (3,8 %) пациента. При корреляционном анализе установлена высокая зависимость развития осложнений от размеров тромба ($r = 0,7$) и объема кровопотери ($r = 0,6$) и низкая зависимость от размеров опухоли ($r = 0,44$); не выявлено зависимости развития осложнений от возраста больных ($r = 0,1$) и статуса по шкале Карновского ($r = 0,0$). Медиана общей выживаемости составила 48 мес, 3-летняя выживаемость — 57,1 %, медиана выживаемости без прогрессирования — 46 мес, 3-летняя выживаемость без прогрессирования — 56,8 %; случаев 90-дневной летальности не было. При рN0 3-летняя общая выживаемость оказалась достоверно выше, чем при рN1 (69 % против 25 %; $p = 0,014$). При сравнении выживаемости больных с наддиафрагмальными и поддиафрагмальными тромбами различий не выявлено ($p = 0,14$).

Заключение. Результаты нашего исследования показали эффективность хирургического лечения больных почечно-клеточным раком с протяженными тромбами НПВ.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, опухолевый тромб, нижняя полая вена, осложнение

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-37-44

Surgical treatment of kidney cancer with extended inferior vena cava thrombosis: complications and long-term results

V.A. Atduev^{1, 2}, Z.V. Amoev², A.A. Danilov², V.A. Bel'skiy², D.S. Ledyayev^{1, 2}, P.I. Rykhtik², G.I. Sheyikhov², S.A. Puzanov²

¹Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;
10/1 Minina and Pozharskogo Square, Nizhniy Novgorod 603950, Russia

²Volga District Medical Center under Federal Medical and Biological Agency of Russia;
2 Nizhnevolzhskaya Naberezhnaya, Nizhniy Novgorod 603001, Russia

Objective. Analysis of factors affecting results of inferior vena cava (IVC) thrombectomy in patients with renal cell carcinoma.

Materials and methods. Nephrectomy with thrombectomy from IVC was performed in 53 patients (31 (58.5 %) males and 22 (41.5 %) females) with extended thrombosis. Patient age was 35–76 years (mean age 58.7 ± 10.1 years). In 36 (68 %) patients stage T3b was determined (mean thrombus length 5.28 ± 0.32 cm), in 17 (32 %) patients — stage T3c (mean thrombus length — 13.00 ± 0.71 cm). Postoperative complications were evaluated in accordance with the Clavien–Dindo classification. Calculations were performed using statistics software SPSS Statistics 16.

Results. No intraoperative complications were observed, mean blood loss was 714 (200–4000) ml. Use of the Cell Saver system allowed to perform reinfusion in the majority of patients. Blood transfusion of 200–500 ml was necessary in 15 patients. In 32 (60.3 %) patients no complications were observed. Grade I complications were observed in 2 (3.7 %) patients, grade II — in 15 (28.3 %) patients, IIIA grade — in 2 (3.7 %) patients, and grade IIIB — in 1 (1.8 %) patient; there wasn't any grade IV complications. Two (3.8 %) patients died of pulmonary artery thromboembolism. Correlation analysis has shown a high dependency of complications on thrombus size ($r = 0.7$) and blood loss volume ($r = 0.6$), and low dependency on tumor size ($r = 0.44$); complications weren't affected by patients' age ($r = 0.1$) or Karnofsky status

($r = 0.0$). Median overall survival was 48 months, 3-year survival was 57.1 %, median progression-free survival was 46 months, 3-year progression-free survival was 56.8 %; 90-day morbidity was absent. Three-year overall survival for pN0 was significantly higher than for pN1 (69 % vs. 25 %; $p = 0.014$). There was no difference in terms of survival between patients with supradiaphragmatic and subdiaphragmatic thrombi ($p = 0.14$).

Conclusion. Results of our study show that surgical treatment of patients with renal cell carcinoma and extended IVC thrombosis is effective.

Key words: renal cell carcinoma, tumor thrombus, inferior vena cava, complication

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет около 2–3 % всех злокачественных опухолей [1–4]. Около 15–30 % первично диагностированного рака почки является местно-распространенным и/или метастатическим [5–7]. Особенностью ПКР считается то, что у 4–25 % больных имеется тенденция к формированию опухолевых венозных тромбов с распространением последних по почечной вене и нижней полой вене (НПВ) вплоть до правого предсердия [1, 6–8].

В зависимости от протяженности и отношения к печеночным венам выделяют 4 вида опухолевых тромбов НПВ: периренальные, субпеченочные, внутрипеченочные (ретропеченочные) и надпеченочные [9]. Первые 3 вида относят к группе поддиафрагмальных тромбов. Надпеченочные, или наддиафрагмальные, тромбы подразделяют на внутривентрикулярные и внутривентрикулярные [9, 10]. В Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM 2002 г. группа pT3b включала наличие тромба как в почечной вене, так и в НПВ до диафрагмы. В результате проведенных исследований было показано различное прогностическое значение наличия тромба в почечной вене и НПВ [7, 8, 11]. Поэтому в последней версии классификации TNM 2009 г. наличие тромба в почечной вене относится к T3a, а в НПВ ниже диафрагмы – к T3b [12].

Лечение больных ПКР, осложненным опухолевым тромбозом НПВ, до сих пор остается сложной задачей [13–19]. Крайне важным для безопасного удаления тромбов НПВ является дооперационная топическая диагностика опухолевого тромба: его протяженность и размеры, наличие инвазии в стенку вены, состояние печеночных вен (наличие синдрома Бадда–Киари), размеры и мобильность интравентрикулярного компонента тромба, наличие и протяженность кровяного компонента тромба, особенно ретроградного, наличие коллатералей и степень их выраженности. На сегодняшний день с помощью магнитно-резонансной томографии, мультиспиральной компьютерной томографии и ультразвукового исследования с цветовым доплеровским картированием возможно установить полный топический диагноз опухолевого тромба НПВ, не прибегая к инвазивным ангиографическим исследованиям [20–23].

Не менее актуальными остаются технические аспекты удаления протяженного опухолевого тромба из НПВ. М.И. Давыдов и В.Б. Матвеев для удаления наддиафрагмальных тромбов предложили выполнять сагитальную диафрагмотомию и перикардотомию [6]. В последние годы для удаления ретропеченочных и наддиафрагмальных тромбов активно пропагандируется использование техники мобилизации печени и НПВ как при пересадке печени [24, 25]. Другие авторы при наддиафрагмальных и интравентрикулярных тромбах применяют различные варианты вено-венозного обхода и искусственного кровообращения [26–28].

Хирургическое удаление опухолевого тромба из НПВ связано с риском развития послеоперационных осложнений. По данным различных авторов, операционная смертность варьирует от 1,4 до 13,0 %, а общая частота послеоперационных осложнений достигает 30–60 % [6, 9, 10, 13–19, 24–28]. Основными причинами интраоперационной летальности являются фрагментация тромба с эмболией легочной артерии опухолевыми массами, массивное кровотечение, острая сердечная недостаточность. Среди причин послеоперационной смертности выделяют сепсис, сердечную недостаточность, полиорганную недостаточность, а также инсульт, острое желудочно-кишечное кровотечение, почечную недостаточность [6, 13–19].

Цель исследования – анализ факторов, влияющих на результаты тромбэктомии из НПВ при ПКР.

Материалы и методы

С 2005 г. по настоящее время в Приволжском окружном медицинском центре (Нижний Новгород) нефрэктомия с тромбэктомией из НПВ произведена 53 больным с протяженными (> 3–4 см, II–IV уровня [9]) тромбами НПВ T3b и T3c согласно новой редакции классификации TNM 2009 г. [12]. Среди больных были 31 (58,5 %) мужчина и 22 (41,5 %) женщины. Возраст пациентов составил 35–76 лет ($58,7 \pm 10,1$ года).

Статус больных по шкале Карновского > 90 % определен у 38 (71,7 %) человек, 80 % – у 13 (24,5 %), 70 % – у 2 (3,8 %). Выраженная клиническая картина синдрома НПВ имела у 15 пациентов, илеофemorальный тромбоз, или тромбоз вен нижних конечностей – у 5, асцит – у 4, гидроторакс – у 3, гидроперикард – у 3. Тяжелая патология сердечно-сосудистой системы отмечена у 9 пациентов. У 1 больной

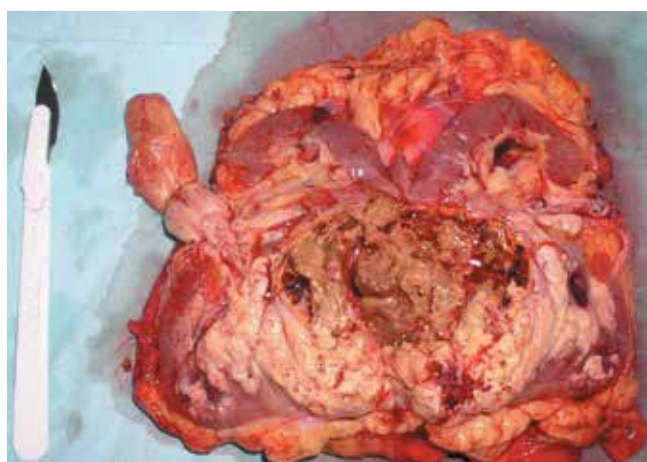


Рис. 1. Макропрепарат: стадия T3b, опухолевый тромб нижней полой вены

Fig. 1. Gross specimen: stage T3b, inferior vena cava tumor thrombus

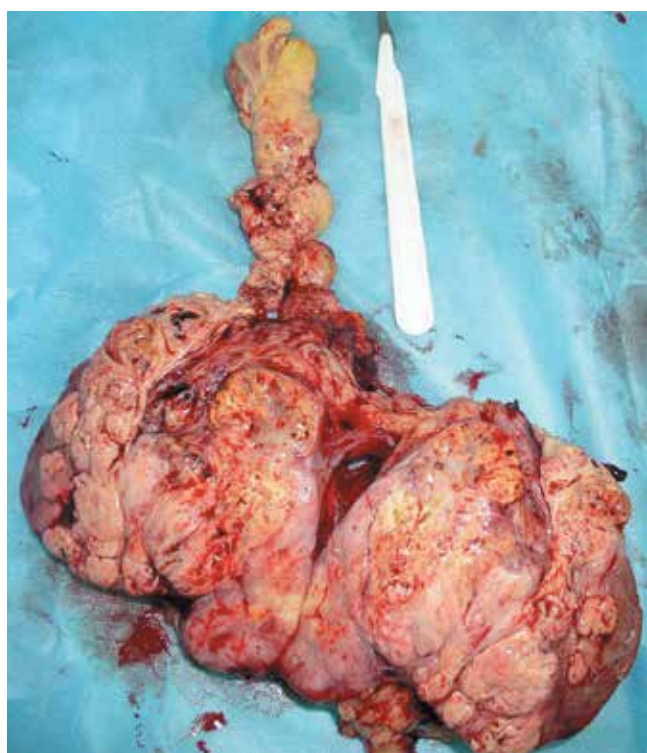


Рис. 2. Макропрепарат: стадия T3c, опухолевый тромб нижней полой вены и правого предсердия

Fig. 2. Gross specimen: stage T3c, inferior vena cava and right atrium tumor thrombus

в анамнезе были эпизоды тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

В 38 случаях тромб исходил из опухоли правой почки, в 15 — из опухоли левой почки. Стадия T3b была диагностирована у 36 (68 %) больных: протяженность тромба в среднем составила $5,28 \pm 0,32$ см (рис. 1). Диагноз T3c установлен у 17 (32 %) пациентов: протяженность тромба в среднем — $13,00 \pm 0,71$ см (рис. 2).

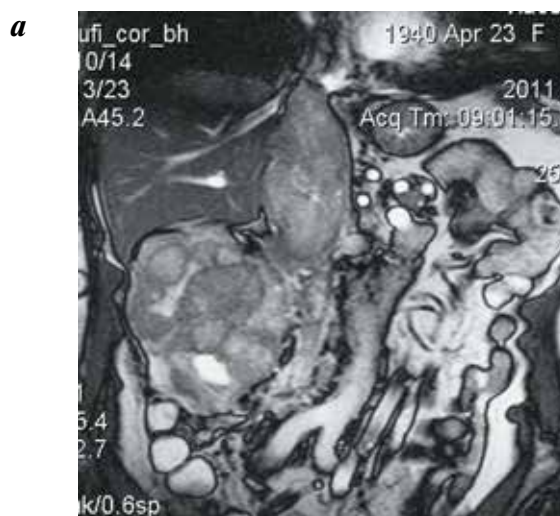


Рис. 3. Опухоль правой почки с наличием крупного наддиафрагмального тромба нижней полой вены: а — магнитно-резонансная томограмма; б — макропрепарат удаленной правой почки и тромба нижней полой вены, отмечается полное соответствие магнитно-резонансной картине

Fig. 3. Tumor in the right kidney with a large supradiaphragmatic thrombus of the inferior vena cava: a — magnetic resonance imaging; б — gross specimen of the removed right kidney and inferior vena cava thrombus corresponds to the magnetic resonance image

У 6 (11,3 %) больных к моменту операции имелись отдаленные метастазы в 1 или нескольких органах (в легкие — 5, в надпочечник — 2, в кости — 1).

Для планирования хода и объема операции, выбора адекватного доступа важное значение имеет точная топическая диагностика локализации и протяженности тромба. Магнитно-резонансная томография (рис. 3), ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием и мультиспиральная компьютерная томография позволили с высокой точностью определить наличие тромба в НПВ, его протяженность и размеры, состояние кровотока по НПВ и коллатералям.

Во всех случаях нефрэктомии с тромбэктомией производили из лапаротомных доступов типа «мерседес» и «шеvron». Эти доступы позволяют успешно осуществлять тромбэктомию из НПВ при тромбах,

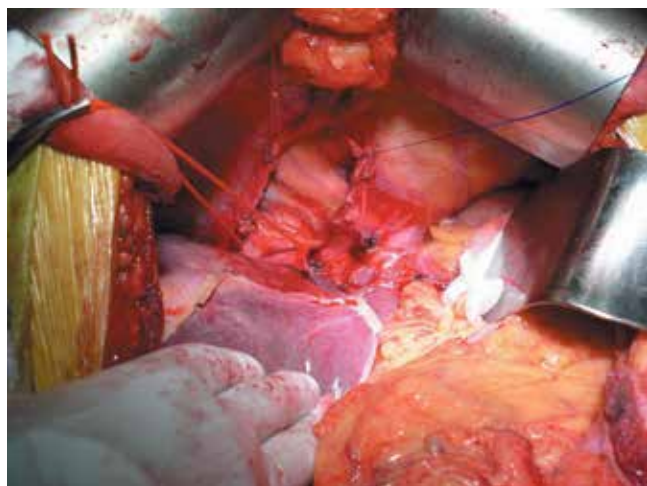


Рис. 4. Мобилизована печень, произведена сагиттальная диафрагмотомия и перикардотомия, полностью выделен наддиафрагмальный сегмент нижней полой вены

Fig. 4. The liver was mobilized, sagittal diaphragmotomy and pericardotomy were performed, supradiaphragmatic segment of the inferior vena cava was fully separated

исходящих как из правой, так и из левой почки. Вне зависимости от стороны поражения операция начиналась с мобилизации двенадцатиперстной кишки по Кохеру, выделения НПВ и почечных вен. Предварительную регионарную лимфаденэктомию выполняли при наличии увеличенных лимфатических узлов для улучшения манипуляций на магистральных сосудах и для ранней перевязки почечной артерии. После удаления почки лимфаденэктомию проводили в расширенном варианте.

Для удаления наддиафрагмальных и интравентрикулярных тромбов мобилизовывали печень, прошивали короткие печеночные вены, производили сагиттальную диафрагмотомию и перикардотомию (рис. 4) по М.И. Давыдову [6]. После полной мобилизации НПВ и низведения печени увеличивалась длина НПВ, при этом флотирующая внутрипредсердная часть тромба смещалась в просвет НПВ. Такой прием был успешно применен у 6 из 8 случаев внутрипредсердных тромбов. В 2 случаях не удалось сместить верхушку тромба из сердца в НПВ; тромб был извлечен через разрез НПВ с переходом на предсердие. До удаления тромба накладывались турникеты на почечные вены, гепатодуоденальную связку и НПВ на уровне нижней границы тромба, уровне ниже впадения основных печеночных вен и над верхушкой тромба. После этого выполняли каватомию с резекцией устья почечной вены и части стенки НПВ в случаях прорастания в нее опухоли, извлекали тромб из НПВ, промывали ее просвет, ушивали рану и запускали по ней кровоток. У 1 больного с опухолью правой почки осуществляли тромбэктомию и из левой почечной вены. У 4 пациентов с наличием ретроградного кровяного тромба про-

изводили удаление флотирующего компонента тромба с каватомией. У 4 больных нефрэктомия с тромбэктомией сочетали с атипичной резекцией печени.

Для реинфузии крови применяли аппарат Cell-Caver.

Послеоперационные осложнения были рандомизированы в соответствии с классификацией хирургических осложнений Clavien—Dindo [29].

Статистический анализ проводили с использованием лицензионного пакета программ для STADIA 4.5 и Statistica/W (лицензия № 105, владелец — Нижегородская государственная медицинская академия). Для оценки выживаемости использовали метод Каплана—Майера. Расчеты проводили в компьютерной программе для статистической обработки данных SPSS Statistics 16.

Результаты

Методичное и деликатное выполнение всех этапов операции позволило избежать интраоперационных осложнений и неконтролируемых кровотечений. Интраоперационная кровопотеря составила в среднем 714 мл (минимальная — 200 мл, максимальная — 4000 мл). При корреляционном анализе установлен низкий коэффициент ($r = 0,3$) зависимости объема кровопотери от протяженности тромба НПВ. Следует отметить, что основной объем кровопотери возникал не на этапе тромбэктомии из НПВ, а при удалении пораженной опухолью почки из резко расширенных коллатеральных вен забрюшинного пространства. Использование аппарата Cell-Caver для реинфузии крови позволило у большинства больных обходиться без дополнительной гемотрансфузии (объем реинфузии составил 200–900 мл). Гемотрансфузия потребовалась только 15 больным в объеме не более 500 мл (250–500 мл).

У 32 (60,3 %) больных осложнений не зарегистрировано. У 2 (3,7 %) пациентов установлены осложнения I степени тяжести (анемия, корригируемая препаратами железа), у 15 (28,3 %) — II степени (им после операции проводилась гемотрансфузия), у 2 (3,7 %) — IIIA степени. Пациентке 58 лет по поводу рака правой почки pT3cN0M0 выполнена радикальная нефрэктомия с тромбэктомией из НПВ и правого предсердия (рис. 5, 6), в послеоперационном периоде по поводу гемоперикарда — дренирование перикарда под местной анестезией. Больному 35 лет, которому были проведены нефрэктомия с тромбэктомией и резекция печени (рис. 7), также потребовались плевральные пункции и дренирование перикарда по поводу гемоперикарда под местной анестезией. У 1 (1,8 %) пациента после левосторонней нефрэктомии с резекцией брыжейки ободочной кишки и удаления наддиафрагмального тромба НПВ



Рис. 5. Магнитно-резонансная томограмма: опухоль правой почки с наличием крупного интравентрикулярного тромба

Fig. 5. Magnetic resonance imaging: tumor in the right kidney with a large intraventricular thrombus



Рис. 6. Макропрепарат: рак правой почки с опухолевым тромбом нижней полой вены, верхушка тромба локализована внутри правого предсердия

Fig. 6. Gross specimen: tumor in the right kidney with a tumor thrombus of the inferior vena cava, the top of the thrombus is located inside the right atrium

(рис. 8) была установлена степень осложнений ИПВ (ишемический некроз и перфорация нисходящей ободочной кишки). Данному пациенту были выпол-



Рис. 7. Макропрепарат удаленной почки с крупным наддиафрагмальным тромбом нижней полой вены и участка печени с опухолью

Fig. 7. Gross specimen of the removed kidney with a large supradiaphragmatic thrombus of the inferior vena cava and a part of the liver containing tumor

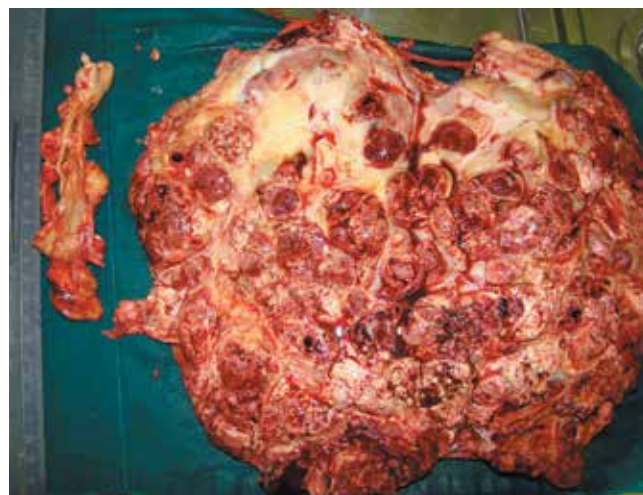


Рис. 8. Макропрепарат: рак левой почки с опухолевым тромбом нижней полой вены, верхушка тромба локализована внутри правого предсердия

Fig. 8. Gross specimen: cancer of the left kidney with a tumor thrombus of the inferior vena cava, the top of the thrombus is located inside the right atrium

нены релапаротомия и колостомия. В последующем колостома была закрыта, после операции пациент живет уже более 6 лет. Осложнения IV степени отсутствовали. В раннем послеоперационном периоде умерли 2 (3,8 %) пациента (V степень), причиной смерти явилась тромбоэмболия легочной артерии.

При корреляционном анализе установлена высокая зависимость развития послеоперационных осложнений от размеров тромба ($r = 0,7$) и объема кровопотери ($r = 0,6$) и низкая – от размеров опухоли ($r = 0,44$). В то же время не выявлено зависимости развития осложнений от возраста больных ($r = 0,1$) и статуса по шкале Карновского ($r = 0,0$).

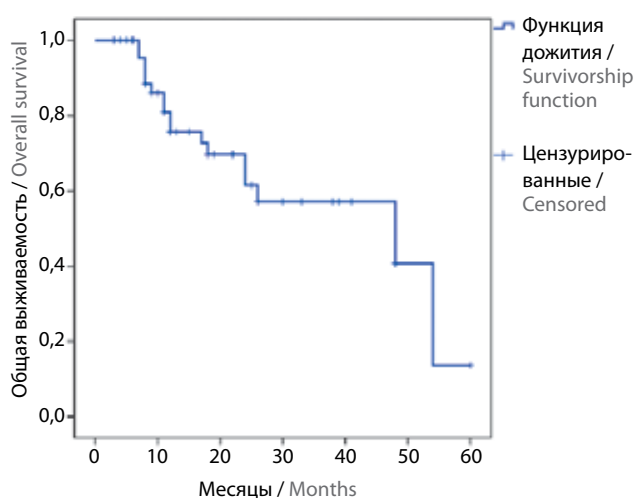


Рис. 9. Кривая общей выживаемости
Fig. 9. Overall survival

По данным гистологического исследования выявлено наличие светлоклеточного ПКР у 47 (88,6 %) больных, папиллярного – у 2 (3,8 %) и смешанного – у 4 (7,6 %). В 15 (28,3 %) случаях опухоли имели умеренную (G_2) степень дифференцировки, в 38 (71,7 %) – низкую (G_3). В регионарных лимфатических узлах метастазы обнаружены у 24 (45,2 %) пациентов (pN1).

Все выписанные из стационара больные ($n = 51$) прожили после операции более 6 мес (случаев 90-дневной летальности не отмечено). Пациентам, имеющим отдаленные метастазы к моменту операции, и с выявленными метастазами в течение 3–6 мес после операции были назначены системная иммунотерапия (реаферон) ($n = 28$) и таргетная терапия ($n = 13$).

Медиана общей выживаемости составила 48 мес, 3-летняя выживаемость – 57,1 % (рис. 9). Медиана выживаемости без прогрессирования – 46 мес, 3-летняя выживаемость без прогрессирования – 56,8 % (рис. 10). Наличие лимфогенных метастазов отрицательно сказывалось на выживаемости больных. При pN0 3-летняя общая выживаемость оказалась достоверно выше, чем при pN1 (69 % против 25 %; $p = 0,014$). При сравнении выживаемости больных с наддиафрагмальными и поддиафрагмальными тромбами различий не выявлено ($p = 0,14$).

Обсуждение

Лечение больных ПКР, осложненным опухолевым тромбозом НПВ, продолжает оставаться сложной задачей. Внедрение новых неинвазивных методов топической диагностики опухолевого тромба, совершенствование хирургической и анестезиологической техники расширили возможности оказания помощи пациентам с различной протяженностью опухолевого тромба, что обусловило хорошие непосредственные результаты хирургического лечения [6, 17–19].

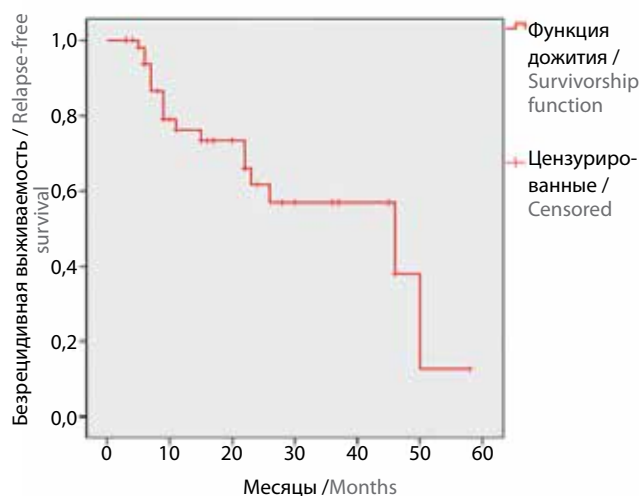


Рис. 10. Кривая выживаемости без прогрессирования
Fig. 10. Progression-free survival

На результаты лечения данной категории больных отрицательно влияют осложнения, связанные с полным тромбозом НПВ и наличием большой опухоли почки (интоксикация, гематурия, лихорадка и т. д.). Соответственно у этой категории больных с тяжелой сопутствующей патологией регистрируют относительно высокую (4–19 %) послеоперационную летальность и тяжелые формы осложнений (34–38 %) [9, 10, 13–19]. Число осложнений зависит от протяженности тромба в НПВ: при уровне тромба 0 (почечная вена) осложнения возникли в 8,6 % случаев, при уровне I (устье почечной вены) – в 15,2 %, при уровне II (подпеченочный отдел НПВ) – в 14,1 %, при уровне III (ретропеченочный отдел НПВ) – в 17,9 %, при уровне IV (внутрипредсердный отдел НПВ) – в 30,0 % ($p < 0,001$) [13]. Нами также выявлена высокая корреляционная зависимость числа осложнений от размера тромба.

У большинства больных ПКР с опухолевым тромбом в НПВ имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы (26 %) и отдаленные метастазы (54 %) [17]. Наличие метастазов отрицательно сказывается на отдаленных результатах нефрэктомии с тромбэктомией из НПВ [18, 30–35]. В последние годы, после внедрения эффективных таргетных препаратов для лечения распространенного и метастатического рака почки, возникает вопрос о целесообразности проведения расширенных, комбинированных и паллиативных операций у этой категории пациентов. Наиболее остро стоит вопрос выбора тактики лечения больных метастатическим ПКР с протяженными опухолевыми тромбами НПВ, так как у них имеется максимально высокий риск развития периоперационных осложнений. По мнению М.И. Давыдова и В.Б. Матвеева, целесообразность хирургического лечения метастатического рака

почки, осложненного опухолевым тромбом НПВ, заключается в возможности избежать фатальных осложнений распространения опухоли по просвету магистральных вен и полостей сердца (тромбоэмболии легочной артерии, блокирования работы клапанов сердца, снижения фракции выброса правого желудочка и т. д.). Авторы считают паллиативную нефрэктомия с тромбэктомией относительно безопасным и единственным эффективным методом лечения больных данной категории. При отборе пациентов рекомендуется учитывать N-статус и число метастатических очагов [30].

Заключение

Результаты нашего исследования показали эффективность хирургического лечения больных ПКР с протяженными тромбами НПВ. Частота и тяжесть периоперационных осложнений зависят от размеров тромба и объема кровопотери. Совершенствование хирургической техники и анестезиологического и реанимационного пособий позволяют снизить число и тяжесть осложнений. Применение системной терапии после циторедуктивной нефрэктомии с тромбэктомией из НПВ у больных метастатическим ПКР дает возможность увеличить отдаленную выживаемость.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Guidelines on renal cell carcinoma. EAU Guidelines 2016:26–7.
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: 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.)].
3. Ferlay J., Autier P., Boniol M. et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581–92. DOI: 10.1093/annonc/mdl498. PMID: 17287242.
4. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74–108. PMID: 15761078.
5. 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;8(3):24–30. [Alekseev B.Ya., Anzhiganova Yu.V., Lykov A.V. et al. Some specific features of the diagnosis and treatment of kidney cancer in Russia: preliminary results of a multicenter cooperative study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2012;8(3):24–30. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.17650/1726-9776-2012-8-3-24-30>.
6. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение рака почки с опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вены. Клиническая онкоурология. М.: Вердана, 2011. С. 143–179. [Davydov M.I., Matveev V.B. Surgical treatment of kidney cancer with tumor thrombosis of the renal vein and inferior vena cava. *Clinical cancer urology*. Moscow: Verdana, 2011. Pp. 143–179. (In Russ.)].
7. Lam J.S., Shvarts O., Leppert J.T. et al. Renal cell carcinoma: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005;173(6):1853–62. DOI: 10.1097/01.ju.0000165693.68449.c3. PMID: 15879764.
8. Moynadeh A., Liberto J.A. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol* 2004;171:598–601. DOI: 10.1097/01.ju.0000108842.27907.47. PMID: 14713768.
9. Skinner D.G., Pritchett T.R., Lieskovsky G. et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg* 1989;210(3):387–92. PMID: 2774709.
10. Шукин Д.В., Илюхин Ю.А. Хирургия опухолевых тромбов нижней полой вены при раке почки. Белгород, 2007. 196 с. [Shchukin D.V., Ilyukhin Yu.A., Surgery of inferior vena cava tumor thrombi in patients with kidney cancer. Belgorod, 2007. 196 p. (In Russ.)].
11. Thompson R.H., Cheville J.C., Lohse C.M. et al. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer* 2005;104(1):53–60. DOI: 10.1002/cncr.21125. PMID: 15895375.
12. TNM classification of malignant tumors. Eds. by L.H. Sobin, M. Gospodariwicz, C. Wittekind. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009. Pp. 255–257.
13. Blute M.L., Leibovich B.C., Lohse C.M. et al. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int* 2004;94:33–41. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x. PMID: 15217427.
14. Sweeney P., Wood C.G., Pisters L.L. et al. Surgical management of renal cell carcinoma associated with complex inferior vena caval thrombi. *Urol Oncol* 2003;21(5):327–33. PMID: 14670538.
15. Belgrano E. Surgical management of renal cell carcinoma (RCC) with vena cava tumor thrombus. *Europe-an urology supplements* 2006;(5):610–18.
16. Wagner B., Patard J.J., Méjean A. et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;55(2):452–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.053. PMID: 18692951.
17. Агдеев В.А., Амоев З.В., Алясова А.В. и др. Непосредственные и отдаленные результаты нефрэктомии с тромбэктомией из нижней полой вены при почечно-клеточном раке. *Урология* 2012;(4):55–8. [Atduev V.A., Amoev Z.V., Alyasova A.V. Immediate and long-term results of nephrectomy with inferior vena cava thrombectomy in renal cell carcinoma. *Urologiya = Urology* 2012;(4):55–8. (In Russ.)].
18. Lawandy S.M., Kurian T., Kim T. et al. Important surgical considerations in the management of renal cell carcinoma (RCC) with inferior vena cava (IVC) tumor thrombus. *BJU Int* 2012;110(7):926–39. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11174.x. PMID: 22540179.
19. Boorjian S.A., Sengupta S., Blute M.L. Renal cell carcinoma: vena caval involvement. *BJU Int* 2007;99:1239–44. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06826.x. PMID: 17441917.
20. Oto A., Herts B.R., Remer E.M., Novick A.C. Inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: staging

- by MR imaging and impact on surgical treatment. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(6):1619–24.
DOI: 10.2214/ajr.171.6.9843299.
PMID: 9843299.
21. Goldfarb D.A., Novick A.C., Lorig R. et al. Magnetic resonance imaging for assessment of vena caval tumor thrombi: a comparative study with vena cavography and CT scanning. *J Urol* 1990;144(5):1110–3. PMID: 2231879.
22. Guzzo T.J., Pierorazio P.M., Schaeffer E.M. et al. The accuracy of multidetector computerized tomography for evaluating tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;181(2):486–90. discussion 91.
DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.040.
PMID: 19100567.
23. Ignee A., Straub B., Schuessler G., Dietrich C.F. Contrast enhanced ultrasound of renal masses. *World J Radiol* 2010;2(1): 15–31. DOI: 10.4329/wjr.v2.i1.15.
PMID: 21160736.
24. Gallucci M., Borzomati D., Flammia G. et al. Liver harvesting surgical technique for the treatment of retro-hepatic caval thrombosis concomitant to renal cell carcinoma: perioperative and long-term results in 15 patients without mortality. *Eur Urol* 2004;45(2):194–202. PMID: 14734006.
25. Ciancio G., Gonzalez J., Shirodkar S.P. et al. Liver transplantation techniques for the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the inferior vena cava: step-by-step description. *Eur Urol* 2011;59(3):401–6.
DOI: 10.1016/j.eururo.2010.07.028.
PMID: 20724064.
26. Granberg C.F., Boorjian S.A., Schaff H.V. et al. Surgical management, complications, and outcome of radical nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy facilitated by vascular bypass. *Urology* 2008;72(1):148–52.
DOI: 10.1016/j.urology.2008.01.006.
PMID: 18372035.
27. Borza T. Postoperative complications of radical ne-phrectomy with atrial thrombectomy: a contemporary population-based analysis. *J Clin Oncol* 2014; 32(Suppl 4):Abstr. 423.
28. Abel E.J., Thompson R.H., Margulis V. et al. Perioperative outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter experience. *Eur Urol* 2014;66(3):584–92.
DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.029.
PMID: 24262104.
29. 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* 2004;240(2):205–13. PMID: 15273542.
30. Давыдов М.И. Целесообразность выполнения нефрэктомии с тромбэктомией у больных диссеминированным раком почки, осложненным опухолевой венозной инвазией. Материалы VII Конгресса Российского общества урологов. М., 2012. С. 147–148. [Davydov M.I. Advisability of nephrectomy with thrombectomy in patients with disseminated kidney cancer complicated by tumor venous invasion. Proceedings of the VII Congress of the Russian Association of Oncological Urology. Moscow, 2012. Pp. 147–148. (In Russ.)].
31. Naitoh J., Kaplan A., Dorey F. et al. Metastatic renal cell carcinoma with concurrent inferior vena caval invasion: long-term survival after combination therapy with radical nephrectomy, vena caval thrombectomy and postoperative immunotherapy. *J Urol* 1999;162(1):46–50.
DOI: 10.1097/00005392-199907000-00012.
PMID: 10379737.
32. Zisman A., Wieder J.A., Pantuck A.J. et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol* 2003;169(3):909–16.
DOI: 10.1097/01.ju.0000045706.35470.1e.
PMID: 12576811.
33. Haferkamp A., Bastian P.J., Jakobi H. et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term follow-up. *J Urol* 2007;177(5):1703–8.
DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.039. PMID: 17437789.
34. Staehler G., Brkovic D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. *J Urol* 2000;163(6):1671–5. PMID: 10799157.
35. Tanaka M., Fujimoto K., Okajima E. et al. Prognostic factors of renal cell carcinoma with extension into inferior vena cava. *Int J Urol* 2008;15(5):394–8.
DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02017.x.
PMID: 18452454.

Ранние функциональные результаты хирургического лечения опухолей единственной почки

Л.Н. Суслов¹, О.Г. Суконко¹, О.В. Красько², С.Л. Поляков¹

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

²ГНУ «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси»; Республика Беларусь, 220012 Минск, ул. Сурганова 6

Контакты: Леонид Николаевич Суслов Leonid.n.suslov@gmail.com

Введение. Опухоль единственной почки (ЕП) встречается крайне редко и является абсолютным показанием к органосохраняющему лечению. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развитие острой почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде часто требуют проведения сеансов гемодиализа и нахождения пациента в отделении реанимации.

Цель работы — оценка ближайших функциональных результатов резекции ЕП и выявление факторов, влияющих на степень снижения СКФ в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Проведен анализ данных пациентов с опухолью ЕП, прооперированных в отделении онкоурологии РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова за 16 лет. Всего в исследование включены 136 пациентов.

Результаты. По данным мультифакторного регрессионного анализа с включением потенциальных факторов риска установлено, что статистически значимая корреляция степени снижения СКФ в раннем послеоперационном периоде отмечалась с мультифокальностью ($p = 0,028$), длительностью ишемии ($p < 0,001$), гемотрансфузией ($p < 0,001$) и наибольшим размером опухоли ($p = 0,006$). При выполнении дополнительных анализов данных не выявлено статистически значимого влияния на степень снижения функции почки ни длительности статуса ЕП ($n = 127$; $p = 0,31$), ни объема сохраненной паренхимы ($n = 82$; $p = 0,77$).

Заключение. Установлена статистически значимая связь длительности ишемии, гемотрансфузии в интра- или послеоперационном периоде, размера опухоли и мультифокальности со степенью снижения почечной функции в раннем послеоперационном периоде после резекции ЕП. В данной работе объем сохраненной паренхимы не оказал влияния на ранние функциональные результаты операции.

Ключевые слова: рак почки, единственная почка, хирургическое лечение, функция почки, скорость клубочковой фильтрации

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-45-52

Early functional outcomes of nephron sparing surgery for renal masses in the solitary kidney

L.N. Suslov¹, O.G. Sukonko¹, O.V. Krasko², S.L. Polyakov¹

¹N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus; Lesnoy, Minsk Region 223040, Republic of Belarus;

²United Institute of Informatics Problems, National Academy of Sciences of Belarus; 6 Sarganova St., Minsk 220012, Republic of Belarus

Background. Tumors of a solitary kidney (SK) are extremely rare. They are an absolute indication for organ-preserving treatment. Decrease in the glomerular filtration rate (GFR) and development of acute kidney injury in early postoperative period often require hemodialysis, and patients have to stay in the ICU.

Objective. Evaluation of short-term functional results and identification of factors affecting GFR decrease in the early postoperative period after partial nephrectomy for renal masses in the SK.

Materials and methods. Analysis of patients' data with tumor of the SK who underwent open partial nephrectomy at the Oncourology Department of the N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus in the period of 16 years was performed. The study included 136 patients.

Results. Multifactor regression analysis (including potential risk factors) revealed that the GFR decrease in the early postoperative period significantly correlated with multifocality ($p = 0.028$), ischemia ($p < 0.001$), blood transfusion ($p < 0.001$), and the maximum tumor size ($p = 0.006$). Additional analyses didn't show any statistically significant correlations between decrease of kidney function and duration of the SK status ($n = 127$; $p = 0.31$) or the volume of preserved parenchyma ($n = 82$; $p = 0.77$).

Conclusion. Early GFR decrease after partial nephrectomy of the SK is strongly associated with ischemia time, blood transfusion, tumor size, and multifocality. In this study, the volume of preserved parenchyma didn't affect early functional results of the surgery.

Key words: kidney cancer, solitary kidney, surgical treatment, kidney function, glomerular filtration rate

Ведение

Лечение опухолей единственной почки (ЕП) остается одной из сложных проблем онкоурологии. Данная патология составляет менее 2 % всех злокачественных опухолей почки [1], однако в связи со стойким увеличением заболеваемости почечно-клеточным раком растет количество ежегодно выполняемых операций по поводу опухолей ЕП. Рак ЕП является абсолютным показанием к выполнению органосохраняющих вмешательств. При этом ввиду технических сложностей и высокого риска развития послеоперационных осложнений, в первую очередь острой почечной недостаточности (ОПН), большинство урологов отмечают необходимость лечения данной группы пациентов в высокоспециализированных центрах [2].

Среди пациентов с двумя почками, подвергающихся резекции почки или нефрэктомии по поводу злокачественной опухоли, до хирургического вмешательства хроническая болезнь почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² наблюдается в 26–30 % случаев [3, 4]. Риск наличия исходной ХБП у пациентов с ЕП значительно повышается. Так, риск снижения СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² в течение 3 лет после перенесенной контралатеральной нефрэктомии составляет более 35 % [3]. По сравнению с пациентами, у которых до операции не было ХБП, у данной категории пациентов в послеоперационном периоде функция почки значительно хуже, кроме того наблюдаются повышенный риск развития осложнений и снижение общей выживаемости [5]. Ряд исследований, оценивающих факторы, влияющие на снижение СКФ в раннем послеоперационном периоде, продемонстрировал противоречивые результаты [6–10]. С практической точки зрения представляется наиболее важным выявление модифицируемых факторов риска развития послеоперационной почечной недостаточности, что позволит проводить профилактику данного осложнения.

Цель исследования — оценка ближайших функциональных результатов резекции ЕП, а также выявление факторов, влияющих на степень снижения СКФ в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные пациентов с опухолью анатомически или функционально ЕП, прооперированных в отделении онкоурологии РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в период с августа 2000 г. по апрель 2016 г. включительно. В категорию пациентов с врожденной ЕП включены пациенты с контралатеральной гипоплазированной почкой. В группу исследования также вошли пациенты с синхронными и метасинхронными опухолями других локализаций, что не повлияло на выбор метода лечения опухолей ЕП.

Из исследования исключались пациенты, которым были выполнены экстракорпоральная резекция почки и нефрэктомия. Всем пациентам произведены радикальные резекции.

Для статистического анализа из медицинской документации были отобраны следующие показатели: демографические (пол, возраст), клиничко-анатомические (сторона поражения, размер опухоли, причина наличия ЕП, время от нефрэктомии с контралатеральной стороны, симптомы заболевания), морфологические (гистологический тип опухоли, степень ее злокачественности); из данных лабораторных исследований — уровень креатинина в пред- и послеоперационном периоде, длительность и тип ишемии, применение сормантола, гемотрансфузия; продолжительность операции; объем оставшейся паренхимы почки. В случае мультифокального поражения оценивали наибольшую по размеру опухоль.

Объем оставшейся паренхимы почки рассчитывали по формуле эллипсоида по данным послеоперационного ультразвукового исследования [11]:

$$\text{Объем почки} = \text{Длина, см} \times \text{Ширина, см} \times \text{Толщина, см} \times \pi/6.$$

Функциональные результаты включали расчет СКФ в мл/мин/1,73 м² с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [12, 13]:

$$\text{СКФ} = 175 \times \left(\frac{\text{Креатинин плазмы, мкмоль/л}}{88,4} \right)^{-1,154} \times \text{Возраст}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (для женщин)}.$$

СКФ в раннем послеоперационном периоде мы оценивали по наибольшему уровню креатинина в плазме крови пациента на протяжении госпитализации. Развитие ОПН определялось согласно классификации RIFLE и соответствовало категории F: увеличение уровня сывороточного креатинина в 3 раза от исходного значения, или подъем до > 354 мкмоль/л с увеличением на > 44 мкмоль/л, или снижение СКФ на > 75 % [14–16].

Степень снижения СКФ после операции определяли как процент снижения относительно ее предоперационного значения. Количественные независимые переменные исследования, предположительно связанные со степенью снижения СКФ, представлены средним и стандартным отклонением, при нарушении закона нормального распределения — медианой и интерквартильным размахом (ИКР). Качественные показатели представлены частотами и процентами.

Для определения влияния периоперационных факторов на степень снижения СКФ выполняли многофакторный анализ на основе линейной регрессии.

В предварительный многофакторный анализ были включены такие показатели, как возраст, пол, индекс массы тела, СКФ до операции, наличие диабета и мультифокального опухолевого поражения почки, размер опухоли, длительность ишемии, гемотрансфузия и использование сормантола. Далее линейную модель редуцировали с использованием критерия ВИС [17]. Окончательно эффект рассчитывали на основе соответствующих коэффициентов редуцированной регрессии и их доверительных интервалов. Результаты анализа считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Все расчеты проводили в статистическом пакете R, версия 3.1.3 [18].

Результаты

Из базы данных прооперированных пациентов с опухолью ЕП ($n = 150$) согласно критериям включения в настоящее исследование были отобраны 136 пациентов (83 (61 %) мужчины, 53 (39 %) женщин). Средний возраст – 58,6 (28–80) года, ИКР – 54–64 года. Характеристика пациентов приведена в табл. 1.

У большинства пациентов был выявлен рак обеих почек, синхронный билатеральный рак почки диагностирован у 16 (11,8 %) пациентов, которым на 1-м этапе в связи с распространенностью опухоли выполнена нефрэктомия с контралатеральной стороны. У 95 (69,9 %) пациентов контралатеральная нефрэктомия проведена по поводу почечно-клеточного рака. У 14 (10,3 %) пациентов диагностирована врожденная ЕП. В 24 (17,6 %) случаях причиной нефрэктомии с противоположной стороны стала доброкачественная патология (аденома, ангиомиолипома почки, кораллоподобные конкременты, острый пиелонефрит и др.). Медиана (ИКР) длительности статуса ЕП составила 90 (41–192) мес.

У 4 (2,9 %) из 5 (3,7 %) пациентов, как уже получивших лечение по поводу почечно-клеточного рака ЕП так и поступивших для хирургического лечения впервые в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, ранее была проведена резекция ЕП в том числе у 1 (0,7 %) пациента дважды, и у 1 (0,7 %) пациента резекции почки предшествовала дважды выполненная радиочастотная абляция с эмболизацией сосудов опухоли.

До проведения операции средние значения уровня креатинина и СКФ составили $109,0 \pm 36,9$ мкмоль/л и $58,3 \pm 14,8$ мл/мин/1,73 м² соответственно. Отметим, что у 75 (55,1 %) пациентов до хирургического вмешательства была диагностирована ХБП, в том числе у 73 (53,7 %) – ХБП III стадии (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²) и у 2 (1,4 %) – ХБП IV–V стадий (СКФ < 29 мл/мин/1,73 м²).

Всем 136 пациентам была выполнена резекция ЕП *in situ*. Медиана длительности операции составила 105 мин (ИКР 45–240 мин). Медиана наибольшего

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient data

Показатель Feature	n	%
Пол: Sex:		
женский female	53	39,0
мужской male	83	61,0
Симптомы заболевания: Disease symptoms:		
есть present	22	16,2
нет absent	114	83,8
Сторона поражения: Affected side:		
правая right	74	54,4
левая left	62	55,6
Диагноз: Diagnosis:		
синхронный билатеральный ПКР synchronous bilateral RCC	16	11,8
метахронный билатеральный ПКР metachronous bilateral RCC	75	55,1
Врожденная единственная почка: Congenital solitary kidney:		
ПКР RCC	12	8,8
доброкачественная опухоль benign tumor	2	1,5
Опухоль анатомически или функционально приобретенной единственной почки: Tumor of an anatomically or functionally acquired solitary kidney:		
ПКР RCC	25	18,4
доброкачественная опухоль benign tumor	6	4,4
Контралатеральная нефрэктомия, причины: Contralateral nephrectomy, reason:		
злокачественные опухоли, в том числе: malignant tumors, including		
ПКР RCC	95	69,9
другие опухоли other tumors	3	2,2
другие other	24	17,6
врожденная единственная почка congenital solitary kidney	14	10,3

размера опухоли была 3,5 (1,9–11,0) см. Всего у 28 (20,1 %) пациентов диагностировано от 2 до 13 опухолей. При предполагаемой необходимости длитель-

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Feature	n	%
Длительность статуса единственной почки: Duration of solitary kidney status:		
< 1 года < 1 year	16	11,8
1–5 лет 1–5 years	27	19,8
> 5 лет > 5 years	84	61,8
невозможно оценить unknown	9	6,6
Рецидивные опухоли Recurrent tumors	5	3,7

Примечание. ПКР – почечно-клеточный рак.
Note. RCC – renal cell carcinoma.

Таблица 2. Интраоперационные показатели

Table 2. Intraoperative characteristics

Показатель Feature	n	%
Ишемия: Ischemia:		
тепловая warm	71	52,2
холодовая cold	54	39,7
без ишемии no ischemia	11	8,1
Длительность тепловой ишемии, мин: Duration of warm ischemia, min:		
< 20	60	44,1
20–30	10	7,4
> 30	1	0,7
Длительность холодной ишемии, мин: Duration of cold ischemia, min:		
< 20	6	4,4
20–30	23	16,9
> 30	25	18,4
Пережатие почечных сосудов: Renal artery occlusion:		
артерия artery	71	52,2
артерия и вена artery and vein	54	39,7
Применение сормантола Sormantol use	89	65,4
Гемотрансфузия Blood transfusion	26	19,1
Мультифокальное поражение Multifocal lesions	28	20,6

Таблица 3. Патоморфологические характеристики опухолей
Table 3. Pathological and morphological characteristics

Характеристика Characteristic	n	%
Морфологический вариант: Morphological variant:		
светлоклеточный clear cell	119	87,5
папиллярный papillary	4	2,9
другие типы рака other carcinoma types	5	3,7
онкоцитома oncocytoma	6	4,4
ксантогранулематозный пиелонефрит xanthogranulomatous pyelonephritis	1	0,7
ангиомиолипома angiomyolipoma	1	0,7
Степень дифференцировки: Differentiation grade:		
G ₁	53	39,0
G ₂	55	40,4
G ₃	18	13,2
не установлена not determined	2	1,5

ной ишемии почки вследствие множественного поражения или больших размеров опухоли применяли метод локальной гипотермии путем охлаждения поверхности почки стерильным льдом в течение 5–7 мин после пережатия почечной артерии, данный метод использовали в 54 (39,7 %) случаях. Пережатие почечных сосудов было выполнено у 125 пациентов, в том числе только артерии у 71 (52,2 %), артерии и вены – у 54 (39,7 %). Медиана времени тепловой ишемии составила 16 (8–32) мин, холодной – 20,5 (13,0–90,0) мин. В качестве защиты почки от ишемического повреждения в 89 (65,4 %) случаях использовали внутривенное введение раствора 30 г сорбитола и 30 г маннита в 400 мл воды для инъекций (Сормантол-Белмед, Белмедпрепараты) за 2–5 мин до пережатия почечных сосудов. Гемотрансфузия интраоперационно была применена у 10 (7,4 %) пациентов, а всего – у 26 (19,1 %) (табл. 2). Объем сохраненной паренхимы удалось оценить у 82 (60,3 %) пациентов, медиана данного показателя составила 229 см³ (ИКР 190–277 см³).

По результатам гистологического исследования у большинства (87,5 %) пациентов диагностирован светлоклеточный рак почки, в 5,9 % случаев выявлена доброкачественная опухоль ЕП. Высокая степень дифференцировки была у 53 (39,0 %) пациентов, умеренная и низкая – у 55 (40,4 %) и 18 (13,2 %) соответственно (табл. 3).

Ранние функциональные результаты оценивали по наименьшей СКФ, выявленной на госпитальном

Таблица 4. Развитие острой почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде

Table 4. Development of acute kidney failure in the early postoperative period

Скорость клубочковой фильтрации до операции, мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration rate before surgery, ml/min/1.73 m ²	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Острая почечная недостаточность, n (%) Acute kidney failure, n (%)	Гемодиализ, n (%) Blood transfusion, n (%)
≥ 60	61 (44,9)	15 (11,0)	5 (3,7)
59–30	73 (53,7)	12 (8,8)	4 (2,9)
15–29	1 (0,7)	1 (0,7)	0
< 15	1 (0,7)	0	0
Всего Total	136 (100)	28 (20,6)	9 (6,6)

этапе, которая колебалась от 6,0 до 54,9 мл/мин/1,73 м² и в среднем составила 30,5 ± 15,1 мл/мин/1,73 м². Максимальный уровень креатинина в крови в раннем послеоперационном периоде в среднем был 244 ± 168 мкмоль/л. Степень снижения функции почки в среднем – 46,8 (2,4–90,5) %.

Из 61 (44,9 %) пациента с нормальной функцией почки до операции у 15 (11,0 %) в раннем послеоперационном периоде развилась ОПН, что потребовало проведения сеансов временного гемодиализа у 5 (3,7 %) пациентов. Всего ОПН была зарегистрирована у 28 (20,6 %) пациентов, всем была выполнена резекция ЕП с пережатием почечных сосудов, преимущественно (у 17 (60,1 %) пациентов) артерии и вены. Временный гемодиализ был проведен 9 (6,6 %) прооперированным пациентам, из которых 1 пациент впоследствии был переведен на постоянный гемодиализ в связи с выполнением нефрэктомии по поводу некорректируемой макрогематурии (табл. 4). Из 5 (3,7 %) пациентов с повторными вмешательствами на почке только у 1 больного развилась ОПН без потребности в гемодиализе. Госпитальных летальных исходов не было, 30-дневная летальность составила 0,7 %.

По результатам мультивариантного регрессионного анализа установлено, что статистически значимая корреляция степени снижения СКФ в раннем послеоперационном периоде отмечалась с мультифокальностью ($p = 0,028$), длительностью ишемии ($p < 0,001$), гемотрансфузией ($p < 0,001$) и наибольшим размером опухоли ($p = 0,006$) (табл. 5).

Кроме этого, мы выполнили дополнительный анализ данных с включением в модель длительности статуса ЕП ($n = 127$) и объема сохраненной паренхимы ($n = 82$), которые не выявили статистически значимого влияния на степень снижения функции

почки в раннем послеоперационном периоде ни одного из этих факторов ($p = 0,31$ и $p = 0,77$ соответственно).

Обсуждение

В данной статье мы приводим собственной опыт лечения пациентов с опухолью ЕП в одном учреждении за 16 лет. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в группе пациентов с опухолью ЕП до выполнения хирургического лечения 55,1 % страдают ХБП, что существенно превосходит частоту ХБП (26–30 %) у пациентов, подвергающихся хирургическому лечению по поводу рака почки при наличии противоположной [3, 4].

ОПН в нашем наблюдении развилась у 20,6 % пациентов, что несколько выше, чем представлено в литературе. Так, в своем исследовании J.W. Saranchuk и соавт. сообщают о развитии ОПН после резекции ЕП всего у 5 (9 %) пациентов [19]. Однако широкое использование различных классификаций ОПН, которых в литературе встречается по крайней мере 35 [20], отражается и на различиях в ее частоте встречаемости, которая может варьировать от 1 до 25 %. В свою очередь применение различных классификаций отражается и на показателе внутрибольничной летальности в условиях реанимации при ОПН, который колеблется от 15 до 60 % [21–23].

Несмотря на достаточно выраженное (на 46,8 %) снижение СКФ в раннем послеоперационном периоде и высокую частоту (20,6 %) развития ОПН, ни один пациент не был выписан из нашего стационара с необходимостью в проведении хронического гемодиализа после выполненной резекции почки. Лишь в 1 случае была осуществлена нефрэктомия в связи с развитием осложнений, что потребовало перевода пациента на хронический гемодиализ.

Таблица 5. Результаты мультифакторного линейного регрессионного анализа

Table 5. Results of multifactor regression analysis

Показатель Feature	Предварительная регрессионная модель Preliminary regression model			Окончательная модель Final model		
	Размер эффекта, % (β) Effect size, % (β)	95 % ДИ 95 % CI	p	Размер эффекта, % (β) Effect size, % (β)	95 % ДИ 95 % CI	p
Длительность ишемии, мин Ischemia duration, min	0,7	0,4–0,9	< 0,001	0,6	0,3–0,8	< 0,001
Гемотрансфузия Blood transfusion	12,8	4,6–21,1	0,003	14,3	6,1–22,6	< 0,001
Размер опухоли, см Tumor size, cm	2,8	0,9–4,7	0,004	2,7	0,8–4,6	0,006
Мультифокальность Multifocality	8,6	0,8–16,4	0,031	8,8	1,0–16,7	0,028
Применение сормантола Sormantol use	–7,1	–13,7...–0,4	0,037	–	–	–
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² GFR < 60 ml/min/1.73 m ²	–6,0	–12,4...0,4	0,064	–	–	–
Возраст, лет Age, years	0,3	–0,1...0,6	0,129	–	–	–
Наличие диабета Diabetes	5,7	–3,4...14,8	0,216	–	–	–
Пол, мужской/женский Sex, male/female	3,5	–3,1...10,1	0,295	–	–	–
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	0,2	–0,3...0,7	0,413	–	–	–

Примечание. ДИ – доверительный интервал; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Note. CI – confidence interval; GFR – glomerular filtration rate.

По доступным источникам литературы нам удалось проанализировать данные лишь 1 исследования, в котором изучалась степень снижения функции почки, выраженная в процентном отношении. В своей работе J. La Rochelle и соавт. [24] показали, что на степень снижения СКФ в раннем послеоперационном периоде оказывает влияние наличие не менее 3 факторов риска из нижеперечисленных: СКФ до операции, размер опухоли, мультифокальность, возраст, длительность тепловой и холодовой ишемии, а также локализация опухоли, наличие диабета и кардиоваскулярных заболеваний. Возможно, малое число пациентов ($n = 84$) не позволило авторам выявить статистическую значимость других факторов, таких как обнаруженные в нашей работе мультифокальность, длительность ишемии, гемотрансфузия и размер опухоли.

В самом крупном многоцентровом исследовании, посвященном анализу результатов операций 660 пациентов с опухолью ЕП, В. Lane и соавт. обнаружили,

что на ранние функциональные результаты влияют только СКФ до операции и процент сохраненной паренхимы почки ($p < 0,00001$) [25]. В данном исследовании при проведении мультивариантного анализа длительность и тип ишемии потеряли свою первоначальную статистическую значимость. Однако авторы изучали не степень снижения СКФ в раннем послеоперационном периоде, а только ее уровень. Кроме этого, большой процент недостающих данных мог отрицательно отразиться на качестве проведенного анализа. В нашей работе аналогичный анализ с включением объема сохраненной паренхимы не показал прогностическую значимость этого фактора и не повлиял на статистическую значимость полученных ранее результатов.

Если влияние длительности ишемии на функцию почки исследовано довольно широко [26, 27], равно как и размера опухоли [25, 28, 29], то влияние необходимости гемотрансфузии на функцию ЕП в литерату-

ре освещено недостаточно. Известны работы по оценке осложнений, связанных с гемотрансфузией, однако механизмы влияния последней на уровень СКФ в послеоперационном периоде не вполне ясны [30, 31]. Потенциальным фактором, усугубляющим почечную недостаточность, может быть развитие гипотензии на фоне гиповолемии при развитии кровотечения, что способствует ишемии почки.

Основные исследования, связанные с влиянием гемотрансфузии на функцию почки, были проведены в кардиоваскулярной хирургии [32–35]. В одном из таких исследований ОПН развилась у 8 % пациентов, которым потребовалось проведение гемотрансфузии, в то время как у остальных пациентов ОПН наблюдалась только в 1,8 % случаев ($p < 0,001$) [32]. В другом исследовании G. Godet и соавт. пришли к выводу, что переливание более 5 единиц эритроцитарной массы являлось независимым фактором риска развития

ОПН или необходимости проведения гемодиализа после операций на аорте [34].

Заключение

Выполнение резекции почки у пациентов с функционально или анатомически ЕП сопровождается снижением СКФ на 46,8 % в раннем послеоперационном периоде (с $58,3 \pm 14,8$ до $30,5 \pm 15,1$ мл/мин/1,73 м²). Установлена статистически значимая связь длительности ишемии, гемотрансфузии в интра- или послеоперационном периоде, размера опухоли и мультифокальности со степенью снижения почечной функции в раннем послеоперационном периоде после органосохраняющего хирургического лечения пациентов с опухолью ЕП. В данной работе объем сохраненной паренхимы не оказал влияния на ранние функциональные результаты операции.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vermillion C.D., Skinner D.G., Pfister R.C. Bilateral renal cell carcinoma. J Urol 1972;108(2):219–22. PMID: 5047402.
- Fergany A.F., Saad I.R., Woo L., Novick A.C. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. J Urol 2006;175(5):1630–3. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00991-2. PMID: 16600716.
- Huang W.C., Levey A.S., Serio A.M. et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2006;7(9):735–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70803-8. PMID: 16945768.
- Lane B.R., Fergany A.F., Weight C.J., Campbell S.C. Renal functional outcomes after partial nephrectomy with extended ischemic intervals are better than after radical nephrectomy. J Urol 2010;184(4):1286–90. DOI: 10.1016/j.juro.2010.06.011. PMID: 20723936.
- Lane B.R., Babineau D.C., Poggio E.D. et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. J Urol 2008;180(6):2363–8. DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.036. PMID: 18930264.
- Crispen P.L., Boorjian S.A., Lohse C.M. et al. Outcomes following partial nephrectomy by tumor size. J Urol 2008;180(5):1912–7. DOI: 10.1016/j.juro.2008.07.047. PMID: 18801543.
- Simmons M.N., Fergany A.F., Campbell S.C. Effect of parenchymal volume preservation on kidney function after partial nephrectomy. J Urol 2011;186(2):405–10. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.154. PMID: 21680004.
- Funahashi Y., Yoshino Y., Sassa N. et al. Comparison of warm and cold ischemia on renal function after partial nephrectomy. Urology 2014;84(6):1408–12. DOI: 10.1016/j.urology.2014.08.040. PMID: 25432829.
- Mir M.C., Campbell R.A., Sharma N. et al. Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy: functional and volumetric analysis. Urology 2013;82(2):263–8. DOI: 10.1016/j.urology.2013.03.068. PMID: 23791213.
- Parekh D.J., Weinberg J.M., Ercole B. et al. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia. J Am Soc Nephrol 2013;24(3):506–17. DOI: 10.1681/ASN.2012080786. PMID: 23411786.
- Jones T.B., Riddick L.R., Harpen M.D. et al. Ultrasonographic determination of renal mass and renal volume. J Ultrasound Med 1983;2(4):151–4. PMID: 6854718.
- Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130(6):461–70. PMID: 10075613.
- Levey A.S., Coresh J., Greene T. et al. Chronic kidney disease epidemiology collaboration. Using standardized serum creatinine values in the Modification of Diet in Renal Disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2006;145(4):247–54. PMID: 16908915.
- Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004;8(4):R204–12. DOI: 10.1186/cc2872. PMID: 15312219.
- Hoste E.A., Clermont G., Kersten A. et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Crit Care 2006;10(3):R73. DOI: 10.1186/cc4915. PMID: 16696865.
- Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D. et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. Crit Care Med 2006;34(7):1913–7. DOI: 10.1097/01.CCM.0000224227.70642.4F. PMID: 16715038.
- Venables W.N., Ripley B.D. Modern Applied Statistics with S. Fourth edition. New York: Springer-Verlag, 2002. 498 p.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2016. URL: <https://www.R-project.org>.

19. Saranchuk J.W., Touijer A.K., Hakimian P. et al. Partial nephrectomy for patients with a solitary kidney: the Memorial Sloan-Kettering experience. *BJU Int* 2004;94(9):1323–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05165.x. PMID: 15610114.
20. Kellum J.A., Levin N., Bouman C., Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(6):509–14. PMID: 12454534.
21. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294(7):813–8. DOI: 10.1001/jama.294.7.813. PMID: 16106006.
22. Brivet F.G., Kleinknecht D.J., Loirat P., Landais P.J. Acute renal failure in intensive care units – causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996;24(2):192–8. PMID: 8605788.
23. Liano F., Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996;50(3):811–8. PMID: 8872955.
24. La Rochelle J., Shuch B., Riggs S. et al. Functional and oncological outcomes of partial nephrectomy of solitary kidneys. *J Urol* 2009;181(5):2037–42. DOI: 10.1016/j.juro.2009.01.024. PMID: 19298974.
25. Lane B.R., Russo P., Uzzo R.G. et al. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. *J Urol* 2011;185(2):421–7. DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.131. PMID: 21167524.
26. Thompson R.H., Frank I., Lohse C.M. et al. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multiinstitutional study. *J Urol* 2007;177(2):471–6. DOI: 10.1016/j.juro.2006.09.036. PMID: 17222613.
27. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M. et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010;58(3):340–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.047. PMID: 20825756.
28. Pettus J.A., Jang T.L., Thompson R.H. et al. Effect of baseline glomerular filtration rate on survival in patients undergoing partial or radical nephrectomy for renal cortical tumors. *Mayo Clin Proc* 2008;83(10):1101–6. DOI: 10.4065/83.10.1101. PMID: 18828969.
29. Clark M.A., Shikanov S., Raman J.D. et al. Chronic kidney disease before and after partial nephrectomy. *J Urol* 2011;185(1):43–8. DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.019. PMID: 21074205.
30. Maxwell M.J., Wilson M.J. Complications of blood transfusion. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2006;6(6):225–9. DOI:10.1093/bjaceaccp/mkl053.
31. Lawler E.V., Bradbury B.D., Fonda J.R. et al. Transfusion burden among patients with chronic kidney disease and anemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(4):667–72. DOI: 10.2215/CJN.06020809. PMID: 20299366.
32. Whitson B.A., Huddleston S.J., Savik K., Shumway S.J. Risk of adverse outcomes associated with blood transfusion after cardiac surgery depends on the amount of transfusion. *J Surg Res* 2010;158(1):20–7. DOI: 10.1016/j.jss.2008.10.015. PMID: 19181341.
33. Kuduvalli M., Oo A.Y., Newall N. et al. Effect of perioperative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(4):592–8. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.01.030. PMID: 15784356.
34. Godet G., Fléron M.H., Vicaud E. et al. Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study. *Anesth Analg* 1997;85(6):1227–32. PMID: 9390585.
35. Gokalp O., Kestelli M., Yurekli I. et al. Effect of the use of fresh frozen plasma in cardiac surgery on the postoperative serum creatinine values. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;19:490–4.

Клинико-экономический анализ эффективности применения препарата ниволумаб (Опдиво®) в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии

М.Ю. Фролов¹, И.С. Крысанов^{2, 3}, В.С. Крысанова⁴

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

²Институт медико-социальных технологий ФГБУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

³Научно-исследовательский институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики; Россия, 141008 Московская обл., Мытищи, Новомытищинский проспект, 21/6;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8

Контакты: Иван Сергеевич Крысанов kryanov-ivan@mail.ru

Цель исследования — проведение сравнительного клинико-экономического анализа применения препарата ниволумаб (Опдиво®) в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии.

Материалы и методы. Была разработана модель Маркова оказания помощи пациентам с распространенным ПКР. Фармако-экономический анализ проводили методами «затраты—эффективность», «затраты—полезность» и «влияние на бюджет». Были рассчитаны прямые медицинские затраты: стоимость лекарственных препаратов, их введения (для внутривенного введения), контроля за терапией и лечения развившихся побочных эффектов. Для расчета затрат на лекарственные препараты были использованы средневзвешенные тендерные цены, представленные информационно-аналитической системой Headway за 2016 г., для лекарственного препарата ниволумаб — цена, представленная заказчиком. Затраты на контроль за терапией и лечения развившихся побочных эффектов рассчитывали на основании тарифов обязательного медицинского страхования согласно Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2016 г. от 25.12.2015, Приложения №6, 8.1, 10 к Тарифному соглашению на 2016 г. от 25.12.2015.

Результаты. Общие прямые затраты при применении ниволумаба в качестве монотерапии составили 2451 712 руб., а при использовании комбинации леватииниб + эверолимус — 5232 592 руб. Применение ниволумаба в качестве монотерапии сопряжено с меньшими затратами на лекарственные препараты, мониторинг терапии и лечение развившихся побочных эффектов. Использование комбинации леватииниб + эверолимус при относительно схожей эффективности связано с неоправданно высокими инкрементальными затратами по сравнению с ниволумабом — 5561 760 руб. за 1 сохраненный месяц жизни и 2339 823 руб. за 1 сохраненный месяц жизни с учетом ее качества. Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость модели к изменению исходной цены на препараты в сторону увеличения и уменьшения на 25 %. Анализ «влияние на бюджет» показал, что применение в течение 1 года препарата ниволумаб в качестве монотерапии ПКР у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии является наиболее экономически целесообразной технологией, что позволяет при использовании ниволумаба вместо комбинации леватииниб + эверолимус пролечить дополнительно 198 пациентов в рамках исследуемой когорты.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что при доказанной эффективности и безопасности применение в течение 1 года препарата ниволумаб в качестве монотерапии распространенного ПКР после предшествующего системного лечения — клинически эффективный и экономически целесообразный способ терапии на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: распространенный почечно-клеточный рак, анализ «затраты—эффективность», анализ «затраты—полезность», анализ «влияние на бюджет», ниволумаб, комбинация леватииниб + эверолимус

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-53-66

Clinical and economic analysis of effectiveness of Nivolumab (Opdivo®) use as second-line monotherapy in adult patients with advanced renal cell carcinoma after previous systemic therapy

M. Yu. Frolov¹, I. S. Krysanov^{2, 3}, V. S. Krysanova⁴

¹Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshikh Bortsov Place, Volgograd 400131, Russia;

²Institute of Medical and Social Technologies, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

³Research Center for Clinical and Economic Evaluation and Pharmacoeconomics;
21/6 Novomytishchinskiy Prospekt, Mytishchi, Moscow Region 141008, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Objective. To conduct a comparative pharmacoeconomic analysis of using nivolumab (Opdivo®) as monotherapy in advanced renal cell carcinoma (RCC) in adult patients 2-line therapy.

Materials and methods. “Cost–effectiveness” was assessed using a Markov model for one patient with advanced RCC. “Cost–effectiveness” analysis, “cost–utility” analysis “budget impact” analysis were performed. Overall survival and QALYs were included into the model as the effectiveness criteria. All the direct costs were calculated from the Russian healthcare system perspective.

Results. Treatment with nivolumab was associated with lower total direct costs, less frequent adverse events compared with the combination lenvatinib + everolimus. Total costs per patient were 2 451 712 rubles and 5 232 592 rubles for nivolumab and the combination lenvatinib + everolimus, respectively. The incremental “cost–effectiveness” ratio was 5 561 760 rubles per life-months gained and 2 339 823 rubles per quality-adjusted life month. A sensitivity analysis confirmed the base case results. “Budget impact” analysis showed that the using of nivolumab allows to save budget costs and to treat additional 198 patients without spending healthcare resources.

Conclusion. The results of the study showed that using nivolumab (Opdivo®) as monotherapy in advanced RCC in adult patients as 2-line therapy is clinically effective and “cost–effective” method of treatment of adult patients with RCC in the Russian Federation.

Key words: advanced renal cell carcinoma, “cost–effectiveness” analysis, “cost–utility” analysis, “budget impact” analysis, nivolumab, lenvatinib + everolimus

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) — злокачественная опухоль почки, которая развивается из эпителия проксимальных канальцев и собирательных трубочек. В среднем в мире ежегодно регистрируется приблизительно 210 тыс. новых случаев заболевания ПКР, что составляет 2–3 % в структуре злокачественных новообразований у взрослого населения. Ежегодно от этой патологии погибают 102 тыс. больных [1].

В России в 2015 г. в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак почки занял 11-е место (3,9 %). Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования почки в России в 2015 г. составил 62,1 года (для мужчин — 60,9 года, для женщин — 63,6 года) [2].

ПКР за последние 10 лет (2005–2015 гг.) показал один из самых высоких темпов прироста заболеваемости населения России, среднегодовой темп прироста составляет 2,47 % [2]. В 2015 г. стандартизированный показатель общей заболеваемости раком почки был 9,77 на 100 тыс. населения, при этом удельный вес больных с распространенным опухолевым процессом (IV стадия) от числа больных с впервые установленным диагнозом — 19,8 % [2].

Летальность от рака почки остается достаточно высокой, в 2015 г. стандартизированный показатель составил 3,27 на 100 тыс. населения, в течение года с момента установления диагноза летальный исход имел место в 16,1 % случаев [2].

Согласно зарубежным рекомендациям [3, 4] и рекомендациям Ассоциации онкологов России [5] для лечения распространенного ПКР в настоящее время применяется несколько методов, таких как циторедуктивная нефрэктомия, хирургическое удаление

метастазов, лучевая терапия и лекарственная терапия. Циторедуктивная нефрэктомия приводит к излечению лишь при условии удаления всех определяемых опухолевых очагов [5]. У большинства больных распространенным ПКР нефрэктомия носит паллиативный характер, в связи с этим им необходимо проведение дальнейшей системной терапии. Удаление солитарных или единичных метастазов на различных этапах лечения может рассматриваться в качестве возможного подхода в хорошо отобранной группе больных ПКР с благоприятным прогнозом и индолентным биологическим течением опухолевого процесса [5]. Применение лучевой терапии с различными модальностями у пациентов с метастазами в кости приводит к уменьшению болевого синдрома в костях. При метастазах в головной мозг различные варианты стереотаксической лучевой терапии и/или радиохирургии демонстрируют хороший местный контроль над опухолью у больных с ограниченным числом метастазов [5].

В качестве лекарственного лечения в последнее время применяются 2 подхода: таргетная терапия и иммунотерапия. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России [5] для лечения распространенной формы ПКР (1-й и 2-й линии терапии) одобрены 9 препаратов: интерферон альфа, сорафениб, сунитиниб, темсиrolimus, бевацизумаб в комбинации с интерфероном, эверолимус, пазопаниб и акситиниб, алдеслейкин (табл. 1). Алдеслейкин (интерлейкин 2) в режиме болюсных внутривенных инфузий используется только в специализированных центрах из-за высокой частоты развития осложнений [6].

С 2005 г. наблюдается существенный прогресс в лечении ПКР, связанный с появлением 5 ингибиторов VEGF-пути (сорафениб, сунитиниб, беваци-

Таблица 1. Лекарственные препараты, рекомендованные Ассоциацией онкологов России, для лечения распространенного почечно-клеточного рака [5]

Table 1. Medications recommended by the Association of Russian Oncologists for treatment of advanced renal cell carcinoma [5]

Лекарственный препарат Medication	Доза Dose	Путь введения Route of administration	Режим дозирования Dosing regimen	Продолжительность терапии Therapy duration
Иммунотерапия Immunotherapy				До прогрессирования или до развития неприемлемой токсичности. Оценка эффективности терапии каждые 1,5–2,0 мес Until progression or unacceptable toxicity. Evaluation of therapy efficacy every 1.5-2 months
Интерферон альфа Interferon alfa	3–6–9 МЕ (с эскалацией дозы) 3–6–9 IU (with dose escalation)	п/к SC	3 раза в неделю 3 times a week	
Алдеслейкин (интерлейкин 2) Aldesleukin (interleukin 2)	(18–9) × 106 МЕ (18–9) × 106 IU	п/к или в/в SC or IV	5 дней ежедневно, затем перерыв 2–6 дней 5 days daily, then a break for 2–6 days	
Таргетная терапия Targeted therapy				
Сунитиниб Sunitinib	50 мг 50 mg	Внутрь Oral	1–4 нед ежедневно 1 раз в день, затем 2 нед перерыв 1 dose daily for 1–4 weeks, then a break for 2 weeks	
Сорафениб Sorafenib	800 мг 800 mg	Внутрь Oral	Ежедневно 1 раз в день 1 time a day daily	
Темсиролимус Temsirolimus	25 мг 25 mg	в/в IV	1 раз в неделю Once a week	
Пазопаниб Pazopanib	800 мг 800 mg	Внутрь Oral	Ежедневно 1 раз в день 1 time a day daily	
Акситиниб Axitinib	5 мг 5 mg	Внутрь Oral	Ежедневно 2 раза в день 2 times a day daily	
Эверолимус Everolimus	10 мг 10 mg	Внутрь Oral	Ежедневно 1 раз в день 1 time a day daily	
Бевацизумаб + интерферон Bevacizumab + interferon	10 мг/кг + (6–9) млн ЕД 10 mg/kg + (6–9) million U	в/в + п/к IV + SC	1 раз в 2 недели + 3 раза в неделю Once in 2 weeks + 3 times a week	

Примечание. МЕ – международная единица; в/в – внутривенно; п/к – подкожно.

Note. IU – international unit; IV – intravenously; SC – subcutaneously.

зумаб, пазопаниб и акситиниб) и 2 ингибиторов mTOR (эверолимус и темсиrolimus), показавших свою эффективность в исследованиях III фазы, что явилось основанием для одобрения их к применению регуляторными органами. До этого момента нечастые, но иногда длительные ответы наблюдались при использовании цитокинов, включая высокие дозы интерлейкина 2 [7]. Положительный эффект от одобренных к применению таргетных препаратов, за исключением одного [8], был установлен в исследованиях III фазы, в которых при их использовании отмечалось увеличение выживаемости без прогрессирования, но не общей выживаемости по сравнению

со стандартным лечением, включавшим интерферон альфа, и с плацебо [4].

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) [3] и Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [4] в качестве терапии 2-й линии распространенного ПКР для группы пациентов высокого риска с недавнего времени также применяют ниволумаб, который показал увеличение общей выживаемости по сравнению с эверолимусом (рис. 1).

Лекарственный препарат ниволумаб, который полностью представляет собой человеческое антитело

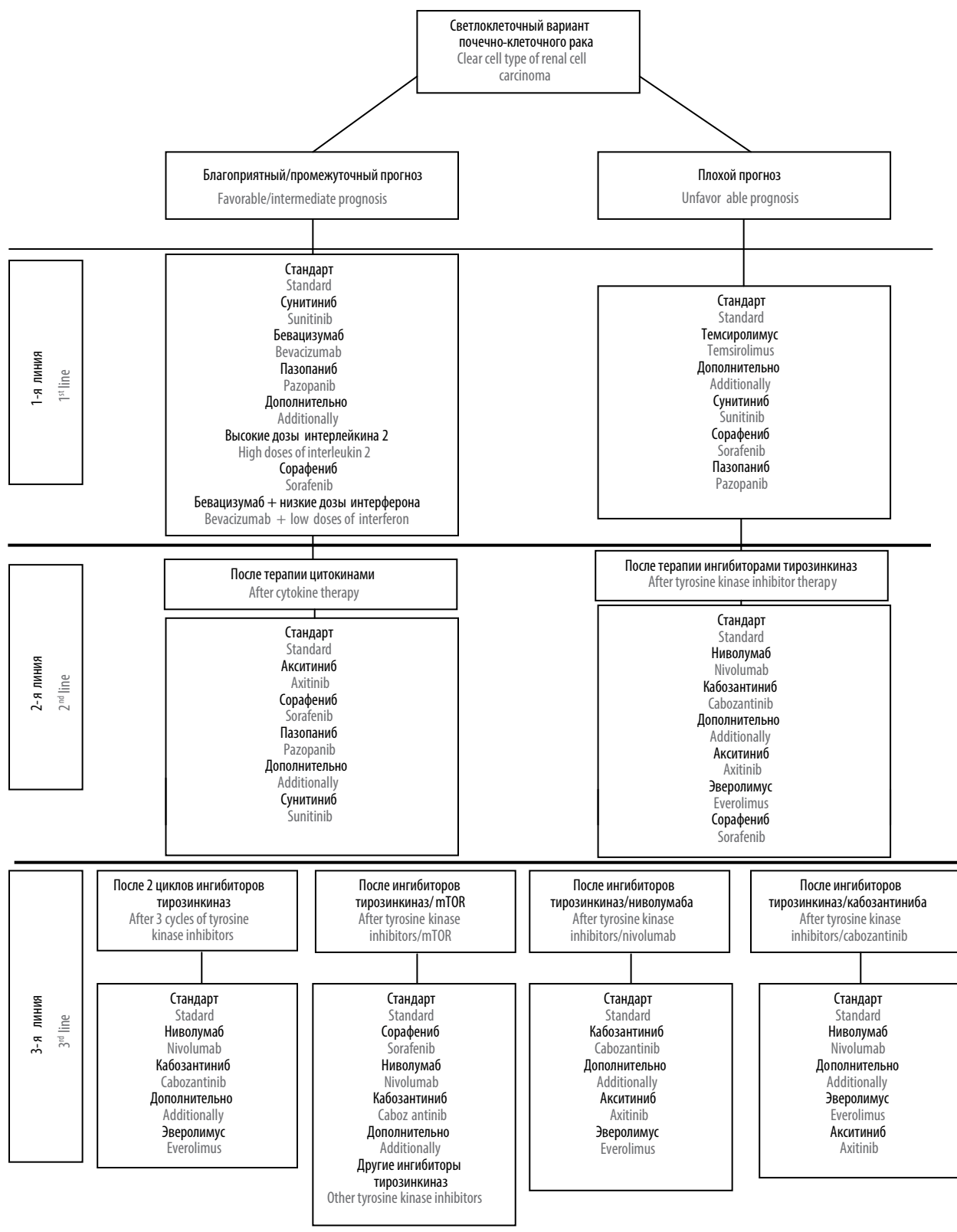


Рис. 1. Алгоритм лекарственного лечения распространенной формы почечно-клеточного рака согласно рекомендациям Европейского онкологического общества (ESMO, 2016) [3]

Fig. 1. Algorithm of advanced renal cell carcinoma drug therapy in accordance with the European Society for Medical Oncology (ESMO, 2016) [3]

к иммуноглобулину G4, ингибирующее контрольную точку иммунного ответа — белок программируемой гибели клеток 1 (PD-1), демонстрирует более высокую эффективность по сравнению со стандартной терапией в отношении общей выживаемости и длительности ответа на лечение при благоприятном профиле безопасности [9]. Ниволумаб был одобрен в 2015 г. Управлением по контролю за качеством продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения распространенного ПКР в качестве монотерапии после предшествующего системного лечения, а в декабре 2016 г. был зарегистрирован на территории России.

Сравнимую эффективность показывает использование комбинации таргетных препаратов лenvатиниб + эверолимус. Так, в рандомизированном исследовании II фазы с включением 150 пациентов данная комбинация показала лучшие показатели общей выживаемости и времени до прогрессирования заболевания по сравнению с монотерапией эверолимусом [10]. Применение этой комбинации в качестве терапии 2-й линии распространенного ПКР у группы пациентов высокого риска было включено в рекомендации NCCN [4].

Таким образом, применение как нового иммуноонкологического препарата ниволумаба, так и комбинации лenvатиниб + эверолимус демонстрирует увеличение эффективности лечения распространенного ПКР по сравнению со стандартной терапией, но при этом является дорогостоящим подходом, что обуславливает актуальность проведения клинико-экономического анализа для нахождения наиболее экономически оправданного варианта лечения распространенного ПКР после предшествующей терапии.

Цель исследования — проведение сравнительного клинико-экономического анализа применения препарата ниволумаб (Опдиво®) в качестве монотерапии распространенного ПКР у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии.

Задачи исследования:

- поиск и анализ научных публикаций по клинической эффективности и безопасности применения ниволумаба и комбинации лenvатиниб + эверолимус у взрослых пациентов с распространенным ПКР после предшествующей терапии;
- разработка и построение модели Маркова оказания помощи больным распространенным ПКР, учитывающую применение различных вариантов лекарственной терапии;
- анализ прямых медицинских затрат на лечение пациентов с распространенным ПКР;
- проведение сравнительного фармакоэкономического анализа различных вариантов терапии пациентов с распространенным ПКР с учетом данных об их эффективности;

- анализ чувствительности полученных результатов к изменению исходных параметров;
- проведение анализа «влияние на бюджет» при использовании различных вариантов терапии распространенного ПКР для определения наиболее экономически целесообразной технологии.

Дизайн исследования: метод клинико-экономического анализа «затраты—эффективность», «затраты—полезность», а также анализ «влияние на бюджет».

Гипотеза исследования. Применение препарата ниволумаб в качестве монотерапии при распространенном ПКР у взрослых пациентов после предшествующего системного лечения — клинически эффективная и экономически оправданная стратегия организации помощи больным на территории России.

Материалы и методы

В доступных источниках был проведен поиск работ по эффективности и безопасности использования препарата ниволумаб в качестве монотерапии и комбинации лenvатиниб + эверолимус для лечения распространенного ПКР у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии.

Источники данных:

- Кокрановская библиотека — регистр систематических обзоров и регистр контролируемых клинических испытаний (The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Issue 10 of 12, October 2016) (www.thecochranelibrary.com);
- электронная база данных Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).

Ключевыми словами поиска являлись: «nivolumab», «lenvatinib», «everolimus», «renal cell carcinoma».

Для поискового запроса по лекарственному препарату ниволумаб в базе данных Medline было найдено 116 публикаций, в Кокрановской библиотеке — 22. Для поискового запроса по комбинации лекарственных препаратов лenvатиниб + эверолимус в базе данных Medline было найдено 11 публикаций, в Кокрановской библиотеке — 9. Дальнейший ход отбора публикаций отображен на рис. 2.

Для анализа были отобраны работы с высоким уровнем доказательности, в которых исследовалось сравнение эффективности и безопасности применения ниволумаба в качестве монотерапии и комбинации лenvатиниб + эверолимус для лечения распространенного ПКР у взрослых пациентов после предшествующей терапии.

Поскольку группа препаратов — ингибиторы белка PD-1 — относительно недавно появилась на фармацевтическом рынке, на настоящий момент было проведено 1 крупное рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивались эффективность и безопасность применения ниволумаба в качестве

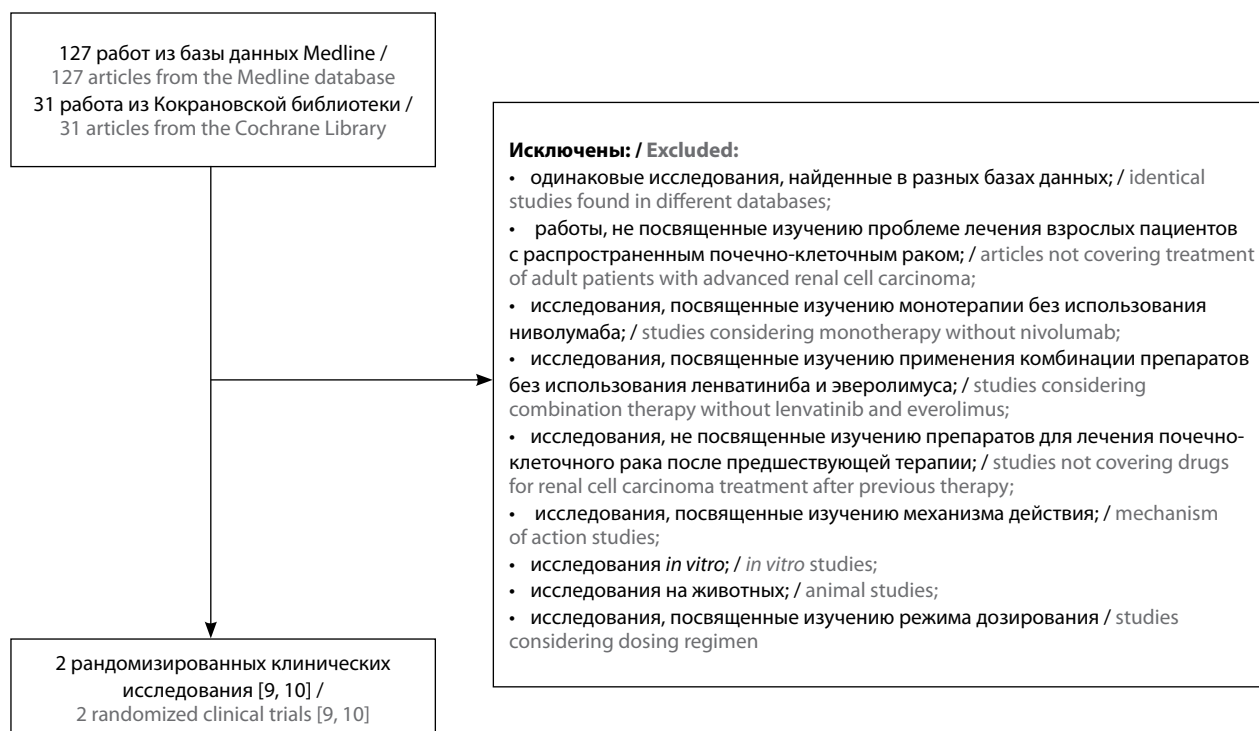


Рис. 2. Методика отбора исследований
Fig. 2. Methodology of study selection

монотерапии по сравнению с эверолимусом при лечении распространенного ПКР у взрослых пациентов после предшествующей терапии [9].

Для комбинации левватиниб + эверолимус также было отобрано 1 рандомизированное исследование II фазы, в котором проводилось сравнение данной комбинации и каждого из компонентов по отдельности [10].

На настоящий момент не было проведено прямых сравнительных исследований препарата ниволумаб в качестве монотерапии и комбинации левватиниб + эверолимус, в связи с этим в данной работе сравнение показателей было выполнено с использованием непрямого сравнительного анализа.

Анализируемые исходы: первичная конечная точка — общая выживаемость, вторичные конечные точки — выживаемость без прогрессирования, оценка качества жизни и частота возникновения побочных эффектов.

Исходя из гипотезы исследования, анализ проводился клинико-экономическим методом — «затраты—эффективность» и «затраты—полезность».

Метод «затраты—эффективность» подразумевает соотношение затрат на терапию с ее эффективностью и сравнение 2 и более альтернативных медицинских технологий по этому показателю. При этом результаты представляются в виде «натуральных» показателей клинической эффективности или иных значимых для конкретной патологии объективных критериев [11].

В случае терапии распространенного ПКР после предшествующего лечения таким показателем будет медиана общей выживаемости.

Расчет проводили по формуле:

$$CER = DC / Ef,$$

где CER (cost — effectiveness ratio) — соотношение «затраты/эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности), DC — прямые затраты, Ef — медиана общей выживаемости.

На следующем этапе выполняли анализ «затраты—полезность», суть которого состоит в определении соотношения затраченных средств и полученной полезности в сравниваемых методах терапии. Данный вид анализа — частный случай анализа «затраты—эффективность», мерой эффективности в этом случае являются добавленные годы жизни с учетом качества (quality-adjusted life-year, QALY) [12]. Расчет медианы количества сохраненных лет качественной жизни проводили на основании модели Маркова (рис. 3) и для большей точности выражали в месяцах.

Для выполнения фармакоэкономического анализа была построена модель оказания помощи взрослым пациентам с распространенным ПКР после предшествующей терапии, учитывающая различные подходы к лечению — ниволумаб в дозе 3 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели в качестве монотерапии, комбинация левватиниб в дозе 18 мг/сут + эверолимус в дозе 5 мг/сут ежедневно.

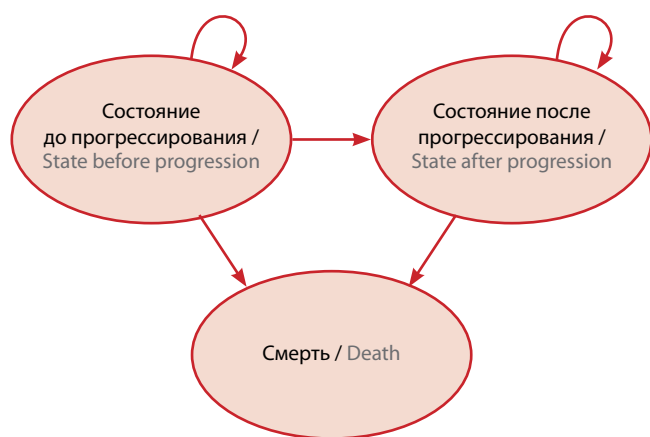


Рис. 3. Схема марковского цикла
Fig. 3. Markov cycle diagram

Данная модель включала 3 состояния пациента: до прогрессирования, после прогрессирования, смерть. Моделирование проводили из расчета на 1 пациента, начинали с состояния «до прогрессирования», далее пациент получал один из вариантов терапии (ниволумаб или комбинацию левватиниб + эверолимус), продолжительность которого была определена на основании данных крупных исследований, включенных в настоящий анализ (для ниволумаба – 5,5 мес, для комбинации левватиниб + эверолимус – 7,6 мес). Далее переходили в состояние «после прогрессирования», которое длилось до наступления абсорбирующего состояния – «смерть». Длительность состояния «после прогрессирования» определялась как разница медианы общей выживаемости и медианы выживаемости без прогрессирования. На заключительном этапе выполняли расчет медианы количества сохраненных месяцев качественной жизни (табл. 2).

Прямые медицинские затраты на оказание помощи пациентам с распространенным ПКР во 2-й линии терапии включали затраты:

- на лекарственные препараты;
- введение препаратов (для лекарственных средств с внутривенным введением);
- контроль за терапией;
- лечение развившихся побочных эффектов.

Для расчета дозы ниволумаба было сделано допущение о том, что средняя масса тела пациента составляет 70 кг. Затраты на курс рассчитывали с учетом продолжительности терапии, определенной в рамках рандомизированных клинических исследований [9, 10] (табл. 3).

При расчете затрат на лекарственные препараты были использованы средневзвешенные тендерные цены, представленные информационно-аналитической системой Headway за 2016 г. Для лекарственного препарата ниволумаб расчет затрат производили на осно-

Таблица 2. Общая характеристика модели оказания помощи взрослым пациентам с распространенным почечно-клеточным раком после предшествующей терапии

Table 2. Characteristics of the model of care for adult patients with advanced renal cell carcinoma after previous therapy

Показатель Feature	Значение Value	
	Ниволумаб [9] Nivolumab [9]	Левватиниб + эверолимус [10] Lenvatinib + everolimus [10]
Медиана общей выживаемости, мес (95 % доверительный интервал) Median overall survival, months (95 % confidence interval)	25,0	25,5
Средняя продолжительность терапии, мес Mean therapy duration, months	5,5	7,6
Медиана выживаемости до прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	4,6	14,6
Показатель полезности для состояния «до прогрессирования» заболевания [9] Utility indicator for “before disease progression” state [9]	0,895	
Показатель полезности для состояния «после прогрессирования» заболевания [9] Utility indicator for “after disease progression” state [9]	0,817	

вании цены, представленной заказчиком (без налога на добавленную стоимость (НДС)).

Для базовых расчетов использовали следующие данные о ценах (без НДС) на лекарственные препараты:

- ниволумаб, концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 10 мл – 94 789 руб. за 1 упаковку;
- ниволумаб, концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 4 мл – 37 940 руб. за 1 упаковку;
- эверолимус, таблетки 5 мг – 124 935 руб. за 1 упаковку;
- левватиниб, капсулы 10 мг – 181 152 руб. за 1 упаковку;
- левватиниб, капсулы 4 мг – 181 152 руб. за 1 упаковку.

НДС для лекарственных препаратов в России составляет 10 % (льготное налогообложение).

Таблица 3. Варианты лекарственной терапии, анализируемые в модели
Table 3. Types of drug therapies analyzed in the model

Международное непатентованное название International generic name	Торговое название Commercial name	Форма выпуска Dosage form	Количество единиц в упаковке Number of units in package	Путь введения Route of administration	Дозировка Dose	Режим дозирования Dosing regimen	Количество единиц на 1 мес, шт. Number of units for 1 month, pcs
Ниволумаб Nivolumab	Опдиво® Opdivo®	100 мг 100 mg	1	Внутривенно Intravenously	3 мг/кг 3 mg/kg	1 раз в 2 недели Once in 2 weeks	4
		40 мг 40 mg	1				0,5
Ленватиниб + эверолимус Lenvatinib + everolimus	Ленвима® Lenvima®	10 мг 10 mg	30	Внутрь Oral	18 мг 18 mg	Ежедневно Daily	28
		4 мг 4 mg	30				56
	Афинитор® Afinitor®	5 мг 5 mg	30		5 мг 5 mg		28

Таблица 4. Данные о частоте возникновения побочных эффектов при терапии распространенного почечно-клеточного рака после предшествующей системной терапии
Table 4. Data on adverse effects rate in advanced renal cell carcinoma therapy after previous systemic therapy

Лекарственный препарат Medicine	Усталость, % Fatigue, %	Диарея, % Diarrhea, %	Гипертриглицеридемия, % Hypertriglyceridemia, %	Анемия, % Anemia, %	Гипертония, % Hypertension, %	Протеинурия, % Proteinuria, %	Источник данных Data source
Ниволумаб Nivolumab	2,46	1,23	0	1,72	0,74	0	[9]
Ленватиниб + эверолимус Lenvatinib + everolimus	14	20	8	8	14	4	[10]

Для ниволумаба было сделано допущение, что внутривенное введение препарата осуществляется в условиях дневного стационара. Частота введения была определена на основании режима дозирования препарата — 1 раз в 2 недели. Для контроля за принимаемой терапией было сделано допущение, что пациент 1 раз в месяц посещает врача-онколога.

Для оценки затрат на лечение возникших побочных эффектов были определены наиболее частые, III–IV степени тяжести на основании данных исследований [9, 10] (табл. 4).

Затраты на введение препарата, мониторинг и терапию побочных эффектов рассчитывали на основании тарифов обязательного медицинского страхования согласно Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхо-

вания г. Москвы на 2016 г. от 25.12.2015, Приложения № 6, 8.1, 10 к Тарифному соглашению на 2016 г. от 25.12.2015 (табл. 5).

В ходе анализа чувствительности оценивалась устойчивость результатов моделирования к изменению стоимости лекарственных препаратов в сторону увеличения и уменьшения.

На завершающем этапе исследования проводили анализ «влияние на бюджет» для оценки возможных экономических последствий включения лекарственного средства в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Анализ «влияние на бюджет» включал следующие этапы:

- определение показаний к применению лекарственного препарата — терапия распространенной формы ПКР после предшествующей системной терапии;

Таблица 5. Характеристика прямых затрат (за исключением стоимости лекарственных препаратов) на терапию распространенного почечно-клеточного рака

Table 5. Characteristics of direct costs (excluding the costs of drugs) of advanced renal cell carcinoma therapy

Показатель Feature	Тариф обязательного медицинского страхования Rate of compulsory health insurance	Стои- мость, руб. Cost, rubles	Источник данных Data source	
Введение лекарст- венного препарата Administration of the drug	Дневной стационар онкологического профиля для проведения процедур химио- терапии, № 97007 Day patient oncological facility for chemotherapy procedures, No 97007	3330,52	Тарифное соглаше- ние на оплату медицинской помощи, оказывае- мой по территориаль- ной программе обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2016 г. Rate agreement for compensation of costs of medical care received in accordance with the Moscow compulsory health insurance territorial program in 2016	Приложение № 10 к Тарифному соглашению на 2016 г. от 25.12.2015 Appendix No 10 of the Rate agreement for 2016 of 25.12.2015
Контроль за терапией Therapy control	Прием врача-онколога лечебно-диагности- ческий, первичный, амбулаторный, № 1191 Oncologist’s appointment for diagnostics and treatment, primary, outpatient, No 1191	228,2		
Побочные эффекты Adverse effects				
Усталость Fatigue	Прием врача-онколога на дому, № 1193 Oncologist’s home visit, No 1193	426,94		
Диарея Diarrhea	Прием врача-инфекциониста лечебно- диагностический, первичный, амбулатор- ный, № 1091 Infectious disease specialist’s appointment for diagnostics and treatment, primary, outpatient, No 1091	209,29		Приложение № 6 к Тарифному соглашению на 2016 г. от 25.12.2015 Appendix No 6 of the Rate agreement for 2016 of 25.12.2015
	Консультация врача-гастроэнтеролога, № 1703 Consultation of a gastroenterologist, No 1703	185,86		
Гипертриглицери- демия Hypertriglyceridemia	Прием врача-терапевта лечебно-диагно- стический, первичный, амбулаторный, № 1001 Primary care physician’s appointment for diagnostics and treatment, primary, outpatient, No 1001	108,22		
	Консультация врача-кардиолога, № 1702 Cardiologist’s consultation, No 1702	192,56		
Анемия Anemia	Железодефицитная анемия, № 64010 Iron-deficient anemia, No 64010	22460,69		
Гипертония Hypertension	Гипертоническая болезнь, артериальная гипертония с сердечной недостаточностью и хронической почечной недостаточно- стью, № 69080 Hypertensive heart disease, arterial hypertension with heart failure and chronic renal disease, No 69080	39786		Приложение № 8.1 к Тарифному соглашению на 2016 г. от 25.12.2015 Appendix No 8.1 of the Rate agreement for 2016 of 25.12.2015
Протеинурия Proteinuria	Нефротический синдром без азотемии, № 74040 Nephrotic syndrome without azotemia, No 74040	100367,85		

- определение временного горизонта анализа — 1 год;
- определение характеристик и численности целевой популяции пациентов, у которых предпо-

лагается применение препарата при оказании медицинской помощи в рамках Программы государственных гарантий, — пациенты в возрасте 18 лет и старше с гистологически подтвержден-

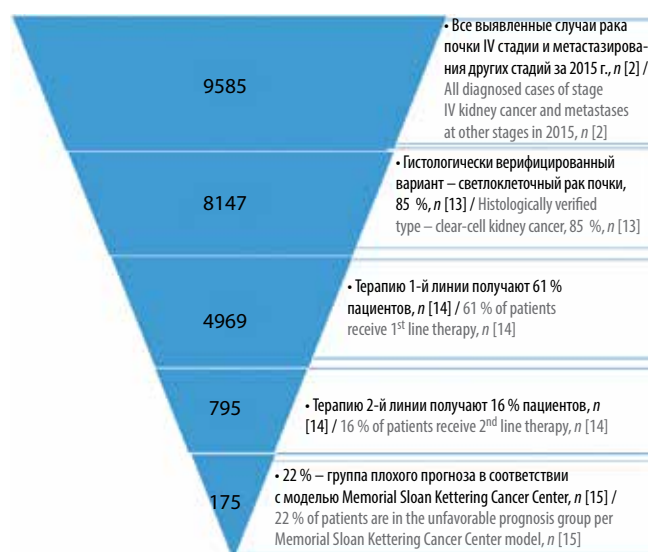


Рис. 4. Алгоритм выделения целевой когорты пациентов
Fig. 4. Algorithm for target patient cohort selection

ным метастатическим ПКР со светлоклеточным компонентом после предшествующей системной терапии, относящиеся к группе высокого риска в соответствии с моделью Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC);

- определение условий применения лекарственного препарата — в условиях дневного стационара.

Сегментация больных ПКР в целях определения группы, которой показана терапия с использованием сравниваемых препаратов (рис. 4), проходила в несколько этапов. Для этого из общей когорты зарегистрированных пациентов распространенным ПКР ($n = 9585$) [2] была выделена группа с гистологически верифицированным вариантом светлоклеточного ПКР ($n = 8147$) [13].

Среди всех 4969 (61 %) пациентов, получающих лекарственную терапию, были выделены те, кто получает терапию 2-й линии ($n = 795$) [14].

Применение анализируемых технологий (ниволумаб в качестве монотерапии и комбинация препаратов левнатиниб + эверолимус) показало большую эффективность при использовании у пациентов из группы высокого риска в соответствии с моделью MSKCC.

На основании критериев MSKCC была выделена группа пациентов высокого риска ($n = 175$), для которых применение сравниваемых препаратов наиболее эффективно [15]. Таким образом, расчет затрат осуществлялся на 175 человек. Далее определяли разницу в затратах на лекарственное лечение целевой популяции пациентов с применением комбинации левнатиниб + эверолимус и при включении рассматриваемого препарата в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Результаты

Обзор литературы продемонстрировал эффективность и безопасность применения ниволумаба и комбинации левнатиниб + эверолимус в качестве терапии распространенного ПКР после предшествующей системной терапии.

В крупном рандомизированном исследовании III фазы R.J. Motzer и соавт. было продемонстрировано преимущество использования ниволумаба по сравнению с эверолимусом по следующим показателям: общая выживаемость, частота объективного ответа. Медиана общей выживаемости составила 25,0 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 21,8 – не поддается расчету) в группе ниволумаба и 19,6 мес (95 % ДИ 17,6–23,1) в группе эверолимуса. Летальный исход наступил у 183 (45 %) из 410 пациентов, рандомизированных в группу ниволумаба, и у 215 (52 %) из 411 больных, рандомизированных в группу эверолимуса. Отношение рисков (ОР) летального исхода (вне зависимости от причины) при применении ниволумаба по сравнению с эверолимусом составило 0,73 (98,5 % ДИ 0,57–0,93; $p = 0,002$), что соответствовало заранее определенному критерию преимущества. Преимущество по показателю общей выживаемости при использовании ниволумаба наблюдалось во всех заранее определенных подгруппах, включая подгруппы, выделенные по региону, прогностической оценке MSKCC и числу предшествующих режимов антиангиогенной терапии. Медиана продолжительности лечения составила 5,5 мес (диапазон < 0,1–29,6 мес) при применении ниволумаба и 3,7 мес (диапазон 0,2–25,7 мес) при использовании эверолимуса [9].

В рандомизированном исследовании II фазы R.J. Motzer и соавт. продемонстрировали преимущество комбинации левнатиниб + эверолимус по сравнению с эверолимусом по следующим показателям: общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Применение комбинации левнатиниб + эверолимус значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с эверолимусом (ОР 0,4; 95 % ДИ 0,24–0,68; $p = 0,0005$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,6 мес (95 % ДИ 5,9–20,1) для комбинации левнатиниб + эверолимус и 5,5 мес (95 % ДИ 3,5–7,1) для эверолимуса. В группе пациентов, получавших только левнатиниб, медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,4 мес (95 % ДИ 5,6–10,2), что также выше по сравнению с эверолимусом (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,38–0,98; $p = 0,048$). Медиана общей выживаемости при использовании комбинации левнатиниб + эверолимус была 25,5 мес (95 % ДИ 16,4 – не поддается расчету), а эверолимуса – 15,4 мес (95 % ДИ 11,8–19,6); данное увеличение статистически значимо (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,30–0,88; $p = 0,024$). Медиана продолжительности лечения составила 7,6 мес (диапазон

0,7–22,6 мес) для пациентов, получавших комбинацию левватиниб + эверолимус, 7,4 мес (диапазон 0,1–23,0 мес) для больных, получавших левватиниб, и 4,1 мес (диапазон 0,3–20,1 мес) для пациентов, получавших эверолимус [10].

При анализе частоты возникновения побочных эффектов было выявлено, что применение ниволумаба в качестве монотерапии обладает более благоприятным профилем безопасности по сравнению с комбинацией левватиниб + эверолимус.

На основании показателя качества жизни для каждого из состояний модели Маркова по данным крупного исследования [9] была рассчитана медиана количества сохраненных месяцев качественной жизни (табл. 6).

Общие прямые затраты при применении ниволумаба в качестве монотерапии составили 2451712 руб., а комбинации левватиниб + эверолимус — 5232592 руб. Использование ниволумаба в качестве монотерапии сопряжено с меньшими затратами на лекарственные препараты, мониторинг терапии и лечение развившихся побочных эффектов (табл. 7).

Таким образом, применение комбинации левватиниб + эверолимус при относительно схожей эффективности сопряжено с неоправданно высокими инкрементальными затратами по сравнению с использованием ниволумаба — 5561760 руб. за 1 сохраненный месяц жизни и 2339823 руб. за 1 сохраненный месяц жизни с учетом качества.

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость модели к изменению исходной цены на лекарственные препараты в сторону увеличения и уменьшения на 25 %.

Анализ «влияние на бюджет» показал, что применение в качестве лекарственной терапии 2-й линии препарата ниволумаба для 175 взрослых пациентов с ПКР, относящихся к группе высокого риска, в течение 1 года сопряжено с меньшими затратами по сравнению с использованием комбинации левватиниб + эверолимус. Затраты на курс терапии ниволумаба составили 429049607 руб., комбинацией левватиниб + эверолимус — 915703573 руб. Разница в затратах — 486653966 руб., что позволяет при применении ниволумаба вместо комбинации левватиниб + эверолимус пролечить дополнительно 198 больных.

Обсуждение

На сегодняшний день рынок противоопухолевых средств — активно развивающееся направление. Применение препаратов данной группы часто сопряжено с высокими затратами на терапию.

Большинство исследований, посвященных оценке экономической эффективности 1-й линии терапии распространенного ПКР, включает 3 препарата: бевацизумаб, сунитиниб и пазопаниб. В за-

Таблица 6. Результаты расчета медианы сохраненных месяцев качественной жизни

Table 6. Results of calculations of median duration of quality life

Показатель Feature	Значение Value	
	Ниволумаб Nivolumab	Левватиниб + эверолимус Lenvatinib + everolimus
Состояние без прогрессирования <i>State without progression</i>		
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	4,6	14,6
Показатель полезности Utility indicator	0,895	0,895
Медиана количества сохраненных месяцев качественной жизни без прогрессирования заболевания, мес Median number of months of quality life without disease progression, months	4,1	13,1
Состояние с прогрессированием заболевания <i>State with disease progression</i>		
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	25,0	25,5
Показатель полезности Utility indicator	0,817	0,817
Медиана количества сохраненных месяцев качественной жизни с прогрессированием заболевания, мес Median number of months of quality life with disease progression, months	16,7	8,9
Медиана количества сохраненных месяцев качественной жизни, мес Median number of months of quality life, months	20,8	22,0

рубежных работах [16, 17] было показано, что применение сунитиниба в качестве терапии 1-й линии является фармакоэкономически более эффективным по сравнению с использованием цитокинов или комбинации бевацизумаб с интерфероном. При сравнении с таргетным препаратом пазопанибом наблюдается обратная картина — применение пазопаниба связано с меньшими финансовыми за-

Таблица 7. Результаты анализа «затраты—эффективность» на терапию распространенного почечно-клеточного рака после предшествующей системной терапии

Table 7. Results of “cost—effectiveness” analysis for advanced renal cell carcinoma therapy after previous system therapy

Показатель Feature	Значение Value		
	Ниволумаб Nivolumab	Ленватиниб + эверолимус Lenvatinib + everolimus	Δ
Затраты на лекарственные препараты, руб. Drug costs, rubles	2 408 675	5 215 228	2 806 553
Затраты на введение лекарственных препаратов, руб. Drug administration costs, rubles	36 636	0	–36 636
Затраты на мониторинг терапии, руб. Therapy monitoring expenses, rubles	5 705	5 819	114
Затраты на лечение побочных эффектов, руб. Adverse effects treatment expenses, rubles	696	11 544	10 848
Общие затраты, руб. Total costs, rubles	2 451 712	5 232 592	2 780 880
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	25,0	25,5	0,5
Медиана количества сохраненных месяцев качественной жизни, мес Median number of months of quality life, months	20,8	22,0	1,2
Коэффициент «затраты—эффективность», руб./мес “Cost—effectiveness” coefficient, rubles/month	98 068	205 199	107 131
Коэффициент «затраты—полезность», руб./мес “Cost—utility” coefficient, rubles/ month	117 963	238 145	120 182
Дополнительные затраты на 1 продленный месяц жизни, руб./мес Additional cost of 1 month of extended life, rubles/month	—	5 561 760	—
Дополнительные затраты на 1 продленный месяц жизни с учетом ее качества, руб./мес Additional cost of 1 month of extended life taking into account its quality, rubles/ month	—	2 339 823	—

тратами, что было продемонстрировано в ряде зарубежных исследований [18–21].

В отечественной практике также было показано преимущество использования пазопаниба по сравнению с сунитинибом в клинко-экономическом анализе С.К. Зырянова и соавт., в котором проводилось сравнение 2 ингибиторов VEGF-пути — пазопаниба и сунитиниба [22]. В исследовании было продемонстрировано, что применение пазопаниба у пациентов с распространенной формой ПКР в качестве терапии 1-й линии при аналогичной эффективности по сравнению с сунитинибом является экономически оправданным, затраты на курс в течение 1 года лечения при использовании пазопаниба составили 1 150 723 руб., а сунитиниба — 1 676 945 руб.

В ряде исследований была проведена фармако-экономическая оценка препаратов 2-й линии терапии распространенного ПКР, большинство из которых по-

священо сравнению акситиниба и эверолимуса. В исследовании А. Perrin и соавт. было показано, что применение эверолимуса в качестве терапии 2-й линии позволяет снизить затраты на лечение каждого пациента на 11 % (на 12985 долл. США) по сравнению с использованием акситиниба [23]. С другой стороны, в работе R. Casciano и соавт. продемонстрировано, что применение эверолимуса по сравнению с сорафенибом почти в 3 раза затратнее [24]. Инкрементальный показатель затрат на 1 год жизни для эверолимуса по отношению к сорафенибу составляет 64 155 долл. США, а на 1 год жизни с учетом качества — 89 160 долл. США. В исследовании Р. Petrou и соавт. было показано, что инкрементальные затраты на акситиниб по сравнению с сорафенибом составляют 87 936 евро на 1 год сохраненной жизни с учетом качества [25].

В отечественной практике при фармакоэкономической оценке применения эверолимуса и акситиниба

А.С. Колбин и соавт. отметили, что использование первого менее затратно. Анализ затрат на терапию 2-й линии распространенного ПКР в течение 1 года показал, что суммарные затраты при применении эверолимуса составили 1 686 463 руб., акситиниба — 2 283 237 руб. [26].

Включение в зарубежные клинические рекомендации [3, 4] нового иммуноонкологического препарата ниволумаб и одобрение FDA с включением в рекомендации NCCN [4] комбинации леватиниб + эверолимус для терапии 2-й линии распространенного ПКР обуславливают актуальность проведения фармакоэкономической оценки новых подходов к лечению.

В зарубежных исследованиях применение лекарственного препарата ниволумаб сравнивали только с эверолимусом. Так, было показано, что инкрементальные затраты при использовании ниволумаба на 1 год сохраненной жизни с учетом качества составили 943 346 крон для Швеции [27] и 56 667 евро для Португалии [28].

Исследований, посвященных изучению фармакоэкономической оценки применения комбинации таргетных препаратов леватиниб + эверолимус, на настоящий момент не проводилось.

Выводы

В настоящем исследовании было определено, что наибольшими общими затратами при терапии

распространенного ПКР после предшествующего системного лечения обладает комбинация леватиниб + эверолимус — 5 232 592 руб. по сравнению с ниволумабом — 2 451 712 руб. Таким образом, использование лекарственного препарата ниволумаб в качестве монотерапии распространенного ПКР в течение 1 года позволяет снизить затраты на 53 %. Также ниволумаб превосходит комбинацию по критериям «затраты—эффективность» и «затраты—полезность». При расчете на 175 взрослых пациентов с ПКР, относящихся к группе высокого риска, разница в затратах составляет 486 653 966 руб., что позволяет при применении ниволумаба вместо комбинации леватиниб + эверолимус в течение 1 года пролечить дополнительно 198 больных.

В связи с этим применение ниволумаба в качестве монотерапии распространенного ПКР после предшествующего системного лечения представляется клинически эффективным и экономически целесообразным в России.

Ниволумаб в качестве монотерапии взрослых пациентов с ПКР после предшествующего системного лечения — клинически эффективный и экономически целесообразный способ терапии на территории России в рамках государственного льготного лекарственного обеспечения.

Финансирование

Исследование было выполнено при финансовой поддержке ООО «Бристол-Майерс Сквибб».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при почечно-клеточном раке. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. 436 с. [Minimal clinical recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO). Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Moscow: Izdatelskaya gruppa RONC im. N.N. Blokhina RAMN, 2010. 436 p. (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (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, 2017. 250 p. (In Russ.)].
3. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. European Society for Medical Oncology, ESMO. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):58–68. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw328>.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: kidney cancer. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2016. Version 2. 2017. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
5. Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Калпинский А.С. и др. Общероссийский союз общественных объединений. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. Утверждено на Заседании правления Ассоциации онкологов России. М., 2014. Доступно по: <http://oncology-association.ru/docs/recommend/jun2015/38vz-rek.pdf>. [Alekseev B.Ya., Volkova M.I., Kalpinskiy A.S. et al. All-Russian Union of Non-Governmental Organizations. Association of Russian Oncologists. Clinical guidelines for kidney cancer diagnosis and treatment. Approved at the Association of Russian Oncologists board meeting. Moscow, 2014. Available at: <http://oncology-association.ru/docs/recommend/jun2015/38vz-rek.pdf>. (In Russ.)].
6. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли 2016;4(2): 333–7. [Nosov D.A., Vorob'ev N.A., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines on renal cell carcinoma diagnosis and treatment. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2016;4(2):333–7. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-333-337.
7. Lee S., Margolin K. Cytokines in cancer immunotherapy. Cancers (Basel)

- 2011;3(4):3856–93.
DOI: 10.3390/cancers3043856.
PMID: 24213115.
8. 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.
9. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13.
DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
PMID: 26406148.
10. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncology* 2015;16(15):1473–82.
DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9.
PMID: 26482279.
11. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. Клинико-экономический анализ. Издание 3-е, доп., с прил. М.: НЬЮДИАМЕД, 2008. [Vorob'ev P.A., Avksent'eva M.V., Borisenko O.V. et al. Clinical and economic analysis. 3rd ed., updated, with appendixes. Moscow: N'YUDIAMED, 2008. (In Russ.)].
12. Ягудина Р.И., Сороковиков И.В. Методология проведения анализа «затраты–полезность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика* 2012;(2):9–12. [Yagudina R.I., Sorokovikov I.V. Methodology of cost–utility analysis in pharmacoeconomic studies. *Farmakoeconomika = Pharmacoeconomics* 2012;(2):9–12. (In Russ.)].
13. Ridge C.A., Pua B.B., Madoff D.C. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol* 2014;31(1):3–8.
DOI: 10.1055/s-0033-1363837.
PMID: 24596434.
14. Бюро по изучению рака почки. Рак почки 2017. Практическое руководство. Доступно по: <http://www.rakpochki.net/rakpochki2017>. [Bureau of Kidney Cancer Research. Kidney cancer 2017. Practical Guidelines. Available at: <http://www.rakpochki.net/rakpochki2017>. (In Russ.)].
15. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530–40.
DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2530.
PMID: 10561319.
16. 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.
DOI: 10.1200/JCO.2007.13.2662.
PMID: 18711190.
17. 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.
DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09957.x.
PMID: 21265994.
18. 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.
DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.1.46.
PMID: 25562772.
19. 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. DOI: 10.1007/s40273-012-0006-5.
PMID: 23329590.
20. 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.
DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.9.841.
PMID: 26308231.
21. 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.
DOI: 10.1186/1471-2407-13-399.
PMID: 24004638.
22. Зырянов С.К., Фролов М.Ю., Дьяков И.Н. Клинико-экономическая оценка применения pazopanib в терапии распространенного рака почки. *Онкоурология* 2016;12(1):106–14. [Zyryanov S.K., Frolov M.Yu., Dyakov I.N. Clinical economic assessment of the use of pazopanib in the therapy of disseminated kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(1):106–14. (In Russ.)].
DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-106-114.
23. 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.
DOI: 10.3111/13696998.2014.985789.
PMID: 25422989.
24. 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.
DOI: 10.1016/j.jval.2011.04.008.
PMID: 21914504.
25. Petrou P. Cost–effectiveness analysis of axitinib through a probabilistic decision model. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(8):1233–43.
DOI: 10.1517/14656566.2015.1039982.
PMID: 25958963.
26. Колбин А.С., Фролов М.Ю., Курылев А.А. и др. Фармакоэкономический анализ применения эверолимуса по сравнению с акситинибом во второй линии при метастатическом раке почки. *Клиническая фармакология и терапия* 2015;24(1):88–92. [Kolbin A.S., Frolov M.Yu., Kurylyev A.A. et al. Pharmacoeconomic analysis of everolimus use in comparison with axitinib as second-line therapy for metastatic kidney cancer. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy* 2015;24(1):88–92. (In Russ.)].
27. Johal S., Johannesen K.M., Malcolm B. et al. Cost–effectiveness of nivolumab in patients with advanced renal cell carcinoma in Sweden. *Ann Oncol* 2016;27(6):351–8.
DOI: 10.1093/annonc/mdw377.12.
28. Verleger K., Almedia A.J., Verheggen B. et al. Cost–effectiveness of nivolumab in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma on Portugal. *ISPOR 19th Annual European Congress*, Vienna Austria, October 2016.

Прогностическая роль экспрессии Ki-67 в определении риска развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

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

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

Контакты: Наталья Владимировна Тупикина tatatu@yandex.ru

Введение. Для повышения точности прогноза заболевания у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, было предложено определение уровня экспрессии ряда молекулярных онкомаркеров.

Цель исследования — оценка прогностической значимости экспрессии Ki-67 для риска развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

Материалы и методы. Для проведения иммуногистохимического исследования с онкопротеином Ki-67 был использован операционный материал 83 пациентов, перенесших первичную трансуретральную резекцию мочевого пузыря по поводу мышечно-неинвазивного рака. Выполнен корреляционный анализ между уровнем экспрессии Ki-67 в злокачественной ткани, удаленной в ходе трансуретральной резекции мочевого пузыря, и характеристиками опухолевого процесса. Проведена оценка роли Ki-67 в стратификации риска развития рецидива у больных путем сравнения уровней экспрессии антигена Ki-67 в группах пациентов с рецидивом мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря и его отсутствием. Дана оценка чувствительности, специфичности и прогностической ценности количественного определения уровня экспрессии Ki-67 в отношении развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

Результаты. За период наблюдения был зарегистрирован 41 случай рецидива мышечно-неинвазивной опухоли мочевого пузыря. Количественное значение маркера Ki-67 коррелировало со степенью дифференцировки опухоли G, степенью злокачественности, инвазией в подслизистый и мышечный слои, расстоянием до инвазии опухоли, наличием первичного процесса и рецидива опухоли. Был отмечен достоверно более высокий уровень экспрессии Ki-67 у больных с рецидивом опухоли по сравнению с группой пациентов без рецидива ($p = 0,0035$), на основании чего выделено пороговое количественное значение маркера Ki-67 (48 %), свидетельствующее о развитии рецидива заболевания. Наличие порогового значения маркера Ki-67 показало умеренный уровень чувствительности (до 71 %) с относительно невысоким уровнем специфичности (57 %). Однако высокого значения прогностической ценности не отмечено (в пределах 63–65 %).

Заключение. У больных с рецидивом мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря отмечается повышенная экспрессия антигена Ki-67 по сравнению с пациентами без рецидива заболевания (чувствительность теста составила 70,7 %). Очевидно, что определение молекулярных биомаркеров, в частности Ki-67, может потенциально помочь в выделении группы опухолей высокой степени злокачественности с высоким риском прогрессирования и рецидивирования, что может значительно улучшить результаты лечения таких пациентов. Однако этот вопрос требует дальнейшего тщательного изучения.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, молекулярный маркер, рецидив, прогноз

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-67-73

Prognostic role of Ki-67 expression in determination of risk of non-muscle invasive bladder cancer recurrence

M.V. Kovylyina, E.A. Prilepskaya, N.V. Tupikina, I.A. Reva

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

Introduction. To increase accuracy of disease prognosis in patients with bladder cancer we propose determination of expression level of several tumor markers.

Objective is evaluation of prognostic significance of Ki-67 expression level in risk of non-muscle invasive bladder cancer recurrence.

Materials and methods. To perform immunohistochemistry analysis of Ki-67 we used surgery material of 83 patients who underwent primary transurethral bladder resection due to non-muscle invasive cancer. We performed an analysis of correlation between Ki-67 expression level in malignant tissue removed by transurethral resection and characteristics of tumor development. We evaluated the role of Ki-67 in stratification of recurrence risk by comparing the level of Ki-67 antigen expression in patients with recurrent non-muscle invasive bladder cancer and in relapse-free patients. We present evaluation of sensitivity, specificity, and prognostic value of quantitative determination of Ki-67 expression level in relation to non-muscle invasive bladder cancer recurrence.

Results. During the follow-up period, 41 cases of non-muscle invasive bladder tumor recurrence were observed. Quantitative value of the Ki-67 marker correlated with tumor differentiation grade G, malignancy grade, invasion into submucosal and muscle layers, presence of primary

process, and tumor recurrence. In comparison with relapse-free patients, a significantly higher level of Ki-67 expression was observed in patients with cancer recurrence ($p = 0.0035$). We have determined a threshold quantitative value of Ki-67 (48 %) indicating disease recurrence. Presence of a threshold value of the Ki-67 marker showed moderate sensitivity level (less than 71 %) with relatively low specificity level (57 %). However prognostic level wasn't high (between 63 and 65 %).

Conclusion. In patients with recurrent non-muscle invasive bladder cancer an elevated level of Ki-67 expression was observed in comparison with relapse-free patients (test sensitivity was 70.7 %). Obviously, determination of molecular biomarkers, Ki-67 in particular, can potentially help distinguish highly malignant tumors with high progression and recurrence risk, which can significantly improve treatment results for these patients. However, this problem requires further research.

Key words: non-muscle invasive bladder cancer, molecular marker, relapse, prognosis

Введение

Рак мочевого пузыря является самой распространенной уротелиальной опухолью и, по данным Международного общества по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), занимает 7-е место в структуре онкологических заболеваний у мужчин и 17-е у женщин. В мужской популяции он встречается в 4,5 раза чаще, чем в женской (9 случаев против 2 на 100 тыс. человек) [1].

Примерно у 75 % пациентов с впервые диагностированным раком мочевого пузыря опухоль имеет мышечно-неинвазивный характер (стадии Tis, Ta и T1 по классификации TNM) [2]. Методом окончательной постановки диагноза является трансуретральная резекция мочевого пузыря с последующим гистологическим исследованием удаленного новообразования [3, 4], позволяющим определить глубину инвазии и степень дифференцировки опухоли. Согласно таблицам Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) становится возможным оценить риски прогрессирования и развития рецидива опухоли [5, 6]. Указанные таблицы разработаны на основе данных 2596 пациентов с уротелиальным раком мочевого пузыря стадий Ta и T1, включенных в 7 рандомизированных исследований EORTC. Система оценки EORTC базируется на 6 важных клинических и патологических характеристиках опухоли: число опухолей, размер опухоли, частота развития рецидивов, стадия и степень дифференцировки опухоли, наличие сопутствующей карциномы *in situ* (табл. 1). После определения удельной массы каждого фактора проводят суммарную оценку риска прогрессирования и развития рецидива опухоли (табл. 2). Последнее необходимо для подбора оптимального вида и определения длительности адъювантной внутривезикулярной терапии или для рекомендации о выполнении ранней цистэктомии.

К сожалению, характер развития опухолевого процесса чрезвычайно гетерогенен – вероятность развития рецидива опухоли в течение 1 года составляет 10–67 %, вероятность прогрессирования в течение 5 лет – 0–55 % [7, 8]. Применение даже такой «классической» системы оценки рисков развития рецидива и прогрессирования опухоли, как таблицы EORTC,

Таблица 1. Баллы по подсчету риска развития рецидива и прогрессирования

Table 1. Scores for recurrence and progression risks

Фактор Factor	Рецидив Recurrence	Прогрессирование Progression
Число опухолей: Number of tumors:		
1	0	0
2–7	3	3
≥ 8	6	6
Диаметр опухоли, см: Tumor diameter, cm:		
< 3	0	0
≥ 3	3	3
Число предыдущих рецидивов: Number of previous relapses:		
первичная опухоль primary tumor	0	0
≤ 1 рецидива в год ≤ 1 relapse in a year	2	2
> 1 рецидива в год > 1 relapse in a year	4	2
Стадия: Stage:		
Ta	0	0
T1	1	4
Сопутствующая карцинома <i>in situ</i> : Concomitant carcinoma <i>in situ</i> :		
нет	0	0
по да yes	1	6
Степень дифференцировки (по классификации ВОЗ 1973 г.): Differentiation grade (according to 1973 WHO classification):		
G ₁	0	0
G ₂	1	0
G ₃	2	5
Сумма баллов Total score	0–17	0–23

Примечание. ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.
Note. WHO – World Health Organization.

Таблица 2. Вероятность развития рецидива и прогрессирования в соответствии с общим числом баллов

Table 2. Probability of recurrence and progression based on the total score

Число баллов Score	Вероятность в течение 1 года, % Probability for a year, %	Вероятность в течение 5 лет, % Probability for 5 years, %	Группа риска Risk group
Для риска развития рецидива <i>For recurrence risk</i>			
0	15 (10–19)	31 (24–37)	Низкий Low
1–4	24 (21–26)	46 (42–49)	Промежуточный Intermediate
5–9	38 (35–41)	62 (58–65)	Промежуточный Intermediate
10–17	61 (55–67)	78 (73–84)	Высокий High
Для риска прогрессирования <i>For progression risk</i>			
0	0,2 (0–0,7)	0,8 (0–1,7)	Низкий Low
2–6	1 (0,4–1,6)	6 (5–8)	Промежуточный Intermediate
7–13	5 (4–7)	17 (14–20)	Высокий High
14–23	17 (10–24)	45 (35–55)	Высокий High

не дает абсолютной гарантии правильности выбора дальнейшей тактики лечения пациента, что чревато развитием метастатического процесса и, соответственно, снижением выживаемости пациентов [9, 10].

Для повышения точности прогноза заболевания у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, было предложено определение уровня экспрессии ряда онкомаркеров: TP53, MDM-2, BCL-2 и Ki-67 [11]. Ki-67 представляет собой ядерный протеин – один из регуляторных белков клеточного цикла. Экспрессия Ki-67 происходит преимущественно в стадиях G₁, S, G₂ и M клеточного цикла и может быть легко определена при иммуногистохимическом исследовании с моноклональными антителами Ki-67 и MIB-1 [12]. В ряде работ была продемонстрирована роль Ki-67 как независимого прогностического фактора риска прогрессирования и развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря [13–16].

Цель исследования – оценка прогностической значимости экспрессии Ki-67 для риска развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

Материалы и методы

Для проведения исследования был использован операционный материал 83 пациентов, перенесших

первичную трансуретральную резекцию мочевого пузыря по поводу мышечно-неинвазивного рака на кафедре урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. При наличии показаний больным была выполнена повторная трансуретральная резекция через 6 нед после первой операции. Контрольное цистоскопическое исследование осуществляли каждые 3 мес на протяжении 1-го года и 3–6 мес в последующем. Средний период наблюдения составил 46 (6–75) мес, среднее время до развития рецидива опухоли – 10,2 (2–39) мес, средний возраст пациентов – 61,1 (43–84) года.

Иммуногистохимическое исследование проводили на базе патоморфологической лаборатории кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Иммуногистохимическая реакция с онкопротеином Ki-67 была выполнена на срезах фрагментов опухолей, зафиксированных нейтральным забуференным формалином и залитых в парафин; толщина срезов составляла 4 мкм.

Иммуногистохимическую реакцию во всех случаях проводили по стандартному протоколу с использованием модуля Dako PT link, системы визуализации EnVision™ Flex, иммунотейнера Dako.

Оценку экспрессии Ki-67 осуществляли количественным методом путем подсчета процента клеток с ядерной экспрессией Ki-67 с использованием ска-

Таблица 3. Сравнение уровней экспрессии антигена Ki-67 в группах пациентов с наличием рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря и его отсутствием

Table 3. Comparison of Ki-67 antigen expression in patient groups with non-muscle invasive bladder cancer and without it

Параметр Parameter	Значение Value		p
	Группа пациентов с рецидивом (n = 41) Patient group with recurrence (n = 41)	Группа пациентов без рецидива (n = 40) Patient group without recurrence (n = 40)	
Среднее значение Ki-67 Ki-67 average value	0,5805	0,3700	0,0035
Стандартное отклонение Standard deviation	0,2784	0,3228	
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	0,4926–0,6683	0,2668–0,4732	
Пороговое значение Ki-67 в отношении рецидива заболевания Ki-67 threshold value for disease recurrence	0,48		

нирующего микроскопа Panoptis с программным обеспечением.

Нами был выполнен корреляционный анализ (с помощью коэффициента корреляции Спирмена (ρ)) между уровнем экспрессии Ki-67 в злокачественной ткани, удаленной в ходе трансуретральной резекции мочевого пузыря, и характеристиками опухолевого процесса. Дополнительно проведена оценка роли Ki-67 в стратификации риска развития рецидива у пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря путем сравнения уровней экспрессии антигена Ki-67 в группах больных с наличием рецидива и его отсутствием. Также дана оценка чувствительности, специфичности и прогностической ценности количественного определения уровня экспрессии Ki-67 в отношении развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Для сравнения непрерывных данных использовали критерий Манна–Уитни. Статистически значимым уровнем считали значение p , равное 0,05.

Результаты

За период наблюдения зарегистрирован 41 рецидив мышечно-неинвазивной опухоли мочевого пузыря.

Проведена оценка наличия корреляционных связей уровня экспрессии Ki-67 с характеристиками опухолевого процесса и различными системами градации уротелиального рака мочевого пузыря: системой градации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1973 г. (G), четырехступенчатой системой дифференцировки, предложенной L. Cheng, (G₁) и системой градации ВОЗ 2004 г. (G₃). Количественное значение маркера Ki-67 коррелировало (сильная

степень – 0,7–1,0; средняя – 0,3–0,7; слабая – < 0,3; отрицательные значения – обратная связь):

- со степенью G ($\rho = 0,637$; $p < 0,0001$);
- степенью G₁ ($\rho = 0,656$; $p < 0,0001$);
- степенью G₃ ($\rho = 0,648$; $p < 0,0001$);
- степенью злокачественности ($\rho = 0,581$; $p < 0,0001$);
- инвазией в подслизистый ($\rho = 0,451$; $p < 0,0001$) и мышечный ($\rho = 0,403$; $p = 0,0002$) слои;
- расстоянием от нижней границы опухоли до инвазии ($\rho = 0,584$; $p = 0,0006$);
- наличием рецидива ($\rho = 0,327$; $p = 0,0028$).

Был отмечен достоверно ($p = 0,0035$) более высокий уровень экспрессии антигена Ki-67 у больных с рецидивом опухоли (0,58; $\sigma = 0,28$; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,49–0,67) по сравнению с группой пациентов без рецидива (0,37; $\sigma = 0,32$; 95 % ДИ 0,27–0,47). При этом выделено пороговое количественное значение маркера Ki-67, свидетельствующее о развитии рецидива заболевания (табл. 3).

В соответствии с полученными данными все пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от порогового значения Ki-67 и наличия рецидива (табл. 4). Выполнены расчеты диагностической значимости количественного уровня экспрессии Ki-67 для прогнозирования риска развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (табл. 5). Анализ включал определение чувствительности (вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни) и специфичности (вероятность отрицательного результата диагностического теста в отсутствие болезни) теста, прогностической ценности положительного или отрицательного

Таблица 4. Распределение пациентов в зависимости от наличия рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря и порогового значения Ki-67

Table 4. Patient distribution by non-muscle invasive bladder cancer recurrence and Ki-67 threshold value

Значение Ki-67 Ki-67 value	Число пациентов, n Number of patients, n	
	с рецидивом with recurrence	без рецидива without recurrence
≥ 0,48	29	17
< 0,48	12	23

Таблица 5. Диагностическая значимость количественного определения уровня экспрессии Ki-67 для прогнозирования риска развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

Table 5. Diagnostic significance of quantitative determination of Ki-67 expression level for prognosis of non-muscle invasive bladder cancer recurrence

Показатель Feature	Значение Value	95 % доверитель- ный интер- вал 95 % confidence interval
Чувствительность, % Sensitivity, %	70,73	54,46–83,87
Специфичность, % Specificity, %	57,50	40,89–72,96
Положительное отношение правдоподобия Positive likelihood ratio	1,66	1,10–2,51
Отрицательное отношения правдоподобия Negative likelihood ratio	0,51	0,30–0,88
Положительная прогно- стическая ценность, % Positive prognostic value, %	63,04	47,55–76,79
Отрицательная прогно- стическая ценность, % Negative prognostic value, %	65,71	47,79–80,87
Распространенность, % Pre-test probability, %	50,62	39,27–61,92
Отношение шансов Odds ratio	3,2696 (p = 0,0116)	1,3036– 8,2008

результатов теста (вероятность заболевания при положительном (патологическом) результате теста/вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста).

Согласно полученным данным наличие порогового значения маркера Ki-67 показало умеренный

уровень чувствительности (до 71 %) с относительно невысоким уровнем специфичности (57 %). Однако высокого значения прогностической ценности не отмечено (в пределах 63–65 %). Как известно, прогностическая ценность более информативна, чем чувствительность и специфичность. Этот показатель отражает вероятность наличия или отсутствия заболевания у пациента с учетом результатов теста. Однако ключевым моментом в прогностической ценности, в отличие от чувствительности и специфичности является зависимость от распространенности, заболевания. В нашем случае она составляла распространенность случаев развития рецидива (50,62 %), что, возможно, несколько отличается от данных основной популяции.

Обсуждение

Четкая стратификация риска прогрессирования мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря имеет критическое значение для повышения опухолевоспецифической выживаемости пациентов (процент пациентов в исследовании, которые не умерли от данного заболевания в определенный период времени). Преимущество в выживаемости пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря группы высокого риска, которым была выполнена ранняя цистэктомия, по сравнению с больными, перенесшими радикальную цистэктомию в связи с прогрессией опухоли после трансуретральной резекции мочевого пузыря и адъювантной иммунотерапии, продемонстрировано в работе Н. W. Heng и соавт. [17].

Таблицы определения рисков EORTC разделяют пациентов на 3 группы с прогredientным увеличением риска развития рецидива и прогрессирования опухоли. Тем не менее эту систему посчитали недостаточной для предсказания исхода заболевания у отдельно взятого пациента, а ее положительная прогностическая ценность была признана довольно низкой [18]. В связи с этим для улучшения стратификации рисков ведется активный поиск дополнительных молекулярных маркеров.

Как было сказано выше, экспрессия ядерного протеина Ki-67 происходит во всех активных фазах клеточного цикла (фазы G₁, S, G₂ и M) и отсутствует в покоящихся клетках (фаза G₀) [19]. Антиген Ki-67 быстро деградирует в клетках, перешедших в неproлиферативное состояние, экспрессия антигена также отсутствует в процессе репарации ДНК [12, 20].

Доказана корреляция уровня экспрессии Ki-67 с характером развития ряда онкологических заболеваний. Так, в исследовании И. И. Бабиченко и соавт. продемонстрирована положительная корреляция уровня экспрессии Ki-67 со степенью дифференцировки Глисона аденокарциномы предстательной железы [21]. А. И. Горелов и соавт. сообщают о достовер-

но худшей общей выживаемости у пациентов, страдающих метастатическим раком почки, при уровне экспрессии Ki-67 > 10 % [22].

Помимо отмеченных ранее исследований прогностическая ценность Ki-67 у больных раком мочевого пузыря показана в работе V. Margulis и соавт. По результатам проведенного ими крупного мультицентрового исследования было доказано, что высокая экспрессия Ki-67 независимо связана с рецидивом заболевания и общей выживаемостью пациентов, перенесших радикальную цистэктомию [23]. В исследовании, включающем 332 пациента с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря, W. Ding и соавт. выявили гиперэкспрессию Ki-67 и тесную связь онкомаркера с более агрессивными проявлениями онкологического процесса: мультифокальный рост, сопутствующая карцинома *in situ*, более высокая стадия заболевания и низкая дифференцировка опухоли, а также больший риск прогрессирования по таблицам EORTC [24]. Кроме этого, мультивариантный анализ продемонстрировал тесную связь Ki-67 с риском прогрессирования и развития рецидива опухоли, а также с выживаемостью, свободной от рецидива и прогрессирования. Аналогичные результаты получены отечественными исследователями. В работе В.П. Авдошина и соавт. отмечена тесная корреляция уровня экспрессии Ki-67 со степенью дифференцировки и пролиферативной активностью уротелиальных опухолей [25]. К.Н. Сафиуллин и соавт. также сообщают о корреляции высокого уровня экспрессии Ki-67 с высокой степенью злокачественности и стадией процесса: при опухолях высокой степени злокачественности и стадии T1 пролиферативный индекс, определяемый с помощью Ki-67, значительно выше [26]. В.В. Пугачев и соавт. приводят данные о достоверно меньшем уровне экспрессии Ki-67 у пациентов с папиллярным уротелиальным раком низкой степени

злокачественности (Ki-67 < 50 %, у большинства больных — 10 % и менее) [27].

Результаты настоящего исследования сопоставимы с данными мировой литературы. Отмечена повышенная экспрессия Ki-67 у пациентов с рецидивом мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, выявлены статистически достоверные корреляционные связи гиперэкспрессии Ki-67 со степенью злокачественности опухоли и инвазией в мышечный слой мочевого пузыря. Дополнение стандартной оценки риска прогрессирования и развития рецидива по таблицам EORTC определением уровня экспрессии Ki-67, возможно, будет способствовать повышению точности стратификации риска заболевания, оказывая влияние на принятие решения о необходимости повторной трансуретральной резекции, частоте контрольных цистоскопий и режиме адъювантной терапии. Более точная стратификация риска крайне важна для раннего принятия решения о необходимости радикальной цистэктомии и уверенного онкологического контроля, с одной стороны, и сохранения мочевого пузыря и минимизации риска избыточного лечения — с другой.

Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что у больных с рецидивом мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря отмечается повышенная экспрессия антигена Ki-67 по сравнению с пациентами без рецидива заболевания (чувствительность теста составила 70,7 %).

Очевидно, что определение молекулярных биомаркеров потенциально может помочь в выделении группы опухолей высокой степени злокачественности с высоким риском прогрессирования и рецидивирования, что может значительно улучшить результаты лечения таких пациентов. Однако этот вопрос требует дальнейшего тщательного изучения.

Финансирование

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Bray F., Forman D. et al. Cancer incidence and mortality worldwide. IARC Cancer Base No. 10, 2010. International Agency for Research on Cancer: Lyon, France. GLOBOCAN 2008 (1.2). [http://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(13\)00007-5/references](http://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(13)00007-5/references).
2. Burger M., Catto J.W., Dalbagni G. et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(2):234–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.033. PMID: 22877502.
3. Brausi M., Collette L., Kurth K. et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002;41(5):523–31. PMID: 12074794. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074794>.
4. Mariappan P., Finney S.M., Head E. et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int* 2012;109(11):1666–73. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10571.x. PMID: 22044434. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/22044434/>.
5. Millan-Rodriguez F., Chechile-Toniolo G., Salvador-Bayarri J. et al. Primary superficial

- bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):680–4. PMID: 10954628. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954628>.
6. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466–77. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031. PMID: 16442208. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208>.
7. Kurth K.H., Denis L., Bouffieux C. et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. *Eur J Cancer* 1995;31A(11):1840–6. PMID: 8541110. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804995002875>.
8. Allard P., Bernard P., Fradet Y., Têtu B. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol* 1998;81(5):692–8. PMID: 9634043. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634043>.
9. Soloway M.S. It is time to abandon the “superficial” in bladder cancer. *Eur Urol* 2007;52(6):1564–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.07.011. PMID: 17681680. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17681680>.
10. Bryan R.T., Wallace D.M. “Superficial” bladder cancer – time to uncouple pT1 tumours from pTa tumours. *BJU Int* 2002;90(9):846–52. PMID: 12460344. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460344>.
11. Gönül H., Akyürek N., Dursun A., Küpeli B. Relationship of Ki67, TP53, MDM-2 and BCL-2 expressions with WHO 1973 and WHO/ISUP grades, tumor category and overall patient survival in urothelial tumors of the bladder. *Pathol Res Pract* 2008;204(10):707–17. DOI: 10.1016/j.prp.2008.03.011. PMID: 18572327. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18572327>.
12. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown [review]. *J Cell Physiol* 2000;182(3):311–22. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9. PMID: 10653597. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653597>.
13. Popov Z., Hoznek A., Colombel M. et al. The prognostic value of p53 nuclear overexpression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1997;80(8):1472–81. PMID: 9338472. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/9338472/>.
14. Liukkonen T., Rajala P., Raitanen M. et al. Prognostic value of MIB-1 score, p53, EGFR, mitotic index and papillary status in primary superficial (stage pTa/T1) bladder cancer: a prospective comparative study. The Finnbladder Group. *Eur Urol* 1999;36(5):393–400. DOI: 20039. PMID: 10516448. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10516448>.
15. Pfister C., Lacombe L., Vézina M.C. et al. Prognostic value of the proliferative index determined by Ki-67 immunostaining in superficial bladder tumors. *Hum Pathol* 1999;30(11):1350–5. PMID: 10571516. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10571516>.
16. Wu T.T., Chen J.H., Lee Y.H., Huang J.K. The role of bcl-2, p53, and ki-67 index in predicting tumor recurrence for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma. *J Urol* 2000;163(3):758–60. PMID: 10687971. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687971>.
17. Herr H.W., Sogani P.C. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166(4):1296–9. PMID: 11547061. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547061>.
18. Sylvester R.J. How well can you actually predict which non-muscle-invasive bladder cancer patients will progress? *Eur Urol* 2011;60(3):431–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.001. PMID: 21680084.
19. Gerdes J., Lemke H., Baisch H. et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 1984;133(4):1710–5. PMID: 6206131. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6206131>.
20. Gerdes J., Li L., Schlueter C. et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am J Pathol* 1991;138(4):867–73. PMID: 2012175. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1886092/>.
21. Бабиченко И.И., Пульбере С.А., Мотин П.И. и др. Значение матричной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназы и белка Ki-67 при новообразованиях предстательной железы. *Урология* 2014;(5):82–6. [Babichenko I.I., Pul'bere S.A., Motin P.I. et al. Significance of matrix metalloproteinase-9, metalloproteinase tissue inhibitor, and Ki-67 protein in prostate tumors. *Urologiya = Urology* 2014;(5):82–6. (In Russ.)].
22. Горелов А.И., Нариманян З.Н., Горелов Д.С. Прогностическое значение маркеров Ki-67 и vimentin у больных метастатическим раком почки. *Урология* 2014;(3):54–8. [Gorelov A.I., Narimanyan Z.N., Gorelov D.S. Prognostic significance of Ki-67 and vimentin markers in patients with metastatic kidney cancer. *Urologiya = Urology* 2014;(3):54–8. (In Russ.)].
23. Margulis V., Lotan Y., Karakiewicz P.I. et al. Multi-institutional validation of the predictive value of Ki-67 labeling index in patients with urinary bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):114–9. DOI: 10.1093/jnci/djn451. PMID: 19141773. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141773>.
24. Ding W., Gou Y., Sun C. et al. Ki-67 is an independent indicator in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC); combination of EORTC risk scores and Ki-67 expression could improve the risk stratification of NMIBC. *Urol Oncol* 2014;32(1):42.e13–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.05.004. PMID: 24360660. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24360660>.
25. Авдошин В.П., Бабиченко И.И., Котельникова Е.В. Прогностическое значение экспрессии иммуногистохимических маркеров Ki-67, MMP-9 и коллагена IV у больных папиллярным уротелиальным раком мочевого пузыря. *Онкоурология* 2011;7(3):75–9. [Avdoshin V.P., Babichenko I.I., Kotelnikova E.V. Prognostic significance of Ki-67, MMP-9 and Col IV immunohistochemical markers at bladder tumors. *Onkourologiya = Oncourology* 2011;7(3):75–9. (In Russ.)]. DOI:10.17650/1726-9776-2011-7-3-75-79.
26. Сафиуллин К.Н., Горбань Н.А., Карякин О.Б., Пугачев В.В. Клиническое значение некоторых иммуногистохимических маркеров при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря. *Онкоурология* 2010;6(4):36–41. [Safiullin K.N., Gorban' N.A., Karyakin O.B., Pugachev V.V. Clinical significance of some immunohistochemical markers in non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Onkourologiya = Oncourology* 2010;6(4):36–41. (In Russ.)]. DOI:10.17650/1726-9776-2010-6-4-36-41.
27. Пугачев В.В., Горбань Н.А., Сафиуллин К.Н., Карякин О.Б. Иммуногистохимическое исследование в оценке степени злокачественности немышечно-инвазивного папиллярного уротелиального рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2014;10(3):49–53. [Pugachev V.V., Gorban N.A., Safiullin K.N., Karyakin O.B. Immunohistochemical study in the grading of non-muscle-invasive papillary urothelial carcinoma of the bladder. *Onkourologiya = Oncourology* 2014;10(3):49–53. (In Russ.)]. DOI:10.17650/1726-9776-2014-10-3-49-53.

Пятнадцатилетний опыт радикальной цистэктомии и кишечной деривации мочи

М.И. Васильченко¹, С.Н. Переходов¹, Н.Ф. Сергиенко², Д.А. Зеленин¹,
И.В. Семенякин³, М.В. Забелин^{4, 5}, Р.Р. Погосян^{4, 5}, Р.И. Алиев¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 68 Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 109263 Москва, ул. Шкулева, 4;

²ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко»;
Россия, 105229 Москва, Госпитальная пл., 3;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 127206 Москва, ул. Вучетина, 21;

⁴Медицинский институт усовершенствования врачей ФГБУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

⁵ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23

Контакты: Игорь Владимирович Семенякин iseig@mail.ru

Цель исследования — изучение результатов хирургического лечения и анализ техники операций и периоперационных показателей в серии радикальной цистэктомии на основе собственного 15-летнего опыта формирования ортотопического и гетеротопического мочевого резервуара из сегмента подвздошной кишки по разработанным и запатентованным методикам в различных вариантах исполнения: открытой, лапароскопической и робот-ассистированной радикальных цистэктомий.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов 310 радикальных цистэктомий, выполненных в период с 2000 по 2015 г., по поводу различных патологий мочевого пузыря и предстательной железы, а также при злокачественных опухолях других органов (матки, толстого кишечника) с вовлечением в опухолевый процесс мочевого пузыря. Пластику мочевого пузыря осуществляли из сегмента терминального отдела подвздошной кишки. Формирование ортотопического мочевого пузыря выполняли по методике М.И. Васильченко (патент Российской Федерации на изобретение № 2337630 «Способ ортотопической тонкокишечной пластики мочевого пузыря», автор М.И. Васильченко). Мочеточники имплантировались по антирефлюксной методике. При невозможности осуществления ортотопической пластики мочевого пузыря и восстановления самостоятельного мочеиспускания больным выполнялось формирование гетеротопического тонкокишечного резервуара с удерживающим клапаном.

Результаты. Оценена функциональная и органическая состоятельность сформированного ортотопического и гетеротопического мочевого неоцистиса в ранние и отдаленные сроки после операции в различных вариантах исполнения. Предложенные методики оказывают благоприятное влияние на улучшение функционального состояния и стабилизацию верхних мочевыводящих путей. Анализ частоты развития осложнений и летальности определяли согласно классификации хирургических осложнений Clavien—Dindo. Данный подход позволил выделить большинство осложнений и предотвратить недооценку главных отрицательных результатов. Была проанализирована онкологическая эффективность малоинвазивных вмешательств — лапароскопической и робот-ассистированной радикальных цистэктомий, не уступающих открытой радикальной цистэктомии.

Выводы. Формирование гетеротопического и ортотопического тонкокишечного мочевого неоцистиса (резервуара) по предложенным нами методикам является достойной альтернативой известным кишечным пластикам. Внедрение лапароскопических техник оперативного лечения, в том числе робот-ассистированных операций, позволяет снизить количество ранних и поздних послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, цистэктомия, пластика мочевого пузыря, деривация мочи, осложнение цистэктомии

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-74-84

Fifteen years of experience radical cystectomy and intestinal urinary diversion

M.I. Vasil'chenko¹, S.N. Perekhodov¹, N.F. Sergienko², D.A. Zelenin¹,
I.V. Semenyakin³, M.V. Zabelin^{4, 5}, R.R. Pogosyan^{4, 5}, R.I. Aliev¹

¹City Clinical Hospital № 68 of the Moscow Department of Health; 4 Shkuleva St., Moscow 109263, Russia;

²N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital; 3 Gospital'naya Place, Moscow 105229, Russia;

³S.I. Spasokukotskiy City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health; 21 Vuchetina St., Moscow 127206, Russia;

⁴Medical Institute of Postgraduate Medical, Moscow State University of Food Production;
11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

⁵State Scientific Center of the Russian Federation — A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical-Biological Agency; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia

Objective. Examination of the results of surgical treatment and analysis of the surgical technique and perioperative parameters in a series of radical cystectomy on the basis of its own 15 years of experience in the formation of orthotopic and heterotopic urinary reservoir of the ileum segment by developed and patented techniques in different versions: open radical cystectomy, laparoscopic radical cystectomy and robot-assisted radical cystectomy.

Materials and methods. A retrospective analysis of 310 radical cystectomy performed from 2000 to 2015, on the occasion of various pathologies of the bladder and prostate, as well as cancers of other organs (uterus, colon) with involvement in the process of bladder tumor. Plastics of the bladder was performed from the segment of the terminal ileum. Formation of orthotopic bladder was performed by the method of M.I. Vasilchenko (RF patent for invention № 2337630 "Method of orthotopic bladder plastics" by M.I. Vasilchenko). The ureters are implanted by antireflux procedure. If unable to perform orthotopic bladder plastics recovery and self-urination, patients underwent the formation of heterotopic enteral reservoir with a holding valve.

Results. It assesses the functionality and viability of organic shaped orthotopic and heterotopic urinary neocystis in the early and late postoperative periods in different versions. The proposed techniques have a beneficial effect on the improvement of the functional state and stabilization of the upper urinary tract. Analysis of morbidity and mortality was determined according to the classification of surgical complications on the Clavien—Dindo. This approach allowed to identify most of the complications and prevent an underestimation of the main negative results. Estimated oncologic efficacy of minimally invasive interventions laparoscopic radical cystectomy and robot-assisted radical cystectomy not inferior open radical cystectomy.

Conclusions. Formation of heterotopic and orthotopic bladder enteral neocystis (tank), on the proposed contact techniques is a viable alternative to the known intestinal plastics. The introduction of laparoscopic surgery techniques including robot-assisted laparoscopic operations to reduce the number of early and late postoperative complications.

Key words: cancer of urinary bladder, cystectomy, cystoplasty, urinary diversion, complication cystectomy

Введение

В структуре онкологических заболеваний рак мочевого пузыря (РМП) занимает 4-е место по частоте встречаемости у мужчин. В 2010 г. в России было выявлено 10 371 впервые заболевших. На долю РМП в структуре онкологической заболеваемости приходится 4,5 %. Заболеваемость РМП в 2010 г. была 5,58 на 100 тыс. населения; по сравнению с 2000 г. она увеличилась на 15,65 % [1]. Частота встречаемости мышечно-инвазивных форм рака составляет до 25 %; у 15–20 % пациентов с поверхностным РМП, несмотря на проводимое лечение, происходит прогрессирование заболевания до мышечно-инвазивной формы [2]. Основной метод лечения мышечно-инвазивного и рецидивирующего мышечно-неинвазивного РМП — радикальная цистэктомия [3]. Этот метод лечения сопряжен с достаточно высоким уровнем развития периоперационных и отдаленных осложнений, а также существенным влиянием на качество жизни пациентов [1, 2]. Причиной этого является наличие целого ряда дооперационных компрометирующих локальный и соматический статус факторов, таких как нарушение пассажа мочи по верхним и нижним мочевым путям, наличие мочевой инфекции, почечная недостаточность, анемия, иммуносупрессия вследствие предоперационной химиотерапии, а также предшествующие трансуретральные резекции мочевого пузыря. Стоит отметить, что большое значение имеют интраоперационные события: протяженность хирургической раны, обширная лимфодиссекция, объем кровопотери, формирование кишечных мочевых неоцистисов, уретерокишечных и межкишечного анастомозов. Развитие минимально инвазивной хирургии в последнее десяти-

летие расширило технические возможности выполнения подобных операций лапароскопическим доступом и с применением робот-ассистенции, которые на сегодняшний день выступают альтернативой открытой радикальной цистэктомии (ОРЦ) [4]. В настоящее время все большее распространение получает лапароскопическая радикальная цистэктомия (ЛРЦ) в расчете на сохранение онкологической эффективности и реализацию преимуществ малоинвазивной хирургии, а именно: уменьшение травмы передней брюшной стенки, минимизации кровопотери, ретракции и компрессии петель кишечника и сопредельных зоне диссекции тканей [5–7]. Совершенствование сшивающих аппаратов, гемостаза, диссекции тканей в лапароскопической хирургии позволило значительно снизить травматичность операции, уменьшить интраоперационную кровопотерю, формировать мочевые резервуары интракорпорально, позволяя пациенту быстрее восстанавливаться, что значительно сокращает длительность пребывания больного в стационаре [4, 8]. При сравнительном анализе серий открытых и лапароскопических вмешательств отмечается уменьшение величины интраоперационной кровопотери при достоверно большей продолжительности операции [9]. Применение малоинвазивных методик приводит к уменьшению степени тяжести как ранних, так и поздних послеоперационных осложнений.

Цель исследования — анализ техники операций и периоперационных показателей в серии радикальной цистэктомии на основе собственного 15-летнего опыта формирования ортотопического и гетеротопического мочевого резервуара из сегмента подвздошной кишки по разработанным и запатентованным

методикам в различных вариантах исполнения: ОРЦ, ЛРЦ и робот-ассистированной радикальной цистэктомии (РАРЦ).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов 310 радикальных цистэктомий, выполненных в период с 2000 по 2015 г., по поводу различных патологий мочевого пузыря и предстательной железы, а также при злокачественных опухолях других органов (матки, толстого кишечника) с вовлечением в опухолевый процесс мочевого пузыря. Показаниями к радикальной цистэктомии являлись: немышечно-инвазивный РМП с поражением шейки мочевого пузыря, низкодифференцированные переходно-клеточные опухоли G₃ при стадии T1, мышечно-инвазивный РМП стадии T2–4, рак сигмовидной кишки с прорастанием в мочевой пузырь, рак яичников, рак тела матки с распространением на мочевой пузырь, микроцистит, развившийся после лучевой терапии предстательной железы по поводу рака предстательной железы. Из неонкологических заболеваний показаниями были: интерстициальный цистит, сложные стриктуры уретры, не поддающиеся многоэтапному реконструктивному

лечению, облитерации уретры. Распределение пациентов по заболеваниям представлено в табл. 1.

Операции выполняли одномоментно (радикальная цистэктомия и кишечная пластика мочевого пузыря) или в 2 этапа (1-й этап — цистэктомия, 2-й — пластика мочевого пузыря через 3–6 мес). Показаниями к проведению двухэтапных операций были высокий риск развития интраоперационных осложнений или онкопатология других органов, вовлекшие в опухолевый процесс мочевой пузырь. В нашей практике в основном это были опухоли прямой и сигмовидной кишки (при опухолях толстой кишки с прорастанием в мочевой пузырь 1-м этапом выполнялась резекция толстой кишки, цистэктомия, уретерокутанестомия, колостомия, в некоторых случаях проводили имплантацию мочеточников в толстую кишку с формированием антирефлюксных анастомозов).

Пластику мочевого пузыря выполняли из сегмента терминального отдела подвздошной кишки. Формирование ортотопического мочевого пузыря осуществляли по методике М.И. Васильченко (патент Российской Федерации на изобретение № 2337630 «Способ ортотопической тонкокишечной пластики

Таблица 1. Распределение пациентов по заболеваниям

Table 1. Patient distribution by disease

Заболевание Disease	Число пациентов, n Number of patients, n			
	Открытая радикальная цистэктомия Open radical cystectomy	Лапароскопическая радикальная цистэктомия Laparoscopic radical cystectomy	Робот-ассистированная радикальная цистэктомия Robot-assisted radical cystectomy	Всего Total
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	227	33	5	265
Опухолевое поражение мочевого пузыря из других органов малого таза Bladder tumor invasion from other organs of the lesser pelvis	14	4	—	18
Интерстициальный цистит Interstitial cystitis	11	2	2	15
Микроцистит после лучевой терапии по поводу рака предстательной железы Bladder shrinkage after beam radiotherapy for prostate cancer	4	1	—	5
Травматическое поражение мочевого пузыря Injury of the bladder	2	—	—	2
Пузырно-влагалищный свищ Vesicovaginal fistula	3	2	—	5
Всего Total	261	42	7	310



Рис. 1. Выкраивание сегмента подвздошной кишки и формирование задней стенки будущего неоцистиса из детубуляризованного сегмента
Fig. 1. Dissection of a segment of the ileum and formation of the dorsal wall of the future neobladder from detubulized segment

мочевом пузыре», автор М.И. Васильченко) [10]. Мочеточники имплантировали по антирефлюксной методике.

Методика операции. Выкроенный сегмент кишки (условно 55 см) делят на участки — в проксимальном и дистальном участках по 10 см каждый и между ними 2 участка по 20 см. Восстанавливается непрерывность кишечника. Проксимальный и дистальный концы трансплантата ушивают и дополнительно накладывают кисетный шов. Два средних участка кишки складывают в виде двустовки и рассекают по противобрыжечному краю. Формирование тонкокишечного (артифициального) мочевого пузыря начинают путем сшивания задних стенок рассеченной кишки однорядным узловым швом (рис. 1).

Переднюю стенку сшивают асимметрично: нижнюю часть полученного U-образного сегмента складывают поперечно кверху, накладывая направляющий шов. Однорядным узловым швом ушивают проксимальный участок передней стенки мочевого пузыря. Дистальный участок передней стенки ушивают однорядным узловым швом, оставляя не ушитым отрезок протяженностью до 2 см. Приподнятые края серозно-мышечно-слизисто-подслизистой оболочки рассеченной кишки заворачивают кверху и в состоянии умеренного натяжения как по длине, так и по ширине по краю подшивают к серозно-мышечному слою кишки отдельными узловыми швами. Рассеченные края сшивают с созданием «замка». Для этого рассеченную оболочку задней стенки слегка натягивают и подшивают к серозно-мышечной оболочке передней стенки кишки. После этого рассеченную оболочку передней стенки аналогичным образом подшивают к задней полуокружности кишки — на дистальном конце формируемого кишечного мочевого пузыря (рис. 2).

При невозможности осуществления ортотопической пластики мочевого пузыря и восстановления самостоятельного мочеиспускания больным выполняли формирование гетеротопического тонкокишечного резервуара с удерживающим клапаном. Выкраивание сегмента подвздошной кишки производили аналогич-



Рис. 2. Формирование передней стенки неоцистиса и зоны анастомоза с уретрой
Fig. 2. Formation of the frontal wall of the neobladder and the anastomosis area with the urethra

но тому, как при создании ортотопического мочевого пузыря, отличие заключалось в том, что в проксимальном нерассеченном участке резервуара формировался инвагинационный клапан, который впоследствии не позволяет моче истекать наружу (рис. 3).

Мочеточники также пересаживаются в нерассеченные сегменты кишки по антирефлюксной методике. При формировании такого резервуара с удерживающим механизмом емкость его к 6 мес достигает 300 мл. Моча выводится пациентом самостоятельно, с помощью катетера.

Показаниями к такому виду операций явились: поражение уретры опухолевым процессом, протяженные сложные стриктуры уретры вплоть до облитерации, не позволяющие выполнить ее пластику, рак шейки и тела матки с прорастанием в мочевой пузырь, прямую кишку, выполнение тазовой экзентерации, а также анатомические особенности (короткая брыжейка, выраженный спаечный процесс).

С учетом нашего прошлого опыта и опыта коллег отмечено, что резекция чрезмерно большой длины кишечника приводит к увеличению риска развития послеоперационных осложнений как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде. Для улучшения результатов операции, снижения и профилактики послеоперационных осложнений был разработан и с 2011 г. применяется способ определения длины резецируемой части тонкой кишки для пластики

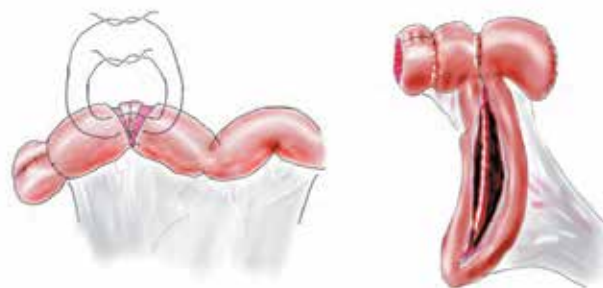


Рис. 3. Формирование инвагинационного клапана и внешний вид гетеротопического резервуара
Fig. 3. Formation of the invagination valve and view of the heterotopic reservoir

Таблица 2. Таблица определения объема мочевого пузыря (резервуара) в зависимости от полуокружности кишки

Table 2. Table for determination of the neobladder (reservoir) volume depending on semi-circumference of the intestine

Длина полуокружности кишки, см Semi-circumference of the intestine, cm	Планируемый объем мочевого пузыря, мл Planned bladder volume, ml								
	200	250	300	350	400	450	500	550	600
2,0	41,35	47,98	54,18	60,04	65,63	71,00	76,16	81,16	86,01
2,5	33,08	38,38	43,34	48,04	52,51	56,80	60,93	64,93	68,80
3,0	27,56	31,99	36,12	40,03	43,76	47,33	50,77	54,11	57,34
3,5	23,63	27,42	30,96	34,31	37,51	40,57	43,52	46,38	49,15
4,0	20,67	23,99	27,09	30,02	32,82	35,50	38,08	40,58	43,00
4,5	18,38	21,32	24,08	26,69	29,17	31,55	33,85	36,07	38,22
5,0	16,54	19,19	21,67	24,02	26,25	28,40	30,46	32,46	34,40

мочевого пузыря. Он заключается в том, что для получения заданного объема мочевого пузыря при цистопластике резекция тонкой кишки производится с учетом индивидуальных особенностей морфометрических параметров тонкой кишки конкретного пациента. Тем самым интраоперационно определяется емкость формируемого мочевого пузыря (резервуара), резецируется необходимая длина сегмента подвздошной кишки. Для получения необходимого объема ортотопического тонкокишечного резервуара нами разработана таблица определения объема в зависимости от полуокружности кишки (табл. 2).

Для оценки эффективности применяемого способа расчета объема резекции кишечника, метаболических, электролитных изменений и изменений уровня цианокобаламина (витамина В₁₂) в различные сроки после операции были исследованы 2 группы пациентов. В группу А вошли 39 больных, перенесших цистопластику с формированием ортотопического мочевого пузыря, которым резекция кишечника была выполнена эмпирически. В группу В вошли 42 пациента, у которых искусственный мочевой пузырь был сформирован по предложенной методике и резекция кишечника рассчитана по разработанному способу.

С 2011 г. стали выполнять радикальные цистэктомии с формированием орто- и гетеротопических мочевых резервуаров из сегмента подвздошной кишки лапароскопическим доступом, с 2014 г. — с применением робот-ассистированной методики. На первых этапах формирование мочевых резервуаров осуществляли экстракорпорально, в последующем часть орто- и гетеротопической деривации выполняли интракорпорально (рис. 4).

Динамическое наблюдение проводили с использованием ультразвуковых, рентгенологических (экс-

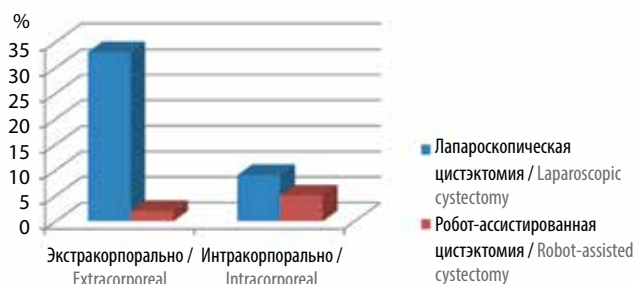


Рис. 4. Распределение больных по способу формирования мочевого резервуара при лапароскопических операциях

Fig. 4. Patient distribution by method of reservoir formation in laparoscopic surgeries

креторной урографии, ретроградной резервуарографии, мультиспиральной компьютерной томографии) и лабораторных методов исследования. Также пациентам выполняются плановые резервуароскопии (цистоскопии) с биопсией стенки резервуара (в пределах слизисто-подслизистого слоя и частично мышечного слоя), анкетирование с помощью специальных опросников.

Для оценки онкоспецифической выживаемости в анализ были включены пациенты со злокачественными новообразованиями. Среди прооперированных пациентов опухолевое поражение мочевого пузыря отмечалось в 285 (91,9 %) случаях. Период наблюдения за результатами лечения в этой категории больных составил от 6 мес до 15 лет, в среднем — 3 (2–6) года.

Результаты

Оперативное время, затраченное на проведение ОРЦ (1-я группа), в среднем составило 295 мин, ЛРЦ (2-я группа) — 350 мин, РАРЦ (3-я группа) — 380 мин (табл. 3).

Таблица 3. Время, затраченное на различные этапы оперативного вмешательства

Table 3. Duration of different stages of surgical intervention

Этап оперативного вмешательства Stage of surgical intervention	Время, мин Time, min		
	1-я группа (n = 260) 1 st group (n = 260)	2-я группа (n = 43) 2 nd group (n = 43)	3-я группа (n = 7) 3 rd group (n = 7)
Оперативное время Operative time	295 ± 32	350 ± 41*	380 ± 25**
Тазовая лимфодиссекция Pelvic lymph node dissection	48 ± 5	75 ± 8*	70 ± 5**
Цистэктомия Cystectomy	65 ± 7	80 ± 6	98 ± 4
Формирование резервуара Reservoir formation	77 ± 3	92 ± 5	120 ± 7
Формирование пузырно-мочеточниковых анастомозов Formation of vesicourethral anastomosis	40 ± 4	63 ± 3*	60 ± 2**

*Наличие статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами, $p < 0,05$, t -критерий Стьюдента.

*Statistically significant differences between the 1st and the 2nd groups, $p < 0.05$, Student's t -test.

**Наличие статистически значимых различий между 3-й и 1-й группами, $p < 0,05$, t -критерий Стьюдента.

**Statistically significant differences between the 3rd and the 1st groups, $p < 0.05$, Student's t -test.

При анализе данных о кровопотере у пациентов в зависимости от варианта цистэктомии установлено, что наибольшей кровопотерей сопровождается ОРЦ, составляющая в среднем 650 мл, что в 2,6 раза превышало значения кровопотери у пациентов, которым выполняли ЛРЦ. Проведение гемотрансфузии потребовалось 44 пациентам 1-й группы и 17 больным 2-й (табл. 4).

Потребность в наркотических анальгетиках в 1-й группе в 2,1 раза превышала таковую во 2-й. При ОРЦ необходимость в наркотических анальгетиках (промедол 20 мг/мл — 1 мл) в среднем составляла 7,2 мл, в то время как при использовании лапароскопического доступа — 3,4 мл.

Послеоперационные осложнения анализировали по 5 степеням в соответствии с усовершенствованной классификацией Clavien—Dindo [11]. Ранними считали хирургические осложнения, возникшие в период до 90 дней (по классификации Clavien—Dindo).

С учетом того, что I степень осложнений не требовала расширения терапии, хирургических и радиологических методов коррекции и не продлевала сроки лечения, в нашем исследовании она не оценивалась. Осложнения II степени развились у 125 (58,1 %) пациентов 1-й группы, 22 (48,2 %) больных 2-й группы и в 2 (28,6 %) случаях в 3-й группе. Осложнения IIIa степени зарегистрированы у 11 (4,2 %) пациентов 1-й группы, только у 1 (2,3 %) больного 2-й группы

Таблица 4. Потребность в гемотрансфузии в зависимости от метода цистэктомии

Table 4. Necessity of blood transfusion depending on cystectomy method

Потребность в гемотрансфузии Necessity of blood transfusion	1-я группа (n = 260) 1 st group (n = 260)	2-я группа (n = 43) 2 nd group (n = 43)	3-я группа (n = 7) 3 rd group (n = 7)
Интраоперационное переливание крови, n (%) Intraoperative blood transfusion, n (%)	26 (10,0)	6 (13,9)	0
Послеоперационное переливание крови, n (%) Postoperative blood transfusion, n (%)	18 (6,9)	11 (25,6)*	2 (28,6)**
Всего Total	44 (16,9)	17 (39,5)*	2 (28,6)**

*Наличие статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами, $p < 0,05$, χ^2 -критерий.

*Statistically significant differences between the 1st and the 2nd groups, $p < 0.05$, χ^2 -test.

**Наличие статистически значимых различий между 3-й и 1-й группами, $p < 0,05$, χ^2 -критерий.

**Statistically significant differences between the 3rd and the 1st groups, $p < 0.05$, χ^2 -test.

и не встречались у пациентов 3-й группы. Осложнения IIb степени наблюдались у 8 (3,1 %) пациентов 1-й группы и у 1 (2,3 %) больного 2-й группы. Осложнения IVa и V степеней были отмечены исключительно у пациентов 1-й группы — в 2 (0,8 %) и 5 (1,9 %) случаях соответственно.

При развитии осложнений II степени, связанных с острым пиелонефритом, увеличивались сроки антибактериальной терапии, требовалась замена антибактериальных препаратов на препараты резервного ряда (карбапенемы). При развитии анемии тяжелой степени были необходимы трансфузия эритроцитарной массы, восполнение объема циркулирующей крови, а в дальнейшем — назначение препаратов железа. Дефекты анастомозов, выявленные при контрольных обследованиях, были незначительные, но их лечение, как и при лимфоре, потребовало более поздних сроков удаления дренажей и увеличения сроков госпитализации. Наличие осложнений IIIa степени в виде эвентрации привело к повторному наложению швов с проведением спинальной анестезии. Тазовые гематомы и лимфоцеле дренировали под контролем ультразвукового исследования, на несколько дней оставляли дренаж 10–12 по Ch, выполнялась санация полости. Развитие осложнений IIb степени требовало повторного оперативного вмешательства под эндотрахеальным наркозом с последующим пребыванием пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии и увеличением сроков стационарного лечения в среднем на 7,2 койко-дня. При развитии осложнений IVa степени пациентов переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии: при острой почечной недостаточности проводили гемодиализ. Больной с развившимся инфарктом миокарда был переведен в кардиореанимационный блок на 3-и сутки послеоперационного периода с последующим переводом в отделение терапии.

Поздние хирургические осложнения (больше 90 дней) в основном встречались в 1-й группе; чаще (6,5 %) отмечались осложнения IIIa степени, такие как стриктуры пузырно-уретрального и пузырно-мочеточниковых анастомозов, критический стеноз уростомы и камни мочевого резервуара, несколько реже (3,8 %) наблюдались осложнения I степени в виде развития острого пиелонефрита. Во 2-й и 3-й группах поздние осложнения носили характер единичных случаев (I степени — 2,3 %, IIIa степени — 4,7 %).

Развитие поздних осложнений требовало повторной госпитализации пациентов. Во всех 3 группах стриктуры пузырно-уретрального анастомоза при формировании ортотопического мочевого пузыря были отмечены у 8 (5 %) больных. Данные стенозы корректировали эндоуретральным методом внутренней оптической уретротомией. Пузырно-мочеточниковые стриктуры развились у 4 (1,5 %) пациентов: 2 больным

удалось выполнить эндоскопические пособия (антеградную баллонную дилатацию), 2 пациентам произведено повторное формирование пузырно-уретрального анастомоза.

Ранние послеоперационные осложнения в 1-й группе составили 56 %, во 2-й — 51 % и в 3-й — 26 %. Полученные результаты сопоставимы с данными литературы, в которых указывается, что частота возникновения ранних послеоперационных осложнений достигает 10–50 % [12]. По данным зарубежных авторов, частота развития осложнений чуть ниже — 25–42 % [13].

Анализ полученных результатов с использованием таблицы расчета объема формируемого резервуара показывает, что через 1 мес после операции у пациентов группы А, у которых объем резервуара не рассчитывался по формуле и на его формирование стандартно выделялся сегмент подвздошной кишки размером до 55 см, происходило резкое снижение уровня натрия в сыворотке крови до $131,3 \pm 0,8$ ммоль/л. Восстановление уровня натрия до $139,0 \pm 1,2$ ммоль/л происходило только через 18 мес после операции. Также в данной группе в течение 1-го года после операции повышался уровень калия и в последующие годы не снижался. Показатели уровня хлора резко снижались через 1 мес после операции до $91,8 \pm 0,4$ ммоль/л, но уже к 6 мес становились выше нормальных значений ($91,8 \pm 0,4$ ммоль/л) и практически не менялись в дальнейшем. Все изучаемые показатели у пациентов группы В, которым мочевой резервуар формировался по разработанной формуле, не выходили за пограничные значения нормы на всех сроках после операции. Значения уровней натрия, калия и хлора представлены на рис. 5.

Также у больных данных групп оценивали уровень цианкобаламина. В группе А наблюдалось прогрессивное снижение уровня цианкобаламина с 421 ± 34 пг/мл перед операцией до 184 ± 28 пг/мл после нее. Уровень цианкобаламина у группы В практически не изменялся на протяжении всего срока наблюдения: до вмешательства он составлял 367 ± 56 пг/мл, через 5 лет после операции — 338 ± 33 пг/мл. Выявлены статистически достоверные различия в группах сравнения через 4 и 5 лет после операции. Значения уровня цианкобаламина представлены на рис. 6.

При оценке онкоспецифической выживаемости пациентов при раке мочевого пузыря за период наблюдения из исследования выбыли 79 (27,7 %) человек, умерли 82 (28,8 %), остались под наблюдением 124 (43,5 %) пациента. Основное заболевание стало причиной смерти в 60 (73,2 %) случаях, обнаружена корреляционная связь вида нозологии с летальным исходом ($G = 0,80$; $p = 0,000001$). Также установлена взаимосвязь исхода заболевания со стадией рака ($G = 0,44$; $p = 0,000001$). Стадия T4 зарегистрирована у 41 (50 %) умершего, T3 — у 28 (34,1 %), T2 — у 13

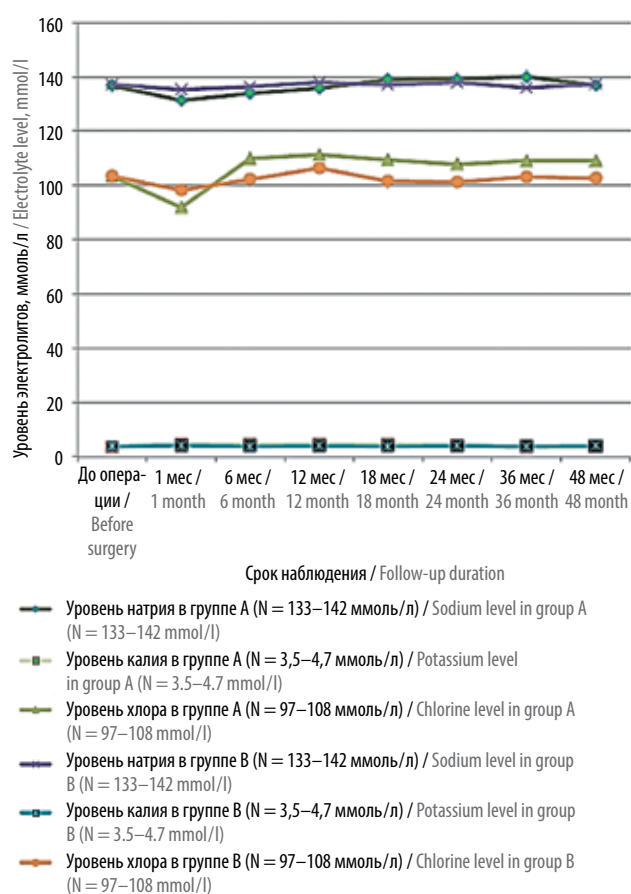


Рис. 5. Показатели электролитов в группах А и В после проведенного оперативного лечения
Fig. 5. Electrolyte levels in A and B groups after surgical treatment

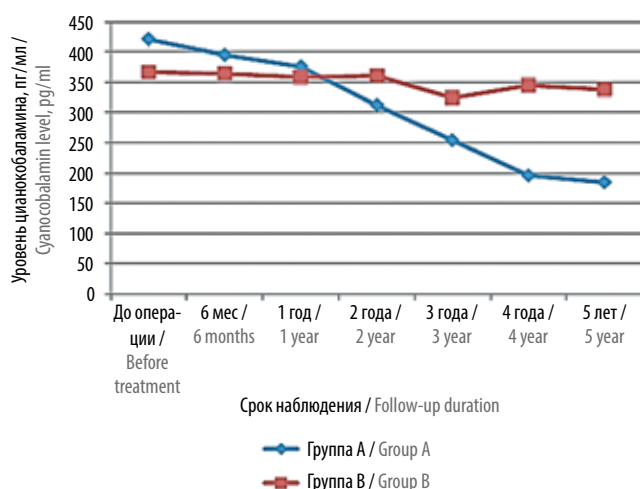


Рис. 6. Динамика изменения уровня цианокобаламина (витамина B₁₂)
Fig. 6. Dynamics of cyanocobalamin (vitamin B₁₂)

(15,9 %). Среди умерших преобладали мужчины (85,4 %). Отмечена корреляционная связь пола больного со стадией заболевания ($G = 0,58$; $p = 0,007$). Так, не наблюдалось ни одного случая летального исхода у женщин со стадией T2.

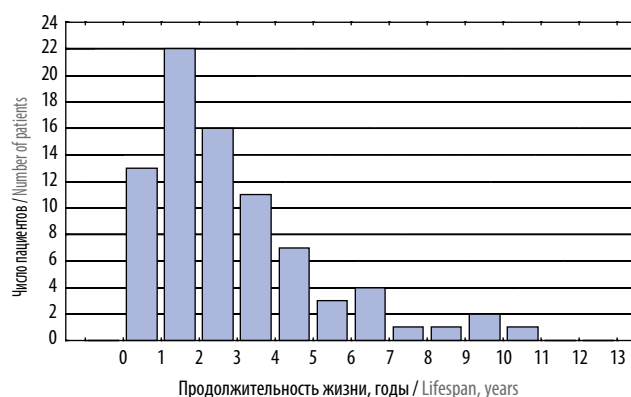


Рис. 7. Продолжительность жизни после цистэктомии у пациентов с опухолевым поражением мочевого пузыря
Fig. 7. Lifespan of patients with bladder tumors after cystectomy

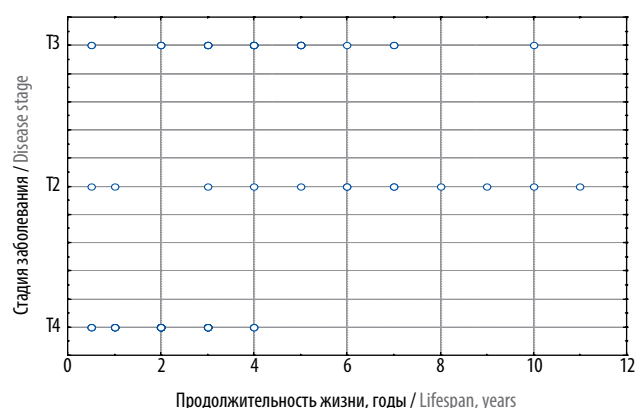


Рис. 8. Продолжительность жизни после цистэктомии у пациентов с опухолевым поражением мочевого пузыря в зависимости от стадии опухолевого процесса
Fig. 8. Lifespan of patients with bladder tumors after cystectomy depending on tumor stage

По нашим данным, смерть пациентов наступила в период от 3 сут до 11 лет после операции. Продолжительность жизни была обусловлена стадией заболевания ($G = 0,52$; $p = 0,000001$) и временем до рецидива ($G = 0,96$; $p = 0,000001$). Среди умерших пациентов менее 1 года прожили 13 (15,9 %) человек, от 1 до 5 лет – 57 (69,5 %), более 5 лет – 12 (14,6 %). При стадии заболевания T2 продолжительность жизни в среднем составила 6 (4–8) лет, при T3–4 (3–5) года (что на 33,3 % меньше, чем при стадии T2; $p = 0,04$), при T4 – 2 (2–3) года (что на 50 % меньше, чем при стадии T3; $p = 0,0000001$) (рис. 7, 8).

Анализ выживаемости с помощью метода Каплана–Майера показал, что смерть пациентов со злокачественными новообразованиями наступала в период от 3 сут до 11 лет после операции (рис. 9).

Скорректированный анализ данной группы пациентов установил, что онкоспецифическая выживаемость в нашем исследовании составляет 76,5 % (табл. 5).

Онкоспецифическая выживаемость оказалась выше общей, так как при ее подсчете умерших от сопут-

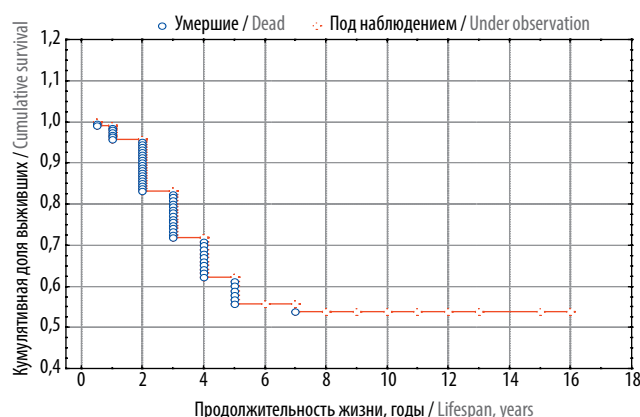


Рис. 9. Анализ онкоспецифической выживаемости пациентов после цистэктомии по Каплану–Майеру
Fig. 9. Analysis of cancer-specific survival of patients after cystectomy using Kaplan–Meier estimate

ствующей патологии (не от онкологической причины) остается под наблюдением, т. е. исследование является незавершенным (цензурированным).

Обсуждение

Несмотря на свою техническую сложность, ЛРЦ может быть операцией выбора для лечения инвазивного РМП [14]. Уменьшение тяжести послеопераци-

онных осложнений выходит на первый план перед большой длительностью операции. Одним из ключевых моментов в послеоперационном периоде у таких больных является сохранение пассажа кишечного содержимого. При оценке перистальтики после малоинвазивных вмешательств стоит отметить ее удовлетворительное состояние уже в первые часы после операции, отсутствие пареза кишечника и необходимости проводить его плановую стимуляцию в послеоперационном периоде у большинства больных. Однако у 22 (51,2 %) пациентов 2-й группы и у 2 (28,6 %) больных 3-й группы развился парез кишечника, стимуляция его моторной функции проводилась «по требованию». Следует отметить существенно меньшие выраженность болевого синдрома после ЛРЦ и потребность в анальгетиках, в том числе наркотических, и как следствие — более раннюю активизацию пациента. При сравнении интра- и экстракорпоральных операций выявлено, что продолжительность их несущественно отличается в представленной серии, а по данным К. Ahmed и соавт., вероятность развития гастроинтестинальных осложнений достоверно ниже при интракорпоральных операциях [15]. Существенным результатом является уменьшение времени оперативного вмешательства по мере обретения опыта. Так, продолжительность последних интракорпораль-

Таблица 5. Обобщенные результаты анализа онкоспецифической выживаемости по Каплану–Майеру
Table 5. Summary of cancer-specific survival analysis using Kaplan–Meier estimate

Период наблюдения, годы Follow-up duration, years	Число живых пациентов на начало периода наблюдения Number of alive patients at the beginning of the follow-up period	Число умерших пациентов Number of dead patients	Число выбывших пациентов Number of drop-outs	Доля умерших пациентов Fraction of dead patients	Доля выживших пациентов Number of survived patients	Кумулятивная выживаемость Cumulative survival
Менее 1 Less than 1	285	2	0	0,007	0,993	0,993
1	283	6	5	0,021	0,979	0,972
2	272	20	6	0,074	0,926	0,900
3	246	15	10	0,061	0,939	0,845
4	231	10	10	0,043	0,957	0,808
5	211	6	15	0,028	0,972	0,785
6	190	0	6	0	1	0,785
7	184	2	9	0,011	0,989	0,776
8	173	0	3	0	1	0,776
9	170	1	5	0,014	0,986	0,765
10	164	0	4	0	1	0,765

ных операций составила при ЛРЦ 350 мин, а при РАРЦ — 380 мин. Тем не менее применение малоинвазивной техники сопровождается достаточно высоким уровнем послеоперационных осложнений, но следует отметить, что их степень выраженности может быть меньше, нежели при открытых операциях [16]. Данный результат связан с меньшим травматизмом вмешательства. Отметим, что в нашей серии ЛРЦ и РАРЦ не выявлено такого грозного осложнения, как эвентрация кишечника, часто встречающейся после ОРЦ и, как правило, сопряженной с комбинацией факторов: воспалительный процесс в протяженной послеоперационной ране и, как минимум, парез кишечника. Уменьшению вероятности развития сердечно-легочных осложнений способствует быстрая активизация пациентов. Вышеуказанные факторы приводят к сокращению суммарных затрат на лечение, способствуют снижению длительности пребывания больных в отделении интенсивной терапии, а также в стационаре [17]. Полученные результаты сопоставимы с данными литературы, в которых указывается, что частота развития ранних послеоперационных осложнений достигает 10–50 % [12]. По данным зарубежных авторов, частота развития осложнений чуть ниже — 25–42 % [13]. Исследователи отмечают, что выживаемость зависела от стадии РМП и степени дифференцировки опухоли, например 5-летняя выживаемость при высокодифференцированном раке составила 71,4 %, в то время как при низкодифференцированном — всего 20,1 % ($p < 0,05$). В.А. Перепечай и соавт. установили 3-летнюю общую, канцер-специфическую и безрецидивную выживаемость после выполнения радикальной цистэктомии на уровне 71,8, 82,1 и 73,0 % соответственно [18]. S.I. Tyritzis и соавт. отмечают, что результаты анализа Каплана–Майера для безрецидивной, канцер-специфической и общей выживаемости в течение 24 мес после РАРЦ составили 80,7, 88,9, и 88,9 % соответственно [19]. D.C. Chade и соавт. в обзоре о результатах цистэктомии сообщают о 83–85 % 2-летней и 60–77 % 3-летней безрецидивной выживаемости после проведения ЛРЦ и о 86–91 % 1–2-летней безрецидивной выживаемости после РАРЦ [20]. По их данным, общая выживаемость после открытых операций составляет 62–68 % на протяжении 5 лет, после лапароскопических — 50–87 % на протяжении 3 лет, после робот-ассистированных — 90–96 % на протяжении 1–2 лет. На сегодняшний день последним непреодолимым рубежом для выполнения ЛРЦ и РАРЦ является большая продолжительность операции по сравнению с ОРЦ [21]. Доказано, что онкологическая эффективность малоинвазивных вмешательств не уступает ОРЦ

наряду с тем, что ЛРЦ и РАРЦ установили новый уровень требований к хирургическим результатам [21, 22].

Заключение

Используемые нами методики формирования ортотопического и гетеротопического мочевого пузыря из сегмента подвздошной кишки доказывают свою эффективность, позволяя уменьшить травматичность выделения мочеточников, создавая более удобные условия для создания пузырно-мочеточниковых анастомозов. Уменьшение мобилизации мочеточников и необходимости излишнего натяжения брыжейки тонкой кишки способствует профилактике парезов в послеоперационном периоде. Наша точка зрения не совпадает с мнением авторов многих публикаций, в которых не рекомендуется формирование антирефлюксных анастомозов ввиду того, что сам по себе ортотопический пузырь, имея шаровидную форму, относится к резервуару низкого давления. Необходимость формирования анастомозов диктуется возникновением пузырно-мочеточниковых рефлюксов, когда сформированный пузырь еще не набрал достаточную свою емкость (через 3–6 мес после операции), обеспечивая хорошую профилактику восходящих пиелонефритов у пациентов с развивающимися стенозами пузырно-уретрального анастомоза при неэффективном опорожнении мочевого пузыря и наличии большого остатка мочи.

Используемая в процессе формирования ортотопического и гетеротопического мочевого резервуара таблица определения его объема в зависимости от полуокружности кишки позволила снизить количество метаболических осложнений, связанных с большим выделением сегмента кишки.

Внедрение лапароскопических методов оперативного лечения, в том числе робот-ассистированных, позволяет уменьшить количество ранних и поздних послеоперационных осложнений, что доказано статистически, хотя требует дальнейшего наблюдения, накопления материала и его статистической обработки.

Суммируя вышеизложенное, хотим отметить, что для терапии больных данных групп необходима полная технологическая обеспеченность лечебного процесса на всех его этапах. Минимально инвазивные операции являются достойной альтернативой ОРЦ, при этом обеспечивают надлежащее качество медицинского обслуживания и существенные преимущества в отношении периоперационных результатов, при этом не связаны с дополнительными затратами. Полученные статистические данные свидетельствуют о преимуществах лапароскопических и робот-ассистированных операций перед открытой цистэктомией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Медведев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря. Ассоциация онкологов России. М., 2014. С. 3. [Matveev V.B., Volkova M.I., Medvedev S.V. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bladder cancer. Russian Association of Oncologists. Moscow, 2014. P. 3. (In Russ.)].
2. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Фигурин К.М., Петерс М.В. Спасительная цистэктомия у больных переходноклеточным раком мочевого пузыря. Онкоурология 2009;5(1):27–31. [Matveev V.B., Volkova M.I., Figurin K.M., Peters M.V. Sparing cystectomy in patients with transitional-cell carcinoma of the urinary bladder. Onkourologiya = Oncourology 2009;5(1):27–31. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2009-5-1-27-31.
3. Springer C., Mohammed N., Alba S. et al. Laparoscopic radical cystectomy with extracorporeal ileal neobladder for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: technique and short-term outcomes. World J Urol 2014;32(2):407–12. DOI: 10.1007/s00345-013-1122-3. PMID: 23817890.
4. Collins J.W., Wiklund P.N., Desai M.M. et al. Total intracorporeal robotic cystectomy—are we there yet? Curr Opin Urol 2013;23(2):135–40. DOI: 10.1097/MOU.0b013e32835d4cda. PMID: 23357930.
5. Bochner B.H., Sjoberg D.D., Laudone V.P. et al. A randomized trial of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. N Engl J Med 2014;371(4):389–90. DOI: 10.1056/NEJMc1405213. PMID: 25054732.
6. Nix J., Smith A., Kurpad R. et al. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. Eur Urol 2010;57(2):196–201. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.10.024. PMID: 19853987.
7. Parekh D.J., Messer J., Fitzgerald J. et al. Perioperative outcomes and oncologic efficacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. J Urol 2013;189:474–9.
8. Smith A.B., Raynor M., Amling C.L. et al. Multi-institutional analysis of robotic radical cystectomy for bladder cancer: Perioperative outcomes and complications in 227 patients. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2012;22(1):17–21. DOI: 10.1089/lap.2011.0326. PMID: 22142028.
9. Fergany A.F. Laparoscopic radical cystectomy. Arab J Urology 2012;10(1):40–5. DOI: 10.1016/j.aju.2012.01.003. PMID: 26558003.
10. Патент № 2337630 Российская Федерация, МПК A61B17/00. Способ ортотопической тонкокишечной пластики мочевого пузыря. М.И. Васильченко. Заявлено 04.05.2007, опубликовано 10.11.2008, Бюллетень № 4. 9 с. [Patent № 2337630 Russian Federation, МПК A61B17/00. Method of orthotopic small-intestinal plastic surgery of the bladder. M.I. Vasilchenko. Filed on 04.05.2007, published on 10.11.2008, Bulletin № 4. 9 p. (In Russ.)].
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 2004;240(2):205–13. PMID: 15273542.
12. Даренков С.П., Ковалев В.А., Очархаджиев С.Б. Кишечное замещение мочевого пузыря с формированием континентной кутанеостомы. Урология 2006;(1):33–8. [Darenkov S.P., Kovalev V.A., Ocharkhadzhiev S.B. Intestinal substitution of the bladder with the formation of the cutaneostoma. Urologiya = Urology 2006;(1):33–8. (In Russ.)].
13. Knox M.L., El-Galley R., Busby J.E. Robotic versus open radical cystectomy: identification of patients who benefit from the robotic approach. J Endourol 2013;27(1):40–4. DOI: 10.1089/end.2012.0168. PMID: 22788707.
14. Bochner B.H., Sjoberg D.D., Laudone V.P. et al. A randomized trial of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. N Engl J Med 2014;371(4):389–90. DOI: 10.1056/NEJMc1405213. PMID: 25054732.
15. Ahmed K., Khan S.A., Hayn M.H. et al. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. Eur Urol 2014;65(2):340–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.042. PMID: 24183419.
16. Nix J., Smith A., Kurpad R. et al. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. Eur Urol 2010;57(2):196–201. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.10.024. PMID: 19853987.
17. Hermans T.J., Fossion L.M. What about conventional laparoscopic radical cystectomy? Cost-analysis of open versus laparoscopic radical cystectomy. J Endourol 2014;28(4):410–5. DOI: 10.1089/end.2013.0550. PMID: 24156714.
18. Перепечай А.В., Васильев О.Н., Спицын И.М., Коган М.И. Предикторы морбидности радикальной цистэктомии и различных вариантов уродеривации: 20-летний опыт одного хирургического центра. Онкоурология 2016;12(1):42–57. [Perepechay V.A., Vasil'ev O.N., Spitsyn I.M., Kogan M.I. Predictors for morbidity of radical cystectomy and different types of urine derivation: 20-year experience of a surgery center. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(1):42–57. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-42-57.
19. Tyritzis S.I., Hosseini A., Collins J. et al. Oncologic, functional, and complications outcomes of robot-assisted radical cystectomy with totally intracorporeal neobladder diversion. Eur Urol 2013;64(5):734–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.050. PMID: 23768634.
20. Chade D.C., Laudone V.P., Bochner B.H. et al. Oncological outcomes after radical cystectomy for bladder cancer: open versus minimally invasive approaches. J Urol 2010;183(3):862–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.11.019. PMID: 20083269.
21. Abaza R., Dangle P.P., Gong M.C. et al. Quality of lymphadenectomy is equivalent with robotic and open cystectomy using an extended template. J Urol 2012;187(4):1200–4. DOI: 10.1016/j.juro.2011.11.092. PMID: 22341295.
22. Abraham J.B.A., Young J.L., Box G.N. et al. Comparative analysis of laparoscopic and robot-assisted radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion. J Endourol 2007;21(12):1473–80. DOI: 10.1089/end.2007.0095. PMID: 18186686.

Новая модель уретрального катетера в лечении больных, перенесших радикальную простатэктомию: эффективность и возможность внедрения в клиническую практику

А.О. Васильев, А.В. Говоров, И.А. Рева, Д.Ю. Пушкар

Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Контакты: Александр Олегович Васильев alexvasilyev@me.com

Стриктура везикоуретрального анастомоза (ВУА) относится к поздним послеоперационным осложнениям радикальной простатэктомии и значительно снижает качество жизни больных. Факторы, достоверно влияющие на частоту формирования стриктуры ВУА, изучены недостаточно, равно как до конца не ясен механизм ее развития. Единого подхода к лечению данной категории пациентов также не существует. К самым распространенным и малотравматичным методам лечения относят бужирование, внутреннюю оптическую уретротомию и трансуретральную резекцию зоны ВУА. С учетом высокой частоты возникновения рецидивов после подобных эндоскопических операций многими авторами была предложена оптимизация хирургической техники больным со стриктурой ВУА, тем не менее мер по ее профилактике по-прежнему не существует. Разработанная на кафедре урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова новая модель уретрального катетера может занять определенное место в методах профилактики и лечения стриктур ВУА.

Ключевые слова: радикальная простатэктомия, послеоперационное осложнение, стриктура везикоуретрального анастомоза, новая модель уретрального катетера

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-85-90

New model of urethral catheter in treatment of patients after radical prostatectomy: efficiency and possibilities of implementation into clinical practice

A.O. Vasilyev, A.V. Govorov, I.A. Reva, D.Yu. Pushkar

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

Vesicourethral anastomosis (VUA) stricture applies to late postoperative complications of radical prostatectomy significantly reduces the quality of life of patients. Factors significantly affecting the rate of stricture formation VUA are not well understood, exactly how is not fully understood the mechanism of its development. Common approach to the treatment of these patients does not exist. The most common and less traumatic treatment methods include bougienage, internal optical urethrotomy and transurethral resection VUA. Given the high rate of relapse after such endoscopic surgery by many authors to optimize surgical care to patients with VUA stricture it has been proposed, however the prevention of its development measures still exists. Developed at the Urology Department of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry new model of urinary catheter can take place in certain methods of prevention and treatment of strictures VUA.

Key words: radical prostatectomy, postoperative complication, vesicourethral anastomosis stricture, new model of the urethral catheter

Введение

Несмотря на активное внедрение в клиническую практику альтернативных методов лечения рака предстательной железы (РПЖ), «золотым стандартом» по-прежнему остается радикальная простатэктомия (РПЭ). К наиболее значимым осложнениям РПЭ относят травму прямой кишки и мочеточников, недержание мочи, снижение эректильной функции, а также стриктуру везикоуретрального анастомоза (ВУА). Частота развития последней составляет 2,7–25,5 % [1, 2].

По данным А. Motttrie и соавт., частота возникновения стриктуры ВУА после проведения РПЭ робот-ассистированным доступом варьирует от 1,4 до 4,2 % [3].

При жалобе пациентов в позднем послеоперационном периоде на выраженное ослабление струи мочи и/или затрудненное мочеиспускание проводят оценку максимальной скорости мочеиспускания (урофлоуметрию) с последующим определением остаточной мочи. В диагностических целях возможно выполнение ретроградной уретроцистографии и фиброцистоскопии

(на предмет нахождения в зоне ВУА лигатуры или пролабирования в просвет гемостатических клипсов).

Такие факторы, как возраст, объем предстательной железы, исходный уровень простатического специфического антигена, сумма баллов по шкале Глисона, технические особенности оперативного лечения (нервосберегающая методика, реконструкция шейки мочевого пузыря), объем кровопотери и длительное послеоперационное дренирование мочевого пузыря уретральным катетером, по данным ряда авторов, не приводят к увеличению частоты возникновения стриктуры анастомоза [4–6]. По мнению J. Rassweiler и соавт., важным прогностическим фактором развития осложнений, в частности стриктур сформированного анастомоза, является опыт хирурга [7]. Одним из предикторов развития стриктуры ВУА может быть патологическая стадия Т3b–4 [8]. В большинстве случаев клинические проявления стриктур ВУА возникают в течение 1-го года после перенесенной РПЭ [5].

Единого мнения относительно оптимального лечения пациентов со стриктурой (стенозом) ВУА не существует. К консервативным методам терапии могут быть отнесены наблюдение и бужирование зоны ВУА, к эндоскопическим – внутренняя оптическая уретротомия и трансуретральная резекция зоны ВУА. Следует отметить, что после перенесенной эндоскопической коррекции зоны ВУА может появиться или усилиться недержание мочи. Частота возникновения рецидивов стриктуры ВУА после перенесенной ранее внутренней оптической уретротомии и эндоскопической коррекции зоны ВУА достигает 40 % [9].

По данным ряда авторов, пациентам с рецидивом стриктуры после неоднократных эндоскопических операций может быть предложена реконструктивная пластика ВУА, эффективность которой составляет 70–90 % [10, 11]. Она в той или иной степени может приводить к усугублению недержания мочи, если операция не сопровождается обширной мобилизацией уретры [12]. По мнению A. Simonato и соавт., проведение реконструктивной пластики может сочетаться с одномоментной имплантацией искусственного сфинктера мочевого пузыря [13].

На сегодняшний день в клинической практике не существует методов профилактики и лечения функциональных осложнений РПЭ, в частности стриктуры ВУА. Данная задача может быть решена путем применения специально разработанной новой модели урологического катетера, препятствующего развитию сужения ВУА в раннем послеоперационном периоде у больных, которым была проведена РПЭ, а также в процессе лечения пациентов, перенесших оперативное лечение, сопровождавшееся коррекцией ВУА [14].

Цель исследования – первичная оценка эффективности и возможности клинического использования новой модели урологического катетера в послеопера-

ционном периоде у больных, перенесших оперативное лечение, сопровождавшееся формированием (коррекцией) ВУА. Определение предрасполагающих факторов, влияющих на частоту развития стриктур ВУА, в данной работе не проводилось.

Материалы и методы

В исследование, проведенное на кафедре урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, были включены 23 пациента (основная группа), подписавшие информированное согласие и перенесшие РПЭ открытым ($n = 7$) и робот-ассистированным ($n = 13$) доступами, а также 3 пациента, которым после ранее выполненной РПЭ открытым ($n = 2$) или робот-ассистированным ($n = 1$) доступом была проведена эндоскопическая коррекция зоны ВУА. В контрольную группу вошли 24 пациента, анализ данных которых осуществлен ретроспективно с помощью телефонного опроса, заполнения валидизированных опросников и проведенной урофлоуметрии (см. таблицу).

Всем пациентам основной группы после завершения операции мочевой пузырь был дренирован по уретре специально разработанным уретральным катетером 18 Fr, предусматривающим возможность контролируемого наполнения дополнительного баллончика, расположенного в области сформированного уретрошеечного анастомоза (рис. 1, 2). В контрольной группе мочевой пузырь после завершения операции был дренирован стандартным двухходовым катетером Фолея 16–18 Fr.

Отличительной особенностью новой модели уретрального катетера, выполненного из силиконовой резины, является наличие дополнительного баллончика, расположенного на некотором расстоянии от основного, находящегося в просвете мочевого пузыря. На дистальном конце нового уретрального катетера помимо «хода» для отведения мочи и клапана для раздувания основного баллончика имеется также клапан для раздувания дополнительного баллончика [14].

Результаты

Всем пациентам в послеоперационном периоде проводили дилатирование ВУА путем ежедневного (2–3 раза) наполнения дополнительного баллончика жидкостью в объеме до 1,5–2,0 мл. Всем пациентам, перенесшим робот-ассистированную РПЭ (РАРПЭ), согласно принятому протоколу ведения послеоперационных больных на 5–7-е сутки выполнялась контрольная цистография; больным, перенесшим открытую РПЭ, цистография осуществлялась по показаниям. Средний период нахождения уретрального катетера в обеих группах пациентов после проведения оперативного лечения в объеме открытой РПЭ и РАРПЭ составил 11 (9–13) и 6

Основные характеристики групп пациентов, включенных в исследование

Main data on patient groups included in the study

Показатель Feature	Первичное лечение, <i>n</i> Primary treatment, <i>n</i>				Эндоскопическая коррекция ВУА*, <i>n</i> Endoscopic treatment of VUA*, <i>n</i>			
	oРПЭ oRPE		РАРПЭ RARPE		после oРПЭ after oRPE		после РАРПЭ after RARPE	
	Основная группа (<i>n</i> = 7) Main group (<i>n</i> = 7)	Контроль- ная группа (<i>n</i> = 12) Control group (<i>n</i> = 12)	Основная группа (<i>n</i> = 13) Main group (<i>n</i> = 13)	Контроль- ная группа (<i>n</i> = 9) Control group (<i>n</i> = 9)	Основная группа (<i>n</i> = 2) Main group (<i>n</i> = 2)	Контроль- ная группа (<i>n</i> = 3) Control group (<i>n</i> = 3)	Основная группа (<i>n</i> = 1) Main group (<i>n</i> = 1)	Контроль- ная группа Control group
Исходный уровень простатического специфического антигена, нг/мл: Initial level of prostate-specific antigen, ng/ml:								
≤ 10	5	9	9	9	—	—	—	—
≥ 11	2	3	4	—	2	3	1	—
Объем предстательной железы, см ³ : Prostate volume, cm ³ :								
≤ 50	4	4	5	5	—	—	—	—
≥ 51	3	8	8	4	—	—	—	—
Патологическая стадия РПЖ: PC pathology stage:								
pT2N0	3	6	8	7	1	2	—	—
pT3aN0	3	3	4	2	1	1	1	—
pT3bN0	1	2	1	—	—	—	—	—
pN1	—	1	—	—	—	—	—	—
Сумма баллов по шкале Глисона после операции: Total Gleason score after surgery:								
≤ 6	3	7	7	5	—	—	—	—
3 + 4	3	3	3	2	—	—	—	—
4 + 3	1	2	2	2	—	—	—	—
≥ 8	—	—	1	—	—	—	—	—
Позитивный хирургический край Positive surgical margin	2	1	—	1	—	—	—	—

*Оперативное лечение в данной группе больных проводилось спустя более 6 мес после ранее перенесенной радикальной простатэктомии.

*Surgical treatment in this group was performed more than 6 months after previous radical prostatectomy.

Примечание. ВУА — везикоуретральный анастомоз; oРПЭ — открытая радикальная простатэктомия; РАРПЭ — робот-ассистированная радикальная простатэктомия; РПЖ — рак предстательной железы.

Note. VUA — vesicourethral anastomosis; oRPE — open radical prostatectomy; RARPE — robot-assisted radical prostatectomy; PC — prostate cancer.

(5–7) сут соответственно. В группе больных, перенесших эндоскопическую коррекцию зоны ВУА, уретральный катетер был установлен в среднем на 3 (2–4) сут. Полученные предварительные данные показали хорошую переносимость новой модели уретрального катетера. Имевшая место умеренно

выраженная дизурия была схожа с таковой при использовании стандартного урологического катетера Фолея. После удаления уретрального катетера в обеих группах восстановлено самостоятельное мочеиспускание. Средний объем остаточной мочи в обеих группах не превышал 45 (15–80) мл. По данным

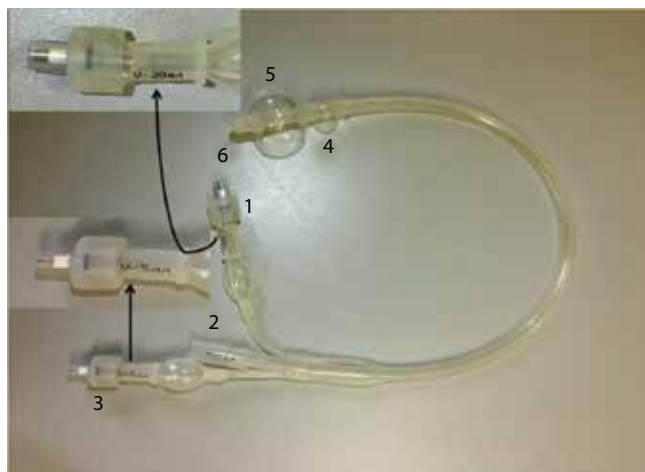


Рис. 1. Опытный образец новой модели урологического катетера, 18 Fr, общий вид [14]: 1 – клапан для раздувания основного баллончика; 2 – выходное отверстие для отведения мочи; 3 – клапан для раздувания дополнительного баллончика; 4 – дополнительный баллончик (для лучшей визуализации в полость баллона введено 3 мл физиологического раствора); 5 – основной баллончик (для лучшей визуализации в полость баллона введено 10 мл физиологического раствора); 6 – рентгеноконтрастный конец уретрального катетера

Fig. 1. Prototype model of the new urological catheter, 18 Fr, general view [14]: 1 – valve for inflation of the main balloon; 2 – urine drainage port; 3 – valve for inflation of an additional balloon; 4 – additional balloon (3 ml of saline were added for better visualization); 5 – main balloon (10 ml of saline were added for better visualization); 6 – radiopaque end of the urethral catheter

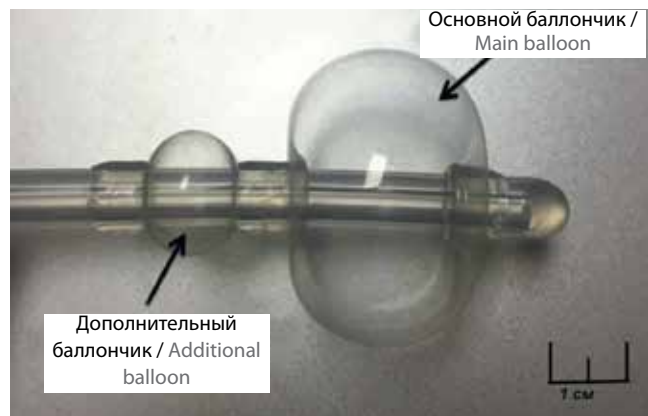


Рис. 2. Опытный образец новой модели урологического катетера, 18 Fr, проксимальная часть [14]

Fig. 2. Prototype model of the new urological catheter, 18 Fr, proximal part [14]

цистографии несостоятельность ВУА была выявлена у 8 пациентов, у 5 из которых объем предстательной железы был $\geq 50 \text{ см}^3$, у 3 – патологическая стадия РПЖ Т3а.

Через 6 мес после оперативного лечения были обследованы 12 пациентов основной группы. Максимальная скорость мочеиспускания, оцененная при урофлоуметрии, составила $> 20 \text{ мл/с}$. Симптомов обструкции ни у одного пациента не выявлено. Средний суммарный балл по Международной шкале

оценки простатических симптомов (International Prostatic Symptom Score, IPSS) в основной группе составил 12, в контрольной – 11 ($p > 0,05$).

Обсуждение

Наибольшее влияние на качество жизни пациентов, подвергнутых лечению по поводу РПЖ, оказывают недержание мочи, эректильная дисфункция, стриктура уретры и дисфункция кишечника. Современные достижения в лечении РПЖ позволили минимизировать число послеоперационных осложнений, в том числе стриктуры ВУА, тем не менее частота ее развития по-прежнему остается высокой и варьирует от 0,7 до 10,0 % [15]. По мнению разных авторов, в группе больных, перенесших РАРПЭ, частота выявления стриктуры ВУА достигает 28,7 %, в то время как после открытой РПЭ этот показатель несколько выше – 29,3 % [16–18]. Подчеркнем, что на вероятность развития стриктур ВУА могут влиять такие факторы, как неадекватное сопоставление тканей слизистой оболочки шейки мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, недостаточная герметичность анастомоза, длительная ишемия и диваскуляризация шейки мочевого пузыря, анатомическая узость уретры, проведение гормональной терапии перед операцией, перенесенные ранее трансуретральная резекция предстательной железы и дистанционная лучевая терапия, а также опыт хирурга [19–22].

Соблюдение основных этапов формирования ВУА (пересечение уретры дистальнее апикальной части предстательной железы, отсечение предстательной железы от шейки мочевого пузыря, формирование искусственной шейки мочевого пузыря и наложение анастомоза) предопределяет адекватное восстановление мочеиспускания в послеоперационном периоде. Важным фактором, обеспечивающим герметичность анастомоза и снижающим риск формирования стриктур ВУА, является выполнение анастомоза непрерывным швом, что достигается во время РАРПЭ. Проведенные исследования отмечают корреляционную связь стриктуры ВУА с его несостоятельностью в послеоперационном периоде.

С учетом высокой частоты развития рецидива и возрастающего процента недержания мочи при каждом последующем оперативном лечении вопросы коррекции стриктур ВУА вызывают особый интерес. К наиболее часто встречающимся методам коррекции стриктур ВУА в настоящее время относят эндоскопическое рассечение (электрорезекцию) рубцовой ткани в области ВУА, рассечение рубцовой ткани «холодным ножом» с возможным введением в зону рубца митомицина С, вапоризацию рубцовой ткани гольмиевым лазером, бужирование и баллонную дилатацию зоны ВУА. Данные об эффективности перечисленных методов коррекции широко варьируют, что обусловлено

небольшим числом клинических наблюдений. При неэффективности пациенту может быть выполнена открытая (лапароскопическая, в том числе с использованием роботизированных технологий) реконструкция ВУА с последующей (при необходимости) имплантацией искусственного мочевого сфинктера [23, 24]. Выбор в пользу того или иного метода лечения всегда должен основываться на жалобах, предъявляемых пациентом, степени выраженности обструктивной симптоматики, перенесенном ранее оперативном вмешательстве. В беседе с пациентом необходимо подчеркивать, что симптомы недержания мочи могут усилиться.

Заключение

В мировой научной литературе нет данных о создании новых видов урологических катетеров для лечения и профилактики послеоперационных осложнений после РПЭ. Важность и значимость проводимой работы включают в себя решение часто встречающегося осложнения — предотвращение развития сужения сформированного ВУА в раннем послеоперационном периоде. Постановка вопроса о выполнении повторного формирования ВУА может

иметь место при неоднократных неудачных попытках эндоскопических коррекций. В настоящее время совместно с Научным центром акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова в рамках гранта Российского научного фонда ведется активная работа по оценке эффективности и возможности внедрения новых моделей урологических катетеров в клиническую практику.

С учетом небольшого периода клинического наблюдения полученные собственные данные являются предварительными. Оценка отдаленной эффективности займет дополнительное время и потребует включения в исследование большего числа больных. Тем не менее уже сейчас можно отметить, что применение новых моделей уретральных катетеров в перспективе позволит уменьшить процент повторных оперативных вмешательств и число послеоперационных койко-дней и, как следствие, сократить экономические затраты. Перспективные направления видятся нам в нанесении на стенки дополнительного баллончика лекарственных средств, препятствующих образованию рубцовой ткани, а также в расположении баллончика на большем протяжении уретрального катетера.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (соглашение № 16-15-00233).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kundu S.D., Roehl K.A., Eggen S.E. et al. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol 2004;172(6, Pt 1): 2227–31. PMID: 15538237.
- Kao T.C., Cruess D.F., Garner D. et al. Multicenter patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy. J Urol 2000;163(3): 858–64. PMID: 10687992.
- Mottie A., Van Migem P., De Naeyer G. et al. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: oncologic and functional results of 184 cases. Eur Urol 2007;52(3): 746–50. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.02.029. PMID: 17329020.
- Herrmann T.R., Rabenalt R., Stolzenburg J.U. et al. Oncological and functional results of open, robot-assisted and laparoscopic radical prostatectomy: does surgical approach and surgical experience matter? World J Urol 2007;25(2):149–60. DOI: 10.1007/s00345-007-0164-9. PMID: 17354014.
- Herschorn S., Elliott S., Coburn M. et al. SIU/ICUD consultation on urethral strictures: posterior urethral stenosis after treatment of prostate cancer. Urology 2014;83(3):59–70. DOI: 10.1016/j.urology.2013.08.036. PMID: 24361008.
- Busch J., Gonzalgo M.L., Leva N. et al. Matched comparison of robot-assisted, laparoscopic and open radical prostatectomy regarding pathologic and oncologic outcomes in obese patients. World J Urol 2015;33(3):397–402. DOI: 10.1007/s00345-014-1326-1. PMID: 24853030.
- Rassweiler J., Stolzenburg J., Sulser T. et al. Laparoscopic radical prostatectomy – the experience of the German Laparoscopic Working Group. Eur Urol 2006;49(1):113–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.10.003. PMID: 16337330.
- Лоран О.Б., Велиев Е.И., Петров С.Б. и др. Стриктура уретровезикального анастомоза после радикальной позадилоной простатэктомии: распространенность и факторы прогноза. Медицинский альманах 2014;3(33):146–9. [Loran O.B., Veliev E.I., Petrov S.B. et al. Stricture of urethrovesical anastomosis after radical retropubic prostatectomy: prevalence and prognostic factors. Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac 2014;3(33):146–9. (In Russ.)].
- Futao S., Wentong Z., Yan Z. et al. Application of endoscopic Ho: YAG laser incision technique treating urethral strictures and urethral atresias in pediatric patients. Pediatr Surg Int 2006;22(6):514–8. DOI: 10.1007/s00383-006-1692-x. PMID: 16736220.
- Elliott S.P., McAninch J.W. The current role of urethrotomy in anterior urethral stricture disease. Curr Urol Rep 2006;7(5):339–40. PMID: 16959172.
- Theodoros C., Katsifotis C., Stourmaras P. et al. Abdomino-perineal repair of recurrent and complex bladder neck-prostatic urethra contractures. Eur Urol 2000;38(6):734–40. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)80025-9. PMID: 11111193.
- Schlossberg S., Jordan G., Schellhammer P. Repair of obliterative vesicourethral stricture after radical prostatectomy: a technique for preservation of continence. Urology 1995;45(3):510–3. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)80025-9. PMID: 7879341.
- Simonato A., Gregpry A., Lissiani A. et al. Two-stage transperineal management of posterior urethral strictures or bladder neck contractures associated with urinary incontinence after prostate surgery

- and endoscopic treatment failures. *Eur Urol* 2007;52(5):1499–504.
DOI: 10.1016/j.eururo.2007.03.053.
PMID: 17418481.
14. Патент регистрационный № 2015105710 «Способ предотвращения развития сужения сформированного уретрошеечного анастомоза в раннем послеоперационном периоде простатэктомии». Д.Ю. Пушкарь, Г.Т. Сухих, М.Г. Шнейдерман и др. [Patent, registration № 2015105710 “Method for prevention of narrowing of a formed urethro-cervical anastomosis in early postoperative period after prostatectomy.” D.Yu. Pushkar’, G.T. Sukhikh, M.G. Shneyderman et al. (In Russ.)].
15. Wang R., Wood D.P. Jr, Hollenbeck B.K. Risk factors and quality of life for post-prostatectomy vesicourethral anastomotic stenosis. *Urology* 2012;79(2):449–57.
DOI: 10.1016/j.urology.2011.07.1383.
PMID: 22196405.
16. Breyer B.N., Davis C.B., Cowan J.E. et al. Incidence of bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic and open radical prostatectomy. *BJU Int* 2010;106(11):1734–8.
DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09333.x.
PMID: 20438567.
17. Carlsson S., Nilsson A.E., Schumacher M.C. et al. Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. *Urology* 2010;75(5):1092–7.
DOI: 10.1016/j.urology.2009.09.075.
PMID: 20022085.
18. Choi W.W., Gu X., Lipsitz S.R. et al. The effect of minimally invasive and open radical prostatectomy surgeon volume. *Urol Oncol* 2012;30(5):569–76.
DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.06.009.
PMID: 20822929.
19. Ouzaid I., Xylinas E., Ploussard G. et al. Anastomotic stricture after minimally invasive radical prostatectomy: what should be expected from the Van Velthoven single-knot running suture? *J Endourol* 2012;26(8):1020–5.
DOI: 10.1089/end.2011.0650. PMID: 22486229.
20. Muñoz D., Vicens A., Garcia-Montes F. Vesicourethral anastomotic stricture following radical prostatectomy with or without postoperative radiotherapy. *Actas Urol Esp* 2011;35(5):277–81.
DOI: 10.1016/j.acuro.2011.01.003.
21. Раснер П.И., Котенко Д.В., Пушкарь Д.Ю., Герасимов А.Н. Осложнения РАРП и факторы риска их возникновения: анализ первых 512 операций с продолжительностью наблюдения 12 месяцев. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2015;1(1):45–51. [Rasner P.I., Kotenko D.V., Pushkar’ D.Yu., Gerasimov A.N. Complications of RARP and their risk factors: analysis of first 512 surgeries with follow-up period of 12 months. *Vestnik Natsional’nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova* = Bulletin of N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center 2015;1(1):45–51. (In Russ.)].
22. Parihar J.S., Ha Y.S., Kim I.Y. Bladder neck contracture-incidence and management following contemporary robot assisted radical prostatectomy technique. *Prostate Int* 2014;2(1):12–8. DOI: 10.12954/PI.13034. PMID: 24693529.
23. Kim J.C., Cho K.J. Current trends in the management of post-prostatectomy incontinence. *Korean J Urol* 2012;53(8):511–8.
DOI: 10.4111/kju.2012.53.8.511.
PMID: 22949993.
24. Coburn M. Posterior urethral complications of radical prostatectomy. *Can Urol Assoc J* 2013;7(9–10 Suppl 4):192–4.
DOI: 10.5489/cuaj.1622. PMID: 24523843.

Целевое взятие гистологического материала из зоны атипической мелкоацинарной пролиферации, выявленной по результатам повторной трансректальной биопсии предстательной железы

А.В. Карман, С.А. Красный, С.В. Шиманец

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

Контакты: Сергей Валерьевич Шиманец serg.shimanets@gmail.com

Введение. В статье оценена клиничко-морфологическая значимость атипической мелкоацинарной пролиферации (АМАП), выявленной в материале повторной трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы (ПЖ).

Цель исследования — определение тактики ведения пациентов с выявленной зоной АМАП.

Материалы и методы. За период с 2012 по 2015 г. были обследованы 494 пациента с отрицательным результатом первичной систематической биопсии ПЖ и сохраняющимся подозрением на рак ПЖ (РПЖ). Пациентам проводили повторную 24-точечную мультифокальную биопсию ПЖ со взятием дополнительных образцов ткани из подозрительных зон по данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и трансректального ультразвукового исследования. У 127 (25,7 %) пациентов была выявлена изолированная зона АМАП. Всем им предлагалось выполнение повторной прицельной трансректальной биопсии этой зоны. Прицельная биопсия под контролем трансректального ультразвукового исследования из зоны АМАП была проведена 56 (44,1 %) пациентам, из них в исследование вошли 53.

Результаты. РПЖ был диагностирован у 14 (26,4 %) из 53 пациентов. Средний возраст — $64,4 \pm 6,9$ года. Средний уровень простатического специфического антигена (ПСА) в группе пациентов с РПЖ составил $6,8 \pm 3,0$ нг/мл, с доброкачественными изменениями — $9,3 \pm 6,5$ нг/мл; процентное содержание свободного ПСА по отношению к общему ПСА при РПЖ — $16,2 \pm 7,8$ %, с доброкачественными изменениями — $23,3 \pm 7,7$ %; плотность ПСА у пациентов с РПЖ — $0,14 \pm 0,07$ нг/мл/см³, с доброкачественными изменениями — $0,15 \pm 0,12$ нг/мл/см³. Таким образом, при выявлении зоны АМАП в материале повторной мультифокальной биопсии ПЖ целесообразно выполнение целенаправленной расширенной биопсии данной зоны.

Ключевые слова: рак предстательной железы, атипическая мелкоацинарная пролиферация, целевая биопсия подозрительной зоны предстательной железы, простатический специфический антиген, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, трансректальное ультразвуковое исследование

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-91-100

Targeted histology sampling from atypical small acinar proliferation area detected by repeat transrectal prostate biopsy

A.V. Karman, S.A. Krasny, S.V. Shymanets

N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus; Lesnoy, Minsk Region 223040, Republic of Belarus

Background. The paper makes an assessment of the clinicopathological significance of atypical small acinar proliferation (ASAP), detected in repeat transrectal prostate samples.

Objective: to define the approach to the management of patients with the detected ASAP area.

Materials and methods. In the time period from 2012 through 2015, 494 patients with previously negative biopsy and remaining suspicion of prostate cancer (PCa) were examined. The patients underwent repeat 24-core multifocal prostate biopsy with taking additional tissue samples from suspicious areas detected by multiparametric magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound. An isolated ASAP area was found in 127 (25.7 %) of the 494 examined men. All of them were offered to perform repeat target transrectal biopsy of this area. Targeted transrectal ultrasound guided biopsy of the ASAP area was performed in 56 (44.1 %) of the 127 patients, 53 of them being included in the final analysis.

Results. PCa was diagnosed in 14 (26.4 %) of the 53 patients, their mean age being 64.4 ± 6.9 years. The average level of prostate-specific antigen (PSA) in PCa patients was 6.8 ± 3.0 ng/ml, in those with benign lesions — 9.3 ± 6.5 ng/ml; the percentage ratio of free/total PSA with PCa was 16.2 ± 7.8 %, with benign lesions — 23.3 ± 7.7 %; PSA density in PCa patients was 0.14 ± 0.07 ng/ml/cm³, in those with benign lesions — 0.15 ± 0.12 ng/ml/cm³. Therefore, with ASAP area being detected in repeat prostate biopsy samples, it is advisable that targeted extended biopsy of this area be performed.

Key words: prostate cancer, atypical small acinar proliferation, targeted biopsy of the suspicious area, prostate-specific antigen, multiparametric magnetic resonance imaging, transrectal ultrasonography

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одна из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Это связано, прежде всего, с широкой распространенностью данной патологии: РПЖ занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости мужчин большинства стран мира, в том числе Республики Беларусь. По данным белорусского канцер-регистра, число вновь выявленных злокачественных новообразований предстательной железы (ПЖ) за последние 5 лет возросло и в 2014 г. составило 3860 случаев. Число пациентов со злокачественными новообразованиями ПЖ, состоящих на учете на конец 2014 г., достигло 16 487, из них 4398 — в течение 5 лет и более. РПЖ в 2013 и 2014 гг. вышел на 1-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин Беларуси (15,9 и 16,9 % соответственно), сместив рак легкого на 2-ю позицию. С 1990 по 2014 г. показатель заболеваемости РПЖ вырос с 11,4 до 87,6 на 100 тыс. мужского населения, при этом выявление на I–II стадиях не превышало 45,2 %. Показатель смертности от РПЖ также продолжает расти: если в 1990 г. он составлял 7,6 случая на 100 тыс. мужского населения, то в 2014 г. — 18,3 [1–3].

Основное условие, позволяющее снизить показатели смертности от РПЖ, — его своевременная диагностика, которая, прежде всего, базируется на проведении биопсии под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ).

В исследованиях отмечается, что атипичная мелкоацинарная пролиферация (АМАП) встречается у 5 % пациентов, которым выполнена биопсия ПЖ [4, 5]. Изолированные комплексы АМАП — известный доказанный предиктор РПЖ. Общий риск выявления РПЖ может достигать 40 % при повторной биопсии, поэтому данная диагностическая процедура при обнаружении АМАП является обязательной. Вероятность выявления РПЖ значительно увеличивается, если повторная биопсия выполняется не только из области первичного обнаружения АМАП, но и из контрлатеральных областей. Существуют данные о том, что точная пространственная корреляция наличия комплексов АМАП с выявленным РПЖ имеется только в 33 % случаев, что соответствует вероятности обнаружения РПЖ в смежных и несмежных областях [6–8].

В дифференциальной диагностике АМАП и аденокарциномы ПЖ существует ряд спорных вопросов. Наиболее значимый из них — дифференциация между АМАП как предиктором рака либо неполноценным взятием материала при биопсии. На сегодняшний день обнаружение АМАП является показанием для проведения повторной биопсии ПЖ [9–11]. Однако необходимость выполнения биопсии зоны АМАП, выявленной при повторной биопсии, у пациентов с первично отрицательным результатом не доказана.

Термин «атипичная мелкоацинарная пролиферация» был впервые предложен К. Iczkowski для характеристики ПЖ с признаками архитектурной и клеточной атипии, которые нельзя отнести к реактивной атипии, атипичической аденоматозной гиперплазии, простатической интраэпителиальной неоплазии или аденокарциноме ПЖ. АМАП не является предраковым состоянием, а выражает лишь неясность диагноза, т. е. при АМАП нельзя с уверенностью сказать, соответствует наблюдаемая картина аденокарциноме или доброкачественному изменению ПЖ [10].

В 18–75 % случаев под АМАП может скрываться фокус аденокарциномы [12]. Именно поэтому через 3 мес после биопсии рекомендуется проведение повторной по расширенной схеме, причем для повышения ее диагностической ценности NCCN (the National Comprehensive Cancer Network) рекомендует брать дополнительные биоптаты из участка атипии [13].

Тактика ведения пациентов с АМАП, диагностированной по результатам повторной биопсии ПЖ, на сегодняшний день изучена не в полной мере. Проспективные исследования не выполнялись.

Алгоритм обследования при подозрении на РПЖ в настоящее время помимо стандартных исследований (уровень простатического специфического антигена (ПСА), пальцевое ректальное исследование, биопсия под контролем ТРУЗИ) может включать высокоинформативный лучевой метод диагностики — мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию (мпМРТ) [14–17].

При проведении повторной биопсии ПЖ взятие материала осуществляется из большего числа точек, чем при первичной. Недостаток таких способов — выполнение только систематической биопсии без прицельного ее характера из зоны АМАП [13, 18, 19].

При выявлении аденокарциномы в биоптате ПЖ описание морфолога может содержать указание на наличие сопутствующих комплексов АМАП.

Цель исследования — определение тактики ведения пациентов с выявленной изолированной зоной АМАП в материале повторной мультифокальной биопсии ПЖ.

Материалы и методы

За период с 2012 по 2015 г. были обследованы 494 пациента с отрицательным результатом первичной систематической биопсии ПЖ и сохраняющимся подозрением на РПЖ. Средний возраст — $66,8 \pm 7,4$ года. Первичную биопсию в основном (64 %) выполняли по месту жительства. Морфологическое исследование биоптата, а также пересмотр результатов первичной процедуры, проведенной по месту жительства, осуществляли в отделении патоморфологии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. По результатам первичной биопсии ПЖ пациенты распределились следующим

образом: АМАП выявлена у 52 (11 %) мужчин, простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени — у 241 (49 %), простатическая интраэпителиальная неоплазия низкой степени — у 46 (9 %), доброкачественные изменения — у 155 (31 %).

В РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова всем пациентам были выполнены определение изоформ ПСА, пальцевое ректальное исследование, мпМРТ, ТРУЗИ и мультифокальная 24-точечная биопсия ПЖ с дополнительным целевым взятием материала из подозрительных зон. Биопсию выявленных при мпМРТ патологических изменений осуществляли методом когнитивного фьюжн под контролем ТРУЗИ с учетом зональной анатомии ПЖ, описанной в протоколе мпМРТ схематично или на соответствующем бланке для последующей целевой навигации. После данной процедуры у 127 (25,7 %) пациентов обнаружена изолированная зона АМАП ПЖ (рис. 1).

Всем пациентам в анализируемой группе с выявленной зоной АМАП проводили не менее 3 биопсий ПЖ. Повторную и целевую биопсию выполнял 1 оператор с опытом проведения процедур под ультразвуковым контролем более 10 лет и ежегодным проведением более 300 биопсий ПЖ под контролем ТРУЗИ.

Пациенты с местно-распространенным и метастатическим РПЖ в исследование не включались. Повторную мультифокальную биопсию осуществляли в среднем через 12,2 мес после первичной процедуры. Целевую биопсию зоны АМАП проводили в среднем через 3,8 мес после повторной процедуры.

Определение уровня свободного и общего ПСА в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа.

Медиана общего ПСА перед первичной биопсией составила 7,5 нг/мл, перед повторной — 7,4 нг/мл. Уровень свободного ПСА определяли только перед повторной биопсией; медиана его составила 1,30 нг/мл. Уровень [-2]проПСА на момент анализа результатов был определен у 189 пациентов, что позволило рассчитать индекс здоровья ПЖ, медиана которого составила 31,0 (табл. 1).

Ультразвуковое исследование ПЖ выполняли на сканере экспертного класса с применением ректального датчика, имеющего частоту 5–9 МГц в 2 взаимно перпендикулярных плоскостях (поперечной и продольной). В ходе мультимодального сканирования использовали стандартный В-режим, а также режимы цветового доплеровского и энергетического картирования, тканевой гармоники (ТНГ) и масштабирования изображения (Pan Zoom).

В протоколе описания ТРУЗИ отражали данные об объеме ПЖ и ее переходной (центральной) зоны, о наличии гетерогенных узловых образований в переходной (центральной) или периферической зоне ПЖ, асимметрии контуров ПЖ или их локальном выбуха-

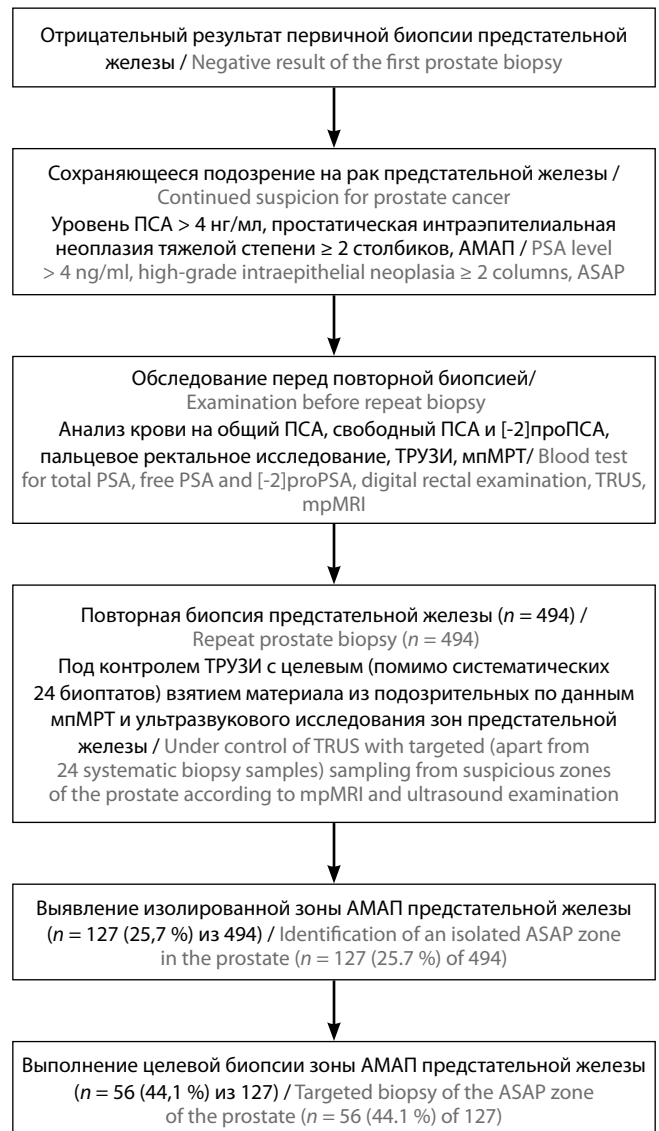


Рис. 1. Дизайн исследования при изучении роли целевой биопсии из зоны АМАП, выявленной по результатам повторной мультифокальной биопсии предстательной железы. АМАП — атипическая мелкоацинарная пролиферация; ПСА — простатический специфический антиген; ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование; мпМРТ — мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
Fig. 1. Study design for investigation of the role of targeted ASAP zone biopsy identified during repeat multifocal prostate biopsy. ASAP — atypical small acinar proliferation; PSA — prostate-specific antigen; TRUS — transrectal ultrasound; mpMRI — multiparametric magnetic resonance imaging

нии. Подробно описывали выявленные подозрительные на злокачественное поражение очаги с указанием их локализации. В последующем выполняли биопсию ПЖ и помимо систематического ее характера осуществляли целевой забор материала из подозрительных зон. Подозрительными в отношении РПЖ считали гипоехогенные очаги с нечетким контуром и усиленным кровотоком. Каждый очаг оценивали по 4-балльной шкале следующим образом: 0 — определенное отсутствие опухоли; 1 — опухоль нельзя

Таблица 1. Показатели изоформ ПСА и его расчетных значений перед повторной биопсией предстательной железы ($n = 494$)

Table 1. Measured PSA isoforms and their calculated values before repeat prostate biopsy ($n = 494$)

Показатель Feature	Медиана (межквартильный размах) Median (interquartile range)	
	Все пациенты All patients	Пациенты с изолированной зоной АМАП Patients with isolated ASAP zone
Общий ПСА, нг/мл Total PSA, ng/ml < 4 ($n = 67$); 4–10 ($n = 269$); > 10 ($n = 158$)	7,4 (5,3–11,7)	6,7 (5,1–10,3)
Свободный ПСА, нг/мл Free PSA, ng/ml	1,30 (0,85–1,88)	1,37 (0,82–2,03)
ПСА 4,0–10,0 нг/мл PSA 4.0–10.0 ng/ml		
свободный/общий ПСА, % free/total PSA, %	18,1 (14,3–22,6)	19,2 (15,3–24,6)
плотность общего ПСА к объему предстательной железы, нг/мл/см ³ total PSA density relative to prostate volume, ng/ml/cm ³	0,13 (0,09–0,17)	0,13 (0,09–0,16)
плотность общего ПСА к объему переходной зоны, нг/мл/см ³ total PSA density relative to transition zone volume, ng/ml/cm ³	0,21 (0,15–0,32)	0,20 (0,15–0,30)
индекс здоровья предстательной железы (PHI = проПСА/свободный ПСА × √общий ПСА) prostate health index (PHI = proPSA/freePSA × √totPSA)	31,0 (24,8–41,4)	30,9 (25,5–39,2)

Примечание. Здесь и в табл. 2: ПСА – простатический специфический антиген; АМАП – атипическая мелкоацинарная пролиферация.

Note. Here and in Table 2: PSA – prostate-specific antigen; ASAP – atypical small acinar proliferation.

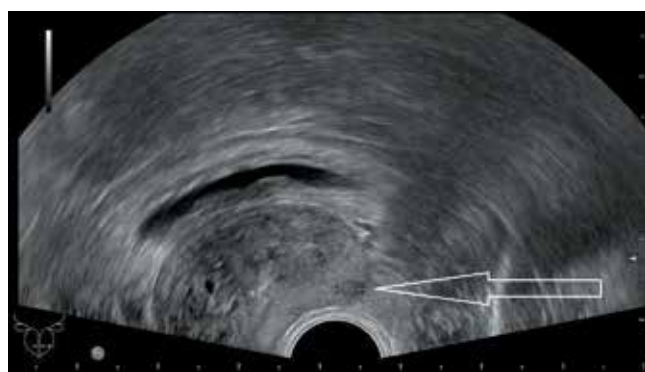


Рис. 2. Трансректальное ультразвуковое исследование с подозрительным в отношении рака предстательной железы гипоехогенным участком в периферической зоне (3 балла – определенное наличие опухоли)
Fig. 2. Transrectal ultrasound with a hypoechoic area in the peripheral zone suspicious for prostate cancer (3 points – determined tumor)

исключить; 2 – высокая вероятность наличия опухоли; 3 – определенное наличие опухоли (рис. 2) [20].

Процедуры повторной и целевой биопсии проводили при наличии письменного согласия пациентов после выполнения полного комплексного обследования, предусмотренного протоколом исследования.

Перед повторной биопсией проводили мпМРТ органов таза на магнитно-резонансном томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использовани-

ем поверхностной катушки. Протокол сканирования позволял дать заключение в соответствии с требованиями PI-RADSv2 и включал следующие последовательности: T2-взвешенные изображения (ВИ) в 3 плоскостях, T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в коронарной плоскости, T1-ВИ в аксиальной плоскости, динамическую мпМРТ с контрастным усилением, диффузионно-взвешенное исследование при значениях фактора диффузии b 0, 1000 и 3000 с/мм² с построением карт измеряемого коэффициента диффузии. Измерения коэффициента диффузии проводили для значения b 1000 с/мм². Введение контрастного вещества осуществляли согласно стандартам внутривенно болюсно из расчета 0,1 ммоль/кг. Оценку очагов, выявленных при мпМРТ, проводили по шкале PI-RADSv2. Подозрительными в отношении РПЖ при проведении мпМРТ считались гипоинтенсивные на T2-ВИ очаги, характеризующиеся ограничением диффузии и очаговым накоплением контрастного вещества (рис. 3) [21–26].

Максимальное общее количество вколов биопсийной иглы при повторной процедуре составило 33, при исследовании целевой зоны АМАП – 27.

Пациентам с АМАП по результатам предыдущей биопсии проводили повторную прицельную мультифокальную биопсию ПЖ. Обе процедуры выполняли

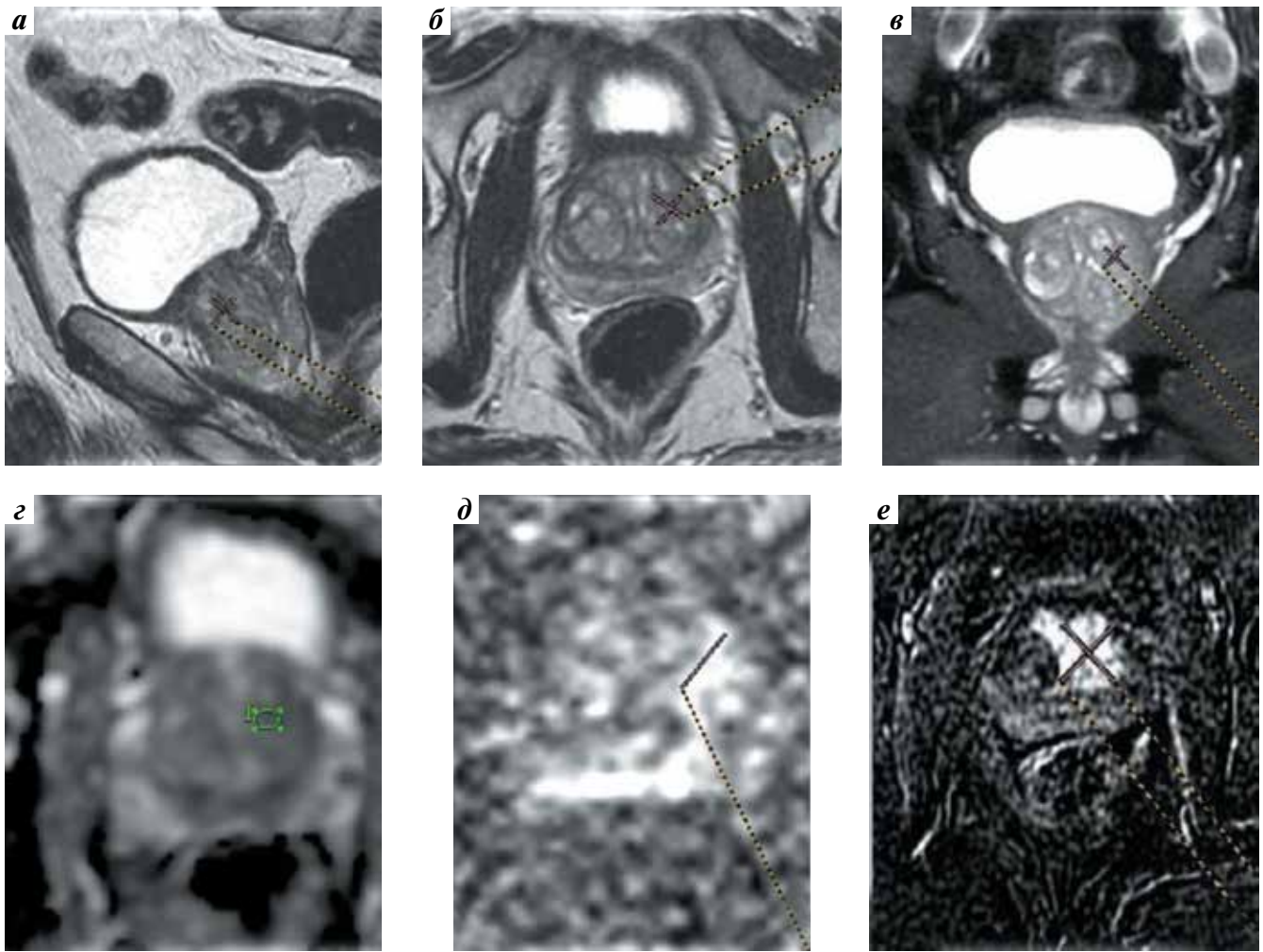


Рис. 3. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография предстательной железы пациента Ж., 56 лет, с подозрительным очагом в предстательной железе: а–в – T2-взвешенные изображения в 3 плоскостях; г – диффузионно-взвешенное исследование: карта измеряемого коэффициента диффузии при b 1000; д – диффузионно-взвешенное изображение при высоком факторе диффузии b 3000; е – контрастное усиление с построением субтракционного изображения; после целевой биопсии данной зоны в результатах гистологического исследования выявлена атипичная мелкоацинлярная пролиферация, после повторной целевой биопсии данной зоны выявлен рак предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона 6

Fig. 3. Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate of patient Zh., 56 years, with a suspicious lesion in the prostate: а–в – T2-weighted images in 3 planes; г – diffusion-weighted imaging: map of the apparent diffusion coefficient at b 1000; д – diffusion-weighted image at high diffusion factor b 3000; е – contrast enhancement on subtraction image; after targeted biopsy of this zone histological examination showed atypical small acinar proliferation, repeat targeted biopsy of this zone showed prostate cancer with Gleason score 6

под местной анестезией в амбулаторных условиях под контролем ТРУЗИ. Биопсию осуществляли с помощью системы, состоящей из автоматического устройства и одноразовых игл диаметром 18G. Каждый биопсийный столбик представляет собой ткань ПЖ длиной 20 мм.

Повторная биопсия включала 24 образца ткани систематического характера с дополнительным забором материала из подозрительных зон, выявленных при мпМРТ и ТРУЗИ. Количество прицельных биоптатов для 1 подозрительного очага колебалось от 2 до 9, в среднем – 3. Маркировка биоптатов с учетом зональной анатомии ПЖ необходима для вычисления локализации патологических очагов и расчета целевой зоны перед последующей биопсией [23].

Во время целевой биопсии производят взятие до 9 прицельных столбиков ткани из вертикального сектора ПЖ, в котором выявлена АМАП, а также осуществляют взятие такого же количества столбиков ткани из прилежащих секторов ПЖ, расположенных латеральнее и медиальнее сектора АМАП на расстоянии 1 см от него.

Шаг биопсийного устройства устанавливали на значение 20 мм. Особое внимание обращали на тщательность укладки полученных биоптатов в специальный контейнер. Полученный материал маркировали в зависимости от локализации в органе. Маркировка и укладка материала позволяет вычислить зону для последующего целевого забора материала в случае наличия подозрительного очага по гистологическим данным.

Деление ПЖ по сегментам, используемое в PI-RADSv2, предполагает 39 секторов/областей: 36 — для ПЖ, 2 — для семенных пузырьков и 1 — для уретрального сфинктера [23].

В ходе проведения работы 3 пациента были исключены из исследования: у 2 наблюдалась повышенная кровоточивость тканей, что не позволило выполнить повторную биопсию в полном объеме; еще у 1 пациента полученный биопсийный материал оказался неинформативным макроскопически вследствие его фрагментации из-за выраженной кистозной дегенерации гиперплазированной ПЖ.

В постпроцедурном периоде всем пациентам проводили антибиотикопрофилактику в течение 5 дней. После выполнения процедуры у половины пациентов наблюдались осложнения в виде микрогематурии и гемоспермии, не потребовавшие госпитализации и дополнительного лечения. У трети пациентов отмечались болевые ощущения и дискомфорт, у 1 пациента развился сепсис, что потребовало госпитализации и интенсивной терапии.

Морфологическое исследование биопсийного материала проводили в отделении патоморфологии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Морфолог, принимавший участие в данном исследовании, имеет высшую квалификацию, опыт работы более 10 лет и специализируется на описании урологической патологии. В среднем 10 % гистологических препаратов было пересмотрено другим морфологом. Иммуногистохимическое исследование выполняли во всех случаях наличия признаков АМАП.

При изучении столбиков ткани ПЖ оценивали наличие или отсутствие злокачественной опухоли, степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона, число пораженных опухолью столбиков и процент пораженной опухолью ткани, наличие сопутствующей и изолированной простатической интраэпителиальной неоплазии с учетом степени ее выраженности. Весь биопсийный материал был репрезентативным, что позволило сформулировать морфологическое заключение во всех случаях.

По результатам проведенного исследования была создана электронная база данных, включающая подробную характеристику первичной медицинской документации пациентов с отрицательной мультифокальной биопсией ПЖ в анамнезе, результаты проведенного в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова комплекса клинично-лучевых диагностических исследований и морфологические заключения повторной и целевой биопсии.

При выявлении изолированной зоны АМАП в материале повторной мультифокальной биопсии ПЖ рекомендовалось проведение прицельной трансректальной биопсии этой зоны. Целевая биопсия зоны АМАП была выполнена 56 (44,1 %) из 127 пациентов, из них в исследование вошли 53 (3 пациен-

та исключены из анализа по причине отсутствия полных данных обследования). АМАП в 1 зоне была выявлена у 37 (70,0 %) из 53 пациентов, в 2 — у 13 (25,0 %), в 3 — у 3 (6,0 %).

Результаты

При целевой биопсии зоны АМАП РПЖ был обнаружен в 14 (26,4 %) из 53 случаев, из них у 13 (93,0 %) пациентов определялась сумма баллов по шкале Глисона 6, у 1 (7,0 %) — 7.

Пример мпМРТ таза пациента с выявленной зоной АМАП в подозрительном очаге приведен на рис. 3. После целевой биопсии данной зоны был выявлен РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона 6.

На рис. 4 показаны пример гистологического строения АМАП, выявленной в материале повторной мультифокальной биопсии, и гистологическая картина целевой биопсии из данной зоны.

Среднее значение уровня ПСА в группе пациентов с РПЖ составило $6,8 \pm 3,0$ нг/мл, с доброкачественными изменениями — $9,3 \pm 6,5$ нг/мл, однако процент свободного ПСА по отношению к общему ПСА при РПЖ составил $16,2 \pm 7,8$ %, с доброкачественными изменениями — $23,3 \pm 7,7$ %; плотность ПСА у пациентов с РПЖ — $0,14 \pm 0,07$ нг/мл/см³, с доброкачественными изменениями — $0,15 \pm 0,12$ нг/мл/см³ (табл. 2).

Таблица 2. Значения ПСА и его расчетные показатели в группе пациентов с изолированной зоной АМАП, выявленной по результатам повторной процедуры и после целевой ее биопсии

Table 2. Measured PSA and its calculated values in patient group with isolated ASAP zone identified after repeat procedure and its targeted biopsy

Показатель Feature	Медиана ± стандартное отклонение Median ± Standard deviation	
	Рак предстательной железы (n = 14) Prostate cancer (n = 14)	Доброкачественные изменения (n = 39) Benign changes (n = 39)
Общий ПСА, нг/мл Total PSA, ng/ml	$6,8 \pm 3,0$	$9,3 \pm 6,5$
Отношение свободного и общего ПСА, % Ratio between total and free PSA, %	$16,2 \pm 7,8$	$23,3 \pm 7,7$
Плотность ПСА, нг/мл/см ³ PSA density, ng/ml/cm ³	$0,14 \pm 0,07$	$0,15 \pm 0,12$
Плотность ПСА переходной зоны, нг/мл/см ³ Transition zone PSA density, ng/ml/cm ³	$0,27 \pm 0,18$	$0,25 \pm 0,26$

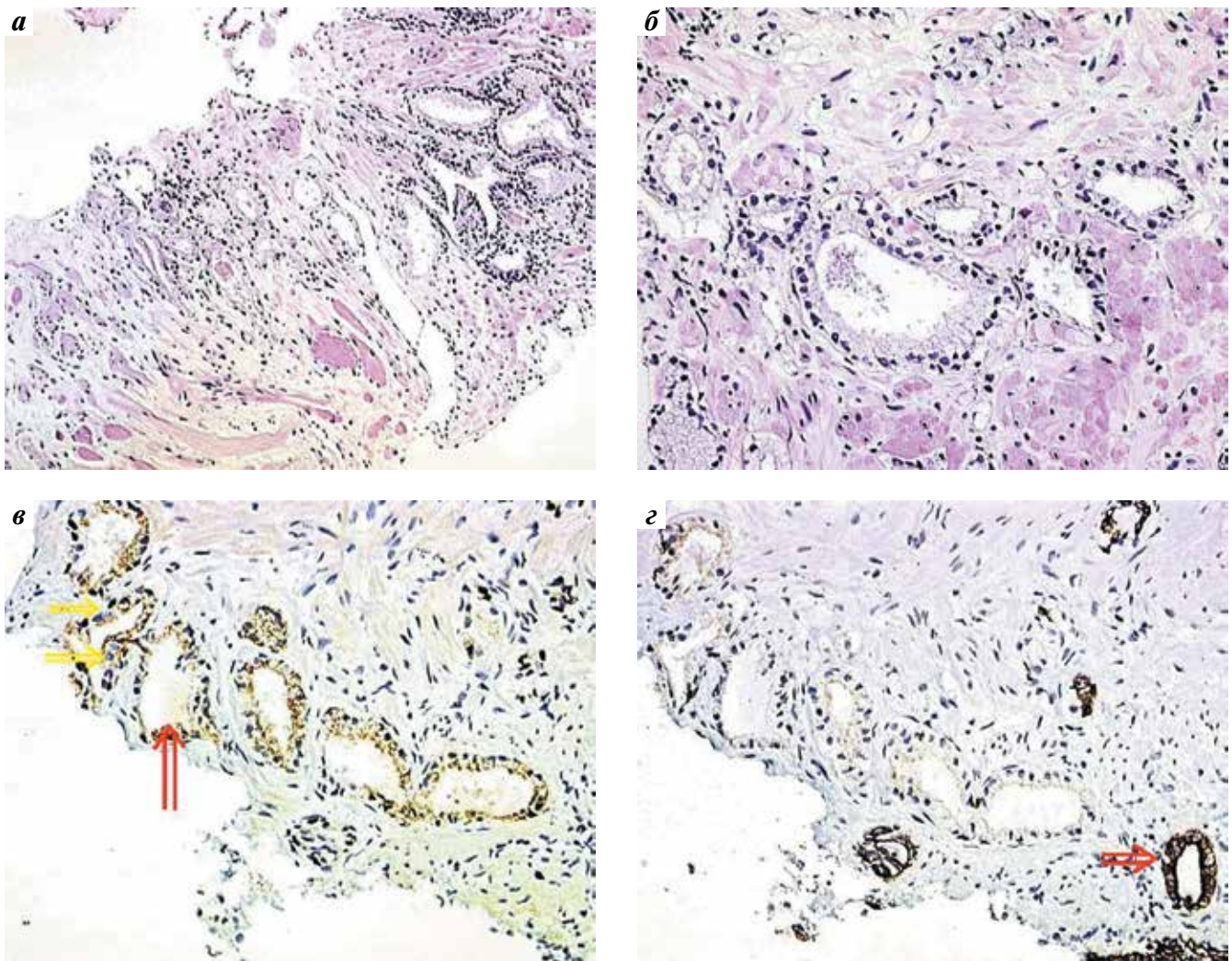


Рис. 4. Гистологические препараты пациента К., 60 лет, с атипичной мелкоацинарной пролиферацией предстательной железы: а — выявленной при повторной биопсии; б — целевая биопсия данной зоны, выполненная через 2 мес, в результате определена атипичная мелкоацинарная пролиферация ($\times 200$); в — при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании с антителами к АМАСР — окрашивание цитоплазмы клеток (красная стрелка), при ИГХ-исследовании с антителами к р63 — отсутствие окрашивания ядра базальной клетки (желтая стрелка) в опухолевых железистых структурах ($\times 100$); г — при ИГХ-исследовании с НМWC (34βE12) — отсутствие окрашивания базальных клеток (НМW—), неопухолевая железистая структура (красная стрелка) — с окраской базальных клеток ($\times 200$). Заключение: рак предстательной железы (АМАСР+, Р63— и НМW—), сумма баллов по шкале Глисона 6

Fig. 4. Histological samples of patient K., 60 years, with atypical small acinar proliferation of the prostate: а — identified during repeat biopsy; б — targeted biopsy of this zone performed 2 months later, atypical small acinar proliferation was observed ($\times 200$); в — immunohistochemistry (IHC) with antibodies against AMACR — staining of cell cytoplasm (red arrow), IHC with p63 antibodies — absence of staining of the basal cell nuclei (yellow arrow) in cancerous glandular structures ($\times 100$); г — IHC with high molecular weight cytokeratins (34βE12) — absence of basal cell staining (HMW—), non-cancerous glandular structure (red arrow) — with basal cell staining ($\times 200$). Conclusion: Prostate cancer (AMACR+, P63— and HMW—), Gleason score 6

По данным ТРУЗИ общий объем ПЖ в группе пациентов с выявленным РПЖ после целевой биопсии зоны АМАП колебался от 20,0 до 104,2 см³, объем переходной (центральной) зоны — от 8,8 до 70,1 см³, средние значения объемов составили 56,2 и 34,1 см³ соответственно. У пациентов с отрицательным результатом биопсии объем ПЖ был от 20,6 до 204,4 см³, объем переходной (центральной) зоны — от 7,4 до 163,0 см³, средние значения объемов составили 68,8 и 45,7 см³ соответственно.

В группе пациентов с выявленной изолированной зоной АМАП ($n = 127$) после повторной мультифокальной биопсии ПЖ подозрительные очаги по данным мпМРТ визуализировались у 57 (44,9 %) пациентов. Очаги АМАП в целевых столбиках по результатам мпМРТ были обнаружены у 15 (26,3 %) из 57 пациентов. Процедуру с целевым взятием материала из зоны АМАП при мпМРТ выполнили 6 пациентам, среди них РПЖ был диагностирован у 4 (66,7 %) пациентов. Однако среди всех 14 пациентов, у которых был

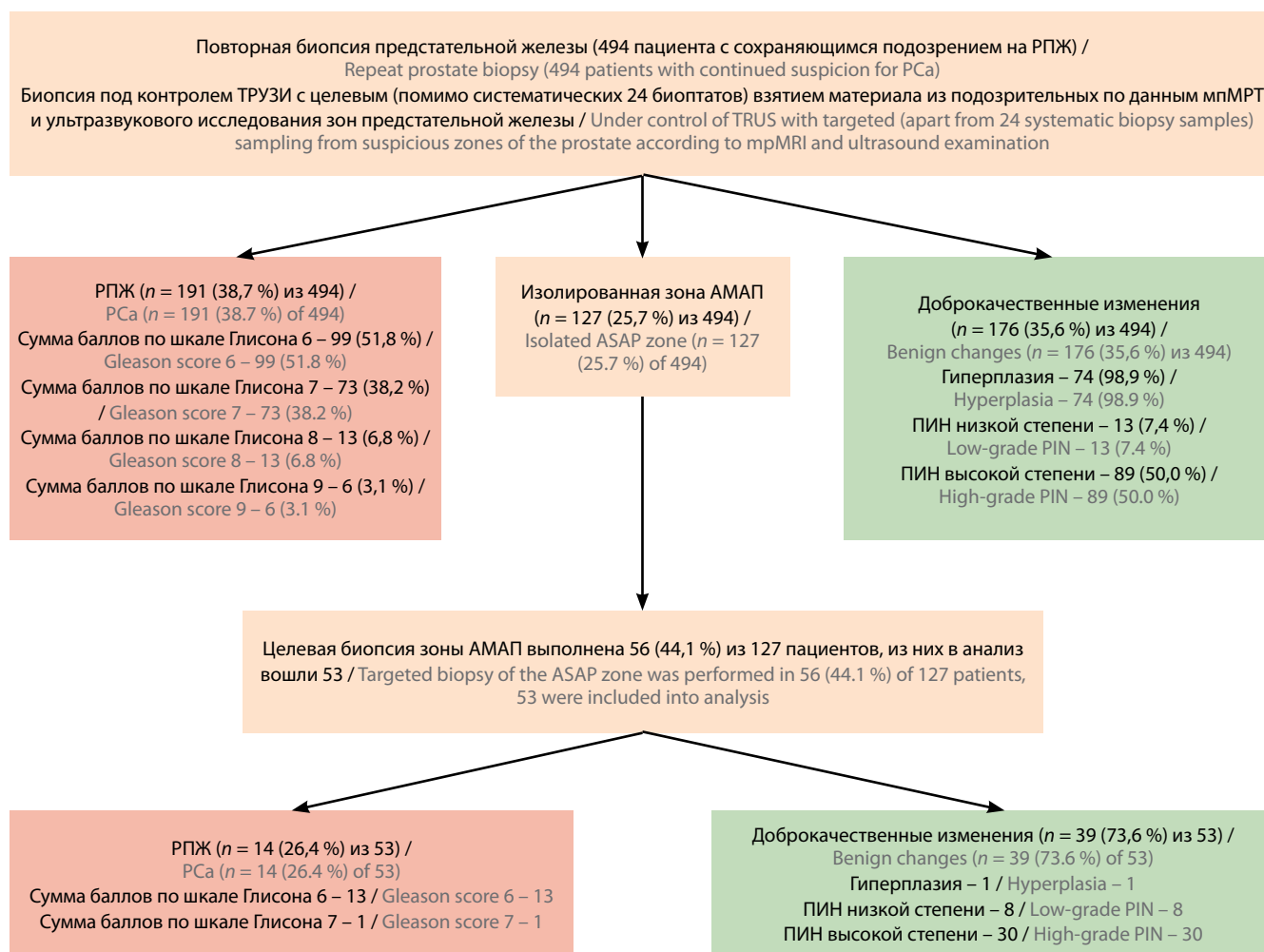


Рис. 5. Схема исследования с основными результатами. РПЖ – рак предстательной железы; ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование; мпМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография; АМАП – атипическая мелкоацинарная пролиферация; ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия

Fig. 5. Study chart with the main results. PCa – prostate cancer; TRUS – transrectal ultrasound; mpMRI – multiparametric magnetic resonance imaging; ASAP – atypical small acinar proliferation; PIN – prostatic intraepithelial neoplasia

выявлен РПЖ после целевой биопсии зоны АМАП, злокачественный процесс не был заподозрен по данным мпМРТ в 10 (71,4 %) случаях.

После проведенной повторной мультифокальной биопсии ПЖ у 18 (8,6 %) пациентов развились гнойно-септические осложнения, потребовавшие госпитализации со сменой схемы антибиотикотерапии и проведением внутривенной детоксикационной терапии. Данные осложнения развивались, как правило, на 3-и сутки постпроцедурного периода. У 2 пациентов на 2-е сутки после вмешательства была зарегистрирована острая задержка мочи, купированная катетеризацией мочевого пузыря. Пациенты после целевой биопсии зоны АМАП ПЖ не имели осложнений, потребовавших госпитализации. Процедура мультифокальной биопсии под контролем ТРУЗИ имела постпроцедурные проявления в виде микрогематурии, дискомфорта, болевых ощущений, ге-

моспермии, не потребовавшие госпитализации, поэтому не оказалась индифферентной для состояния здоровья и самочувствия среди всех опрошенных пациентов.

На рис. 5 представлены основные результаты исследования.

Заключение

Выявление зоны АМАП в материале повторной мультифокальной биопсии ПЖ – основание для дообследования пациентов. Выполнение расширенной биопсии данной зоны является одним из способов верификации диагноза для этой категории пациентов.

Отличительные признаки предлагаемого способа диагностики РПЖ у пациентов с АМАП – увеличение количества точек взятия материала (до 27), а также проведение повторной прицельной биопсии только целевой зоны АМАП без повторного взятия система-

тических биоптатов. Рекомендуется маркировка биоптатов ПЖ для последующего вычисления точной локализации патологического процесса.

Использование предлагаемого способа позволяет увеличить диагностическую эффективность повторной мультифокальной трансректальной биопсии ПЖ

у пациентов с АМАП в материале предыдущей мультифокальной биопсии.

Преимуществом способа является высокий уровень (до 26,4 %) диагностирования РПЖ у пациентов с АМАП в материале целевой мультифокальной биопсии из данной зоны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets_cancer.aspx.
2. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2005–2014). Под ред. О.Г. Суконого. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2015. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. Statistics of oncologic diseases in the Republic of Belarus (2005–2014). Ed. by O.G. Sukonko. Minsk: RNPTS OMR im. N.N. Alexandrova, 2015. (In Russ.)].
3. Суконого О.Г., Красный А.С., Океанов А.Е. и др. Рак предстательной железы в Республике Беларусь: вчера, сегодня, завтра. Здравоохранение 2013;(11):34–42. [Sukonko O.G., Krasnyy A.S., Okeanov A.E. et al. Prostate cancer in the Republic of Belarus: yesterday, today and tomorrow. Zdravookhraneniye = Healthcare 2013;(11):34–42. (In Russ.)].
4. Leone A., Gershman B., Rotker K. et al. Atypical small acinar proliferation (ASAP): is a repeat biopsy necessary ASAP? A multi-institutional review. Prostate Cancer Prostatic Dis 2016;19(1):68–71. DOI: 10.1038/pcan.2015.52. PMID: 26857145.
5. Cheville J.C., Reznicek M.J., Bostwick D.G. The focus of “atypical glands, suspicious for malignancy” in prostatic needle biopsy specimens: incidence, histologic features, and clinical follow-up of cases diagnosed in a community practice. Am J Clin Pathol 1997;108(6):633–40. PMID: 9384444.
6. Wolters T., van der Kwast T.H., Vissers C.J. et al. False-negative prostate needle biopsies: frequency, histopathologic features, and follow-up. Am J Surg Pathol 2010;34(1):35–43. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181c3e3e9. PMID: 19935058.
7. Maccagnano C., Gallina A., Roscigno M. et al. Prostate saturation biopsy following a first negative biopsy: state of the art. Urol Int 2012;89(2):126–35. DOI: 10.1159/000339521. PMID: 22814003.
8. Садченко А.В., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Васильев А.О. Сатурационная биопсия предстательной железы (обзор литературы). Онкоурология 2013;(3):70–5. [Sadchenko A.V., Govorov A.V., Pushkar' D.Yu., Vasil'ev A.O. Saturation biopsy of the prostate (review). Onkourologiya = Oncourology 2013;(3):70–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2013-9-3-70-75.
9. Юсупова И.Р., Казимирова А.А. Сравнительная оценка экспрессии маркера D2-40 эндотелием лимфатических сосудов при атипичной мелкоацинарной пролиферации и аденокарциноме предстательной железы. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2015;5(5):689–91. [Yusupova I.R., Kazimirova A.A. Comparative evaluation of the expression of marker D2-40 by endothelial of lymphatic vessels at atypical small acinar proliferation and adenocarcinoma of the prostate. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences 2015;5(5):689–91. (In Russ.)].
10. Геворкян А.Р., Авакян А.Ю., Павлюк М.Д. Анализ результатов биопсий и ребиопсий предстательной железы в окружном урологическом отделении Западного административного округа г. Москвы за трехлетний период. Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология 2013;(1):11–3. [Gevorkyan A.R., Avakyan A.Yu., Pavlyuk M.D. Analysis of the results of biopsy and rebiopsy of prostate in district urology department of the Western Administrative District of the city of Moscow for a three-year period. Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya = Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology 2013;(1):11–3. (In Russ.)].
11. Казимирова А.А., Юсупова И.Р. Атипичная мелкоацинарная пролиферация и аденокарцинома предстательной железы: структурно-биохимические сопоставления. Уральский медицинский журнал 2014;(8):91–6. [Kazimirova A.A., Yusupova I.R. Atypical small acinar proliferation and adenocarcinoma of the prostate: structural and biochemical mapping. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2014;(8):91–6. (In Russ.)].
12. Курджиев М.А., Говоров А.В., Ковылина М.В., Пушкарь Д.Ю. Повторная трансректальная биопсия предстательной железы у пациентов с атипичской мелкоацинарной пролиферацией: оптимальные сроки и особенности проведения. Онкоурология 2009;(4):50–3. [Kurdzhiev M.A., Govorov A.V., Kovylinina M.V., Pushkar' D.Yu. Repeated transrectal prostate biopsy in patients with atypical small acina. Onkourologiya = Oncourology 2009;(4):50–3. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2009-5-4-50-53.
13. Kawachi M.H., Bahnson R.R., Barry M. et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. J Natl Compr Canc Netw 2010;8(2):240–62. PMID: 20141680.
14. Мищенко А.В. Комплексное магнитно-резонансное исследование в диагностике заболеваний внутренних половых органов у мужчин. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2010. [Mischenko A.V. Complex magnetic resonance imaging in the diagnosis of the disease of internal genital organs in men. Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences. Saint Petersburg, 2010. (In Russ.)].
15. Рубцова Н.А., Алексеев Б.Я., Мамонтова И.С. и др. Возможности МРТ в диагностике локализованной формы рака предстательной железы. Медицинская визуализация 2014;(1):124–6. [Rubtsova N.A., Alekseev B.Ya., Mamontova I.S. et al. Role of MRI in the diagnosis of localized prostate cancer. Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Imaging 2014;(1):124–6. (In Russ.)].
16. Fütterer J.J., Verma S., Hambrock T. et al. High-risk prostate cancer: value of multi-modality 3T MRI-guided biopsies after previous negative biopsies. Abdom Imaging 2012;37(5):892–6. DOI: 10.1007/s00261-011-9818-6. PMID: 22038330.
17. Bjurlin M.A., Meng X., Le Nobin J. et al. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. J Urol 2014;192(3):648–58. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.117. PMID: 24769030.
18. Mearini L., Costantini E., Bellezza G. et al. Is there any clinical parameter able to predict prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation? Urol Int 2008;81(1):29–35. DOI: 10.1159/000137637. PMID: 18645268.
19. Leone L., Lacetera V., Montironi R. et al. Biopsy follow-up in patients with isolated atypical small acinar proliferation (ASAP) in prostate biopsy. Arch Ital Urol Androl 2014;86(4):332–5.

- DOI: 10.4081/aiua.2014.4.332.
PMID: 25641465.
20. Карман А.В., Леусик Е.А., Дударев В.С. Сатурационная трансректальная биопсия в диагностике рака предстательной железы у мужчин с отрицательным результатом первичной мультифокальной биопсии. Онкологический журнал 2014;8(31):31–40. [Karman A.V., Leusik E.A., Dudarev V.S. Saturation transrectal biopsy in prostate cancer diagnosing in men with negative primary multifocal biopsy. Onkologicheskii zhurnal = Oncological Journal 2014;8(31):31–40. (In Russ.)].
21. Boesen L., Noergaard N., Chabanova E. et al. Early experience with multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsies under visual transrectal ultrasound guidance in patients suspicious for prostate cancer undergoing repeated biopsy. Scand J Urol 2015;49(1):25–34.
22. Junker D., Schäfer G., Heidegger I. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion targeted biopsy of the prostate: preliminary results of a prospective single-centre study. Urol Int 2015;94(3):313–8. DOI: 10.1159/000365489. PMID: 25591786.
23. Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS). Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PIRADS/>.
24. Карман А.В., Леусик Е.А. Диагностические возможности системы PI-RADS у пациентов, перенесших первичную мультифокальную биопсию предстательной железы с негативными ее результатами. Онкологический журнал 2014;8(2):20–7. [Karman A.V., Leusik E.A. Diagnostic potential of PI-RADS for patients with negative results of initial multifocal biopsy. Onkologicheskii zhurnal = Oncological Journal 2014;8(2):20–7. (In Russ.)].
25. Bjurlin M.A., Meng X., Le Nobin J. et al. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. J Urol 2014;192(3):648–58. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.117. PMID: 24769030.
26. Franiel T., Stephan C., Erbersdobler A. et al. Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding – multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning. Radiology 2011;259(1):162–72. DOI: 10.1148/radiol.10101251. PMID: 21233291.

Комплексное гормонохимиолучевое лечение больных неметастатическим раком предстательной железы группы высокого и очень высокого риска прогрессирования

А.Д. Каприн, А.В. Троянов, С.А. Иванов, О.Б. Карякин

Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Алексей Владимирович Троянов alex_troy@mail.ru

Введение. Лечение больных раком предстательной железы (РПЖ) группы высокого и очень высокого риска прогрессирования представляет большую сложность. Лучевая терапия в сочетании с длительной гормональной терапией (ГТ) играет ключевую роль, однако низкая эффективность лечения по сравнению с таковой в группе пациентов промежуточного и низкого риска прогрессирования вынуждает искать новые лечебные алгоритмы и подходы.

Цель работы — анализ существующих публикаций и обзоров касательно комплексного лечения как с включением химиотерапии, так и без него, а также различных видов лучевой терапии.

Оценка риска прогрессирования. Системы классификации и оценки риска прогрессирования предложены различными организациями (NCCN, NICE, ESMO, AUA, EAU и др.). Система классификации NCCN включает группу очень высокого риска (T3b–4). В настоящее время принадлежность к группе высокого риска (EAU) определяется при стадии $\geq T2c$, или при уровне простатического специфического антигена > 20 нг/мл, или при сумме баллов по шкале Глисона 8–10.

Лучевая терапия. Рекомендованная доза облучения составляет ≥ 74 Гр вне зависимости от группы риска. Низкий уровень 10-летней общей выживаемости при РПЖ высокого риска прогрессирования вынуждает искать более эффективные подходы терапии.

ГТ. Применение режимов длительной (2–3 года) ГТ при РПЖ высокого риска прогрессирования не вызывает сомнений и является обязательным. Увеличение выживаемости без биохимического рецидива возможно при использовании антагонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в долгосрочных режимах.

Внутриклеточная лучевая терапия. Брахитерапия, как и сочетание ее с дистанционной лучевой терапией, показывает высокие результаты в отношении безрецидивной выживаемости. В группе высокого риска отмечается значительно более низкая выживаемость, поэтому возможно улучшение эффективности лечения при использовании длительной адъювантной ГТ и иной системной терапии. В настоящее время результаты подобных исследований не опубликованы.

Химиотерапия. Химиотерапия как часть комплексного лечения неметастатического гормоночувствительного РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования является доказанно эффективным (увеличивая безрецидивную и общую выживаемость пациентов), но еще мало распространенным видом лечения.

Заключение. Обзоры, метаанализы и результаты рандомизированных исследований III фазы сообщают о преимуществах в отношении безрецидивной выживаемости при использовании мультимодального подхода с включением химиотерапии. Комбинация химиотерапии на основе таксанов, ГТ в виде антагонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона и лучевой терапии в виде брахитерапии или сочетанной терапии видится крайне перспективной и требующей дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, неметастатический рак, высокий риск прогрессирования, комплексное лечение, гормонохимиолучевое лечение

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-101-111

Combined chemohormonalradiation treatment of high- and very-high-risk non-metastatic prostate cancer

A.D. Kaprin, A.V. Troyanov, S.A. Ivanov, O.B. Karyakin

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Korolyova St., Obninsk 249031, Russia

Introduction. Treatment of high- and very-high-risk prostate cancer appears to be extremely difficult. External beam radiation therapy combined with long-term androgen deprivation therapy (ADT) plays the main role, though low treatment effectiveness compared to one of intermediate- and low-risk groups pushes towards finding new treatment options and modalities.

Objective: to enlighten data from modern publications and reviews concerning combined treatment uncluding (or not) chemotherapy and different types of radiation therapy.

Risk stratification. Several organizations (NCCN, NICE, ESMO, AUA, EAU and others) offer risk stratification systems. The NCCN system includes the very-high-risk group (T3b–T4). Nowadays high-risk is set (EAU) when stages $\geq T2c$ or prostatic specific antigen > 20 ng/ml or Gleason score 8–10 appear.

External beam radiation therapy. Recommended dose is ≥ 74 Gy not depending on risk group. Low overall 10-years survival rate makes searching for new effective treatments inevitable.

ADT. Long-term regimens (2–3 years) of ADT in high-risk prostate cancer is undoubtable and necessary. Biochemical progression-free survival can be achieved by using luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in long-term regimens.

Brachytherapy. Brachytherapy alone and its combination with external beam radiation therapy show high effectiveness concerning progression-free survival. In high-risk group survival rates are significantly lower. Improvement can be achieved by using adjuvant long-term ADT and other systemic therapy. Nowadays the results of such clinical trials are not available.

Chemotherapy. Chemotherapy as part of combination treatment of non-metastatic hormonal-sensitive high-risk prostate cancer is proved to be effective (increasing progression-free and overall survival), but still rarely used treatment option.

Conclusion. Reviews, meta-analyses and phase III clinical trials results show improvement of progression-free survival (and some – overall survival) when using a multimodal approach with chemotherapy. Combination treatment of taxane-based chemotherapy, luteinizing hormone-releasing hormone antagonists as ADT and brachytherapy alone or with external beam radiation therapy seems to be extremely perspective and needing further investigation.

Key words: prostate cancer, non-metastatic cancer, high-risk of progression, combination treatment, chemohormonalradiation treatment

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) не является гомогенной группой злокачественных новообразований, а включает опухоли различных степени дифференцирования и агрессивности, определяющих прогноз заболевания. Лечение больных группы высокого и очень высокого риска прогрессирования представляет большую сложность. По современным рекомендациям лучевая терапия в сочетании с длительной гормональной терапией (ГТ) играет ключевую роль, однако низкая эффективность лечения этой группы пациентов вынуждает искать новые алгоритмы и подходы терапии.

Авторы из нашего учреждения в 2009 г. выполнили обзор применения препарата доцетаксел при различных стадиях РПЖ, однако результаты крупных исследований использования мультимодального подхода при впервые выявленном гормоночувствительном неметастатическом РПЖ были на тот момент недоступны [1].

В данной статье проведен анализ существующих публикаций и обзоров касательно комплексного лечения как с включением неoadъювантной или адъювантной химиотерапии (ХТ), так и без него, а также различных видов лучевой терапии (ЛТ).

Оценка риска прогрессирования

Современные системы оценки риска развития биохимического рецидива РПЖ основываются на данных исходного значения простатического специфического антигена (ПСА) сыворотки крови, значения суммы баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) по результатам биопсии предстательной железы и клинической стадии Т по классификации TNM. Впервые разделение на 3 группы риска развития биохимического рецидива после проведения радикальной простатэктомии (РПЭ) или дистанционной ЛТ (ДЛТ) было предложено A.V. D'Amico и соавт. в 1998 г. [2]. В дальнейшем системы классификации и оценки риска прогрессирования были рекомендованы различными организациями, в том числе NCCN (США),

NICE (Великобритания), ESMO, AUA, EAU и др. Система классификации NCCN была недавно обновлена и теперь включает 2 дополнительные группы: очень низкого риска (T1c, индекс Глисона ≤ 6 , ПСА ≤ 10 нг/мл, менее 3 положительных биоптатов с поражением ≤ 50 % полученной ткани и плотность ПСА $< 0,15$ нг/мл/г) и очень высокого риска (T3b–4) [3].

В настоящее время принадлежность к группе высокого риска (EAU) определяется при стадии $\geq T2c$, или при уровне ПСА > 20 нг/мл, или при индексе Глисона 8–10. Таким образом, даже отдельно выделенная группа высокого риска биохимического прогрессирования РПЖ довольно неоднородна и может включать больных как со стадией T2c, так и со стадией T4. Однако именно распределение пациентов по группам риска позволяет выбрать максимально эффективную тактику лечения на основе индивидуализации оценки риска.

Лечение локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы группы высокого риска прогрессирования

Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации урологов для лечения больных РПЖ группы высокого риска прогрессирования применимы РПЭ или ЛТ в одном из ее видов как часть мультимодального подхода. При этом при проведении ЛТ рекомендована комбинация с продолжительной (2–3 года) ГТ (уровень доказательности А) как при локализованном, так и при местно-распространенном РПЖ (МРРПЖ) [4].

ЛТ при РПЖ группы высокого риска. Несколько рандомизированных исследований показали, что эскалация дозы до 74–80 Гр оказывает существенное влияние на показатель 5-летней выживаемости без биохимического рецидива [5–9]. Эти исследования включали пациентов различных групп риска, кроме того, использование ГТ в неoadъювантном и адъювантном режимах значительно отличалось. Наибольшее преимущество в выживаемости отмечено у больных, относящихся к группе промежуточного и высокого риска прогрессирования [10], тогда как

при низком риске эскалация дозы мало влияет на показатели безрецидивной и общей выживаемости (ОВ). Частота развития биохимического (отношение рисков (ОР) 0,8; на 20 % меньше случаев) и местного (ОР 0,5; на 50 % меньше случаев) рецидива была значительно ниже в ветви 78 Гр ($p < 0,05$) по сравнению с ветвью 68 Гр. В обеих группах пациентов 5- и 10-летняя ОВ была сравнима и составила 85 и 67 % соответственно при медиане времени наблюдения 110 мес. Ожидается, что в группе больных высокого риска прогрессирования 10-летняя ОВ оказалась наихудшей: 58 % по сравнению с 75 % в группе промежуточного и 81 % в группе низкого риска.

В настоящее время в повседневной клинической практике рекомендованная доза составляет ≥ 74 Гр вне зависимости от группы риска [4]. Описанный низкий уровень 10-летней ОВ при РПЖ высокого риска прогрессирования вынуждает искать более эффективные подходы терапии.

Неоадьювантная или адьювантная ГТ в сочетании с ЛТ. Комбинация аналогов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) с ДЛТ показала свое неоспоримое преимущество перед проведением только ЛТ с дальнейшей ГТ, назначаемой при развитии биохимического рецидива заболевания, о чем свидетельствуют результаты рандомизированных клинических испытаний III фазы [11–15]. В группе комбинированного лечения 10-летняя выживаемость без рецидива достигает 47,7 %, в группе только ДЛТ – 22,7 % [11]. Риск развития локального рецидива в течение 10 лет составляет 23 % в группе комбинированного лечения и 38 % в группе только ДЛТ [12].

В современной клинической практике ГТ чаще всего назначают одновременно с ЛТ (адьювантный режим) или за 2–3 мес до ее начала (неоадьювантный режим), но принципиально важно именно одновременное лечение в целях потенцирования эффекта ЛТ.

Высокий риск возникновения рецидива вне зоны облучения обуславливает необходимость использования комбинированного, мультимодального подхода, включающего ЛТ с модуляцией интенсивности (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) с эскалацией дозы, возможно, с облучением тазовых лимфатических узлов и длительную ГТ. Длительность ГТ должна определяться на основании статуса физической активности Всемирной организации здравоохранения, наличия сопутствующих заболеваний, количества факторов плохого прогноза. Важно понимать, что проведение ДЛТ в сочетании с краткосрочной ГТ не показало преимуществ в показателях ОВ пациентов с РПЖ высокого риска прогрессирования, по данным исследований Boston и RTOG 94-13 и 86-10 [13, 16], поэтому рекомендована длительная ГТ.

Таким образом, необходимость использования режимов длительной ГТ при РПЖ высокого риска не вызывает сомнений и является обязательной.

Лечение МРРПЖ стадии Т3–4N0M0. При МРРПЖ рандомизированные клинические испытания четко определили, что применение длительной ГТ в комбинации с ЛТ приводит к увеличению ОВ.

В одном из крупнейших исследований EORTC 22961, в которое были включены 1113 пациентов с местно-распространенным заболеванием (78 % Т3–4, 92 % N0), было доказано преимущество использования длительной (3 года) ГТ над краткосрочной (6 мес) в комбинации с ДЛТ в дозе 70 Гр. При медиане времени наблюдения 6,4 года как общая смертность (15,2 % против 19,0 %), так и канцер-специфическая (3,2 % против 4,7 %) были ниже в группе длительной ГТ [17].

Исследование PR3/PR07, проведенное совместно несколькими группами (NCIC – The National Cancer Institute of Canada, MRC – UK Medical Research Council, SWOG – Southwest Oncology Group), предоставило важные данные о проведении ГТ и ЛТ при МРРПЖ.

В исследование были включены 1205 пациентов со стадиями Т3–4 ($n = 1057$), или Т2 и уровнем ПСА > 40 нг/мл ($n = 119$), или Т2, уровнем ПСА > 20 нг/мл и индексом Глисона > 8 ($n = 29$), которые были рандомизированы для получения пожизненной ГТ (двусторонняя орхиэктомия или аналоги ЛГРГ) с ЛТ или без нее (доза 65–70 Гр на область предстательной железы с облучением тазовых лимфатических узлов в дозе 45 Гр или без него).

При медиане времени наблюдения 8 лет ОВ была значительно выше (55 % против 49 %) в группе пациентов с комбинированным гормонолучевым лечением (ОР 0,70; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,57–0,85; $p < 0,001$). Частота случаев летального исхода от РПЖ была значительно ниже (на 30 %) при проведении ЛТ совместно с ГТ (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,34–0,61; $p < 0,001$). У больных в группе комбинированного лечения наблюдалась большая частота развития нежелательных явлений со стороны кишечника, однако только у 2 из 589 пациентов была отмечена диарея III или большей степени выраженности через 24 мес после облучения [18].

В исследовании N. Mottet и соавт. в общей сложности 273 пациента с МРРПЖ стадии Т3–4N0M0 были рандомизированы в группы длительной (3 года) ГТ лейпрорелином с ДЛТ (доза 70 Гр на область предстательной железы + доза 48 ± 2 Гр на тазовые лимфатические узлы) или без нее. Через 67 мес были отмечены значительные увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости – 60,9 % против 8,5 % ($p < 0,001$), выживаемости без метастазирования – 3,0 % против 10,8 % ($p < 0,018$) и уменьшение развития локорегионарного рецидива – 9,8 % против 29,2 % ($p < 0,0002$), однако показатели ОВ были практически идентичны – 71,4 % в группе комбинированного лечения

и 71,5 % в группе ГТ, что может быть связано с небольшой когортой пациентов и коротким периодом наблюдения [19].

В исследовании S.D. Fossa и соавт. SPCGVII сравнивалось применение только ГТ (максимальная андрогенная блокада в течение 3 мес с последующим постоянным приемом флутамида) и комбинации ГТ с ДЛТ. При комбинированной терапии канцер-специфическая смертность была в 2 раза ниже: 18,9 % против 8,3 % (10-летняя) и 30,7 % против 12,4 % (15-летняя) [20].

Таким образом, для пациентов с МРРПЖ рекомендована длительная (2–3 года) ГТ.

Использование антагонистов ЛГРГ в качестве ГТ. Альтернативой общепринятому использованию аналогов ЛГРГ в качестве агента ГТ является применение антагонистов ЛГРГ, имеющих иной механизм действия.

Антагонисты ЛГРГ мгновенно связывают рецепторы ЛГРГ, что приводит к снижению уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также и тестостерона без синдрома «вспышки». Практический недостаток этих препаратов — отсутствие пролонгированных форм с введением реже чем 1 раз в месяц.

Существуют 2 лекарственных препарата: абареликс и дегареликс.

Абареликс доказал свою эффективность, равную использованию агонистов ЛГРГ, в отношении достижения и сохранения кастрационного уровня тестостерона и ПСА сыворотки крови [21, 22]. Однако Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов выпустило предостережение в отношении развития аллергических реакций при долгосрочном применении лекарственного препарата, что отразилось на дальнейшем развитии его использования. Он все еще лицензирован при метастатическом и симптоматическом РПЖ в случаях, когда другие варианты лечения отсутствуют, или в краткосрочном режиме применения.

Дегареликс — антагонист ЛГРГ в форме ежемесячного введения. Стандартная дозировка составляет 240 мг в 1-й месяц, в дальнейшем — 80 мг в месяц. У большинства пациентов кастрационный уровень тестостерона достигается к 3-му дню [23]. По некоторым данным, отмечается увеличение выживаемости без прогрессирования при использовании дегареликса по сравнению с лейпрорелином [23], однако однозначное преимущество над агонистами ЛГРГ еще не доказано.

Показано, что примерно у 5–17 % пациентов, получающих агонисты ЛГРГ, не достигается кастрационный уровень тестостерона (< 50 нг/мл) [24].

Таким образом, терапия антагонистами ЛГРГ позволяет достичь кастрационного уровня тестостерона быстрее, не вызывая синдрома «вспышки» и последую-

щих микроколебаний уровня тестостерона, и избежать развития дополнительных побочных эффектов, ассоциированных с сочетанным приемом антиандрогенов [25].

Анализ 6 сравнительных рандомизированных клинических исследований III фазы дегареликса и агонистов ЛГРГ продемонстрировал, что применение дегареликса обеспечивает лучший контроль над заболеванием при меньшем спектре побочных эффектов [26]. В общей сложности были проанализированы данные 2328 пациентов, из них 1491 получал дегареликс и 837 — агонист ЛГРГ (гозерелин — 458 больных, лейпрорелин — 379). Группы лечения были сбалансированы по исходным параметрам, при этом значимых различий по факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний не наблюдалось. Так, через 28 дней лечения среднее снижение уровня ПСА в группе дегареликса составило 82,4 %, в группе агониста ЛГРГ — 69,2 % ($p < 0,0001$).

Применение дегареликса в целом характеризовалось более длительным ПСА-ответом. Рост уровня ПСА в течение 1 года чаще встречался у больных с более высоким первичным уровнем ПСА. Значительное увеличение выживаемости без ПСА-прогрессии наблюдалось в группе пациентов, получавших дегареликс, с исходным уровнем ПСА > 50 нг/мл. В одном из ключевых исследований III фазы (CS21), входивших в совокупный анализ, было получено статистически значимое преимущество дегареликса в отношении увеличения ОВ по сравнению с группой лейпрорелина после 1 года лечения (97,4 % против 95,1 %) [27].

Применение дегареликса характеризовалось хорошей переносимостью. Характер и частота побочных эффектов от использования дегареликса не отличались от стандартного спектра побочных эффектов андроген-депривационной терапии. Жалобы на приливы отмечались чаще остальных и были зарегистрированы примерно у 1/3 испытуемых. В группе дегареликса чаще наблюдались кожные реакции в зоне инъекции, что объяснимо с учетом способа введения препарата и большего объема вводимого раствора действующего вещества. Возможных для антагонистов ЛГРГ системных аллергических реакций при лечении дегареликсом не зафиксировано [28].

Таким образом, монотерапия дегареликсом является эффективной альтернативой комбинации агониста ЛГРГ и антиандрогена, обеспечивая лучший контроль над заболеванием и меньшую частоту связанных с ним побочных эффектов по сравнению с агонистами ЛГРГ. У мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нуждающихся в проведении антиандрогенной терапии, возможно снижение риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений или смерти более чем на 50 % при терапии дегареликсом. Проведенные клинические исследования

сообщают о возможных преимуществах над агонистами ЛГРГ и позволяют рассматривать дегареликс как препарат выбора для 1-й линии ГТ больных распространенным РПЖ, особенно у мужчин с сердечно-сосудистой патологией, высоким риском возникновения инфекций мочевых путей и костных осложнений [28].

Таким образом, некоторое увеличение выживаемости без развития биохимического рецидива и пока не доказанное увеличение ОВ возможны при использовании антагонистов ЛГРГ в долгосрочных режимах в качестве агента ГТ в комплексном лечении РПЖ высокого риска прогрессирования в сочетании с различными видами ЛТ и системной терапии.

Внутритканевая ЛТ (брахитерапия (БТ)). Согласно рекомендациям EAU при наличии локализованного РПЖ промежуточного или высокого риска возможно применение низкодозной БТ (НДБТ) в сочетании с ДЛТ [29] и неадекватной ГТ [30].

ДЛТ (78 Гр) с эскалацией дозы была сравнена с сочетанием ДЛТ (46 Гр) и НДБТ (115 Гр) у больных с промежуточным и высоким риском прогрессирования в рамках рандомизированного исследования ASCENDE-RT. Было отмечено увеличение выживаемости без рецидива в группе сочетанного лечения, однако точные окончательные данные еще не представлены [31].

Проведенный в 2016 г. обзор доступной литературы показал, что в группе пациентов высокого риска биохимического прогрессирования сочетание ДЛТ с БТ приводит к лучшим результатам биохимического контроля по сравнению с использованием только ДЛТ [32]. В результате анализа полученных данных авторы сделали вывод о возможном применении сочетанной ЛТ (СЛТ) в качестве стандарта лечения пациентов группы высокого риска.

Для группы больных промежуточного риска удалось доказать преимущество уже в ОВ пациентов из группы СЛТ над таковой в группе ДЛТ (91,4 % против 90,2 % — 5-летняя ОВ; 85,7 % против 82,9 % — 7-летняя ОВ) [33]. Несмотря на наличие доказанных преимуществ в отношении ОВ и выживаемости без прогрессирования (на 50 %, по данным исследования ASCENDE-RT), авторы из Dana-Farber Cancer Institute (Бостон, США) отмечают снижение частоты использования СЛТ у больных групп промежуточного и высокого риска за последние годы в США [34]. Так, с 2004 по 2012 г. доля проведения СЛТ снизилась с 15 до 8 % в академических учреждениях и с 19 до 11 % в общеклинических. Авторы ставят под сомнение возможность академических структур США обучить будущих специалистов указанной методике при такой низкой частоте использования метода, однако в центрах, владеющих методикой СЛТ, ее применение возможно и рекомендовано.

В исследование Р.А. Kupelian и соавт. (Орландо, США) был включен 2991 пациент [35]. Проведена ДЛТ в дозе ≥ 72 Гр у 301 (10 %) больного, НДБТ у 950 (32 %) и СЛТ у 222 (7 %). Результаты сравнивали с таковыми при выполнении РПЭ и ДЛТ в дозе < 72 Гр. Группа пациентов с проведением ДЛТ в дозе < 72 Гр в дальнейшем исключена из анализа ввиду явно недостаточной эффективности лечения (7-летняя выживаемость без биохимического рецидива — 48 %). В остальных группах 7-летняя выживаемость без биохимического рецидива была сопоставима — для РПЭ, ДЛТ в дозе ≥ 72 Гр, НДБТ и СЛТ она составила 76; 81; 75 и 77 % соответственно. Таким образом, данное исследование подтверждает эффективность различных современных методов ЛТ на уровне РПЭ. Однако следует отметить, что в исследование были включены пациенты со стадиями T1 и T2, неадекватная ГТ в течение 6 мес или менее проводилась лишь в 622 (21 %) случаях, а адекватная терапия не проводилась вовсе. Вероятно, разница в эффективности различных лечебных подходов оказалась бы выше при включении в исследование больных группы высокого риска прогрессирования и при использовании адекватной системной терапии в группах ДЛТ, БТ и СЛТ.

В ретроспективном анализе современных исследований выживаемость без развития биохимического рецидива после проведения высокодозной БТ (ВДБТ) составила 85,8; 80,3 и 67,8 % в группах пациентов с низким, промежуточным и высоким риском соответственно при медиане времени наблюдения 9,43 года [36, 37]. Достаточно низкая выживаемость в группе высокого риска указывает на необходимость усиления лечебной модальности с добавлением системной терапии.

Доступны данные о единственном рандомизированном исследовании, сравнивающем ДЛТ с сочетанием ДЛТ и буста ВДБТ [38]. В него включены 218 пациентов, которым проведена либо ДЛТ в дозе 55 Гр, либо ДЛТ в дозе 35,75 Гр с последующей ВДБТ в дозе 17 Гр в 2 фракциях в течение 24 ч. Получены данные о неоспоримом преимуществе СЛТ — 5-, 7- и 10-летняя выживаемость без биохимического рецидива составила 75; 66 и 46 % соответственно в группе СЛТ против 61; 48 и 39 % в группе ДЛТ. Конечно, стоит отметить, что такие низкие результаты лечения в группе ДЛТ могут быть связаны с дозой облучения, которая гораздо меньше рекомендуемой стандартной дозы по современным представлениям (пациенты включались в исследования с 1997 по 2005 г.).

По данным обзора нерандомизированных исследований высказано предположение о лучших результатах СЛТ по сравнению с только БТ, однако требуется подтверждение по данным проспективных рандомизированных исследований [39].

В исследованиях из Японии [40, 41], Испании [42, 43], Австралии [44] была отмечена высокая эффектив-

ность применения ВДБТ и СЛТ у пациентов группы высокого и очень высокого риска рецидивирования. При использовании СЛТ и длительной ГТ 7-летняя выживаемость без развития биохимического рецидива достигает 88,7 % [43]. У пациентов группы высокого риска 5- и 8-летняя выживаемость без биохимического рецидива составляет 80 и 73 % соответственно, по данным исследователей из Овьедо (Испания) [42].

Таким образом, БТ, как и ее сочетание с ДЛТ, показывает высокие результаты в отношении безрецидивной выживаемости. Однако в группе высокого риска прогрессирования отмечается значительно более низкая выживаемость, поэтому возможно улучшение эффективности лечения при использовании длительной адъювантной ГТ и/или иной системной терапии. В настоящее время результаты подобных исследований не опубликованы.

ХТ у пациентов с впервые выявленным РПЖ группы высокого и очень высокого риска прогрессирования. В настоящее время ХТ не относится к стандартам лечения пациентов с впервые выявленным гормоночувствительным РПЖ высокого и очень высокого риска, несмотря на наличие ранних публикаций по данной теме [45]. Однако появляется все больше исследований, изучающих роль ХТ в неoadъювантном и адъювантном режимах в сочетании с радикальным хирургическим лечением (РПЭ) или ЛТ, а также ГТ [46].

ХТ в комбинации с ЛТ используют при многих злокачественных опухолях. Принципиальная необходимость создания такой комбинации заключается в усилении повреждающего воздействия ионизирующего излучения и цитостатиков на опухолевую ткань. Подобный эффект может быть достигнут в результате синергизма противоопухолевого действия лекарственного и лучевого компонентов, меньшего повреждения или отсутствия повреждения нормальных тканей. Для повышения эффекта ЛТ применяют различные методы, направленные в основном на увеличение радиотерапевтического интервала. Наряду с использованием различных режимов фракционирования, довольно широко применяют различные радиомодифицирующие агенты, в том числе противоопухолевые препараты [47], которым следует уделить особое внимание.

Последние анализы проведенных исследований описывают роль ХТ в комплексном лечении РПЖ [48]. Новый стандарт химиолучевого лечения с момента установления диагноза у пациентов с гормоночувствительным метастатическим РПЖ недавно определили 3 рандомизированных исследования: CHAARTED [49], GETUG-15 [50] и STAMPEDE [51]. По их результатам, отмечается увеличение на 9 % 4-летней выживаемости при добавлении ХТ доцетаксолом к стандартному лечению [52]. Это позволяет предположить, что увеличение выживаемости также вероятно

у больных неметастатическим раком группы очень высокого риска при проведении комплексного лечения (ХТ + ГТ + ЛТ/РПЭ).

В исследовании GETUG-12 было определено влияние неoadъювантной ХТ доцетаксолом на выживаемость без прогрессирования в когорте из 413 пациентов с высоким риском. Больные были рандомизированы в группы получения 10,8 мг гозерелина каждые 3 мес в течение 3 лет + 4 циклов ХТ доцетаксолом и эстрамустином (ветвь 1) или только гозерелина (ветвь 2). Локальную терапию проводили через 3 мес в виде ДЛТ у 358 (87 %) пациентов. Ответ по уровню ПСА (снижение до 0,2 нг/мл и менее чем через 3 мес лечения) был отмечен у 34 % больных в группе ГТ + ХТ и у 15 % в группе ГТ. При медиане времени наблюдения 4,6 года 4-летняя выживаемость без прогрессирования составила 85 % в ветви 1 и 81 % в ветви 2 [53]. При большем периоде наблюдения 8-летняя безрецидивная выживаемость составила 62 % в ветви 1 и 50 % в ветви 2 ($p = 0,017$), что уже позволяет делать выводы о лучшей эффективности комплексного лечения.

В крупное исследование STAMPEDE помимо группы пациентов с метастатическим заболеванием была включена группа больных неметастатическим РПЖ высокого риска, ранее не получавших ГТ; в целом в исследование вошли 2962 пациента. Добавление ХТ доцетаксолом привело к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования с ее пролонгацией примерно на 2 года у пациентов с неметастатическим заболеванием группы высокого риска [51]. Главной целью работы было определить, приводит ли раннее добавление активной терапии у пациентов с метастатическим РПЖ к лучшим результатам лечения, нежели отсроченная терапия до момента проявления рефрактерности к ГТ. Однако в исследование включены пациенты с неметастатическим МРРПЖ (40 % популяции исследования). Авторы отмечают, что требуется более длительный период наблюдения для определения преимуществ в выживаемости у пациентов с неметастатической болезнью. С учетом результатов данного исследования NCCN рекомендует рассматривать возможность применения доцетаксела у больных с впервые выявленным гормоночувствительным РПЖ группы высокого или очень высокого риска прогрессирования [54] в качестве предпочтительного метода лечения.

С учетом более агрессивного течения заболевания высокого риска были выполнены попытки оптимизировать эффективность хирургического лечения РПЖ с использованием неoadъювантной и адъювантной терапии.

Неoadъювантное лечение в настоящее время не признано стандартом вследствие недостаточности данных о результатах исследований III фазы [3].

Множественные исследования I–II фаз определяли роль неоадьювантной ХТ на основе таксанов у пациентов с МРРПЖ группы высокого риска перед проведением РПЭ/ДЛТ [55–60] или в комбинации с ГТ и ЛТ в качестве тримодального подхода [61–65]. Неоадьювантная терапия приводила к медиане уменьшения объема опухоли на 46 % и патологическому уменьшению стадии у 48 % пациентов [59], тогда как полный патологический ответ не отмечен ни в одном исследовании [55–57, 60]. Несмотря на то, что клинические преимущества остаются сомнительными, эти исследования показали возможность применения ХТ перед хирургическим лечением с допустимой токсичностью.

Несколько рандомизированных исследований III фазы изучали роль адьювантной ХТ после радикального локального лечения у пациентов с РПЖ группы высокого риска [51, 66–69].

В исследовании RTOG 99-02 определялось влияние добавления ХТ паклитакселом, эстрамустином и этопозидом в схему лечения на выживаемость пациентов с РПЖ высокого риска, которым проводилась комбинированная терапия (ДЛТ и длительная ГТ). Десятилетние результаты не выявили различий в эффективности лечения. Более того, исследование было досрочно прекращено в связи с высокой частотой развития тромбоэмболических осложнений в ветви ХТ.

Напротив, современные исследования показывают вероятные преимущества использования ХТ. Как сообщалось выше, в исследовании STAMPEDE было доказано преимущество в безрецидивной выживаемости (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,45–0,80; $p < 0,001$) в группе пациентов с неметастатическим МРРПЖ группы высокого риска, однако увеличения ОВ не выявлено, вероятно, в связи с малым сроком наблюдения.

Адьювантная терапия доцетакселом и преднизолоном в сочетании с ЛТ сравнивалась с комбинацией ЛТ и ГТ в исследовании III фазы RTOG 05-21 [69]. Пациенты группы высокого риска прогрессирования были рандомизированы в ветви 24 мес ГТ + 8 нед ДЛТ с добавлением доцетаксела через 4 нед после завершения ДЛТ или без него. При медиане времени наблюдения 6 лет 4-летняя ОВ составила 89 % в группе без получения доцетаксела и 93 % в группе тримодального лечения с применением ХТ ($p = 0,04$) при наличии умеренной токсичности терапии.

Таким образом, хотя ХТ может иметь важное значение в качестве части мультимодального лечения пациентов с РПЖ группы высокого и очень высокого риска, необходимы результаты дальнейших исследований и длительного периода наблюдения для определения истинной роли адьювантной ХТ [52].

В 1999 г. обзор доступной информации в базе Medline показал, что возможно применение других форм системной терапии помимо ГТ, в том числе ХТ, в качестве части мультимодального подхода у пациентов

с МРРПЖ [70]. В публикациях, выпущенных в 2006 г., также описывается возможная важная роль ХТ и генной терапии в улучшении результатов лечения МРРПЖ [71]. Обзоры, выпущенные в декабре 2016 г., показывают, что появляется доказательная база о преимуществах неоадьювантной ХТ на основе таксанов в качестве части мультимодального подхода в лечении РПЖ группы очень высокого риска [48, 72]. Отмечается преимущество в выживаемости без прогрессирования при использовании комбинации ГТ и ХТ у пациентов с РПЖ высокого риска, однако данных об ОВ еще не достаточно [73].

Определенную роль играет и осведомленность специалистов о результатах последних клинических исследований. По данным опроса в Великобритании среди специалистов, занимающихся лечением РПЖ, лишь малая часть из них назначили бы ХТ пациентам с впервые выявленным неметастатическим РПЖ высокого риска прогрессирования. Однако после ознакомления с результатами исследования STAMPEDE многие склонились к вероятному назначению мультимодального лечения с включением ХТ на основе таксанов [74, 75].

Таким образом, неоадьювантная и адьювантная ХТ как часть комплексного лечения РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования остается на данный момент хоть и доказанно эффективным, но еще мало распространенным видом лечения.

Заключение

В настоящее время ведутся активный поиск и разработка эффективного подхода к лечению РПЖ группы высокого риска прогрессирования. По данным рекомендаций EAU, AUA и NCCN, один из наиболее эффективных методов лечения — комбинация ДЛТ и ГТ. Совершенствуются способы подведения лечебной дозы к опухоли, что привело к возможности проведения облучения в дозе выше 72 Гр. В настоящее время строго рекомендуемой является эскалация дозы до 74 Гр и более, а для пациентов группы промежуточного и высокого риска прогрессирования — 76 Гр и более.

Возможно также использование внутритканевой ЛТ (БТ) как метода локального радикального лечения. Результаты последних исследований демонстрируют большую эффективность БТ в монорежиме или в сочетании с ДЛТ (СЛТ) в отношении безрецидивной выживаемости и ОВ пациентов, что может быть связано с возможностью четкой дозиметрии и планирования облучения, а также подведения высокой дозы к опухоли. Несмотря на данные о высокой эффективности метода, частота его использования в последние годы снизилась, вероятно, из-за сложности выполнения.

Не вызывает сомнений необходимость проведения длительной (2–3 года, по данным рекомендаций) ГТ,

однако четких указаний о выборе лекарственных препаратов нет.

По результатам проведенных недавних исследований, новые препараты из группы антагонистов ЛГРГ дают возможность гораздо быстрее достигнуть кастрационного уровня тестостерона и предотвратить развитие феномена «вспышки», который наблюдается также после каждой инъекции препаратов — аналогов ЛГРГ. Это приводит к повышению эффективности лечения пациентов при использовании антагонистов ЛГРГ по сравнению с получавшими аналоги ЛГРГ, в том числе в отношении безрецидивной выживаемости и ОВ.

Несмотря на то, что о возможности применения ХТ при гормоночувствительном РПЖ высокого или очень высокого риска эксперты и специалисты говорят уже давно, вплоть до настоящего времени нет

четких и однозначных рекомендаций по ее использованию. Существующие на данный момент обзоры, метаанализы и результаты последних рандомизированных исследований III фазы сообщают о преимуществах в отношении безрецидивной выживаемости при применении мультимодального подхода с включением ХТ, однако данных об отдаленных результатах лечения пока не представлено. Также не определен предпочтительный вид использования ХТ — в качестве неoadъювантного или адъювантного лечения.

Следовательно, комбинация ХТ на основе таксанов, ГТ в виде антагонистов ЛГРГ и ЛТ в виде БТ или СЛТ видится крайне перспективной и требующей дальнейшего изучения, позволяя предположить получение лучших результатов лечения по сравнению со стандартной на данный момент гормонолучевой терапией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карякин О.Б., Бирюков В.А. Новые тенденции в применении таксотера (доцетаксела) при раке предстательной железы. Онкоурология 2009;5(4):58–62. [Karyakin O.B., Biryukov V.A. New trends in the use of taxotere (docetaxel) in prostate cancer. Onkourologiya = Onkourology 2009;5(4):58–62. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2009-5-4-58-62.
2. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280(11):969–74. PMID: 9749478.
3. Mohler J., Bahnson R.R., Boston B. et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw 2010;8(2):162–200. PMID: 20141676.
4. European Urology Guidelines. Prostate Cancer. Update March 2016. Pp. 70–73.
5. Ling C.C., Yorke E., Fuks Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? Radiother Oncol 2006;78(2):119–22. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.12.005. PMID: 16413622.
6. Kuban D.A., Levy L.B., Cheung M.R. et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79(5):1310–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.006. PMID: 20493642.
7. Lane J.A., Donovan J.L., Davis M. et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15(10):1109–18. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70361-4. PMID: 25163905.
8. Dasu A., Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited — an analysis of clinical results from 14 168 patients. Acta Oncol 2012;51(8):963–74. DOI: 10.3109/0284186X.2012.719635. PMID: 22966812.
9. Peeters S.T., Heemsbergen W.D., Koper P.C. et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 2006;24(13):1990–6. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2530. PMID: 16648499.
10. Heemsbergen W.D., Al-Mamgani A., Slot A. et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. Radiother Oncol 2014;110(1):104–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.09.026. PMID: 24246414.
11. 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 randomised study. Lancet Oncol 2010;11(11):1066–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70223-0. PMID: 20933466.
12. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma — long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(5):1285–90. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.08.047. PMID: 15817329.
13. Roach M. 3rd, Bae K., Speight J. et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 86-10. J Clin Oncol 2008;26(4):585–91. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9881. PMID: 18172188.
14. D'Amico A.V., Chen M.H., Renshaw A.A. et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA 2008;299(3):289–95. DOI: 10.1001/jama.299.3.289. PMID: 18212313.
15. Denham J.W., Steigler A., Lamb D.S. et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. Lancet Oncol 2011;12(5):451–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70063-8. PMID: 21440505.
16. Lawton C.A., DeSilvio M., Roach M. 3rd et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69(3):646–55. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.003. PMID: 17531401.
17. Bolla M., de Reijke T.M., van Tienhoven G. et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med 2009;360(24):2516–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0810095. PMID: 19516032.
18. Mason M.D., Parulekar W.R., Sydes M.R. et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33(19):2143–50. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.7510. PMID: 25691677.
19. Mottet N., Peneau M., Mazon J.J. et al. Addition of radiotherapy to long-term androgen

- deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012;62(2):213–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.053. PMID: 22502942.
20. Fossa S.D., Widmark A., Klepp O.H. et al. Ten- and 15-year prostate cancer-specific survival in patients with nonmetastatic high-risk prostate cancer randomized to lifelong hormone treatment alone or combined with radiotherapy (SPCG VII). *ASCO Meeting Abstracts. J Clin Oncol* 2014;32(suppl 4; abstr 4).
21. McLeod D., Zinner N., Tomera K. et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58(5):756–61. PMID: 11711355.
22. Trachtenberg J., Gittleman M., Steidle C. et al. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;167(4):1670–4. PMID: 11912385.
23. Crawford E.D., Tombal B., Miller K. et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186(3):889–97. DOI: 10.1016/j.juro.2011.04.083. PMID: 21788033.
24. Tombal B., Berges R. Optimal control of testosterone: a clinical case-based approach of modern androgen-deprivation therapy. *Eur Urol Suppl* 2008;7:15–21.
25. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, openlabel, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1531–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x. PMID: 19035858.
26. Miller K., Crawford D., Shore N. et al. Disease control-related outcomes from an analysis of six comparative randomized clinical trials of degarelix versus luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists. 28th EAU Congress. Milan, Italy. Poster 678.
27. Tombal B., Miller K., Boccon-Gibod L. et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol* 2010;57(5):836–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.11.029. PMID: 19962227.
28. Маркова А.С., Матвеев В.Б. Андроген-депривационная терапия антагонистами ЛГРГ при раке предстательной железы: лучший контроль над заболеванием при меньшем риске побочных эффектов. Результаты анализа 6 сравнительных рандомизированных исследований III фазы дегареликса и агонистов ЛГРГ. *Онкоурология* 2014;(1):76–81. [Markova A.S., Matveev V.B. Androgen deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone antagonists for prostate cancer: Best disease control with a lower risk of side effects. Results of analysis of 6 comparative randomized phase III trials of degarelix and luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Onkourologiya = Onkourology* 2014;(1):76–81. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-1-76-81.
29. Potters L., Cha C., Ashley R. et al. Is pelvic radiation necessary in patients undergoing prostate brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:296.
30. Lee L.N., Stock R.G., Stone N.N. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):444–52. PMID: 11872291.
31. Morris W.J., Tyldesley S., Rodda S. et al. OC-0485: LDR brachytherapy is superior to 78 Gy of EBRT for unfavourable risk prostate cancer: the results of a randomized trial. *Radiother Oncol* 2015;115:239. DOI: 10.1016/S0167-8140(15)40481-5.
32. Spratt D.E., Soni P.D., McLaughlin P.W. et al. The American Brachytherapy Society Task Group Report: combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2017;16(1):1–12. DOI: 10.1016/j.brachy.2016.09.006. PMID: 27771243.
33. Amini A., Jones B.L., Jackson M.W. et al. Survival outcomes of combined external beam radiotherapy and brachytherapy vs brachytherapy alone for intermediate-risk prostate cancer patients using the National Cancer Data Base. *Brachytherapy* 2016;15(2):136–46. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.11.006. PMID: 26825856.
34. Orio P.F. 3rd, Nguyen P.L., Buzurovic I. et al. The decreased use of brachytherapy boost for intermediate and high-risk prostate cancer despite evidence supporting its effectiveness. *Brachytherapy* 2016;15(6):701–6. DOI: 10.1016/j.brachy.2016.05.001. PMID: 27317191.
35. Kupelian P.A., Potters L., Khuntia D. et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):25–33. PMID: 14697417.
36. Sylvester J.E., Grimm P.D., Wong J. et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(2):376–81. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.042. PMID: 20864269.
37. Phan T.P., Syed A.M., Puthawala A. et al. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2007;177(1):123–7. DOI: 10.1016/j.juro.2006.08.109. PMID: 17162020.
38. Hoskin P.J., Rojas A.M., Bownes P.J. et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with highdose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;103(2):217–22. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.01.007. PMID: 22341794.
39. Pieters B.R., de Back D.Z., Koning C.C., Zwinderman A.H. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009;93(2):168–73. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.08.033. PMID: 19748692.
40. Jo Y., Hiratsuka J., Fujii T. et al. High-dose-rate iridium-192 afterloading therapy combined with external beam radiotherapy for T1c–T3bN0M0 prostate cancer. *Urology* 2004;64(3):556–60. DOI: 10.1016/j.urology.2004.04.015. PMID: 15351592.
41. Tsumura H., Satoh T., Ishiyama H. et al. Prostate-specific antigen nadir after high-dose-rate brachytherapy predicts long-term survival outcomes in high-risk prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2016;8(2):95–103. DOI: 10.5114/jcb.2016.59686. PMID: 27257412.
42. Prada P.J., González H., Fernández J., Bilbao P. High-dose-rate intensity modulated brachytherapy with external-beam radiotherapy improves local and biochemical control in patients with high-risk prostate cancer. *Clin Transl Oncol* 2008;10(7):415–21. PMID: 18628070.
43. 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.
44. Yaxley J.W., Lah K., Yaxley J.P. et al. Long-term outcomes of high-dose-rate brachytherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer with a median follow-up of 10 years. *BJU Int* 2016. DOI: 10.1111/bju.13659. PMID: 27628127.
45. Свиридова Т.В., Мардынский Ю.С., Цодикова Л.Б., Рожков О.В. Отдаленные результаты комплексного гормонохимиолучевого лечения рака предстательной железы. *Урология и нефрология* 1996;(1):31–4. [Sviridova T.V., Mardynskiy Yu.S., Tsodikova L.B., Rozhkov O.V. Long-term results of complex hormone-chemo-radiotherapy of prostate cancer. *Urologiya i nefrologiya* =

- Urology and Nephrology 1996;(1):31–4. (In Russ.)].
46. Karyakin O.B., Sviridova T.V., Sviridov P.V. Hormonal and chemotherapeutic treatment of advanced prostate cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). J Clin Oncol 2004;22(14):4668.
47. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Борисов В.И. Основные принципы и методы лечения онкологических больных. HTML-версия от 18.08.2015. Доступно по: <http://travelexpress.it/obschaja-onkologija/osnovnyje-principy-i-metody-lechenija.html>.
48. Mano R., Eastham J., Yossepowitch O. The very-high-risk prostate cancer: a contemporary update. Prostate Cancer Prostatic Dis 2016;19(4):340–8. DOI: 10.1038/pcan.2016.40. PMID: 27618950.
49. 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. DOI: 10.1056/NEJMoal503747.
50. Gravis G., Fizazi K., Joly F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU-15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14(2):149–58.
51. 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, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. PMID: 26719232.
52. Vale C.L., Burdett S., Rydzewska L.H. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol 2016;17(2):243–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00020-6. PMID: 26868352.
53. Fizazi K., Lesaunier F., Delva R. et al. A phase III trial of docetaxel-estradiol in high-risk localised prostate cancer: a planned analysis of response, toxicity and quality of life in the GETUG-12 trial. Eur J Cancer 2012;48(2):209–17. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.10.015. PMID: 22119204.
54. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. Version 3.2016. Available at: <http://www.nccn.org>. Accessed November 14, 2016.
55. Dreicer R., Magi-Galluzzi C., Zhou M. et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. Urology 2004;63(6):1138–42. DOI: 10.1016/j.urology.2004.01.040. PMID: 15183967.
56. Magi-Galluzzi C., Zhou M., Reuther A.M. et al. Neoadjuvant docetaxel treatment for locally advanced prostate cancer: a clinicopathologic study. Cancer 2007;110(6):1248–54. DOI: 10.1002/cncr.22897. PMID: 17674353.
57. Vuky J., Porter C., Isacson C. et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel and gefitinib followed by radical prostatectomy in patients with high-risk, locally advanced prostate cancer. Cancer 2009;115(4):784–91. DOI: 10.1002/cncr.24092. PMID: 19130458.
58. Kim W.Y., Whang Y.E., Pruthi R.S. et al. Neoadjuvant docetaxel/estradiol prior to radical prostatectomy or external beam radiotherapy in high risk localized prostate cancer: a phase II trial. Urol Oncol 2011;29(6):608–13. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.09.012. PMID: 20022268.
59. Thalgott M., Horn T., Heck M.M. et al. Long-term results of a phase II study with neoadjuvant docetaxel chemotherapy and complete androgen blockade in locally advanced and high-risk prostate cancer. J Hematol Oncol 2014;7:20. DOI: 10.1186/1756-8722-7-20. PMID: 24598155.
60. Zhao B., Yerram N.K., Gao T. et al. Long-term survival of patients with locally advanced prostate cancer managed with neoadjuvant docetaxel and radical prostatectomy. Urol Oncol 2015;33(4):164.e119–23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.01.001. PMID: 25665510.
61. Sanfilippo N.J., Taneja S.S., Chachoua A. et al. Phase I/II study of biweekly paclitaxel and radiation in androgen-ablated locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2008;26(18):2973–8. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4105. PMID: 18565883.
62. Bolla M., Hannoun-Levi J.M., Ferrero J.M. et al. Concurrent and adjuvant docetaxel with three-dimensional conformal radiation therapy plus androgen deprivation for high-risk prostate cancer: preliminary results of a multicentre phase II trial. Radiother Oncol 2010;97(2):312–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.08.012. PMID: 20846737.
63. Hussain A., Wu Y., Mirmiran A. et al. Long-term follow-up of a prospective trial of trimodality therapy of weekly paclitaxel, radiation, and androgen deprivation in high-risk prostate cancer with or without prior prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(1):167–74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.009. PMID: 21036487.
64. Chen R.C., Rosenman J.G., Hoffman L.G. et al. Phase I study of concurrent weekly docetaxel, high-dose intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and androgen-deprivation therapy (ADT) for high-risk prostate cancer. BJU Int 2012;110(11 Pt B):721–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11536.x. PMID: 23016517.
65. Guttilla A., Bortolus R., Giannarini G. et al. Multimodal treatment for high-risk prostate cancer with high-dose intensity-modulated radiation therapy preceded or not by radical prostatectomy, concurrent intensified-dose docetaxel and long-term androgen deprivation therapy: results of a prospective phase II trial. Radiat Oncol 2014;9:24. DOI: 10.1186/1748-717X-9-24. PMID: 24423462.
66. Rosenthal S.A., Hunt D., Sartor A.O. et al. A phase 3 trial of 2 years of androgen suppression and radiation therapy with or without adjuvant chemotherapy for high-risk prostate cancer: final results of Radiation Therapy Oncology Group Phase 3 Randomized Trial NRG Oncology RTOG 99-02. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93(2):294–302. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.024. PMID: 26209502.
67. Schweizer M.T., Huang P., Kattan M.W. et al. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials. Cancer 2013;119(20):3610–8. DOI: 10.1002/cncr.28270. PMID: 23943299.
68. Fizazi K., Faviere L., Lesaunier F. et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG-12): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015;16(7):787–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00011-X. PMID: 26028518.
69. Sandler H.M. A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3DCRT/IMRT versus AS and 3DCRT/IMRT followed by chemotherapy (CT) with docetaxel and prednisone for localized, high-risk prostate cancer (RTOG 05-21). Program and abstracts of the 51st American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2015. Chicago, Illinois. Abstract LBA5002.
70. Oh W.K., Kantoff P.W. Treatment of locally advanced prostate cancer: is chemotherapy the next step? J Clin Oncol 1999;17(11):3664–75. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.11.3664. PMID: 10550165.
71. Jani A.B. Management strategies for locally advanced prostate cancer. Drugs Aging 2006;23(2):119–29. PMID: 16536635.
72. Heidenreich A., Böhmer D. Multimodal therapy of locally advanced prostate cancer. Urologe A 2016;55(3):333–44. DOI: 10.1007/s00120-016-0046-0. PMID: 26943666.
73. Abdel-Rahman O. Combined chemohormonal strategy in hormone-sensitive

prostate cancer: a pooled analysis of randomized studies. Clin Genitourin Cancer 2016;14(3):203–9.

DOI: 10.1016/j.clgc.2015.12.004.

PMID: 26768966.

74. Davda R., Hughes S., Jones R. et al. Chemotherapy at first diagnosis of advanced prostate cancer – revolution

or evolution? Findings from a British Uro-oncology Group UK survey to evaluate oncologists' views on first-line docetaxel in combination with androgen deprivation therapy in castrate-sensitive metastatic and high-risk/locally advanced prostate cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2016;28(6):376–85.

DOI: 10.1016/j.clon.2016.01.006.

PMID: 26874654.

75. Bourslon M.T., Mora M., Hinojosa-Fano J. et al. Man with locally advanced, high-risk prostate cancer asks about adding chemotherapy to his treatment. Oncology (Williston Park) 2016;30(1):94–8.

PMID: 26791851.

Лекарственные возможности лечения пожилых пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, Р.А. Гафанов, С.В. Гармаш, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец, А.К. Ивашин

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

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

Онкологическое заболевание в пожилом возрасте — серьезная проблема для здоровья пациента и медицинского персонала. Это связано с 2 основными причинами: общим состоянием больного, ослабленного процессом старения, как правило, с несколькими сопутствующими патологиями и терапией интеркуррентных заболеваний, проводимой несколькими препаратами. Чаще всего врачи-онкологи стремятся не назначать противоопухолевые препараты (в основном это касается химиотерапии) больным преклонного возраста, опасаясь избыточной токсичности, приводящей к неблагоприятным последствиям. Возраст 70 лет и старше является отсечкой для определения пациента пожилого возраста со злокачественным новообразованием. Многие случаи метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) регистрируются у больных старше 70 лет, также существенно число очень пожилых пациентов в возрасте старше 80 лет. Наличие различных лекарственных агентов в арсенале врачей может значительно увеличить выживаемость, в том числе таких больных. В рандомизированные исследования, в которых изучались препараты для лечения мКРРПЖ, пожилые пациенты, как правило, включались недостаточно активно в связи с коморбидностью. В данном обзоре рассматриваются имеющиеся данные о пожилых и очень пожилых пациентах с мКРРПЖ, которые получали лечение в рамках клинических исследований.

Ключевые слова: рак предстательной железы, пожилой пациент, кастрационная резистентность

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-112-121

Drug treatment opportunities of the elderly patients with the metastatic castration-resistant prostate cancer

V.A. Solodkiy, A. Yu. Pavlov, R.A. Gafanov, S.V. Garmash, I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets, A.K. Ivashin

Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117485, Russia

Oncological disease in the elderly is a serious challenge to the patients health and medical staff. This is due to two main reasons. First, it is the general patient condition which weakened by the aging process, usually with the multiple co-morbidities, the second reason is conducted with multiple drugs therapy of intercurrent diseases. Most often, oncologists do not seek to prescribe anticancer drugs, and mainly it concerns chemotherapy, to patients of advanced age, fearing the excess toxicity leading to adverse effects. The age 70 years and over is that cut-off to determine the elderly patient with malignancy. If we take the cases of the metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) many, if not the majority, are the patients older than 70 years, as well significant the number of very elderly patients aged over 80 years. The presence of the various medicinal agents in medical arsenal can significantly prolong survival, including such patients. As a rule, in randomized trials, which studied the drugs for the mCRPC treatment, the elderly patients were not actively involved and it had some reason, related to comorbidity. In this review the available data on the elderly and very elderly patients with mCRPC who received the treatment within the clinical trials are considered.

Key words: prostate cancer, elderly patient, castration-resistant prostate cancer

Введение

За последние годы в лечении рака предстательной железы (РПЖ) произошли существенные изменения, особенно это касается возможностей лекарственной терапии в группе пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ). В результате глобального увеличения продолжительности жизни населения и наличия эффективных препаратов [1, 2] в ближайшем будущем число пожилых больных мКРРПЖ значительно возрастет. Пожилые пациенты,

как правило, определяются как люди в возрасте старше 65 лет. Однако хронологический возраст не достаточно информативен для принятия клинических решений. С 90-х годов прошлого века все чаще используют такие термины, как «хрупкость» и «биологический возраст», что свидетельствует о том, что врачи предпочитают классифицировать пациентов на основе их клинического состояния, функционального резерва и уязвимости. Между пожилыми и молодыми больными существуют большие различия,

которые могут влиять на выбор проводимого лечения. Для пациентов пожилого возраста характерно снижение нормальной функции органов, которое может привести к нарушению метаболизма лекарственных средств. Возрастные физиологические изменения, такие как относительное увеличение жировой ткани в организме, снижение содержания жидкости и мышечной массы, могут существенно влиять на фармакокинетику препаратов. Значительное число пациентов пожилого возраста по поводу сопутствующих заболеваний принимают несколько препаратов, которые могут по-разному взаимодействовать с лекарственными агентами, применяемыми для лечения злокачественных опухолей [3].

В настоящее время отсутствуют полноценные данные клинических исследований, которые касаются пожилых пациентов, поскольку критериями исключения при наборе в исследования часто являются определенный перечень интеркуррентных заболеваний, плохой соматический статус, прием некоторых сопутствующих препаратов и нарушение функции внутренних органов. Перечисленные факторы типичны для пациентов пожилого возраста, кроме того, врачи часто обеспокоены возможными токсическими эффектами от применения исследуемых препаратов. Следовательно, включенные в исследования пожилые пациенты в полной мере не представляли население пожилого возраста, поэтому требуется осторожность при интерпретации полученных результатов для использования их в повседневной клинической практике [4].

Стратификация по возрасту при ретроспективном анализе популяции больных мКРРПЖ подтвердила эффективность применения цитотоксических и новых гормональных препаратов как у пожилых, так и у более молодых пациентов. Однако для первых были характерны более высокие показатели частоты развития нежелательных явлений и редукции дозы исследуемого препарата [5–8]. Разграничение по возрасту между молодыми и пожилыми пациентами было установлено на уровне 75 лет. При оценке среднего возраста участников исследований становится ясно, что на самом деле он должен был составлять более 80 лет. К тому же мы часто встречаем в повседневной клинической практике пациентов с мКРРПЖ старше 80 лет. В данном обзоре мы представляем доступные методы лечения мКРРПЖ у пожилых пациентов, обращая особое внимание на преимущества и возможные пользу и вред терапии 80-летних больных.

Рекомендации по лечению пожилых больных раком предстательной железы

Рекомендации по лечению локализованного и местно-распространенного РПЖ у мужчин в возрасте старше 70 лет были разработаны Международным обществом гериатрической онкологии (International

Society for Geriatric Oncology, SIOG) в 2010 г. [9]. В последующем, в 2014 г. они были доработаны новой междисциплинарной рабочей группой SIOG [10], которая разрабатывала стандартные методы лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ. Было отмечено, что пациенты пожилого возраста, включенные в анализируемые исследования, продемонстрировали положительные клинические результаты, которые были схожи с подгруппами более молодых больных. Руководство SIOG рекомендует лечение, основанное на предпочтениях пациента и состоянии здоровья, а не на его возрасте [10]. В случаях локализованного заболевания сохранные и уязвимые пациенты с высоким риском в соответствии с классификацией D'Amico и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет должны получать стандартное лечение (простатэктомия, дистанционная лучевая терапия или брахитерапия). Больные с низким и промежуточным риском РПЖ могут быть включены в программу наблюдения или в их отношении возможна выжидательная тактика. Необходима осторожность при назначении андрогендепривационной терапии (АДТ) для лечения неметастатической болезни, так как она может привести к незначительной выгоде с точки зрения выживаемости, но с другой стороны увеличить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, перелома костей и сахарного диабета [10, 11].

При метастатическом гормоночувствительном РПЖ пациентам в 1-й линии терапии показана медикаментозная (агонисты или антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона) или хирургическая кастрация. Назначение антиандрогенных препаратов 1-го поколения (бикалутамид, флутамид) в комбинации с кастрационной терапией (режим максимальной андрогенной блокады) или в монорежиме не дает преимуществ по сравнению с кастрационной терапией, так как не показало увеличения общей выживаемости (ОВ) по результатам крупных рандомизированных исследований [12]. С учетом высокого риска развития остеопороза и перелома костей у пожилых мужчин, получающих АДТ, им необходимо назначать препараты кальция и витамина D после оценки исходной минеральной плотности костной ткани. При развитии кастрационной резистентности новые гормональные препараты (абиратерон, энзалутамид) и химиотерапия — лечебные опции, которые могут продлить жизнь больных. Новые гормональные препараты хорошо переносятся и особенно подходят для бессимптомных или малосимптомных пациентов без висцеральных метастазов, а показатели выживаемости пожилых аналогичны показателям более молодых пациентов. Химиотерапия также считается допустимым вариантом, особенно у больных с выраженными симптомами и/или с висцеральными метастазами. Данные

исследований позволяют предположить, что пожилой возраст не является противопоказанием к проведению химиотерапии. На основе результатов исследования TAX 327 и ретроспективного анализа у пациентов в возрасте старше 75 лет препарат доцетаксел в режиме 1 раз в 21 день может быть предложен как сохранным, так и уязвимым больным, в то время как введение доцетаксела 1 раз в 7 или 14 дней может рассматриваться в некоторых случаях у ослабленных пациентов [13, 14].

Кабазитаксел или новые гормональные препараты (абиратерон, энзалутамид) могут быть использованы в качестве терапии 2-й линии. Данные исследования TROPIC показали, что преимущество выживаемости в группе кабазитаксела не зависело от возраста, хотя первичная профилактика гранулоцитарным колоние-стимулирующим фактором (Г-КСФ) была настоятельно рекомендована из-за высокого риска фебрильной нейтропении, особенно у пожилых пациентов [10, 15]. Оптимальная последовательность этих препаратов у больных пожилого возраста является предметом исследований.

Вне зависимости от статуса пациента паллиативное лечение используется для контроля боли и других симптомов и включает дистанционную лучевую терапию, радиофармакотерапию, костно-ориентированные виды лечения, хирургическое вмешательство и другие вспомогательные процедуры. Руководство по лечению РПЖ не рекомендует рутинный скрининг простатического специфического антигена (ПСА) у мужчин в возрасте старше 70 лет с ожидаемой продолжительностью жизни ≤ 10 лет. Тем не менее разумно, что окончательное решение должно основываться на состоянии здоровья пациента, а не на фактическом возрасте [9].

В дополнение к руководству SIOG были предложены другие рекомендации в целях оптимизации лечения пожилых пациентов с РПЖ. Руководства Американской урологической ассоциацией (AUA) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (ESMO) не учитывают коморбидность при оценке лечения, в то время как рекомендации Национальной сети онкологических центров (NCCN) и Европейской ассоциации урологов (EAU) включают оценки риска и ожидаемой продолжительности жизни. Рекомендации EAU предлагают специальный раздел, посвященный лечению РПЖ у пациентов пожилого возраста [10].

Результаты лечения пациентов пожилого возраста с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

До 2004 г. митоксантрон был единственным одобренным препаратом для лечения мКРРПЖ. Он показал только паллиативный эффект, при этом

не оказывал влияния на показатели выживаемости. Впоследствии было установлено, что ряд других новых лекарственных агентов достоверно увеличивал ОВ у пациентов с мКРРПЖ (табл. 1), а при последовательном использовании этих препаратов ОВ увеличивалась еще больше.

Доцетаксел

В 2004 г. были получены данные, которые показали, что использование доцетаксела имело достоверное преимущество по сравнению с митоксантроном с точки зрения контроля симптомов заболевания и ОВ [13, 14]. В рандомизированное исследование III фазы TAX 327 были включены 1006 пациентов. Проводилось сравнение 2 режимов терапии — доцетакселом и митоксантроном. Все пациенты в исследовании получали преднизон. В группе доцетаксела (1 введение в 21 день) по сравнению с группой митоксантрона было отмечено достоверное увеличение медианы ОВ (18,9 мес против 16,5 мес; $p = 0,009$). Также были выше доля больных с уменьшением уровня ПСА более чем на 50 % (45 % против 32 %; $p < 0,001$), меньше интенсивность боли (35 % против 22 %; $p = 0,01$), лучше качество жизни пациентов (22 % против 13 %; $p = 0,009$). Преимущество в ОВ было подтверждено после 4-летнего расширенного наблюдения (19,2 мес против 16,3 мес; $p = 0,004$) [16]. Самым частым (32 %) нежелательным явлением III–IV степеней тяжести являлась нейтропения. На основании этих данных доцетаксел был зарегистрирован в качестве препарата для лечения больных мКРРПЖ.

Переносимость доцетаксела остается важным вопросом в повседневной клинической практике. Врачи обеспокоены возможным развитием нежелательных явлений проводимой химиотерапии у пациентов пожилого возраста, а также часто предпочитают еженедельный режим доцетаксела по сравнению со стандартной 3-недельной схемой из-за его более управляемого профиля токсичности даже несмотря на данные исследования TAX 327, которые не продемонстрировали преимущество этого режима лечения в выживаемости над митоксантроном [13]. Недавний ретроспективный анализ TAX 327 показал, что доцетаксел в режиме 1 раз в 3 недели остается стандартом лечения и подходит пожилым пациентам из-за лучших результатов выживаемости и отсутствия каких-либо существенных различий в переносимости еженедельной или 3-недельной схемы лечения у пожилых мужчин [5]. Однако, как было отмечено авторами, небольшая доля (20 %) пациентов в возрасте старше 75 лет среди больных, включенных в III фазу клинического исследования, а также ретроспективный характер анализа подгрупп означает, что необходима осторожность при интерпретации полученных данных в повседневной клинической практике.

Таблица 1. Основные исследования при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы

Table 1. Main studies of metastatic castration-resistant prostate cancer

Исследование Study	Препарат Drug	Ссылка Reference	Линия терапии Line of therapy	Контроль Control	Первичная конечная точка Primary endpoint	Отношение рисков Odds ratio	Медиана, лет Median, years	Доля пациентов старше 75 лет, % Number of patients aged 75 and older, %
TAX 327	Доцетаксел Docetaxel	[13]	1-я 1 st	Митоксантрон Mitoxantrone	Общая выживаемость Overall survival	0,76	68	20
TROPIC	Кабазитаксел Cabazitaxel	[17]	2-я 2 nd	Митоксантрон Mitoxantrone	Общая выживаемость Overall survival	0,70	67	19
COU-AA-301	Абиратерон Abiraterone	[18]	2-я 2 nd	Преднизон Prednisone	Общая выживаемость Overall survival	0,80	69	28
AFFIRM	Энзалутамид Enzalutamide	[19]	2-я 2 nd	Плацебо Placebo	Общая выживаемость Overall survival	0,63	69	25
COU-AA-302	Абиратерон Abiraterone	[20, 21]	1-я 1 st	Преднизон Prednisone	Общая и беспрогрессивная радиологическая выживаемость Overall and radiographic progression-free survival	0,81 0,45	71	34
PREVAIL	Энзалутамид Enzalutamide	[22]	1-я 1 st	Плацебо Placebo	Общая и беспрогрессивная радиологическая выживаемость Overall and radiographic progression-free survival	0,71 0,19	72	36
ALSYMPCA	Радий-223 Radium-223	[23]	1-я/2-я 1 st /2 nd	Плацебо Placebo	Общая выживаемость Overall survival	0,70	71	28

Недавно были опубликованы результаты лечения пациентов с мКРПЖ в рутинной клинической практике. Эти данные, а также объединенный анализ 2 исследований II фазы применения доцетаксела у больных мКРПЖ не выявили существенных различий в эффективности или токсичности между группами пациентов в возрасте старше и младше 70 лет [15, 24, 25]. A. Italiano и соавт. проанализировали применение в рутинной клинической практике доцетаксела у 175 больных мКРПЖ. Пациенты старше 75 лет имели аналогичные результаты вне зависимости от режимов введения данного препарата [26]. У 54 % больных использовали стандартный 3-недельный режим, а у 46 % – еженедельные введения препарата. Авторы также отметили, что пациенты старше 80 лет, получавшие доцетаксел в еженедельном режиме, имели худший соматический статус ($PS \geq 2$), чем больные, которым проводили химиотерапию в стандартном режиме. Вывод исследования заключался в том, что доцетаксел можно безопасно использовать у пожилых пациентов с хорошим соматическим статусом, при этом возраст

сам по себе не должен быть критерием для отказа от потенциально эффективного лечения. Недавно были опубликованы результаты еще одного исследования у больных мКРПЖ в возрасте старше 80 лет [27]. В 32,2 % случаев терапия доцетакселом проводилась в стандартном режиме. Было отмечено, что лечение хорошо переносится, с относительно низкой частотой гематологической и негематологической токсичности III–IV степеней. Наблюдалась разница в ОБ в пользу пациентов с низкими показателями CIRS-G (гериатрическая шкала), ADL (шкала повседневной деятельности) и IADL (шкала использования сопутствующих средств), хотя эта разница была на границе статистической значимости. Используя те же возрастные критерии в 80 лет для определения пожилых людей, R. Leibowitz-Amit и соавт. не обнаружили возрастных различий с точки зрения частоты ответа по уровню ПСА или ОБ, однако фебрильная нейтропения чаще встречалась у пожилых, чем у молодых пациентов [28]. Аналогичным образом было проведено еще одно исследование, включавшее небольшую группу 80-летних

больных, большинству из которых доцетаксел вводили 1 раз в 3 недели. В 45 % случаев была отмечена гематологическая токсичность III–IV степеней [29].

Кабазитаксел

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы TROPIC сравнивалась эффективность и безопасность кабазитаксела (25 мг/м² каждые 3 недели) + преднизона (10 мг в день) с митоксантроном (12 мг/м² каждые 3 недели) + преднизолоном (10 мг в день) у 755 пациентов с мКРРПЖ после прогрессирования заболевания на фоне или после приема доцетаксела [17]. Использование кабазитаксела было связано с увеличением медианы ОВ (15,1 мес против 12,7 мес; отношение рисков (ОР) 0,7; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,59–0,83; $p < 0,0001$). Другие клинические преимущества включали увеличение выживаемости без прогрессирования и времени до радиологического и ПСА-прогрессирования, улучшение функционального статуса, радиологический и ПСА-ответы. Нежелательными явлениями III–IV степеней, которые отмечались чаще в группе кабазитаксела, были нейтропения (82 % против 58 %), фебрильная нейтропения (8 % против 1 %) и диарея (6 % против < 1 %). Но в отличие от лечения доцетакселем не было доказательств большей частоты встречаемости периферической нейропатии III степени и выше. В исследовании TROPIC были включены 139 пациентов в возрасте старше 75 лет: 69 (18 %) больных в группу кабазитаксела и 70 (19 %) в группу митоксантрона. Нежелательные явления у этих пациентов встречались чаще, чем у более молодых. К примеру, частота развития диареи и нейтропении составляла 55,7 и 24,2 % против 44,5 и 17,6 %. При этом различий в частоте нейтропении и диареи не было найдено в подгруппах, стратифицированных по расе, исходной функции печени или почек, оценке общего состояния здоровья по шкале ECOG или предыдущей химиотерапии. Таким образом, необходимо тщательно контролировать функцию костного мозга и рассмотреть первичную профилактику с использованием Г-КСФ у больных высокого риска (возраст старше 65 лет, плохой PS, предыдущие эпизоды фебрильной нейтропении и облучение, плохое питание или серьезные сопутствующие заболевания).

Ряд программ раннего доступа (ЕАР) с участием 6,2–26,8 % пациентов в возрасте старше 75 лет показал, что кабазитаксел хорошо переносится в реальной клинической практике [30–32]. В итальянской ЕАР у пожилых пациентов чаще использовали Г-КСФ по сравнению с молодыми (66,8 % против 58,0 %), но частота гематологических нежелательных явлений не зависела от возраста больных [16]. Дополнительные данные, касающиеся большой выборки населения пожилого возраста, получивших лечение кабазитаксе-

лом, были предоставлены в отчете Европейской программы раннего доступа, в котором проведена по возрастной стратификация 746 мужчин (421 в возрасте < 70 лет, 180 в возрасте 70–74 лет и 145 в возрасте ≥ 75 лет) [8]. Число циклов кабазитаксела, снижение дозы препарата по любой причине, задержка его введения, нежелательные явления, возможно связанные с применением препарата, и переносимость были сходны во всех 3 возрастных группах, но профилактическое введение Г-КСФ чаще использовалось у пациентов старше 70 лет. Многофакторный анализ показал, что возраст ≥ 75 лет был предиктором развития нейтропении III степени и выше и/или осложненной нейтропении (фебрильная или септическая нейтропения) у пациентов после проведения 1-го цикла кабазитаксела без профилактического введения Г-КСФ. Авторы пришли к выводу, что профилактическое применение Г-КСФ, в частности во время 1-го цикла, у мужчин в возрасте ≥ 75 лет улучшало переносимость кабазитаксела.

Абиратерон

Абиратерона ацетат доказал свою эффективность в 1-й и 2-й линиях терапии мКРРПЖ. У пациентов, получавших абиратерон, отмечались следующие нежелательные явления III–IV степеней: задержка жидкости и отеки (1–3 %), гипокалиемия (3–5 %), кардиологические нарушения (5–8 %), нарушения функции печени (5–6 %) и гипертония (1–5 %). В исследовании COU-AA-301 у больных, которые ранее получали доцетаксел, сравнивали применение абиратерона + преднизон с плацебо + преднизон. Окончательный анализ исследования показал, что медиана ОВ была больше в группе абиратерона (15,8 мес против 11,2 мес; ОР 0,74) [18, 33]. P.F. Mulders и соавт. проанализировали данные пациентов старше 75 лет в исследовании COU-AA-301 и продемонстрировали, что прием абиратерона улучшал клинические результаты, в том числе ОВ при хорошей переносимости в обеих возрастных группах. При этом профиль безопасности препарата и увеличение выживаемости по сравнению с преднизолоном у пожилых пациентов были аналогичны тем, которые регистрируются в общей популяции [7]. У больных пожилого возраста, получавших абиратерон, авторы наблюдали более высокую частоту развития сердечных осложнений (в частности, фибрилляцию предсердий и тахикардию), чем у пациентов, получавших преднизон. Пожилые и молодые больные имели аналогичную продолжительность лечения (36 и 32 мес соответственно). Общие данные по эффективности абиратерона были подобны тем, которые наблюдались в группе из 47 пациентов в возрасте старше 80 лет, проходивших лечение в итальянской программе после приема доцетаксела вне рамок рандомизированных клинических исследований [34].

Ретроспективный анализ подтвердил, что лечение было эффективно и безопасно в данной возрастной группе и существенно не увеличивало риск развития побочных явлений, а уровень ответов и результаты выживаемости были аналогичны тем, которые наблюдаются у пациентов в возрасте младше 80 лет.

В исследовании COU-AA-302 проводилось сравнение абиратерона + преднизона с плацебо + преднизон в качестве 1-й линии терапии мКРРПЖ. Первоначально были опубликованы результаты 2-го промежуточного анализа, в который была включена только запланированная выживаемость без радиологического прогрессирования, при этом различия между 2 группами были уже достоверными [20]. Окончательные результаты показали статистически достоверное увеличение медианы ОВ в группе абиратерон + преднизон (34,7 мес против 30,3 мес) [21]. Эффективность и безопасность абиратерона в 1-й линии терапии была оценена у 350 пациентов в возрасте старше 75 лет, включенных в исследование COU-AA-302 [35], в котором процент больных с общим статусом 1 балл по шкале ECOG был выше среди пожилых, чем среди молодых пациентов. Все больные, получавшие абиратерон, продемонстрировали статистически значимое увеличение радиологической беспрогрессивной выживаемости и ОВ независимо от возраста. В исследовании были достигнуты все вторичные конечные точки (время до прогрессирования по уровню ПСА, до начала химиотерапии, до использования опиатов и до ухудшения PS по шкале ECOG) по сравнению с пациентами, принимавшими только преднизон. Последующая терапия доцетакселем проводилась чаще молодым, чем пациентам пожилого возраста. Снижение дозы и перерывы в лечении были нечастыми в обеих возрастных группах. Тем не менее наблюдалась более высокая частота внепланового перерыва в приеме абиратерона из-за развития нежелательных явлений у пациентов пожилого возраста, чем у лиц в возрасте младше 75 лет (15 % против 5 %). Профиль безопасности был одинаковым в обеих группах с более высокой частотой возникновения побочных явлений III–IV степеней (57 % против 40 %) и периферическими отеками у пожилых больных. Эти результаты сопоставимы с данными R. Leibowitz-Amit и соавт., которые недавно ретроспективно сравнивали эффективность и переносимость абиратерона у 34 пациентов в возрасте старше 80 лет (средний возраст 85 лет) и 328 больных в возрасте младше 80 лет, которые получали препарат вне рамок клинических исследований. Авторы не нашли существенных различий в скорости ПСА-ответа, беспрогрессивной выживаемости и ОВ, частоте развития нежелательных явлений, связанных с приемом абиратерона, между этими 2 группами, но отметили большую частоту возникновения нежелательных явлений, которые приводили

к внеплановой отмене абиратерона у 80-летних пациентов (9 % против 7 %) [28].

Энзалутамид

Энзалутамид, как и абиратерон, одобрен для применения в 1-й и 2-й линиях лечения мКРРПЖ благодаря достоверному увеличению показателей выживаемости [36]. В исследованиях энзалутамида у пациентов отмечались следующие нежелательные явления III–IV степеней: артериальная гипертензия (7 %), кардиальные нарушения (1–3 %) и судороги (< 1 %). В исследовании AFFIRM проводилось сравнение энзалутамида с плацебо у пациентов, которые ранее получали доцетаксел. Медиана ОВ составила 18,4 мес в группе энзалутамида и 13,6 мес в группе плацебо. Опубликованные результаты подгруппового анализа данных исследования AFFIRM показали сопоставимые клинические исходы и профиль токсичности у пациентов с мКРРПЖ в возрасте младше и старше 75 лет, получавших энзалутамид после доцетаксела. Было продемонстрировано, что переносимость препарата и его клинически значимое преимущество у пожилых пациентов коррелировали с показателями во всей когорте пациентов, принимавших участие в исследовании [8]. В плацебоконтролируемом исследовании III фазы PREVAIL энзалутамид использовался в 1-й линии терапии мКРРПЖ. В группе энзалутамида было показано увеличение медианы радиологической беспрогрессивной выживаемости по сравнению с группой плацебо (не достигнута против 3,9 мес) и медианы ОВ (35,3 мес против 31,3 мес) [19, 37].

J.N. Graff и соавт. провели плановый подгрупповой анализ исследования PREVAIL у пациентов в возрасте ≥ 75 лет [22]. В общей сложности в исследование были включены 609 (35 %) больных данной возрастной категории. Средний возраст пациентов в этой подгруппе составил 80 (75–93) лет. Из них 317 больных получали энзалутамид, 292 — плацебо. Как и ожидалось, пожилые пациенты имели худший соматический статус и чаще имели сердечно-сосудистые заболевания по сравнению с пациентами в возрасте < 75 лет (26,9 % против 16,5 %). Также они имели большее среднее время от постановки диагноза до включения в исследование (88,3 мес против 53,4 мес), более тяжелое бремя болезней и выше исходную медиану уровня ПСА (73,3 нг/мл против 37,3 нг/мл). Авторы сообщили об увеличении ОВ и радиологической беспрогрессивной выживаемости в обеих возрастных группах, которое также было сопоставимо с данными по средней продолжительности терапии. Пожилые больные в обеих группах лечения имели более высокую частоту развития нежелательных явлений III–IV степеней (падения, переломы костей, снижение аппетита и астения), чем пациенты в возрасте младше 75 лет, однако лишь частота падений действительно была выше в группе

энзалутамида при учете длительности лечения. Таким образом, авторы пришли к выводу, что энзалутамид был безопасен и хорошо переносился пожилыми больными. Как и в исследовании COU-AA-302, было отмечено, что пожилые пациенты реже получали последующую противоопухолевую цитостатическую (доцетаксел 32,3 % против 51,3 %, кабазитаксел 3,3 % против 12,7 %) или гормональную терапию (абиратерон 27,6 % против 35,7 %) по сравнению с молодыми больными.

Важным преимуществом использования энзалутамида у пожилых пациентов является отсутствие необходимости сопутствующего приема преднизона и специального мониторинга на фоне лечения. В начале исследования PREVAIL у больных мКРПЖ, не получавших химиотерапию, 7,5 % пациентов в группе энзалутамида и 7,1 % в группе плацебо принимали кортикостероиды, что показывает минимальную необходимость использования стероидов на этой стадии болезни. На протяжении всего исследования 27,0 % пациентов в группе энзалутамида и 30,0 % в группе плацебо получили как минимум 1 дозу кортикостероида, что значительно отличается от 100 % необходимости применения стероидов при использовании абиратерона или химиотерапии. В связи с этим лечение энзалутамидом не приводит к развитию частых побочных эффектов, возникающих при использовании даже низких доз кортикостероидов (10 мг/день). К таким побочным эффектам относятся надпочечниковая недостаточность в условиях стресса, гипергликемия, особенно на фоне диабета или у пациентов с ранее выявленной инсулинорезистентностью, задержка жидкости, иммуносупрессия и плохое заживление ран.

Таким образом, применение кортикостероидов может быть неприемлемым для многих пожилых больных РПЖ, страдающих гипертензией, диабетом и хронической сердечной недостаточностью. Поэтому у пациентов с диабетом, а также у больных, получающих иммуносупрессивную терапию и имеющих любые противопоказания к применению кортикостероидов, предпочтение должно отдаваться энзалутамиду. С учетом того, что при лечении абиратероном более 30 % пациентов имели задержку жидкости или отеки, а также такое нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, как гипертензия, для больных с сердечной недостаточностью энзалутамид может иметь лучший профиль безопасности [38].

Радий-223

Радий-223 — α -излучатель, действующий как остеотропный агент и имеющий приемлемый гематологический профиль токсичности (III–IV степени тромбоцитопении в 6 %, нейтропения в 3 % случаев). Он

был изучен в плацебоконтролируемом клиническом исследовании ALSYMPCA, в которое был включен 921 больной мКРПЖ с симптоматическими костными метастазами. Критериями исключения являлось наличие висцеральных метастазов или увеличенных (> 3 см) лимфатических узлов [39]. В исследование включались как хемонаивные пациенты, так и больные, которые ранее получали химиотерапию доцетакселом. Результаты показали достоверное увеличение ОВ в группе пациентов, которые получали лечение исследуемым препаратом (14,9 мес против 11,3 мес; ОР 0,7; 95 % ДИ 0,58–0,83; $p < 0,001$). Радий-223 достоверно превосходил плацебо по эффективности по всем вторичным конечным точкам. Также было подтверждено, что преимущество по показателям выживаемости не зависело от предшествующей химиотерапии доцетакселом [23]. Средний возраст больных в исследовании составил 71 год, 28 % пациентов были старше 75 лет. Ни в одном анализе этого исследования или ЕАР специально не проводили по возрастной стратификацию клинических исходов и профиля безопасности радия-223 у пожилых людей. Тем не менее лечение данным препаратом характеризовалось низким уровнем гематологической и негематологической токсичности, и можно с уверенностью утверждать, что возраст не влиял на переносимость и эффективность препарата.

Обсуждение

Пожилые онкологические больные пожилого возраста — особая группа пациентов, у которых еще недавно проведение химиотерапии было единственным вариантом медикаментозного лечения. Страх перед возможной токсичностью из-за наличия сопутствующих заболеваний и снижением функциональных возможностей организма, как правило, приводил к тому, что пожилые пациенты не рассматривались в качестве кандидатов для участия в клинических исследованиях. В целях преодоления этого ограничения были разработаны специальные исследования для пациентов данной возрастной категории с некоторыми типами рака, такими как немелкоклеточный рак легкого [40]. В случае РПЖ проблемы, связанные с возрастом, существовали только до тех пор, пока АДТ была единственной стратегией. В последние годы были получены данные, которые изменили подходы к лечению возрастных пациентов. Появление препаратов доцетаксела и кабазитаксела, применение которых достоверно увеличивало показатели выживаемости у больных мКРПЖ, поставило много вопросов, связанных с развитием нежелательных явлений, особенно у пациентов пожилого возраста. Хотя профили токсичности гормональных препаратов нового поколения отличаются от химиотерапевтических средств в лучшую сторону, использовать

Таблица 2. Основные исследования при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы: результаты пациентов старше 75 лет

Table 2. Main studies of metastatic castration-resistant prostate cancer: Results in patients aged 75 and older

Исследование (препарат) Study (drug)	Ссылка Reference	Общая выживаемость, мес Overall survival, month	Нежелательные явления (все степени) Adverse events (all levels)
TAX 327 (доцетаксел) TAX 327 (docetaxel)	[5]	18,9	Усталость 57,0 %, инфекция 42,0 %, диарея 40,0 %, тошнота 40,0 %, фебрильная нейтропения 9,0 % Fatigue 57.0 %, infection 42.0 %, diarrhea 40.0 %, nausea 40.0 %, febrile neutropenia 9.0 %
TROPIC (кабазитаксел) TROPIC (cabazitaxel)	[23]	15,1	Диарея 55,7 %, нейтропения 24,2 %* Diarrhea 55.7 %, neutropenia 24.2 %*
COU-AA-301 (абиратерон 2-я линия) COU-AA-301 (abiraterone 2 nd line)	[6]	15,6	Усталость 48,0 %, отеки/задержка жидкости 35,0 %, сердечные нарушения 20,0 %, диарея 19,0 %, гипокалиемия 18,0 %, гипертензия 9,0 % Fatigue 48.0 %, edema/fluid retention 35.0 %, heart conditions 20.0 %, diarrhea 19.0 %, hypokalemia 18.0 %, hypertension 9.0 %
AFFIRM (энзалутамид 2-я линия) AFFIRM (enzalutamide 2 nd line)	[8]	18,2	Усталость 39,7 %, диарея 26,6 %, отеки 22,1 %, судороги 1,0 % Fatigue 39.7 %, diarrhea 26.6 %, edema 22.1 %, spasms 1.0 %
COU-AA-302 (абиратерон 1-я линия) COU-AA-302 (abiraterone 1 st line)	[32]	28,6	Усталость 41,8 %, отеки/задержка жидкости 37,9 %, сердечные нарушения 27,0 %, диарея 23,1 %, гипертензия 22,0 %, нарушение функции печени 20,9 %, гипокалиемия 16,5 % Fatigue 41.8 %, edema/fluid retention 37.9 %, heart conditions 27.0 %, diarrhea 23.1 %, hypertension 22.0 %, liver dysfunction 20.9 %, hypokalemia 16.5 %
PREVAIL (энзалутамид 1-я линия) PREVAIL (enzalutamide 1 st line)	[36]	32,4	Усталость 37,5 %, диарея 18,6 %, сердечные нарушения 13,2 %, отеки 11,4 %, гипертензия 11,0 % Fatigue 37.5 %, diarrhea 18.6 %, heart conditions 13.2 %, edema 11.4 %, hypertension 11.0 %

*Результаты у пациентов старше 65 лет.

*Results in patients aged 65 and older.

их у пожилых людей следует с осторожностью. Известно, что РПЖ чаще встречается у лиц пожилого возраста, и все клинические исследования новых лекарственных агентов включали пациентов, у которых средний возраст составлял 67–72 года (см. табл. 1). В табл. 2 приведены частые нежелательные явления у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, принимавших участие в исследованиях. Представленные данные подчеркивают концепцию, что эта возрастная группа является особой популяцией больных МКРПЖ.

Выводы

Для определения пожилых больных МКРПЖ отсечку возраста следует перенести на 80 лет. В повседневной клинической практике эту особую когорту мужчин необходимо рассматривать на основе результатов тщательной гериатрической и коморбидной оценки. Кроме этого, должны быть разработаны специальные клинические исследования, которые бы позволили расширить доступ к современным лекарственным средствам очень пожилых пациентов с МКРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Scosyrev E., Messing E.M., Mohile S. et al. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality. *Cancer* 2012;118(12): 3062–70. DOI: 10.1002/cncr.26392. PMID: 22006014.

2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210. PMID: 25220842.

3. Handforth C., Clegg A., Young C. et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol* 2015;26(6):1091–101. DOI: 10.1093/annonc/mdu540. PMID: 25403592.

4. Yee K.W., Pater J.L., Pho L. et al. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier? *J Clin Oncol* 2003;21(8):1618–23. DOI: 10.1200/JCO.2003.12.044. PMID: 12697888.
5. Horgan A.M., Seruga B., Pond G.R. et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol* 2014;5(2):119–26. DOI: 10.1016/j.jgo.2013.12.001. PMID: 24495703.
6. Mulders P.F., Molina A., Marberger M. et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol* 2014;65(5):875–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.005. PMID: 24099659.
7. Heidenreich A., Bracarda S., Mason M. et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014;50(6):1090–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.01.006. PMID: 24485664.
8. Sternberg C.N., de Bono J.S., Chi K.N. et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol* 2014;25(2):429–34. DOI: 10.1093/annonc/mdt571. PMID: 24478320.
9. Droz J.P., Balducci L., Bolla M. et al. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *BJU Int* 2010;106(4):462–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09334.x. PMID: 20346033.
10. Droz J.P., Aapro M., Balducci L. et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2014;15(9):404–14. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70018-X. PMID: 25079103.
11. Kilari D., Dale W., Mohile S.G. How we treat early systemic prostate cancer in older men. *J Geriatr Oncol* 2014;5(4):337–42. DOI: 10.1016/j.jgo.2014.09.177. PMID: 25248671.
12. Гафанов Р.А. Гормональная и химиотерапия у больных гормоночувствительным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2016;12(1):63–8. [Gafanov R.A. Hormonal therapy and chemotherapy in patients with hormone-sensitive prostate cancer. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2016;12(1):63–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68.
13. 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.
14. Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Цыбульский А.Д. и др. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического и кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *PMЖ* 2016;(8):476–9. [Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Tsybul'skiy A.D. et al. Current strategy of metastatic and castration-resistant prostate cancer drug therapy. *RMZh* = *RMJ* 2016;(8):476–9. (In Russ.)].
15. Beer T.M., Berry W., Wersinger E.M. et al. Weekly docetaxel in elderly patients with prostate cancer: efficacy and toxicity in patients at least 70 years of age compared with patients younger than 70 years. *Clin Prostate Cancer* 2003;2(3):167–72. PMID: 15040860.
16. Bracarda S., Germone A., Gasparro D. et al. Real-world cabazitaxel safety: the Italian early-access program in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2014;10(6):975–83. DOI: 10.2217/fon.13.256. PMID: 24295376.
17. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X. PMID: 20888992.
18. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618. PMID: 21612468.
19. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095. PMID: 24881730.
20. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096. PMID: 23228172.
21. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7. PMID: 25601341.
22. Graff J.N., Baciarello G., Armstrong A.J. et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol* 2016;27(2):286–94. DOI: 10.1093/annonc/mdv542. PMID: 26578735.
23. Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7. PMID: 25439694.
24. Jha G.G., Anand V., Soubra A. et al. Challenges of managing elderly men with prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(6):354–64. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.71. PMID: 24821211.
25. Kalra S., Basourakos S., Abouassi A. et al. The implications of ageing and life expectancy in prostate cancer treatment. *Nat Rev Urol* 2016;13(5):289–95. DOI: 10.1038/nrurol.2016.52. PMID: 27001016.
26. Italiano A., Ortholan C., Oudard S. et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55(6):1368–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.078. PMID: 18706755.
27. Berthold D.R., Pond G.R., Soban F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26(2):242–5. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4008. PMID: 18182665.
28. Leibowitz-Amir R., Templeton A.J., Alibhai S.M. et al. Efficacy and toxicity of abiraterone and docetaxel in octogenarians with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Geriatr Oncol* 2015;6(1):23–8. DOI: 10.1016/j.jgo.2014.09.183. PMID: 25301537.
29. Wong H.L., Lok S.W., Wong S. et al. Docetaxel in very elderly men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Int* 2015;3(2):42–6. DOI: 10.1016/j.pnrl.2015.03.003. PMID: 26157766.
30. Wissing M.D., van Oort I.M., Gerritsen W.R. et al. Cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of a compassionate use program in the Netherlands. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(3):238–50. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.04.004. PMID: 23659772.
31. Heidenreich A., Scholz H.J., Rogenhofer S. et al. Cabazitaxel plus prednisone for metastatic

- castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the German compassionate-use programme. Eur Urol 2013;63(6):977–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.058. PMID: 23116658.
32. Castellano D., Aparicio L.M., Esteban E. et al. Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer: safety data from the Spanish expanded access program. Expert Opin Drug Saf 2014;13(9):1165–73. DOI: 10.1517/14740338.2014.939583. PMID: 25001524.
33. Гафанов Р.А., Иванов С.А., Фастовец С.В. и др. Оценка эффективности и переносимости абиратерона ацетата (зитига) у пациентов с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы, у которых отмечалась прогрессия опухолевого процесса после химиотерапии таксанами. Современная онкология 2012;(2):25–8. [Gafanov R.A., Ivanov S.A., Fastovets S.V. Evaluation of the efficacy and tolerability of abiraterone acetate (zygita) in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer who were observed to have a progressive tumor process after chemotherapy with taxanes. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2012;(2):25–8. (In Russ.)].
34. Maines F., Caffo O., De Giorgi U. et al. Safety and clinical outcomes of abiraterone acetate after docetaxel in octogenarians with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the Italian compassionate use named patient programme. Clin Genitourin Cancer 2016;14(1):48–55. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.07.019. PMID: 26382222.
35. Smith M.R., Rathkopf D.E., Mulders P.F. et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in elderly (75 years or older) chemotherapy naive patients with metastatic castration resistant prostate cancer. J Urol 2015;194(5):1277–84. DOI: 10.1016/j.juro.2015.07.004. PMID: 26151676.
36. Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Русаков И.Г. и др. Резолюция по итогам совещания экспертов по лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкоурология 2016;12(3):109–10. [Alekseev B.Ya., Matveev V.B., Rusakov I.G. et al. Resolution on the results of the Meeting of Experts on the treatment of castrate-resistant prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(3):109–10. (In Russ.)].
37. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506. PMID: 22894553.
38. Estévez S.V. et al. Prostate cancer perspectives after chaarted: optimizing treatment sequence. Crit Rev Oncol Hematol 2016;107:119–27. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.08.007. PMID: 27823639.
39. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755. PMID: 23863050.
40. Gridelli C., Perrone F., Gallo C. et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. J Natl Cancer Inst 2003;95(5):362–72. PMID: 12618501.

Роль и значение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в диагностике рака предстательной железы

Ф.А. Коссов¹, В.А. Черняев², Г.И. Ахвердиева², Б.Ш. Камолов³, И.И. Абдуллин³,
В.О. Панов^{1, 2}, Ю.В. Буйденко², В.Б. Матвеев², И.Е. Тюрин¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

³АО «Европейский медицинский центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35

Контакты: Филипп Андреевич Коссов fil-doc@yandex.ru

Проблема своевременной диагностики и оценки степени злокачественности рака предстательной железы на сегодняшний день имеет особую актуальность вследствие неуклонного и прогрессирующего роста заболеваемости и смертности от данной нозологии, а также в связи с трудностями диагностики. Проведенный анализ литературы показывает, что в настоящее время магнитно-резонансная томография (МРТ) занимает лидирующие позиции как в диагностике первичного рака предстательной железы, так и в стадировании заболевания, оценке местной распространенности, диагностике отдаленных метастазов, а также в выявлении рецидивов в ложе удаленной предстательной железы после радикальной простатэктомии. По своей чувствительности и специфичности магнитно-резонансное исследование превосходит все другие безопасные методы лучевой диагностики. Активное и массовое внедрение МРТ в рутинную урологическую практику дало импульс для развития смежных модальностей и методик, таких как fusion-биопсия, прицельная биопсия предстательной железы под контролем МРТ, активное наблюдение, фокальная терапия и другие методы, роль и эффективность которых еще только предстоит определить.

Ключевые слова: рак предстательной железы, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, биопсия предстательной железы, fusion-биопсия, прицельная биопсия под магнитно-резонансным наведением, комплексная магнитно-резонансная томография, фокальная терапия, активное наблюдение, магнитно-резонансная томография всего тела

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-122-133

Role and significance of multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnostics

Ph.A. Kossov¹, V.A. Chernyaev², G.I. Akhverdiev², B.Sh. Kamolov³, I.I. Abdullin³,
V.O. Panov^{1, 2}, Yu.V. Buydenok², V.B. Matveev², I.E. Turin¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow 129090, Russia

The problem of timely diagnosis and malignancy grade evaluation of prostate cancer is especially urgent considering continuous and progressive increase in morbidity and mortality caused by this nosology, as well as difficulty of diagnostics. The conducted literature review shows that currently magnetic resonance imaging (MRI) is the leading method for diagnostics and grading of primary prostate cancer, as well as evaluation of local metastases, diagnostics of distant metastases, and identification of recurrences in the prostatic fossa after radical prostatectomy. Sensitivity and specificity of MRI are higher than in any of the other safe methods of diagnostic radiology. Active and wide-scale introduction of MRI into routine urological practice provided an impetus for development of complementary modalities and methods including fusion biopsy, targeted prostate biopsy under control of MRI, active observation, focal therapy, and other methods, significance and effectiveness of which will be determined in the future.

Key words: prostate cancer, multiparametric magnetic resonance imaging, prostate biopsy, fusion biopsy, targeted prostate biopsy under guidance of magnetic resonance imaging, combined magnetic resonance imaging, focal therapy, active observation, whole-body magnetic resonance imaging

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто встречающихся новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. С возрастом риск

развития данного заболевания возрастает на 3–4 % в год [1]. Вероятность обнаружения РПЖ у мужчины в возрасте 40–59 лет составляет 1:78 (1,28 %), в возра-

сте 60–79 лет – 1:6 (15,6 %). В структуре онкологических заболеваний РПЖ выходит на 2–3-е место после рака легких и желудка [2]. До 40 % мужчин в возрасте 60–70 лет имеют микроскопический (латентный) РПЖ, который переходит в клинически значимый рак (КЗР) только в 10 % случаев и является причиной смерти лишь у 3–5 % пациентов. Такие микроскопические опухоли растут крайне медленно, и клинически заболевание долго не проявляется. По данным Т. Hambrock и соавт., при достижении очагом РПЖ объема > 0,5 см³ он становится КЗР, требующим проведения соответствующего лечения [3]. Диагностика РПЖ базируется на 2 основных положениях: выявление самого факта наличия заболевания и определение его стадии с оценкой распространенности процесса, что играет существенную роль в выборе тактики лечения. РПЖ обнаруживается в 4–7 % случаев у мужчин в возрасте старше 50 лет, не имеющих урологической симптоматики и заболеваний мочеполовой системы в анамнезе.

При подозрении на РПЖ проводят 2 основных скрининговых исследования («золотой стандарт») [4]: 1) определение уровня простатического специфического антигена (ПСА); 2) пальцевое ректальное исследование предстательной железы (ПЖ). Отметим, что согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов на современном этапе ультразвуковое исследование используется лишь в качестве метода навигации при выполнении биопсии ПЖ (БПЖ) и не применяется для первичной диагностики и стадирования заболевания [5].

Все чаще этот обязательный набор исследований начал дополняться проведением мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) ПЖ, концепция которой была разработана голландским ученым Jelle O. Barentsz, объединяющей в себе анатомические изображения (T1-взвешенные изображения (ВИ) и T2-ВИ) и функциональные последовательности (диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) (ДВИ-ИКД)), динамическую МРТ с контрастным усилением после внутривенного введения магнитно-резонансного (МР) контрастного средства (МРКС), а также в ряде случаев протонную МР-спектроскопию *in vivo*.

ДВИ-ИКД оказались высокочувствительным подходом при выявлении очагов РПЖ [6] и оценке его распространенности за счет того, что патофизиологические процессы, приводящие к изменению проницаемости клеточных мембран, упаковки клеток и содержания пептидов с соответствующим уменьшением трансляционной подвижности внеклеточной воды, отражают коэффициент диффузии.

Однако специфичность методики при ее изолированном использовании невысока, что делает

важным мультипараметрический подход в МРТ РПЖ [7]. Было показано, что в зависимости от локализации и степени изменения ткани ПЖ мпМРТ способна надежно дифференцировать среднюю и высокую степень неоплазии для КЗР при размерах опухоли > 5 мм [8].

В работе Г.И. Ахвердиевой и соавт. показаны высокие чувствительность, специфичность и общая диагностическая точность мпМРТ без МР-спектроскопии и использования ректальной катушки [9]. Была проведена оценка эффективности диагностики РПЖ с применением метода мпМРТ на основе данных о 166 больных, в том числе первичных с подозрением на РПЖ, пациентов с установленным РПЖ, пациентов с отрицательным результатом биопсии в анамнезе, при биохимическом рецидиве после радикальной простатэктомии (РПЭ) и рецидивах после комплексного лечения. Данные анализа чувствительности, специфичности и общей точности метода на основании модели бинарной логистической регрессии при разделительном значении, равном 0,625, в этих группах пациентов составили 75,0; 85,2 и 79,7 % соответственно.

В 2007 г. международной рабочей группой экспертов по МРТ РПЖ были разработаны основные принципы стандартизации МР-исследований ПЖ в виде системы PI-RADS [10], впервые представленной в 2012 г. Для совершенствования этой системы был создан Координационный комитет на базе Американского радиологического колледжа, Европейского общества урогенитальной радиологии и фонда AdMetech Foundation, которым на рубеже 2014–2015 гг. удалось создать 2-ю версию системы – PI-RADSv2 [11]. Следует понимать, что система PI-RADSv2 всего лишь формализует диагностический процесс, позволяя более или менее однообразно оценить риски и высказаться о прогнозе заболевания. Система устанавливает минимально необходимые условия для получения диагностически приемлемых данных мпМРТ и стандартизирует варианты интерпретации результатов исследования ПЖ. Она не содержит рекомендаций по применению МРТ для выявления продолженного роста РПЖ во время лечения, оценке прогрессирования заболевания при дальнейшем наблюдении и возможных поражений других органов и тканей, включая метастазы в кости и лимфатические узлы (ЛУ) [12]. Карта сегментации ПЖ, предложенная в концепции PI-RADSv2, основана на классическом представлении об анатомо-гистологическом строении ПЖ [13] и делит ее на 39 секторов: 36 для ПЖ, 2 для семенных пузырьков и 1 зону для наружного сфинктера уретры. Данная секторальная карта позволяет рентгенологам, урологам, лучевым терапевтам, патологам и другим специалистам единообразно и точно локализовать

Таблица 1. Градации PI-RADS (адаптировано по [16])

Table 1. PI-RADS scores (adapted from [16])

PI-RADS	Определение рисков наличия клинически значимого рака предстательной железы Determination of the risk of clinically significant prostate cancer
1	Очень низкая вероятность Very low probability
2	Низкая вероятность Low probability
3	Подозрение Suspicion
4	Вероятно наличие Probable malignancy
5	Высокая вероятность High probability

выявленные при МРТ очаги поражения для проведения биопсии и лечения [14].

В основе анализа изображений мпМРТ ПЖ лежит концепция последовательного сопоставления одного и того же подозрительного участка ПЖ на Т2-ВИ, ДВИ-ИКД и при динамической МРТ с контрастным усилением. Обязательным условием является соблюдение технических параметров при получении изображения: одинаковая толщина среза, отсутствие расстояния между срезами, соблюдение парной геометрии срезов для одинаковых плоскостей. Полученные данные оцениваются по системе PI-RADS (аналогу системы BI-RADS для опухолей молочной железы), которая определяет вероятность наличия КЗР ПЖ, его

агрессивность (косвенно), локализацию и возможность экстрапростатического распространения (табл. 1) [15]. При интерпретации данных Т2-ВИ градации PI-RADSv2 определяют на основе специфических МР-признаков для каждой из анатомо-гистологических зон ПЖ. Очаги КЗР в периферической (табл. 2) и переходной с центральной (табл. 3) зонах (ПФЗ и ПХЗ соответственно) определяются в виде отграниченных очагов выражено сниженного сигнала интенсивности с нечеткими контурами, размерами > 1,5 см и/или признаками инвазивного роста [16], клиновидной или линейной формы для периферической зоны. Характеристика функциональных параметров очагов КЗР ПЖ на ДВИ одинакова в разных зонах ПЖ. На ДВИ, полученных с высоким фактором диффузии (> 1000 с/мм²), узлы КЗР ПЖ (табл. 4) имеют высокий МР-сигнал и сниженный сигнал на ИКД-карте при размере очага > 1,5 см и/или признаках экстракапсулярной инвазии. Кроме того, в PI-RADSv2 ввели новое понятие «доминирующих последовательностей» для ПФЗ и ПХЗ отдельно [17]: Т2-ВИ преобладают по значимости для диагностики КЗР в ПХЗ, тогда как ДВИ имеют большее значение в ПФЗ. При этом наличие признаков КЗР для ПХЗ на Т2-ВИ и на ДВИ-ИКД увеличивает балл PI-RADSv2 для этой зоны с градации 3 до градации 4. Для получения данных о характере васкуляризации и степени проницаемости сосудистой стенки в узле РПЖ используют динамическую МРТ с контрастным усилением, которую также относят к инструментам функциональной характеристики РПЖ, важной для дифференциальной диагностики. Выраженная неоднородность контрастирования в неизменной ткани ПЖ и очагах РПЖ делает изолированное (отдельно от Т2-ВИ и ДВИ-

Таблица 2. Шкала градаций PI-RADS для Т2-взвешенных изображений (для периферической зоны) (адаптировано по [16])

Table 2. PI-RADS scores for T2-weighted images (for the peripheral zone) (adapted from [16])

Градация Score	Характеристика структуры паренхимы периферической зоны Characteristics of parenchyma structure of the peripheral zone
1	Однородный гиперинтенсивный сигнал (норма) Uniform high signal intensity (norm)
2	Линейные или клиновидные зоны гипоинтенсивного сигнала либо диффузно сниженного сигнала (средней интенсивности), обычно не имеющие четких контуров Linear or wedge-shaped hypointensity areas or diffuse decreased signal (intermediate intensity), usually without distinct margins
3	Гетерогенный сигнал интенсивности или зоны неправильной формы, округлые, умеренно сниженного сигнала интенсивности или другие, не подходящие под категорию 2, 4 или 5 Heterogeneous signal intensity or non-circumscribed areas, rounded, with moderately decreased signal intensity, and others that do not qualify as 2, 4, or 5
4	Очерченные, гомогенно умеренно гипоинтенсивные очаги/массы в пределах предстательной железы, менее 1,5 см в наибольшем измерении Circumscribed, homogenous moderately hypointense foci/masses confined to prostate, less than 1.5 cm in the greatest dimension
5	См. категорию 4, но очаг более 1,5 см в наибольшем измерении и/или с экстракапсулярным распространением Same as 4 but foci are larger than 1.5 cm in the greatest dimension and/or with extraprostatic extension

Таблица 3. Шкала градаций PI-RADS для T2-взвешенных изображений (для переходной зоны) (адаптировано по [16])

Table 3. PI-RADS scores for T2-weighted images (for the transition zone) (adapted from [16])

Градация Score	Характеристика структуры паренхимы переходной зоны Characteristics of parenchyma structure of the transition zone
1	Гомогенный сигнал средней интенсивности (норма) Homogenous intermediate signal intensity (norm)
2	Очерченные гипоинтенсивные или гетерогенные инкапсулированные узлы (доброкачественная гиперплазия предстательной железы) Circumscribed hypointense or heterogeneous encapsulated nodules (benign prostate hyperplasia)
3	Зоны гетерогенного сигнала с нечеткими контурами, включая те, которые не подходят под категорию 2, 4 или 5 Areas of heterogeneous signal with obscured margins, including those that do not qualify as 2, 4, or 5
4	Линзовидные или неправильной формы очаги гомогенно умеренно сниженного сигнала менее 1,5 см в наибольшем измерении Lenticular or non-circumscribed foci with homogenous moderately decreased signal less than 1.5 cm in the greatest dimension
5	См. категорию 4, но очаг более 1,5 см в наибольшем измерении и/или имеется наличие экстракапсулярного роста Same as 4 but foci are larger than 1.5 cm in the greatest dimension and/or with extraprostatic extension

Таблица 4. Шкала градаций PI-RADS для ДВИ (для периферической и переходной зон) (адаптировано по [16])

Table 4. PI-RADS scores for DWI (for the peripheral and transition zones) (adapted from [16])

Градация Score	Характеристика изменений паренхимы периферической и переходной зон на ДВИ и ИКД-карте Characteristics of parenchyma changes in the peripheral and transition zones on DWI and ADC map
1	Нет изменений на ИКД-карте и ДВИ (норма) No changes on ADC map and DWI (norm)
2	Нечеткое снижение сигнала на ИКД-карте Indistinct signal decrease on ADC map
3	Очаговое легкое/умеренное снижение сигнала на ИКД-карте и изо-/слегка гиперинтенсивный сигнал на ДВИ Focal mild/moderate signal decrease on ADC map and iso-/mildly hyperintense signal on DWI
4	Очаги явно сниженного сигнала на ИКД-карте и явно повышенного на ДВИ; менее 1,5 см в наибольшем измерении Foci of distinctly decreased signal on ADC map and distinctly increased signal on DWI; less than 1.5 cm in the greatest dimension
5	См. категорию 4, но очаг более 1,5 см в наибольшем измерении и/или имеется наличие экстракапсулярного роста Same as 4 but foci are larger than 1.5 cm in the greatest dimension and/or with extraprostatic extension

Примечание. Здесь и в табл. 5: ДВИ — диффузионно-взвешенное изображение; ИКД — измеряемый коэффициент диффузии.
Note. Here and in Table 5: DWI — diffusion-weighted image; ADC — apparent diffusion coefficient.

ИКД) использование анализа «типовых кривых» динамической МРТ с контрастным усилением, являющихся отражением кинетики прохождения МРКС через ткань в виде зависимости сигнал—время, малоинформативным [18]. Заключение КЗР ПЖ по данным динамической МРТ с контрастным усилением формируется на основании выявления или отсутствия асимметричного раннего очагового усиления (табл. 5), которое обязательно должно совпадать по локализации с визуализируемым очагом на Т2-ВИ и ДВИ. Следует отметить, что отсутствие раннего усиления в очаге не всегда имеет решающее диагностическое

значение для оценки характера изменений ПЖ. Активный очаг контрастирования КЗР ПЖ совпадает с очагом, выявленным на Т2-ВИ и ДВИ, тогда как диффузное усиление ПЖ при отсутствии очага на Т2-ВИ и/или ДВИ обычно соответствует воспалению. Инфильтративный РПЖ в ряде случаев также может иметь диффузный характер накопления МРКС [19]. Результаты динамической МРТ с контрастным усилением важны для дифференциации пограничных показателей PI-RADSv2 в ПФЗ, в частности в градации 3 или 4: если по Т2-ВИ и ДВИ-ИКД очаг соответствует градации 3 (по PI-RADSv2), наличие активного

Таблица 5. Шкала градаций PI-RADSv2 для динамической магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением (адаптировано по [16])

Table 5. PI-RADSv2 scores for magnetic resonance imaging with dynamic contrast enhancement (adapted from [16])

Градация Score	Характер накопления контрастного препарата Type of contrast agent accumulation
Отрицательно Negative	Нет раннего накопления или диффузное усиление, не соответствующее очагу на T2-ВИ и/или на ДВИ, или очаговое усиление, соответствующее участку доброкачественной гиперплазии предстательной железы на T2-ВИ No early accumulation, or diffuse enhancement not corresponding to a focus on T2-WI and/or DWI, or focal enhancement corresponding to an area of benign prostate hyperplasia on T2-WI
Положительно Positive	Очаговое и раннее накопление по сравнению с окружающей паренхимой — соответствие подозрительному очагу на T2-ВИ и/или ДВИ Focal and early accumulation in comparison with adjacent parenchyma corresponding to suspicious focus on T2-WI and/or DWI

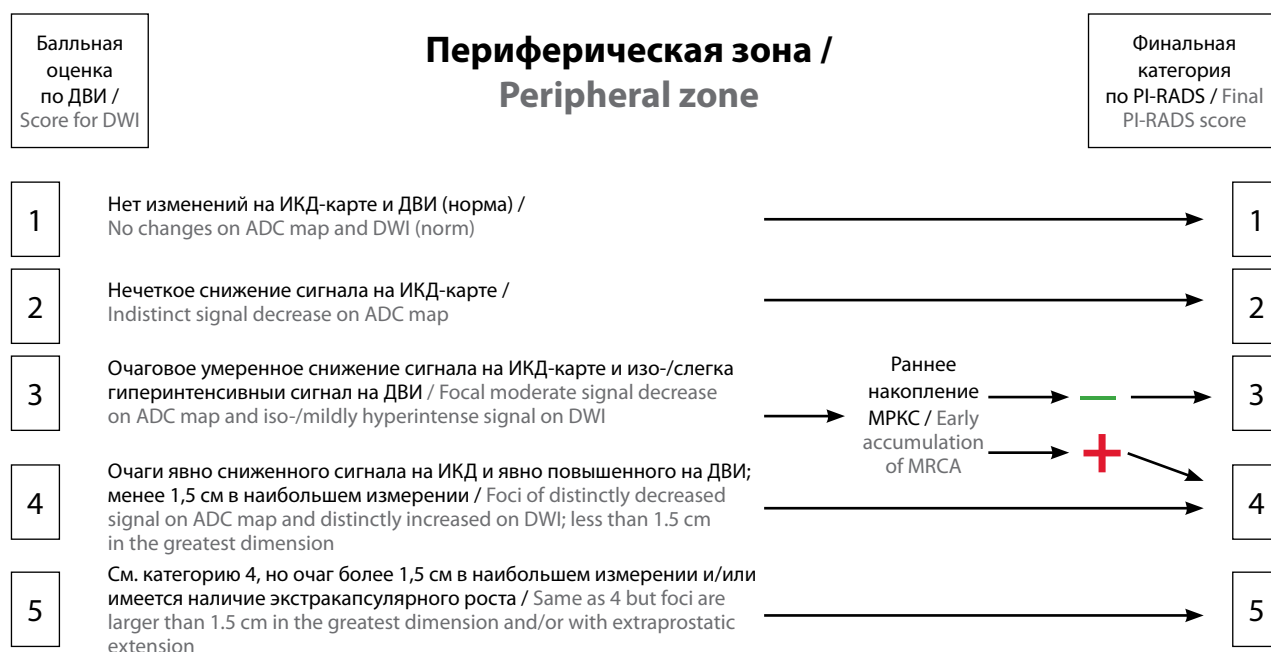


Рис. 1. Схема оценки структуры периферической зоны предстательной железы по PI-RADSv2. Здесь и на рис. 2: ДВИ — диффузионно-взвешенное изображение; ИКД — измеряемый коэффициент диффузии; МРКС — магнитно-резонансное контрастное средство
Fig. 1. Chart for evaluation of the peripheral zone structure using PI-RADSv2. Here and in Fig. 2: DWI — diffusion-weighted image; ADC — apparent diffusion coefficient; MRCA — magnetic resonance contrast agent

очагового усиления по данным динамической МРТ с контрастным усилением увеличивает категорию (и вероятность КЗР) до уровня градации 4 (по PI-RADSv2). В интеграционной оценке, когда рассматриваются случаи низкой вероятности (градация 1 или 2 по PI-RADSv2) или, наоборот, высокой вероятности (градация 4 или 5 по PI-RADSv2) КЗР, данные динамической МРТ с контрастным усилением не имеют существенного значения. Общие критерии для оценки ПХЗ и ПФЗ по PI-RADSv2 представлены на рис. 1, 2. Таким образом, система PI-RADSv2 является инструментом коммуникации между урологами, онкологами и специалистами лучевой диагностики, который позволяет проводить стандартизированный анализ уни-

фицированных данных мпМРТ, определяя вероятность КЗР, что влияет на тактику ведения пациентов [15], не исключая необходимости проведения БПЖ для точной диагностики РПЖ.

БПЖ может выполняться промежностным и трансректальным доступом. К преимуществам промежностного доступа относится возможность создания максимальной асептичности при проведении манипуляции. Кроме этого, теоретическое преимущество промежностного доступа по сравнению с трансректальным связано с прямым продольным расположением ПЖ, что создает условия для более качественного забора материала из апикальной зоны, которая обычно почти недоступна при трансректальном

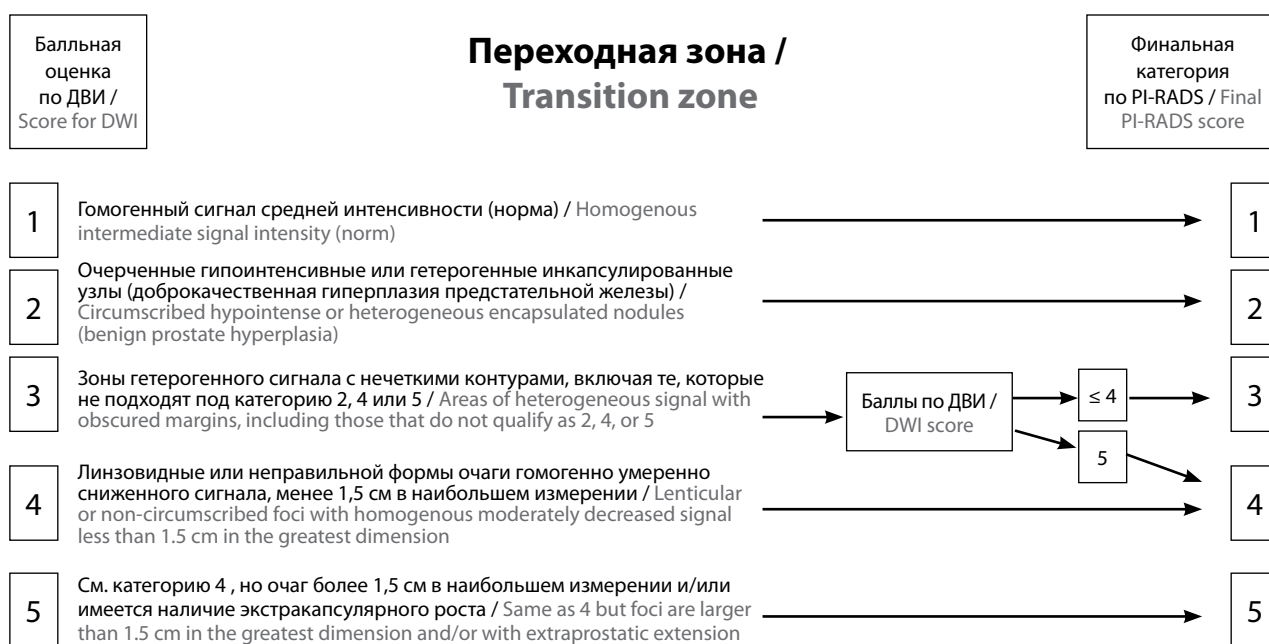


Рис. 2. Схема оценки структуры переходной зоны предстательной железы по PI-RADSv2

Fig. 2. Chart for evaluation of the transition zone structure using PI-RADSv2

доступе. В то же время БПЖ промежностным доступом более травматична, требует местного или общего обезболивания, а в отдельных случаях госпитализации пациента в стационар на 1–3 дня. В связи с этим в настоящее время методом выбора при первичном обращении стала мультифокальная БПЖ, выполненная трансректальным доступом под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) – стандартная биопсия (СТБ) [20], несмотря на то, что число ложноотрицательных результатов при СТБ колеблется от 30 до 80 % [21], а РПЖ низкой степени злокачественности недооценивается в 38 % случаев по сравнению с гистологическим исследованием после РПЭ [21]. Кроме того, существуют очевидные технические сложности с БПЖ передних отделов. Этот так называемый передний, или верхушечный, рак часто оказывается вне точек забора материала при СТБ. К тому же расположение опухолевого узла в области верхушки ПЖ, где отличия наружных и внутренних отделов при ТРУЗИ не так заметны, значительно затрудняет дифференциальную диагностику РПЖ и доброкачественной гиперплазии ПЖ [22]. В связи с этим даже вероятность выявления переднего РПЖ (РПЖ апикальной области) при СТБ крайне мала.

В последнее время все более широко внедряется диагностическая методика, получившая название «fusion», в основе которой лежит объединение данных ТРУЗИ в В-режиме и изображений другой модальности; например, после мпМРТ изображения передаются на ультразвуковой сканер с соответствующим программным обеспечением по больничной сети или

через любой цифровой носитель с формированием общего 3D-массива данных. Такая прицельная биопсия (ПБ) с использованием fusion (ПБ-Ф) привела к изменению суммы баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) в 81 (32 %) случае [23]. ПБ-Ф обнаружила на 67 % больше опухолей с индексом Глисона $\geq 4 + 3$, чем СТБ, и пропустила 36 % опухолей с индексом Глисона $\leq 3 + 4$, тем самым снижая обнаружение клинически незначимого РПЖ [24]. Использование технологии ПБ-Ф с применением данных мпМРТ повышает выявляемость рецидивов РПЖ при размерах очагов специфического накопления МРКС от 9 до 12 мм почти в 50 % случаев [25].

W. Venderink и соавт. провели многолетние рандомизированные исследования, в которых с помощью ПБ-Ф было диагностировано практически то же число случаев РПЖ ($n = 461$), что и при СТБ ($n = 469$) [25]. Такая же закономерность наблюдалась среди 690 (69 %) мужчин, прошедших эти 2 процедуры. Различие состоит в том, что ПБ-Ф выявила на 30 % больше случаев рака высокого риска (173 и 122 пациента соответственно) и на 17 % меньше случаев рака низкого риска (213 и 258 пациентов соответственно). Совместное проведение СТБ и ПБ-Ф идентифицировало на 103 (22 %) случая РПЖ больше, однако из них 83 % составили случаи рака низкого риска и только 5 % высокого, рак среднего риска был выявлен у 12 % больных [26]. Важно понимать, что пока имеются лишь предварительные данные и требуются более крупные исследования на большой группе пациентов.

Совершенно новый подход к диагностике и стадированию РПЖ дает проведение ПБ под МР-наведением, когда забор гистологического материала происходит без использования ТРУЗИ непосредственно из подозрительных участков, выявленных при мпМРТ, что позволяет снизить число неоправданных БПЖ. Выполнение ПБ под контролем МРТ позволяет не только существенно повысить выявляемость КЗР, но и оценить степень распространенности процесса, что является важным фактором для выбора тактики лечения для каждого пациента. В работе С. G. Overduin и соавт. была показана высокая эффективность проведения ПБ под контролем МРТ, по ее результатам большинство (81–93 %) случаев РПЖ оказались КЗР [27]. Однако стоимость исследования несопоставима со стоимостью рутинной БПЖ под контролем ТРУЗИ, а значит, эта процедура должна применяться в клинически неясных и сложных ситуациях. Четкие показания для проведения ПБ под контролем МРТ необходимо еще разработать.

В медицинском университете Лье (Франция) выполнялось исследование КЗР ПЖ, который определялся размерами очага > 5 мм или по индексу Глисона > 3 . Проведение ПБ под контролем МРТ показало точность обнаружения КЗР 98 %, в то время как СТБ выявила только 88 % [28]. Число пропущенных случаев КЗР у этих 2 процедур было сходным (13 при ПБ и 12 при СТБ). У пациентов с предыдущими отрицательными результатами биопсии под контролем ТРУЗИ частота выявления РПЖ в ходе проведения ПБ под контролем МРТ составила 37–59 %, в то время как при выполнении повторных биопсий под контролем ТРУЗИ этот показатель достигал лишь 10–17 % (36–38 случаев) [29]. В группе больных с повышенным уровнем ПСА и неспецифическими клиническими проявлениями 38 % мужчин имели нормальные результаты мпМРТ, но у 23 % из них был диагностирован РПЖ при СТБ. Однако только 2,3 % пациентов с пропущенным при мпМРТ РПЖ имели клинически значимый процесс, который был определен как размер очага > 5 мм или любой индекс Глисона > 3 [26]. Таким образом, ПБ под контролем МРТ – метод выбора в выявлении КЗР ПЖ у пациентов с предыдущими отрицательными результатами биопсий под контролем ТРУЗИ. До трети пациентов с нормальными результатами мпМРТ могут избежать БПЖ. Поскольку полученных данных все еще недостаточно для построения цельной парадигмы обследования больных РПЖ, актуальны более комплексные клинические исследования. До конца неясными остаются роль и место ПБ под МР-наведением в алгоритме обследования мужчин с клиническим подозрением на РПЖ. Наконец, в доступной нам литературе найдены лишь единичные работы, посвященные проведению биопсии рецидивов РПЖ после выполнения

РПЭ, выявление которых чаще всего доступно только при мпМРТ.

В частности, в работе Д. В. Неледова и соавт. было проведено 10 интервенционных вмешательств в малом тазу под контролем МРТ [30]. У 8 пациентов на момент исследования уже имелось верифицированное онкологическое заболевание, и целью биопсии было исключение метастазирования либо рецидивирования процесса. У 2 больных с изменениями неясного характера по данным других лучевых методов исследования биопсия выполнена для исключения онкологического процесса в малом тазу. В 4 случаях объектом интереса были костные структуры, в 6 – мягкие ткани и органы малого таза. У всех пациентов был получен информативный гистологический материал, что позволило в 80 % случаев подтвердить наличие первичного либо рецидивного онкологического процесса в органах и тканях малого таза, а в 20 % случаев установить доброкачественный характер изменений. Несмотря на небольшое число пациентов в исследовании, метод малоинвазивных диагностических вмешательств под контролем МРТ показал высокую диагностическую эффективность, что служит обоснованием его дальнейшего развития и совершенствования.

Активное развитие и массовое внедрение технологий МРТ в рутинную клиническую практику дали импульс для развития смежных технологий и модальностей, которые в отдельных случаях могут использоваться как альтернатива радикальным методам терапии. В последнее время все большее распространение получает метод лечения РПЖ – фокальная терапия. Одной из наиболее перспективных ее направлений является криоабляция. Фокальная криоабляция (ФКА) представляет собой абляцию ткани путем локального воздействия сверхнизкой температуры. Более полное определение этого термина предложено В. Patel и соавт., которые считают ФКА процессом локального замораживания и девитализации тканей, позволяющим прицельно создать зону некроза необходимой формы и размера для деструкции пораженной ткани и прилежащих по краю здоровых клеток [31]. Следует отметить, что ФКА преимущественно применяется при лечении РПЖ низкой степени злокачественности [32].

В работе М. Valerio и соавт. был обследован 21 пациент с локализованным РПЖ промежуточной и низкой степени риска (индекс Глисона 6–7) [33]. Медиана уровня ПСА до лечения составляла 9,54 (5,65–16,00) нг/мл. Всем пациентам была проведена мпМРТ малого таза для определения локализации активного опухолевого узла с последующим выполнением ФКА под контролем технологии fusion. Медиана уровня ПСА после проведенного лечения составляла 1,8 (1,04–2,93) нг/мл. При выполнении МРТ в ранний послеоперационный период, а также при последую-

ших контрольных МРТ признаков прогрессирования РПЖ не отмечено. Уровень ПСА оставался в пределах допустимых значений. Таким образом, ФКА является эффективной и малоинвазивной методикой лечения РПЖ низкой и промежуточной степеней риска. Однако требуются дополнительные исследования на большой группе пациентов в целях оценки эффективности проведенной терапии и определения четких показаний к выполнению данной процедуры.

Одна из наиболее важных задач в диагностике РПЖ — оценка степени местной распространенности опухоли, что достаточно эффективно решается с помощью МРТ. Необходимо также отметить следующие основные достижения использования МРТ в диагностике РПЖ: 1) снижение смертности за счет повышения эффективности выявления КЗР; 2) уменьшение числа случаев неоправданных биопсий и лечения за счет повышения доверия в выявлении доброкачественных изменений и латентных форм опухолей, которые не являются критическими факторами в оценке продолжительности жизни мужчин [15].

Последние технические новинки позволили существенно укрепить позиции МРТ в оценке распространенности и стадирования РПЖ, а также дали возможность получать функциональные характеристики, которые и определяют все большую значимость МРТ в подавляющем большинстве диагностических проблем [34]. Выявление распространенности опухоли за пределы органа — одно из основных условий выбора между РПЭ и нехирургическими методами (дистанционная или сочетанная лучевая терапия, гормональное лечение), поскольку с увеличением степени экстрапростатического распространения опухоли возрастает риск развития рецидивов после выполнения радикального хирургического лечения [35, 36]. Кроме этого, важной задачей является определение опухолевой инвазии семенных пузырьков — существенного фактора, значительно ухудшающего прогноз ввиду высокого риска развития местного рецидива или отдаленных метастазов.

В Национальном центре онкологии (Баку, Азербайджан) были обследованы 150 больных с впервые установленным диагнозом локализованного РПЖ без отдаленных метастазов, которым перед РПЭ выполняли МРТ области таза [37]. Изучались диагностическая информативность МРТ в определении степени распространенности опухоли у пациентов и прогностическая способность различных стратификаций на группы онкологического риска. Анализ полученных результатов показал, что МРТ — информативный метод оценки степени местной распространенности опухолевого процесса при РПЖ. Диагностическая чувствительность метода в определении выхода рака за пределы органа составила 76,8 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 68,2–83,7), диагностическая специфичность — 80,2 % (95 % ДИ 72,9–86,1),

точность — 78,7 % (95 % ДИ 70,7–85,0). Положительное прогностическое значение выявления экстраорганных распространения опухоли было равно 76,8 % (95 % ДИ 68,2–83,7), отрицательное — 80,2 % (95 % ДИ 72,9–86,1). Наиболее чувствительным МРТ-признаком местно-распространенного процесса стала степень визуализации псевдокапсулы ПЖ (82,6 %), однако его специфичность составила всего 58,0 %.

РПЭ ассоциирована с небольшой частотой неспецифических хирургических осложнений и низкой летальностью. Специфическое осложнение данной операции — импотенция. Основным методом предотвращения развития эректильной дисфункции у данной категории больных является сохранение как минимум 1 сосудисто-нервных пучков во время вмешательства [38]. На современном этапе существенный фактор предоперационного планирования в оценке вовлечения сосудисто-нервных пучков при выполнении нервосберегающей простатэктомии — результаты МРТ. В ретроспективном исследовании (с 2008 по 2011 г.), проведенном в университетской клинике Кореи (Sungkyunkwan University School of Medicine), были проанализированы данные 353 пациентов [39]. Сравнивались результаты предоперационной МРТ и роботизированной лапароскопической РПЭ. Первоначальную оценку состояния сосудисто-нервных пучков осуществляли на основании клинических данных и результатов МРТ. Анализ полученных данных показал, что МРТ корректно оценила стадию заболевания у 261 (73,9 %) пациента, переоценка стадии была отмечена у 43 (12,2 %) больных, недооценка — у 49 (13,9 %). После проведения предоперационного МР-исследования первоначальная хирургическая тактика осталась неизменной у 260 (74 %) пациентов и была скорректирована у 93 (26 %). Чувствительность МРТ в прогнозировании экстракапсулярного распространения для групп низкого, промежуточного и высокого риска составила 33; 46; 80 % соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, на современном этапе МРТ играет важную роль в оценке распространенности процесса, планировании хирургической тактики, что, в свою очередь, может существенно повлиять на результаты лечения этой группы пациентов.

Как известно, РПЖ с низким потенциалом злокачественности имеет тенденцию к медленному прогрессированию. Частота возникновения отдаленных метастазов у пациентов с индексом Глисона 5–7 составляет 5,4 % [40]. Активное наблюдение — новая консервативная терапевтическая концепция, которая может использоваться у определенных групп пациентов на ранних стадиях течения заболевания с верифицированным РПЖ низкой степени риска. Цель данного подхода — сохранение качества жизни больных посредством откладывания начала радикального лечения на более поздние сроки. В проспективном неконтролируемом исследовании, проведенном группой

авторов из медицинского университета Sunnybrook (Канада), 993 пациентам с низким и промежуточным риском прогрессирования РПЖ проводили активное наблюдение [41]. У 819 больных медиана времени наблюдения от момента 1-й биопсии составила 6,4 (0,2–19,8) года. У 149 (15,0 %) из 993 пациентов был констатирован летальный исход, из них 15 (1,5 %) мужчин умерли непосредственно от РПЖ. Частота 10- и 15-летней выживаемости в зависимости от этиологии составила 98,1 и 94,3 % соответственно. У 13 (1,3 %) больных зарегистрировано появление отдаленных метастазов. На 5, 10 и 15 лет 75,7; 63,5 и 55,0 % пациентов соответственно оставались без применения радикальных методов лечения, находились в состоянии активного наблюдения. Совокупное отношение риска летальных исходов от опухолей других локализаций к летальным исходам от РПЖ составило 9,2:1,0.

Немаловажную роль в оценке прогрессирования заболевания у пациентов, находящихся на активном наблюдении, играет мпМРТ. В исследовании, проведенном группой авторов из университетской клиники Winthrop (США), были обследованы 200 пациентов, из них 114 перед началом активного наблюдения была выполнена первичная МРТ [42]. Медиана возраста составляла 65 (60–70) лет, медиана длительности активного наблюдения – 48 (38–68) мес, средняя продолжительность активного наблюдения до получения окончательного лечения – 35 (20–53) мес. У 14 (12,2 %) больных по данным МРТ наблюдалось прогрессирование заболевания, в связи с чем активное наблюдение было прекращено и пациенты были направлены на радикальное лечение. У 7 (50,0 %) из 14 больных была проведена повторная БПЖ после мпМРТ, полученные результаты гистологического исследования показали прогрессирование заболевания у 6 из 14 (42,9 %) пациентов. У 2 (14,3 %) больных отмечалось появление новых узловых образований специфического характера, признаки экстракапсулярного распространения были выявлены у 9 (64,3 %) из 14 пациентов. Таким образом, мпМРТ – один из наиболее ценных и полезных инструментов для мониторинга пациентов, находящихся на активном наблюдении.

Одной из наиболее часто используемых методик лечения РПЖ является РПЭ. В последние годы в онкоурологии радикальную РПЭ выполняют не только больным локализованными формами РПЖ, но и пациентам с местно-распространенными формами заболевания [43]. Частота развития рецидивов РПЖ после проведения РПЭ достигает 25–66 %. Рецидивы РПЖ в ложе удаленной ПЖ или поражение регионарных ЛУ после хирургического лечения возникают у пациентов со стадиями T1–2 и T3 в 25–35 и 33,5–66 % случаев соответственно [44]. На сегодняшний день мпМРТ – одна из наиболее эффективных методик диагностики локального рецидива РПЖ в ложе удаленной ПЖ после

выполнения РПЭ. Развитие технологий МРТ позволило расширить использование ДВИ и применить этот метод в выявлении рецидивов РПЖ [45]. ДВИ в комплексе с T2-ВИ значительно повышает точность диагностики РПЖ по сравнению с изолированным применением только T2-ВИ [46]. Дополнительную возможность увеличения специфичности МРТ рецидивов РПЖ представляет динамическая МРТ с контрастным усилением: для опухолевой ткани (как в случае продолженного роста, так и развития рецидива опухоли) характерны повышенный ангиогенез и гистогематическая проницаемость. Предложен целый ряд фармакокинетических моделей пассажа МРКС через ткани, позволяющих численно анализировать информацию, полученную при динамической МРТ с контрастным усилением [47].

В работе Г.И. Ахвердиевой и соавт. с помощью мпМРТ были обследованы 106 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ [48]. У 68 больных в ложе удаленной ПЖ были выявлены дополнительные образования с МР-критериями, характерными для специфического неопластического процесса. Данные участки были расценены как подозрительные в отношении местного рецидива. В связи с небольшими размерами (в среднем не более 5–6 мм) участков технически выполнение биопсии в большинстве случаев не представлялось возможным. Спасительная лучевая терапия была проведена 56 пациентам по специальной схеме, которая подразумевает большее наведение дозы облучения на область местного рецидива. После выполнения спасительной лучевой терапии у пациентов снижался до 0 уровень ПСА, наблюдалась положительная динамика, что доказывает правильность данных мпМРТ. Согласно выводам авторов статьи мпМРТ не имеет аналогов среди методов лучевой диагностики при обследовании больных с биохимическим рецидивом РПЖ после РПЭ, а также при оценке динамики локального рецидива РПЖ после проведения лучевой терапии у таких пациентов. При подозрении на наличие локального рецидива опухоли в ложе удаленной ПЖ мпМРТ позволяет выбрать правильную тактику лечения.

Особенное место в диагностике РПЖ занимает выявление отдаленного поражения. На ранних стадиях развития заболевания (T1 и T2) вероятность метастазирования чрезвычайно мала. Однако при прогрессировании лимфогенные метастазы РПЖ могут обнаруживаться в регионарных тазовых и забрюшинных ЛУ, по ходу брюшной аорты. РПЖ проявляет особую склонность к множественному поражению костей (позвоночник, таз, бедро и ребра). Наблюдаются метастазы в легкие и плевру, мягкие ткани и печень. Особая проблема – выявление костных метастазов, которые делятся на остеолитические и остеобластические. Больные могут иметь как остеолитические, так

и остеобластические метастазы или комбинированные патологические изменения, содержащие оба элемента. Определение типа метастаза критически важно для выбора тактики лечения. При РПЖ преимущественно возникают остеобластические метастазы. В их очагах также усиливается резорбция кости, и препараты, блокирующие костную резорбцию, могут уменьшить боль в костях, а также риск патологических переломов.

МРТ всего тела позволяет изучать несколько анатомических областей за одно исследование, что имеет важное значение как для поиска первичной опухоли, так и для выявления лимфогенного и гематогенного метастазирования. МРТ всего тела чаще проводят на МРТ-системах с высокой индукцией магнитного поля [49]. Результаты исследования, проведенного Н.И. Сергеевым и соавт., показали, что ДВИ в диагностике метастатического поражения костной системы обладают высокой чувствительностью, но низкой специфичностью [50]. В ходе исследования были проанализированы ДВИ всего тела у 19 пациентов с метастатическим поражением костей таза. Очаговые изменения в костях отчетливо визуализировались на T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани. Сопоставление данных рутинных T1-ВИ и ДВИ (с фактором диффузии 1000 с/мм^2) показало более высокую чувствительность последнего метода. Выявленные в режимах T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани постлучевые изменения в костях часто не вызывают существенного ограничения трансляционной подвижности молекул воды, что, вероятно, обусловлено формированием реактивного остеосклероза, близкого по своему характеру к физиологическому замещению костной ткани. Подобные изменения могут быть дополнительным дифференциально-диагностическим критерием. Изменения, выявляемые при рутинных режимах МРТ, находят полное отображение на ДВИ, для более наглядного восприятия рекомендуется использовать «негативный» режим. Полученные результаты позволяют рекомендовать ДВИ как метод скрининга при подозрении на метастазы в кости.

Используя протоколы рутинного сканирования всего тела в сочетании с ДВИ всего тела у больных с рецидивом РПЖ, М. Eiber и соавт. показали высокую чувствительность (95,1 % (39 из 41 случая)) в выявлении костных метастазов, за исключением шейного отдела позвоночника [51]. У 2 пациентов обнаруженный отек костной ткани был расценен как вторичное поражение, хотя являлся признаком дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника. Чувствительность в выявлении вторичного поражения ЛУ составила 77 % (20 из 26 случаев). Группа ложно-отрицательных ЛУ имела преимущественный размер < 8 мм. Кроме того, в ходе проведенного исследования отмечались случаи 4-кратного увеличения ЛУ по сравнению с общепринятыми значениями (10–12 мм)

с визуализацией низкого сигнала на ИКД-карте. Впоследствии при сопоставлении с данными позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии с холином и объемным уменьшением ЛУ при отсутствии специфической терапии эти поражения ЛУ были признаны ложноположительными. Отсутствие лучевой нагрузки и необходимости контрастного усиления при МРТ всего тела позволяет проводить тщательную и безопасную диагностику отдаленного поражения при РПЖ, что является особенно важным при средней и высокой степени риска. Существует определенный парадокс: несмотря на высокую актуальность проблемы стадирования РПЖ и обнаружения отдаленных метастазов, количество публикаций, посвященных описанию методики и разработке дифференциально-диагностических критериев для оценки метастатического поражения при РПЖ, сравнительно невысоко. Метод МРТ всего тела имеет значительный потенциал для выявления очагов, подозрительных на метастатическое поражение при РПЖ, как в регионарных ЛУ, так и в костных структурах, но для его внедрения необходимы углубленные исследования на большой группе пациентов для разработки специфических дифференциально-диагностических критериев конкретно при РПЖ.

Заключение

Результаты проведенных исследований показывают, что на сегодняшний день МРТ занимает лидирующие позиции как в диагностике первичного РПЖ, так и в стадировании заболевания, оценке местной распространенности, выявлении отдаленных метастазов, а также в обнаружении рецидивов в ложе удаленной ПЖ после проведения РПЭ. По своей чувствительности и специфичности МР-исследование превосходит все другие безопасные методы лучевой диагностики. Однако остается ряд вопросов, которые требуют уточнения. В частности, требуются углубленные исследования для изучения различных модальностей прицельных БПЖ, в том числе с применением современных гибридных технологий, в целях разработки четких показаний к каждому конкретному виду биопсии. По сравнению с остальными модальностями БПЖ под МР-наведением – один из наиболее перспективных методов верификации РПЖ, позволяющий проводить направленные (таргетные) биопсии из очагов поражения размером < 8–10 мм, что очень важно, так как клинически значимым считается РПЖ с очагом размером от 5 мм. Кроме того, внедрение данного метода в рутинную практику теоретически делает возможным выполнение биопсий рецидивов при небольшом объеме морфологического субстрата в ложе удаленной ПЖ, верификация которых является важной информацией в клинически неясных ситуациях. В будущем, вероятно, станет возможным более

обширное применение малоинвазивных лечебных процедур под контролем МРТ. Требуют уточнения методы оценки как локального, так и отдаленного

прогрессирования РПЖ, возможности верификации полученных данных, что критически важно для выбора тактики лечения конкретного больного.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Хмелевский Е.В., Фадеев А.В. Радикальное лечение больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России 2008;1(8). Доступно по: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v8/papers/fadeev_v8.htm. [Kaprin A.D., Khmelevskiy E.V., Fadeev A.V. Radical treatment of patients with local and regional prostate cancer. Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii = Herald of the Russian Scientific Center of Roentgen Radiology of the Ministry of Health of Russia 2008;1(8). Available at: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v8/papers/fadeev_v8.htm. (In Russ.)].
- Матвеев В.Б.. Рак предстательной железы. Методическое пособие. М., 2014. [Matveev V.B. Prostate cancer. Guidelines. Moscow, 2014. (In Russ.)].
- Hambrook T., Hoeks C., Hulsbergen-van de Kaa C. et al. Prospective assessment of prostate cancer aggressiveness using 3-T diffusion-weighted magnetic resonance imaging-guided biopsies versus a systematic 10-core transrectal ultrasound prostate biopsy cohort. Eur Urol 2012;61(1):177–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.042. PMID: 21924545.
- Djavan B., Kazzazi A., Dulabon L. et al. Diagnostic strategies for prostate cancer. Eur Urol 2011;10(3):26–37. DOI: 10.1016/j.eursup.2011.03.010.
- Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol 2014;65(1):124–37. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.046. PMID: 24207135.
- Manenti G., Nezzo M., Chegai F. et al. DWI of prostate cancer: optimal b-value in clinical practice. Prostate Cancer 2014;2014:868269. DOI: 10.1155/2014/868269. PMID: 24693438.
- Schimmöller L., Quentin M., Arsov C. et al. MR-sequences for prostate cancer diagnostics: validation based on the PI-RADS scoring system and targeted MR-guided in-bore biopsy. Eur Radiol 2014;24(10):2582–9. DOI: 10.1007/s00330-014-3276-9. PMID: 24972954.
- Barentsz J.O., Weinreb J.C., Verma S. et al. Synopsis of the PI-RADSv2 Guidelines for multiparametric prostate magnetic resonance imaging and recommendations for use. Eur Urol 2016;69(1):41–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.038. PMID: 26361169.
- Ахвердиева Г.И., Санай Э.Б., Панов В.О. и др. Роль мультипараметрической МРТ в выявлении и локализации раннего рака предстательной железы. Онкоурология 2013;(4):25–36. [Akhverdieva G.I., Sanay E.B., Panov V.O. et al. Role of multiparametric MRI in the detection and localization of early-stage prostate cancer. Onkourologiya = Oncourology 2013;(4):25–36. (In Russ.)].
- Röthke M., Blondin D., Schlemmer H.P., Franiel T. PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate. Rofo 2013;185(3):253–61. DOI: 10.1055/s-0032-1330270. PMID: 23404430.
- Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L. et al. PI-RADS prostate imaging – reporting and data System: 2015, version 2. Eur Urol 2016;69:16–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.052.
- Thoeny H.C., Froehlich J.M., Triantafyllou M. et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion-weighted MR imaging. Radiology 2014;273(1):125–35. DOI: 10.1148/radiol.14132921. PMID: 24893049.
- Mcneal J.E. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981;2(1):35–49. PMID: 7279811.
- Taneja S.S. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy-prospective multicenter study. J Urol 2013;190(5):1765. DOI: 10.1016/j.juro.2013.07.085. PMID: 24120781.
- Мищенко А.В., Рубцова Н.А., Алексеев Б.Я. и др. Система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной томографии предстательной железы согласно руководству PI-RADSv2. Онкоурология 2016;12(1):81–9. [Mishchenko A.V., Rubtsova N.A., Alekseev B.Ya. A system of a unified approach to interpreting prostate magnetic resonance imaging according to the PI-RADSv2 guidelines. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(1):81–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-81-89.
- Ren J., Yang Y., Zhang J. et al. T(2)-weighted combined with diffusion-weighted images for evaluating prostatic transition zone tumors at 3 Tesla. Future Oncol 2013;9(4):585–93. DOI: 10.2217/fon.13.14. PMID: 23560380.
- Barrett T., Turkbey B., Choyke P.L. PI-RADS version 2: what you need to know. Clin Radiol 2015;70(11):1165–76. DOI: 10.1016/j.crad.2015.06.093. PMID: 26231470.
- Iwazawa J., Mitani T., Sassa S., Ohue S. Prostate cancer detection with MRI: is dynamic contrast-enhanced imaging necessary in addition to diffusion-weighted imaging? Diagn Interv Radiol 2011;17(3):243–8. DOI: 10.4261/1305-3825.DIR.3605-10.1. PMID: 20859852.
- De Rooij M., Hamoen E.H., Fütterer J.J. et al. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. Am J Roentgenol 2014;202(2):343–51. DOI: 10.2214/AJR.13.11046. PMID: 24450675.
- Русаков И.Г., Франк Г.А., Степанов С.О. и др. Биопсия предстательной железы. Пособие для врачей. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. [Rusakov I.G., Frank G.A., Stepanov S.O. et al. Prostate biopsy. Guidelines for doctors. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena, 2002. (In Russ.)].
- Durmuş T., Reichelt U., Huppertz A. et al. MRI-guided biopsy of the prostate: correlation between the cancer detection rate and the number of previous negative TRUS biopsies. Diagn Interv Radiol 2013;19(5):411–7. DOI: 10.5152/dir.2013.13055. PMID: 23886937.
- Капустин В.В., Громов А.И., Широков В.И. и др. Трудности диагностики рака предстательной железы при его нетипичном «переднем» расположении (клиническое наблюдение). Радиология – практика 2011;(5):71–4. [Kapustin V.V., Gromov A.I., Shirokov V.I. et al. Problem of prostate cancer diagnostics in cases of non-typical “anterior” tumor localization (case report). Radiologiya – praktika = Radiology – Practice 2011;(5):71–4. (In Russ.)].
- Капустин В.В. Технология совмещения УЗ и МРТ изображений в диагностике рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2011;(2–3):25–6. [Kapustin V.V. Ultrasound and MRI fusion technology in diagnostics of prostate cancer. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2011;(2–3):25–6. (In Russ.)].
- Siddiqui M.M., Rais-Bahrami S., Truong H. et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. Eur Urol 2013;64:713–9.

Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283813005988>.

25. van de Ven W.J., Venderink W., Sedelaar J.P. et al. MR-targeted TRUS prostate biopsy using local reference augmentation: initial experience. *Int Urol Nephrol* 2016;48(7):1037–45. DOI: 10.1007/s11255-016-1283-2.

PMID: 27068817.

26. Moore C.M., Robertson N.L., Arsanious N. et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol* 2013;63(1):125–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.06.004.

PMID: 22743165.

27. Overduin C.G., Fütterer J.J., Barentsz J.O. MRI-guided biopsy for prostate cancer detection: a systematic review of current clinical results. *Curr Urol Rep* 2013;14(3):209–13. DOI: 10.1007/s11934-013-0323-z.

PMID: 23568624.

28. Delongchamps N.B., Zerbib M. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *Eur Urol* 2012;61(3):622–3.

DOI: 10.1016/j.eururo.2011.12.038.

PMID: 22289974.

29. Eskew L.A., Bare R.L., McCullough D.L. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157(1):199–202. PMID: 8976250.

30. Неледов Д.В., Шавладзе З.Н., Березовская Т.П. Малоинвазивные вмешательства под контролем магнитно-резонансной томографии в уточняющей диагностике опухолей малого таза. Вестник рентгенологии и радиологии 2014;(2):31–7. [Neledov D.V., Shavladze Z.N., Berезovskaya T.P. Mini-invasive interventions under magnetic resonance guidance in the clarifying diagnosis of small pelvic tumors. *Vestnik rentgenologii i radiologii* = *Herald of Radiology and Radiology* 2014;(2):31–7. (In Russ.)].

31. Говоров А.В., Пушкар Д.Ю., Иванов В.Ю. Криоабляция предстательной железы. М., 2015. [Govorov A.V., Pushkar D.Yu., Ivanov V.Yu. Cryoablation of the prostate. Moscow, 2015. (In Russ.)].

32. Marshall S., Taneja S. Focal therapy for prostate cancer: the current status. *Prostate Int* 2015;3(2):35–41.

DOI: 10.1016/j.pnrl.2015.03.007.

PMID: 26157765.

33. Valerio M., Shah T.T., Shah P. et al. Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion focal cryotherapy of the prostate: a prospective development study. *Urol Oncol* 2017;35(4):1–7.

DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.11.008.

PMID: 27955940.

34. Мищенко А.В., Дубицкий Д.Л., Носов А.К., Петров С.Б. Основы использования магнитно-резонансной томографии при раке предстательной железы. Лучевая диагно-

стика и терапия 2014;(3):12–26.

[Mishchenko A.V., Dubitskiy D.L., Nosov A.K., Petrov S.B. The basics of MRI of prostate cancer. *Luchevaya diagnostika i terapiya* = *Diagnostic Radiology and Radiotherapy* 2014;(3):12–26. (In Russ.)]. DOI: 10.1017/cbo9781107415324.004.

35. Han M., Partin A.W., Zahurak M. et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169(2):517–23.

DOI: 10.1097/01.ju.0000045749.90353.c7.

PMID: 12544300.

36. Shukla-Dave A., Hricak H., Scardino P.T. Imaging low-risk prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2008;18(1):78–86.

DOI: 10.1097/MOU.0b013e3282f13adc.

PMID: 18090495.

37. Казымов А.Т., Исаев И.Г., Али-заде А.М. и др. Оценка степени местной распространенности рака предстательной железы по данным магнитно-резонансной томографии и клинических прогностических факторов. *Онкоурология* 2015;(2):55–60.

[Kazymov A.T., Isaev I.G., Ali-zade A.M.

et al. Estimation of the extent of local prostate cancer spread according to magnetic resonance imaging findings and clinical prognostic factors. *Onkourologiya* = *Oncourology* 2015;(2):55–60. (In Russ.)].

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-55-60.

38. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 910 с. [Davydov M.I., Gantsev Sh.Kh. *Oncology*. Textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 910 p. (In Russ.)].

39. Park B.H., Jeon H.G., Jeong B.C. et al.

Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2014;192(1):82–8.

DOI: 10.1016/j.juro.2014.01.005.

PMID: 24440235.

40. Матвеев Б.П., Бухаркин П.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. Методические рекомендации. М., 2010. [Matveev B.P., Bukharkin P.V., Matveev V.B. *Prostate cancer*. Guidelines. Moscow, 2010. (In Russ.)].

41. Klotz L., Vesprini D., Sethukavalan P. et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(3):272–7.

DOI: 10.1200/JCO.2014.55.1192. PMID: 25512465.

42. Habibian D.J., Liu C.C., Dao A. et al.

Imaging characteristics of prostate cancer patients who discontinued active surveillance on 3-T multiparametric prostate MRI. *Am J Roentgenol* 2017;208(3):564–569.

DOI: 10.2214/AJR.16.16822. PMID: 28075651.

43. Joniau S., Hsu C.Y., Lerut E. et al.

A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51(2):388–94.

DOI: 10.1016/j.eururo.2006.06.051.

PMID: 16901622.

44. Makarov D.V., Trock B.J., Humphreys E.B. et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin Tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69(6):1095–101.

DOI: 10.1016/j.urology.2007.03.042.

PMID: 17572194.

45. Рубцова Н.А., Алексеев Б.Я., Мамонтова И.С. и др. Возможности МРТ в диагностике локализованной формы рака предстательной железы. Медицинская визуализация 2014;(1):124–6. [Rubtsova N.A., Alekseev B.Ya., Mamontova I.S. et al. Role of MRI in the diagnosis of localized prostate cancer. *Meditsinskaya vizualizatsiya* = *Medical Imaging* 2014;(1):124–6. (In Russ.)].

46. Shimofusa R., Fujimoto H., Akamata H.

et al. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29(2):149–53. PMID: 15772529.

47. Ocak I., Bernardo M., Metzger G. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(4):849. DOI: 10.2214/AJR.06.1329.

PMID: 17885055.

48. Ахвердиева Г.И., Панов В.О., Тюрин И.Е. и др. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике локального рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2015;11(4):72–80.

[Akhverdiyeva G.I., Panov V.O., Tyurin I.E.

et al. Multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrence of prostate cancer in patients after radical prostatectomy. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2015;11(4):72–80. (In Russ.)].

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

49. Littooi A.S., Kwee T.C., Barber I. et al. Whole-body MRI for initial staging of paediatric lymphoma: prospective comparison to an FDG-PET/CT-based reference standard. *Eur Radiol* 2014;24:1153–65.

DOI: 10.1007/s00330-014-3114-0.

50. Сепреев Н.И., Котляров П.М., Солодкий В.А. Диффузионно-взвешенные изображения в диагностике метастатического поражения позвоночника и костей таза. Сибирский онкологический журнал 2012;6(54):68–72.

[Sergeev N.I., Kotlyarov P.M., Solodkiy V.A.

Diffusion-weighted magnetic resonance image in diagnosis of metastatic cancer of the spinal column and pelvic bones. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* = *Siberian Journal of Oncology* 2012;6(54):68–72. (In Russ.)].

51. Eiber M., Holzapfel K., Ganter C. et al.

Whole-body MRI including diffusion-weighted imaging (DWI) for patients with recurring prostate cancer: technical feasibility and assessment of lesion conspicuity in DWI. *J Magn Reson Imaging* 2011;33(5):1160–70. DOI: 10.1002/jmri.22542. PMID: 21509875.

Adult type granulosa cell tumour of the testis: a case report

Vitali Mezentsev¹, Hebah Ali², Jolanta McKenzie², Jaspal Viridi¹

¹Department of Urology,

²Department of Cellular Pathology, the Princess Alexandra Hospital; Harlow, Essex, United Kingdom

Contacts: Vitali Mezentsev vitalimezentsev@doctors.org.uk

Primary testicular tumour is unusual in elderly population. We present a case of 74 year old with adult type granulosa cell tumour, located at the right testis. The patient had right radical inguinal orchiectomy. The tumour composed of a cystic component which had a number of different areas. Many areas showed a granulosa cell morphology with Call–Exner bodies. Our report highlights one more challenging case of testicular tumours in elderly, which are quite problematic in terms of prognosis and management. Long-term follow up is recommended, since metastases of the disease may appear late in the clinical course.

Key words: testicular tumour, granulosa cell tumour

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-134-138

Case presentation

A 74-year-old presented with a two-week history of a painless swelling in the right testis. There was no history of trauma or previous scrotal surgery. He had no endocrine-related symptoms. He was known to have prostate cancer, which was treated with radical prostatectomy 7 years ago. On examination, his abdomen was unremarkable. Genital examination revealed a firm, painless 5 cm mass involving the right testis with minimal hydrocele. The left testis was normal.

Serum tumour markers were within normal limits; α -fetoprotein was 5 U/ml, β -human gonadotropin was < 2 U/l and Lactate dehydrogenase was 154 IU/l. Testicular ultrasound confirmed the presence of a complex mixed cystic and solid echogenicity lesion measuring $4.5 \times 4.0 \times 2.7$ cm in the right testis (fig. 1). The lesion was vascular on Doppler ultrasound, which raised the possibility (fig. 2) of intra-testicular malignancy. The right epididymis, left testis and left epididymis were all normal. Computed tomography with contrast of the abdomen and thorax revealed no mediastinal or abdominal lymphadenopathy. There were no liver or lung metastases.

Considering the possibility of malignant testicular neoplasm, right radical inguinal orchidectomy was performed. At surgery, a large tumour was replacing the right testis. The resection was sent for histological examination. The patient was discharged home without complications.

Pathological findings

Macroscopically, the tumour involved almost the entire 98-gram right testis leaving only a rim of normal parenchyma superiorly. The cut surface was both multi-locular cystic and solid (fig. 3). The cystic areas contained haemorrhagic and clear fluid, while the solid were yellow-tan, firm without necrosis. The tumour, measuring $5.0 \times 4.0 \times 2.5$ cm, was confined to testis.

Microscopically, the tumour was un-encapsulated, well-defined and limited to the testis. It exhibited cystic



Fig. 1. Testicular ultrasound: the right testis contains a complex lesion with mixed cystic and solid echogenicity

Рис. 1. Ультразвуковое исследование яичка: правое яичко содержит опухоль с кистозным и стромальным компонентами

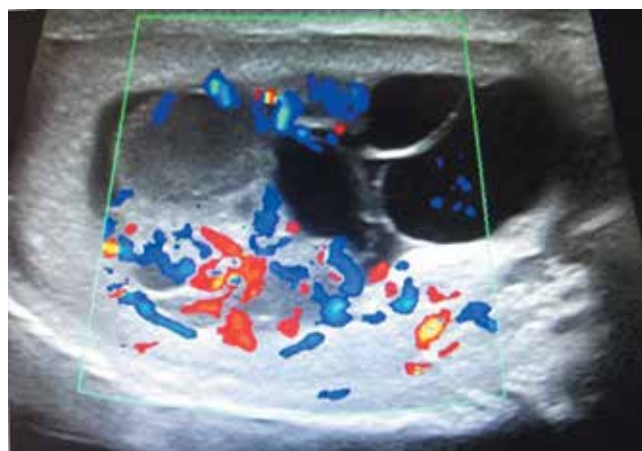


Fig. 2. Doppler ultrasound: vascularity of the lesion

Рис. 2. Допплеровское ультразвуковое исследование: хорошее кровообращение опухоли



Fig. 3. Macroscopy: multi-locular cysts containing hemorrhage and yellow-tan solid areas

Рис. 3. Макроскопическое исследование: множественные кисты содержат кровоизлияние и стромальный компонент с желтым оттенком

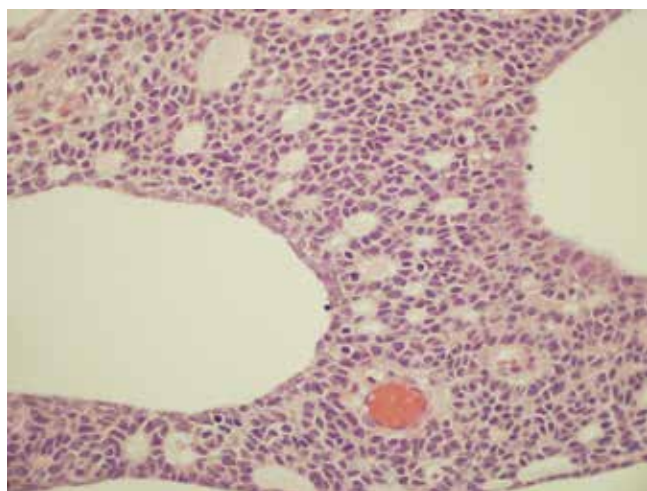


Fig. 4. Microscopy: microfollicular pattern showing Call-Exner bodies (H and E, $\times 40$)

Рис. 4. Микроскопическое исследование: тельца Колла—Экснера ($\times 40$)

and nodular low-power appearance. The cells predominantly grew diffusely. However, trabecular and microfollicular patterns were also noted. The tumour cells contained uniformly round nuclei with longitudinal nuclear grooves, indistinct cell borders, and scant cytoplasm. The microfollicular foci comprised numerous small spaces, which contained hyalinized basement membrane material (Call – Exner bodies) (fig. 4). The mitotic rate was strikingly high in these microfollicular foci with up to 6 figures per 10 high power fields (fig. 5) confirmed by Ki-67 expression of 30 % (fig. 6).

Immunohistochemical analyses were performed. The tumour cells express inhibin, calretinin, WT1, CD56, melan A and focally S100. Areas of smooth muscle differentiation were highlighted by expression of progesterone receptor and smooth muscle actin. There was no necrosis, significant pleomorphism or vascular

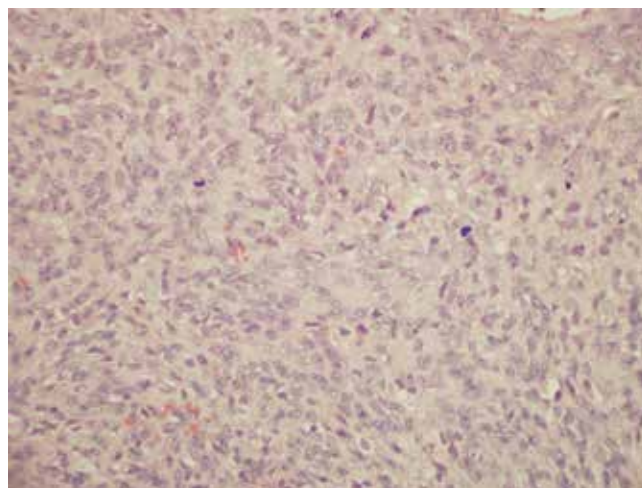


Fig. 5. Foci of increased mitotic activity. Mitotic figures (H and E, $\times 20$)

Рис. 5. Участки с повышенной активностью митоза ($\times 20$)



Fig. 6. High proliferation rate (Ki-67, $\times 20$)

Рис. 6. Высокая частота пролиферации (тест с Ki-67, $\times 20$)

invasion. The surrounding testis showed normal spermatogenesis.

The morphological features and immunohistomecal profile with an expert pathologist review led to the final diagnosis of adult granulosa cell tumour (GCT) with two worrying features: the size and mitotic count confirmed with Ki-67.

Discussion

Testicular cancer is a disease of young men. When an elderly man with a lump in his testis presents to a urology department an inflammatory condition is considered as the differential diagnosis. Testicular ultrasound is the first modality to confirm the diagnosis.

Sex cord-stromal tumours comprise about 5 % of testicular tumours in adults. Most are Leydig cell tumors, and Sertoli cell tumors [1]. Experience of GCT in testis is limited [2, 3].

The majority of the reported cases belong to the juvenile type of GST [2]. Juvenile GSTs in males are always benign, and simple orchiectomy suffices for cure. Adult types GSTs could be benign or malignant. [4] The histology features of Call — Exner bodies are characteristic. Immunohistochemistry may help in difficult cases.

The present case was rather typical and easy to diagnose on histological grounds. Still, immunohistochemistry was also characteristic (CD56, WT1, melan A and inhibin positive).

K. M. Cornejo and R. H. Young reported 32 cases of adult GCT of the testis. [4]. Follow-up information was available for 19 patients. All were without evidence of disease except one who had lung metastasis at 24 months. The majority had a good prognosis. Lympho-vascular invasion, infiltrative borders, and size larger than 4 cm might help in identifying cases with aggressive behaviour, as these features were present in the one case with metastasis. All patients in that paper underwent orchiectomy ($n = 30$) or wedge excision ($n = 2$). None underwent lymph node dissection or received adjuvant therapy.

It is difficult to predict which neoplasms will potentially metastasize based on clinicopathologic features. Pathologic features that were thought to predict malignant potential included tumor size > 4 cm, moderate or marked nuclear atypia, necrosis, lympho-vascular invasion, infiltrative borders or para-testicular invasion, and more than 5 mitotic figures per 10 high power field [4]. J. A. Hanson and A. B. Ambaye identified tumor size as the only feature significantly associated with malignant behavior and excluded tumor necrosis, mitotic count, age, and presence of gynecomastia [5].

The mainstay of treatment for organ-confined disease is surgical, usually radical orchiectomy. However, treatment in advanced disease is less clear as there is no consensus on therapeutic recommendations because of the rarity of the neoplasm.

Acknowledgment

We would like to thank Professor Dan Barney from Royal London Hospital for confirming the pathological diagnosis.

Взрослый тип гранулезноклеточной опухоли яичка: клинический случай

В. Мезенцев¹, Х. Али², Ж. МакКензи², Ж. Вирди¹

¹Отделение урологии,

²отделение клеточной патологии, госпиталь принцессы Александры; Харлоу, Эссекс, Великобритания

Первичные опухоли яичка редко встречаются у лиц пожилого возраста. Мы представляем клинический случай гранулезноклеточной опухоли яичка взрослого типа у пациента 74 лет. Образование было локализовано в правом яичке. Выполнена радикальная орхифуникулэктомия справа паховым доступом. Опухоль имела кистозный компонент с различными включениями. Многие включения были гранулезноклеточной морфологии с тельцами Колла—Экснера. Наш пример описывает редкий случай опухоли яичка у пациента пожилого возраста, который имеет сложность в отношении прогнозирования и лечения. Рекомендуется регулярное обследование таких больных, так как метастазы могут развиваться в различные сроки после радикальной операции.

Ключевые слова: опухоль яичка, гранулезноклеточная опухоль

Клинический случай

Пациент, 74 лет, обратился с жалобой на наличие безболезненной опухоли правого яичка, наблюдавшейся в течение 2 нед. В прошлом у больного не было операций или травматических повреждений правого яичка. При обследовании не выявлено эндокринных заболеваний или симптомов. Пациенту 7 лет назад была проведена радикальная простатэктомия по поводу рака предстательной железы. При клиническом осмотре больного не обнаружено абдоминальной патологии. Наблюдалась плотная безболезненная опухоль правого яичка размером 5 см с минимальной водянкой его оболочек. В левом яичке патологии не выявлено.

Биохимические маркеры рака яичка были в пределах нормы: α -фетопrotein 5 Ед/мл, β -хорионический гонадотропин < 2 Ед/л, лактатдегидрогеназа 154 МЕд/л. Ультразвуковое исследование правого яичка подтвердило наличие опухоли с кистозным компонентом размером $4,5 \times 4,0 \times 2,7$ см (рис. 1). По данным доплеровского

ультразвукового исследования отмечено хорошее кровообращение опухоли, что указывало в пользу диагноза злокачественного новообразования яичка (рис. 2). Правый придаток, левое яичко и левый придаток не изменены. По результатам компьютерной томографии грудной клетки и брюшной полости с внутривенным введением контраста не выявлено увеличения лимфатических узлов. Не обнаружены метастазы в печень и легкие.

Поскольку подозревался рак яичка, была выполнена орхифуникулэктомия справа паховым доступом. Во время операции обнаружено, что нормальной ткани правого яичка практически не осталось. Ткань яичка была замещена опухолью. Удаленный клинический материал был направлен на гистологическое исследование. Пациент вскоре после операции был выписан без хирургических осложнений.

Патологоанатомические заключения

Макроскопически опухоль (98 г) распространилась на всю ткань правого яичка, оставляя небольшой ободок

нормальной ткани на верхнем его полюсе. Поликистозный и фиброзный компоненты были отчетливо видны на разрезе опухоли (рис. 3). Кисты содержали жидкость с примесью крови и без нее. Фиброзная часть опухоли была представлена стромой с желтым оттенком, без некроза. Образование имело размер $5,0 \times 4,0 \times 2,5$ см.

Микроскопически опухоль правого яичка не имела капсулы, была с четкими границами и не распространялась на окружающие ткани. Морфология опухоли кистозная с фиброзным компонентом. Диффузный клеточный рост был характерным. Кроме этого, отмечались единичные участки с фолликулярной и трабекулярной структурой. Клетки опухоли имели одинаковой формы большие круглые ядра с продолговатыми бороздками, нечеткими межклеточными границами и небольшим количеством цитоплазмы. Микрофолликулярные участки состояли из множества маленьких отделов, которые имели основную мембрану с гиалинизированным материалом (тельца Колла—Экснера) (рис. 4). В этих микрофолликулярных участках регистрировалась очень высокая частота митозов — до 6 в поле зрения микроскопа при 10-кратном увеличении (рис. 5). Экспрессия Ki-67, равная 30 %, подтверждала высокую частоту митоза (рис. 6).

По данным иммуногистохимического анализа было выявлено, что опухолевые клетки секретируют ингибин, калретинин, WT1, CD56, мелан А и в некоторых участках S100. Участки гладкомышечной дифференциации были подвержены выделением рецептора прогестерона и актина гладкой мышечной ткани. Некроза, значительного плеоморфизма и распространения опухоли в сосуды не наблюдалось. В ткани яичка сперматогенез не нарушен.

Морфологические особенности и иммуногистохимический профиль, а также заключение эксперта-патолога позволили установить окончательный диагноз: гранулезноклеточная опухоль (ГКО) яичка взрослого типа с 2 злокачественными характеристиками — размером ядер и повышенной митотической активностью, подтвержденной тестом с Ki-67.

Обсуждение

Рак яичка — заболевание молодых пациентов. Когда пожилой мужчина посещает уролога с жалобой на наличие опухоли яичка, воспаление яичка и его придатка рассматривается как возможный диагноз. Ультразвуковое исследование яичка используют для подтверждения диагноза.

Опухоли стромы яичка составляют примерно 5 % опухолей яичка у взрослых. Большинство стромальных опухолей принадлежит к группам опухолей клеток Лейдига и Сертоли [1]. ГКО яичка встречаются редко [2, 3].

Большинство описанных в литературе случаев ГКО относится к детскому типу [2]. ГКО яичка детского типа всегда доброкачественная, и удаление яичка приводит к полному излечению. ГКО взрослого типа может быть как доброкачественной, так и злока-

чественной [4]. Наличие телец Колла—Экснера является типичной гистологической характеристикой ГКО. Иммуногистохимическое исследование может помочь в сложных диагностических случаях.

Наш клинический случай был типичным. Диагноз был установлен на основании гистологического исследования. Иммуногистохимическая картина была также характерна для ГКО (реакции на CD56, WT1, мелан А и ингибин были положительны).

К.М. Cornejo и R.H. Young описали 32 случая ГКО яичка взрослого типа [4]. Радикальное удаление яичка было проведено 30 пациентам, резекция яичка — 2. Удаление регионарных лимфатических узлов и химиотерапию не выполняли ни у одного больного. Из этой группы 19 пациентов проходили дополнительные обследования в различное время после первоначального лечения. Только у 1 больного были выявлены метастазы в легкие через 24 мес после операции. Остальные пациенты имели хороший прогноз. Распространение опухоли в лимфатические и кровеносные сосуды, ее нечеткие границы с прорастанием в соседние ткани и размер (> 4 см) являются признаками агрессивного поведения опухоли. Эти характеристики присутствовали у 1 пациента. Впоследствии у него развились легочные метастазы.

На основе клинико-патологических характеристик нелегко предсказать, какая опухоль потенциально будет метастазировать. Как предсказатели высокого злокачественного потенциала рассматриваются следующие патологические характеристики: размер опухоли > 4 см, значительная атипия клеточного ядра, некроз опухоли, распространение ее на кровеносные и лимфатические сосуды, ее нечеткие границы и распространение на соседние ткани, высокий уровень митозов (более чем 5 митозов в поле зрения 10-кратного увеличения микроскопа) [4]. J.A. Hanson и A.B. Ambaye определили размер опухоли как наиболее важный критерий для предсказания злокачественного потенциала опухоли. В их исследовании некроз опухоли, высокая частота митозов, возраст и присутствие эндокринных симптомов, например гинекомастии, не коррелировали с развитием метастазов после основной терапии [5].

Лечение пациентов с ГКО яичка без метастазов должно основываться на радикальном удалении яичка через паховый разрез. Однако терапия больных с метастазами проблематична. В настоящее время нет рекомендаций относительно того, как лечить ГКО яичка с метастазами. ГКО яичка у взрослых пациентов — редкое заболевание. Правильное и своевременное лечение в большинстве случаев приводит к хорошему прогнозу.

Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность профессору Dan Barney (Королевский госпиталь, Лондон) за оказанную помощь в подтверждении гистологического диагноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sesterhenn I.A., Cheville J., Woodward P.J. et al. Sex cord/gonadal stromal tumours. WHO Classification of Tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. France, Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2004. Pp. 250–258.
2. Shukla A.R., Huff D.S., Canning D.A. et al. Juvenile granulosa cell tumor of the testis: contemporary clinical management and pathological diagnosis. J Urol 2004;171(5):1900–2.
DOI: 10.1097/01.ju.0000120223.29924.3b.
PMID: 15076304.
3. Jimenez-Quintero L.P., Ro J.Y., Zavala-Pompa A. et al. Granulosa cell tumor of the adult testis: a clinicopathologic study of seven cases and a review of the literature. Hum Pathol 1993;24(10):1120–5.
PMID: 8406422.
4. Cornejo K.M., Young R.H. Adult granulosa cell tumors of the testis: a report of 32 cases. Am J Surg Pathol 2014;38(9):1242–50.
DOI: 10.1097/PAS.0000000000000216.
PMID: 24705318.
5. Hanson J.A., Ambaye A.B. Adult testicular granulosa cell tumor: a review of the literature for clinicopathologic predictors of malignancy. Arch Pathol Lab Med 2011;135(1):143–6.
DOI: 10.1043/2009-0512-RSR.1.
PMID: 21204721.

Клинический случай: простатэктомия при метастатическом раке предстательной железы (наблюдение в течение 6 лет в группе неблагоприятного прогноза)

В.И. Ширококорд

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

Контакты: Валерий Иванович Ширококорд Shirokorad@bk.ru

Приведено описание клинического случая комплексного лечения и наблюдения пациента с раком предстательной железы при крайне неблагоприятном исходном прогнозе, наличии костных метастазов, с хорошим клиническим результатом.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастазы в кости, простатэктомия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-139-146

Clinical case: prostatectomy for metastatic prostate cancer (observation 6 years in the poor prognosis group)

V.I. Shirokorad

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

A description of a clinical case of a complex treatment and monitoring of patient with prostate cancer at a very unfavorable initial forecast, the presence of bone metastases with a good clinical outcome.

Key words: prostate cancer, bone metastases, prostatectomy

Введение

В 2015 г. в России был зарегистрирован 581 341 впервые выявленный больной со злокачественными новообразованиями. Прирост случаев данных заболеваний по сравнению с 2014 г. составил 4,0 %. У 35 540 пациентов диагностирован рак предстательной железы (РПЖ), что составило 6,11 %, или 128,4 случая на 100 тыс. населения (против 38,4 случаев в 2004 г.). При этом у 27,4 % пациентов зарегистрирована III стадия заболевания (против 38,4 % в 2004 г. и 29,0 % в 2014 г.), а у 15,9 % – IV (против 22,7 % в 2004 г. и 16,5 % в 2014 г.). У 187 552 (5,50 %) из 3 404 207 больных, состоящих на учете на конец 2015 г. в России, диагностирован РПЖ [1, 2]. Таким образом, несмотря на развитие современных методов диагностики и скрининга, распространенность РПЖ остается на стабильно высоком уровне.

Более 6-й части впервые выявленных больных составляют пациенты с метастатическим РПЖ. Поскольку медиана выживаемости у них равна 2 годам, во многих случаях период без проведения лечения (до появления симптомов) очень короткий. Исследование MRC (Medical Research Council) показало, что риск возникновения симптомов заболевания (патологические переломы, компрессия спинного мозга) и даже риск летальных исходов от РПЖ гораздо выше

при отсутствии гормонотерапии (ГТ), которая может облегчать симптомы заболевания [3, 4].

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов по первичному лечению метастатического РПЖ (2015) радикальная простатэктомия не рекомендована, в то время как для опухолей других локализаций, таких как молочная железа и почка, оперативное лечение играет важную роль [5, 6]. Хотя полномасштабных исследований еще не проведено, в зарубежной литературе появляются сообщения о лучшей выживаемости пациентов с метастатическим РПЖ, которым была произведена циторедуктивная простатэктомия [5, 7, 8].

Так, в исследовании G. Gautam и соавт. (2004–2010 гг.) было выявлено, что у мужчин с метастатическим РПЖ, которым была выполнена циторедуктивная простатэктомия, по сравнению с больными, получавшими брахитерапию, и контрольной группой, которой проводили стандартное лечение (ГТ и химиотерапию (ХТ)), 5-летняя выживаемость составила 75,8 % против 61,3 % и 48,7 % соответственно ($p < 0,001$) [9].

По данным Мюнхенского ракового регистра, прооперированные пациенты с метастатическим РПЖ имеют 5-летнюю выживаемость 55 %, в то время как у больных, которым операция не была произведена, этот показатель составляет 21 % ($p < 0,01$) [8].

К неблагоприятным факторам прогноза также относятся:

- уровень простатического специфического антигена (ПСА) > 20 нг/мл;
- РПЖ высокой степени злокачественности (сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 8–10);
- поражение подвздошно-тазовых лимфатических узлов (ЛУ);
- местное распространение (стадия cT3b–T4N0).

Проведение неоадьювантной ГТ перед радикальной простатэктомией не дает достоверного преимущества в общей и безрецидивной выживаемости [10], но достоверно улучшает патоморфологические показатели, такие как частота встречаемости РПЖ, ограниченного пределами органа, снижение стадии после патоморфологического исследования, положительный хирургический край и частота поражения ЛУ [11].

Адьювантная ГТ после выполнения радикальной простатэктомии не дает преимущества в 10-летней выживаемости, однако общая оценка эффективности имеет высокую статистическую достоверность ($p < 0,00001$) преимущества ГТ [12].

Приводим пример лечения пациента, у которого исходно были все вышеперечисленные неблагоприятные факторы: местное распространение (T4), метастаз в подвздошный ЛУ слева (N1), высокая степень злокачественности (сумма баллов по шкале Глисона 8), уровень ПСА > 20 нг/мл, единичные метастазы в кости таза (M1b). С учетом известных подходов к местнораспространенным опухолям предстательной железы (ПЖ), гормональной зависимости РПЖ, крайне неблагоприятного прогноза, молодого возраста (40 лет), несмотря на наличие единичных метастазов в кости таза, решено было провести комплексное лечение пациента с выполнением простатэктомии.

Клинический случай

Пациент Х., 1969 г. р., 40 лет на момент обращения в МГОО № 62.

С мая 2010 г. появились жалобы на частое мочеиспускание, вялую струю мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. В конце июля 2010 г. пациент обратился по поводу обострения панкреатита. По результатам анализа крови уровень ПСА составил 40 нг/мл.

Трансректальная биопсия ПЖ была выполнена 03.08.2010. Данные гистологического исследования: в 4 из 5 биоптатов правой доли и в 5 из 5 биоптатов левой доли обнаружена низкодифференцированная аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 8 (3 + 5), микрососудистая инвазия, инвазия в окружающие ткани и перинеуральные пространства, очаговый фиброз, фокусы простатической интраэпителиальной неоплазии высокой и низкой степени.



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография (27.08.2010): вращение в прямую кишку

Fig. 1. Magnetic resonance tomography (27/08/2010): ingrowth into rectal wall



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография (27.08.2010): метастаз в подвздошный лимфатический узел слева

Fig. 2. Magnetic resonance tomography (27/08/2010): metastasis in iliac lymph node on the left

При ректальном обследовании в МГОО № 62 выявлено: ампула прямой кишки свободна, слизистая оболочка прямой кишки на глубине пальца не изменена. ПЖ значительно увеличена в размерах в основном за счет левой доли, безболезненная, контур ровный. Междолевая бороздка отсутствует. В верхушке левой доли регистрируется значительное уплотнение размером до 1 см.

Уровень ПСА (27.08.2010) – 26,58 нг/мл. При рентгенографии органов грудной клетки (27.08.2010) онкопатологии не выявлено.

Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) (27.08.2010): размер ПЖ 45 × 40 × 54 мм; магнитно-резонансная (МР) картина РПЖ с экстракапсулярным распространением слева, с распространением на шейку мочевого пузыря (внутрипузырное пролабирование неправильной формы бахромчатого вида фрагмента опухолевой ткани размером до 1,5 см) и семенные пузырьки. Возможно прорастание в стенку прямой кишки (на протяжении 7 × 13 мм не дифференцируется клетчатка между прямой кишкой и ПЖ (рис. 1)). Обнаружен вторично измененный запирательный ЛУ слева: в левой запирательной ямке – увеличенный уплотненный ЛУ с повышенным МР-сигналом в диффузно-взвешенном



Рис. 3. Магнитно-резонансная томография (27.08.2010): метастаз в лонную кость справа

Fig. 3. Magnetic resonance tomography (27/08/2010): metastasis in pubic bone on the right



Рис. 4. Магнитно-резонансная томография (27.08.2010): метастаз в подвздошную кость слева

Fig. 4. Magnetic resonance tomography (27/08/2010): metastasis in iliac bone on the left

изображении (ДВИ) 16×12 мм (рис. 2). Выявлены вторичные изменения в правой лонной и левой подвздошной костях: в правой лонной кости определяется очаг размером 2,5 см (рис. 3), в левой подвздошной кости вблизи крестцово-подвздошного сочленения — аналогичный очаг размером 1,7 см (рис. 4); МР-сигнал от них понижен в T1-взвешенном изображении (ВИ), неравномерно повышен в T2-режимах и ДВИ (рис. 5).

Результаты трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) ПЖ (27.08.2010): РПЖ с прорастанием в мочевой пузырь (рис. 6). Вероятно прорастание в стенку прямой кишки, патологические изменения в тазовых ЛУ слева (нечеткое округлое образование размером 12×7 мм).

При остеосцинтиграфии (31.08.2010) выявлен очаг гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) в проекции левого края нижнешейного позвонка (С7), вероятнее всего за счет обызвествления связки (у пациента в возрасте 16 лет при аварии была травма шейного позвонка). Данные, подтверждающих поражение костей скелета, не получено.

С 01.09.2010 пациенту проводили предоперационную ГТ в режиме максимальной андрогенной блокады

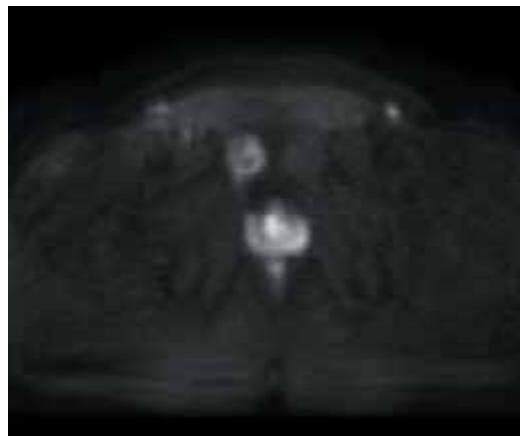


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография (27.08.2010): метастаз в лонную кость справа, диффузия

Fig. 5. Magnetic resonance tomography (27/08/2010): metastasis in pubic bone on the right, diffusion

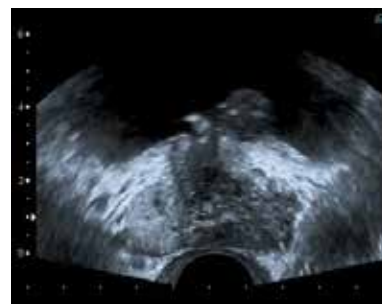


Рис. 6. Трансректальное ультразвуковое исследование (27.08.2010): инвазия в шейку мочевого пузыря

Fig. 6. Transrectal ultrasound examination (27/08/2010): invasion into bladder neck

(золадекс 3,6 мг 1 раз в 28 дней + касодекс 50 мг 1 раз в день) в течение 3 мес. На фоне лечения через 3 нед после его начала купировались дизурические явления, пациент отметил значительное улучшение мочеиспускания.

По данным остеосцинтиграфии (19.11.2010) обнаружен неравномерный захват РФП в проекции гребней подвздошной кости, повышен справа КЗ. Патологическая гиперфиксация РФП в проекции лонного сочленения справа КЗ—2,0 (дифференциация данной зоны крайне затруднительная из-за повышенного объема остаточной мочи). Деформация позвоночника в шейном и грудном отделах с вариабельностью захвата до 10–15 % может соответствовать посттравматическим и обменно-деструктивным поражениям. По сравнению с остеосцинтиграфией от 31.08.2010 без отрицательной динамики.

Результаты ТРУЗИ (16.11.2010): размер ПЖ $31 \times 28 \times 40$ мм, объем 19 см^3 (был 43 см^3), контуры неровные, в основании слева вдаётся в просвет мочевого пузыря за счет неоднородного преимущественно гипохогенного участка размером 9×8 мм. По данным цветового доплеровского картирования этот участок гиповаскуляризован (имеется единичный сосуд в осно-

вании). Структура ПЖ выражено неоднородна, преимущественно повышенной экзогенности. Эхоструктура семенных пузырьков не изменена. Ранее определявшийся ЛУ не визуализируется. Заключение ТРУЗИ: положительная динамика.

По данным МРТ (16.11.2010) отмечено уменьшение размеров ПЖ ($35 \times 28 \times 37$ мм). Периферическая зона левой доли с обширным участком более пониженного МР-сигнала в Т2-ВИ, чем при предыдущем исследовании. Зона измененного МР-сигнала по-прежнему распространяется частично на правую долю и центральные отделы ПЖ, а также на семенные пузырьки. В области шейки наблюдается внутривульварное пролабирование неправильной формы бахромчатого вида фрагмента опухолевой ткани размером до 0,6 см (было до 1,5 см). Данные участки имеют повышенный МР-сигнал в ДВИ. Интенсивно накапливает контраст в ранние фазы исследования участок в левой доле ПЖ размером 1,2 см. Контуры ПЖ стали достаточно четкими, но между ней и прямой кишкой на протяжении 7×6 мм (был 13 мм) не дифференцируется клетчатка. В левой запирающей ямке уплотненный ЛУ с повышенным МР-сигналом в ДВИ уменьшился до 5 мм (был 16×12 мм). В правой лонной кости сохраняется очаг размером 2,5 см, в левой подвздошной кости вблизи крестцово-подвздошного сочленения — аналогичный очаг размером 1,7 см; МР-сигнал от них понижен в Т1-ВИ, неравномерно повышен в Т2-режимах и ДВИ. Структура очагов стала более неоднородной по сравнению с предыдущим исследованием. Дополнительные очаги не появились.

02.12.2010 пациенту были выполнены позадилоная простатэктомия и двусторонняя тазово-подвздошная лимфодиссекция. По результатам гистологического исследования установлен диагноз низкодифференцированной ацинарной аденокарциномы (Grade 3) ПЖ (сумма баллов по шкале Глисона $8 (5 + 3)$), поражающей обе ее доли, верхушку и основание, инвазирующей капсулу, прорастающей в окружающие мягкие ткани и семенные пузырьки и распространяющейся в подслизистый слой и мышечную оболочку шейки мочевого пузыря, с метастазом в 1 из 6 тазовых ЛУ слева, без метастазов в 8 ЛУ справа. Достоверных признаков лечебного патоморфоза опухоли не обнаружено.

Поскольку пациент планировал возобновить половую жизнь, с 22.12.2010 ему начали проводить адъювантную ГТ агонистами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ). Был назначен препарат золадекс, продолжительность терапии — 3 мес.

Через 3 мес больному были выполнены контрольные обследования. По результатам остеосцинтиграфии (28.02.2011) патологической гиперфиксации РФП не выявлено. Маркеры костной резорбции в норме. Уровень ПСА (01.03.2011) составил 0,07 нг/мл.

При МРТ (01.03.2011) отмечено изменение структуры очагов в правой лонной кости и левой подвздошной

кости (эффективность проводимой терапии). Данные, подтверждающие наличие местного рецидива, не получены.

Пациент вновь был обследован 06.06.2011. Больной отмечал улучшение в плане удержания мочи (прокладками не пользовался). Уровень ПСА — 0,8 нг/мл.

Результаты ТРУЗИ (06.06.2011): ПЖ удалена. В стенках везикоуретрального анастомоза отмечается наличие мелких (4–5 мм) экзогенных плотных участков. Определяется утолщение заднебоковой стенки уретральной части анастомоза слева. Соноэластографически данный участок не изменен. Дополнительных образований и свободной жидкости в полости малого таза не выявлено. Данных, подтверждающих наличие рецидива, нет.

Противоопухолевое лечение в ходе дальнейшего наблюдения

Гормонотерапия. В период с августа 2011 г. по май 2015 г. (когда установлена кастрат-резистентность) пациент находился на интермиттирующей ГТ агонистами ЛГРГ (золадекс). При этом до констатации кастрат-резистентности 27 из 48 мес ГТ проводилась, т. е. половину срока больной ГТ не получал. В настоящее время ГТ (золадекс) проводится в постоянном режиме.

Лучевая терапия. В период с 22.09.2011 по 13.10.2011 пациенту была выполнена лучевая терапия (ЛТ) на линейном ускорителе на зону метастаза в правую лонную кость (разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 41 Гр, эквивалент ~ 50 Гр классического фракционирования).

В мае 2012 г. пациент был консультирован радиологом на предмет возможности проведения ЛТ на очаг в левой подвздошной кости. С учетом небольшого (10×14 мм) размера данного очага и отсутствия динамики в нем было принято решение ЛТ не проводить.

Фаллопротезирование. В связи с молодым возрастом больного, относительно благоприятным течением основного заболевания и потребностью в социальной реабилитации 17.12.2012 было выполнено фаллопротезирование трехкомпонентным протезом AMS 700-MS*MS CX. Послеоперационный период протекал без особенностей. Протез функционирует.

Лучевая терапия. С учетом роста уровня ПСА (июль 2013 г.) без признаков развития рецидива и прогрессирования, увеличения по данным МРТ очага в левой подвздошной кости (см. раздел Результаты контрольных обследований) вблизи крестцово-подвздошного сочленения до 1,5 см (был 0,6 см) плотной структуры была проведена ЛТ на данный очаг.

В период с 12.09.2013 по 01.10.2013 была выполнена ЛТ на линейном ускорителе фотонным излучением на метастатический очаг области крестцово-подвздошного сочленения слева (РОД 3 Гр, СОД 42 Гр; эквивалент 51 Гр классического фракционирования). ЛТ пациент перенес удовлетворительно.

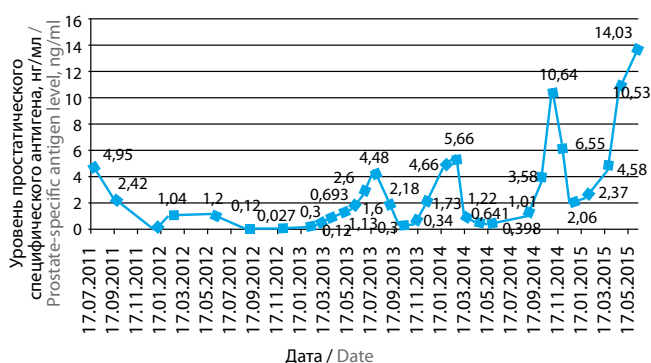


Рис. 7. Уровни простатического специфического антигена в ходе прерывистой гормонотерапии

Fig. 7. Prostate-specific antigen level during intermittent hormone therapy

В марте 2015 г. при остеосцинтиграфии и компьютерной томографии (КТ) обнаружен метастаз в позвонок Th12 (см. раздел Результаты контрольных обследований) с появлением болевого синдрома. В период с 06.04.2015 по 17.04.2015 больному была проведена 3D-конформная ЛТ на линейном ускорителе Siemens ONCOR на области Th11–12 и L1 (РОД 3 Гр, 10 фракций, СОД 30 Гр; эквивалент 36–38 Гр классического фракционирования).

Химиотерапия. В мае 2015 г. у пациента была констатирована кастрат-резистентность. Отмечено увеличение уровня ПСА (10.06.2015) до 14,03 нг/мл. В период с 23.07.2015 по 07.04.2016 было проведено 12 курсов ХТ (доцетаксел 160–180 мг внутривенно 1 день + преднизолон по 5 мг 2 раза в день ежедневно; курсы ХТ 1 раз в 3 нед) + золадекс + деносуаб. На фоне лечения отмечена положительная динамика по уровню ПСА (уменьшение до 0,318 нг/мл).

Бисфосфонаты. Пациент принимал препарат зомета в периоды с июля 2011 г. по январь 2012 г. (6 мес), с августа 2013 г. по апрель 2014 г. (7 мес) и с января по май 2015 г. (4 мес). Далее эффекта от проводимой терапии не было. Деносуаб больной получал с июля по ноябрь 2015 г.

Перспективы лечения. На сегодняшний день у больного имеется возможность продолжения ХТ таксанами, абиратерон ацетатом и кабазитакселом.

Результаты контрольных обследований

На рис. 7 и 8 представлены результаты контрольных обследований (уровни ПСА).

На каждом пике уровня ПСА пациенту назначалась ГТ (золадекс), результатом действия которой было снижение уровня ПСА до < 1,0 нг/мл. Далее был перерыв в ГТ до значимого повышения уровня ПСА. В мае 2015 г. была констатирована кастрат-резистентность, и больной с июля 2015 г. получал ХТ.

Уровень ПСА после окончания ХТ доцетакселом постепенно увеличивался. На 02.04.2016 уровень ПСА составлял 0,318 нг/мл, 20.05.2016 — 0,668 нг/мл, 28.06.2016 — 2,540 нг/мл, 26.07.2016 — 4,340 нг/мл.

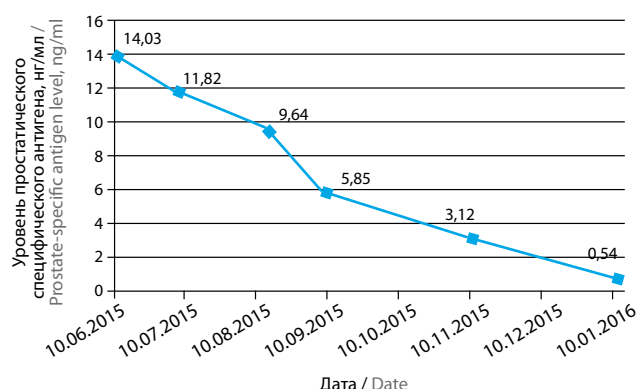


Рис. 8. Динамика уровня простатического специфического антигена на фоне химиотерапии доцетакселом

Fig. 8. Prostate-specific antigen dynamics during docetaxel chemotherapy

Уровень тестостерона на фоне проводимой терапии сохранялся в пределах кастрационного. На момент начала ХТ доцетакселом (23.07.2015) уровень тестостерона был 1,12 нг/мл.

При рентгенографии органов грудной клетки (12.09.2011, 16.08.2012, 25.07.2013, 28.08.2014) онкопатология не обнаружена.

По данным ультразвукового исследования и ТРУЗИ (12.09.2011, 21.05.2012, 16.08.2012, 28.11.2012, 25.07.2013, 20.01.2014, 18.12.2014, 09.09.2015) печень, сосуды печени и внутрипеченочные желчевыводящие, желчный пузырь, холедох, забрюшинные ЛУ по ходу аорты и нижней полой вены и ЛУ по ходу подвздошных сосудов без особенностей; ПЖ удалена. В стенках везикоуретрального анастомоза отмечается наличие мелких (4–5 мм) эхоплотных участков. Определяется утолщение заднебоковой стенки уретральной части анастомоза слева. Соноэластографически данный участок не изменен. Данных, подтверждающих наличие рецидива, нет.

По результатам остеосцинтиграфии (06.02.2012, 26.11.2012, 25.12.2014) очаги патологической гиперфиксации РФП, характерные для метастазов в кости, не обнаружены. При остеосцинтиграфии, выполненной 17.03.2015, выявлен единичный очаг нерезко выраженной гиперфиксации РФП в проекции XII грудного позвонка (около 25 % по сравнению с соседними позвонками). Также наблюдается мелкий очаг в проекции заднего отдела гребня правой подвздошной кости.

Для дообследования пациенту была проведена КТ. Результаты КТ костей таза (21.05.2012, 28.11.2012): состояние после простатэктомии, курса ЛТ на область правой лонной кости. Клетчатка таза структурна, тазовые и подвздошные ЛУ не увеличены. В правой лонной кости выявлен очаг неоднородной структуры размером до 2,5 см, кость не вздута, контуры кости сохранены. В левой подвздошной кости на уровне крестцово-подвздошного сочленения обнаружен участок уплотнения структуры размером до 1,0 × 1,4 см, в левой лонной ко-

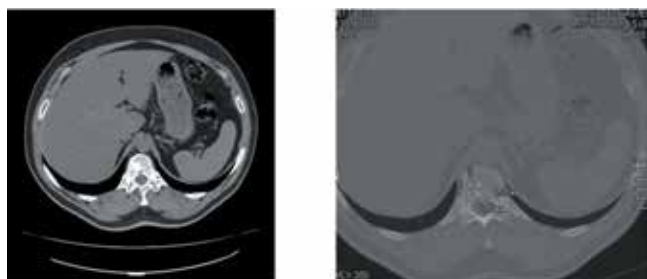


Рис. 9. Компьютерная томография (26.03.2015): в Th12 визуализируется остеобластический очаг размером $1,6 \times 1,8$ см
Fig. 9. Computed tomography (26/03/2015): 1.6×1.8 cm osteoblastic bony lesion in Th12

сти — линейный участок уплотнения размером $0,6 \times 0,3$ см.

По данным КТ, выполненной 26.03.2015, в Th12 выявлен остеобластический очаг размером $1,6 \times 1,8$ см (рис. 9), в крыле левой подвздошной кости — малоинтенсивный очаг уплотнения размером $0,7$ см, не определявшийся ранее. В правой лонной кости сохраняется очаг неоднородной структуры $2,7 \times 2,4$ см (был $2,5$ см), кость не вздута, контуры кости сохранены. Форма, размеры и структура его не изменились (от 28.11.2012). В левой подвздошной кости, на уровне крестцово-подвздошного сочленения, сохраняется участок уплотнения структуры размером $1,3 \times 0,8$ см (был $1,4 \times 0,9$ см), без динамики. В зоне сканирования отмечается диффузное снижение плотности паренхимы печени до 30 единиц Хаунсфилда. КТ-картина соответствует вторичному поражению Th12 и крыла левой подвздошной кости. Наблюдается жировая дистрофия печени.

После КТ-дообследования пациенту в период с 06.04.2015 по 17.04.2015 была проведена 3D-конформная ЛТ на линейном ускорителе Siemens ONCOR на области Th11–12 и L1 (РОД 3 Гр, 10 фракций, СОД 30 Гр; эквивалент 36–38 Гр классического фракционирования).

При КТ органов грудной клетки (09.09.2015, 19.04.2016, 11.08.2016) в S9 нижней доли левого легкого наблюдается точечный кальцинат. В остальном в легких и средостении — без особенностей. В VIII сегменте печени обнаружена гемангиома размером $0,6$ см, в верхнем сегменте левой почки — киста размером $1,9 \times 2,1$ см. Структура паренхимы поджелудочной железы, селезенки и правой почки не изменена. ЛУ не увеличены. Чашечно-лоханочная система почек не расширена, выделительная функция не нарушена. В Th12 сохраняется остеобластический очаг размером $1,7$ см (был $1,6 \times 1,8$ см), плотность его уменьшилась. В левой подвздошной кости на уровне крестцово-подвздошного сочленения сохраняется участок уплотнения структуры размером до $1,4 \times 0,8$ см, без динамики. В позвонке С7 выявляется участок неравномерного уплотнения костной структуры неправильной формы размером $2,3$ см, вероятно, из-за травмы шейного позвонка (при аварии в 16 лет).

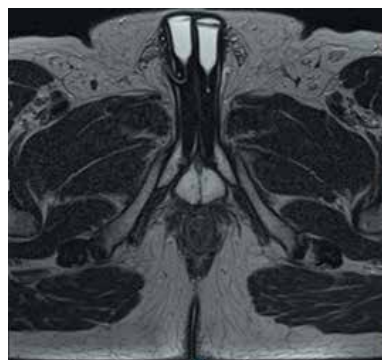


Рис. 10. Магнитно-резонансная томография (25.07.2013): фаллопротез
Fig. 10. Magnetic resonance tomography (25/07/2013): penile prosthesis



Рис. 11. Магнитно-резонансная томография (25.07.2013): метастаз в лонную кость справа
Fig. 11. Magnetic resonance tomography (25/07/2013): metastasis in pubic bone on the right

КТ-признаков вторичного поражения органов грудной клетки, брюшной полости нет. По сравнению с КТ от 09.09.2015 появились фиброзные изменения в паравerteбральной области на уровне S10 нижних долей обоих легких (постлучевой фиброз).

Результаты МРТ малого таза (25.07.2013, 20.01.2014, 28.08.2014, 18.12.2014, 09.09.2015, 29.02.2016): под правой прямой мышцей живота расположен резервуар фаллопротеза, баллоны его находятся в пещеристых телах. Стенки мочевого пузыря и прямой кишки — без особенностей. Сохраняются наружные паховые ЛУ с обеих сторон размером до $1,0$ см и очаг метастатического поражения в правой лонной кости размером до $2,5$ см (рис. 10, 11); МР-сигнал на ДВИ низкий. Очаг в левой подвздошной кости вблизи крестцово-подвздошного сочленения размером $1,3$ см имеет плотную структуру. Дополнительные очаги в костях таза и позвонках не появились.

В теле позвонка L5 и крестцовых позвонков отмечается постлучевая жировая трансформация костного мозга. Данных, подтверждающих наличие местного рецидива и прогрессирования, нет. Наблюдается уплотнение структуры метастаза в правой лонной кости.

09.08.2016 пациенту была выполнена МРТ всего тела в режимах T1-ВИ, T2-ВИ и ДВИ. Выявлены

метастатические очаги в позвонке Th12 и костях таза, а также мелкоочаговое образование в печени (вероятно, мелкая гемангиома, киста). Изменения в позвонке С7 (в анамнезе — травма) не позволяют исключить вторичный (метастатический) характер.

При обследовании 11.08.2016 объективно: больной чувствует себя удовлетворительно. Мочится свободно, мочу удерживает полностью, прокладками не пользуется. Состояние удовлетворительное. Периферические ЛУ не увеличены. Почки и мочевой пузырь не пальпируются. Наружные половые органы сформированы правильно. Имеется трехкомпонентный фаллопротез. Половой жизнью живет регулярно. Ректально: ложе ПЖ свободно.

Обсуждение

Молодой пациент (40 лет на момент обращения) изначально находился в группе крайне неблагоприятного прогноза с учетом возраста, морфологических данных биопсии (сумма баллов по шкале Глисона 8 (3 + 5), объем поражения биоптатов — 9 из 10), местного распространения (по данным МРТ и ТРУЗИ на околопростатическую и параректальную клетчатку, в шейку мочевого пузыря, а также метастаз в подвздошный ЛУ), отдаленных метастазов в кости таза (3 очага исходно). В ходе лечения (неoadъювантная ГТ + простатэктомия + адъювантная ГТ + интермиттирующая ГТ + ЛТ на метастаз в лонную кость справа, отсроченная ЛТ на метастаз области крестцово-подвздошного сочленения слева, ЛТ на вновь появившийся метастаз в позвонок Th11 + ХТ доцетаксолом на фоне кастрат-резистентности мы получили, на наш взгляд, хорошие результаты. Пациент полностью удерживает мочу, отсутствует локорегионарный рецидив. Качество жизни больного скорректировано установкой фаллопротеза с учетом молодого возраста и активной сексуальной жизни.

Установлен диагноз: РПЖ pT4N1M1b, 2-я клиническая группа, метастазы в подвздошный ЛУ слева и кости таза. Состояние в процессе комплексного лечения (неoadъювантная ГТ в режиме максимальной андрогенной блокады 3 мес + простатэктомия от 02.12.2010 + адъювантная ГТ золадексом в течение 3 мес). Прогрессирование по уровню ПСА в июле 2011 г., состояние в процессе интермиттирующей ГТ агонистами ЛГРГ (август 2011 г. — май 2015 г.). Состояние после ЛТ на зону метастаза в правой лонной кости (22.09.2011—13.10.2011 до СОД 41 Гр; эквивалент ~ 50 Гр). Состояние после фаллопротезирования (17.12.2012). Состояние после ЛТ на метастатический очаг области крестцово-подвздошного сочленения слева (12.09.2013—01.10.2013 до СОД 42 Гр; эквивалент 51 Гр). Прогрессирование в марте 2015 г.: появление метастаза в позвонке Th12. Состояние после ЛТ на области Th11—12 и L1 (06.04.2015—17.04.2015 до СОД 30 Гр; эквивалент 36—38 Гр). Кастрат-резистентность зарегистрирована в мае 2015 г. Состояние в процессе ХТ доцетаксолом (160 мг с 23.07.2015 1 раз в 3 нед) + золадексом + деносумабом. Положительная динамика по уровню ПСА (уменьшение с 14,03 нг/мл (июнь 2015 г.) до 0,54 нг/мл (январь 2016 г.)).

Срок наблюдения и лечения пациента от момента установления диагноза составляет 72 мес (6 лет). Кастрат-резистентность развилась через 57 мес (май 2015 г.).

Заключение

Таким образом, считаем целесообразным и возможным в некоторых случаях выполнение простатэктомии, несмотря на запущенность РПЖ, при одиночных и единичных метастазах и местном распространении опухолевого процесса, особенно у молодых пациентов группы неблагоприятного прогноза. На наш взгляд, это позволит улучшить общую выживаемость у данной сложной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. С. 25—27, 31, 130—133. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2014. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2015. Pp. 25—27, 31, 130—133. (In Russ.)].
- 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: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
- Joniau S., Hsu C.Y., Lerut E. et al. A pre-treatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. Eur Urol 2007;51(2):388—94. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.06.051. PMID: 16901622.
- Van Poppel H., Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. Eur Urol 2008;53(2):253—9. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.009. PMID: 17949893. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949893>.
- Faie I., Singer E.A., Pumlil C., Kim I.Y. Cytoreductive prostatectomy: evidence in support of a new surgical paradigm (Review). Int J Oncol 2014;45(6):2193—8. DOI: 10.3892/ijo.2014.2656. PMID: 25340386.
- Heidenreich A., Ohlmann C., Olgür E., Engelmann U. Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy. Urologe A 2006;45(4):474—81.

DOI:10.1007/s00120-006-0995-9
PMID: 16465521.

7. Ristau B.T., Cahn D., Uzzo R.G. et al. The role of radical prostatectomy in high-risk localized, node-positive and metastatic prostate cancer. *Future Oncol* 2016;12(5):687–99.

DOI: 10.2217/fon.15.355.
PMID: 26839141.

8. Bryan R., Kirby R., Mostafid H. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the munich cancer registry. *Int J Oncol* 2014;45:2193–8.

9. Gautam G. Is it truly outrageous to consider radical prostatectomy for men with metastatic prostate cancer? *Indian J Urol* 2014;30(4):366–7. DOI: 10.4103/0970-1591.139593.

PMID: 25378813.

10. Vallett B.S. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. *Delaware Med J* 1944;16:19–20.

11. McLeod D.G., Iversen P., See W.A. et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97(2):247–54. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>.

DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.06051.x.
PMID: 16430622.

12. Messing E.M., Manola J., Yao J. et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472–9.

DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70700-8.
PMID:16750497.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497>.

Доклад участника XI Конгресса Российского общества онкоурологов. Рак мочевого пузыря: что нового в 2016 г.

О.Б. Карякин

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

Рак мочевого пузыря (РМП) остается одним из самых распространенных онкоурологических заболеваний. Пятилетняя выживаемость пациентов со стадиями T3–T4N0M0 сохраняется на уровне 33–52 %. Средняя продолжительность жизни больных с метастазами составляет 9–26 мес.

Внесены изменения в рекомендации по применению немедленной адъювантной терапии немышечно-инвазивного РМП, а также в рекомендации по выбору хирургического лечения — открытой и лапароскопической цистэктомии. Изучены результаты цистэктомии в зависимости от патогистологического строения опухоли. Поражение лимфатических узлов чаще встречалось при уротелиальном раке с плоскоклеточной метаплазией. Дискутабельным является количество пораженных метастазами лимфатических узлов после радикальной цистэктомии для выбора последующей тактики лечения. Показано, что даже наличие 1 метастатического лимфатического узла снижает выживаемость на 30 % и требует проведения адъювантной химиотерапии. Переливание крови в период радикальной цистэктомии негативно сказывается на функциях иммунной системы, увеличивает частоту развития инфекционных осложнений (сепсиса, пневмонии, абсцесса). Метастазэктомия в случаях положительного ответа на химиотерапию может увеличить продолжительность жизни больных. Медиана выживаемости составила 35,4 мес от выявления очага и 34,3 мес после метастазэктомии. Изучены эффективность и профиль переносимости 2 режимов химиотерапии: винфлунин + гемцитабин и винфлунин + карбоплатин. Сравнительный анализ показал, что обе схемы одинаково активны, достоверных различий не получено. Интенсивно изучаются новые противоопухолевые препараты для лечения больных метастатическим РМП.

В 2016 г. Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) представило данные по атезолизумабу. Препарат вводили в дозе 1200 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед. Была показана эффективность как в группе пациентов, получавших ранее цисплатин, так и в группе больных, не леченных этим препаратом.

В мае 2016 г. атезолизумаб был зарегистрирован Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) для лечения РМП в приоритетном порядке.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, глубина инвазии, неoadъювантная химиотерапия, радикальная цистэктомия, осложнение, атезолизумаб

Report of a participant of the XI Congress of the Russian Association of Oncological Urology. Bladder cancer: what's new in 2016

O.B. Karyakin

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Korolyova St., Obninsk 249031, Russia

Bladder cancer (BC) remains one of the most common oncurological diseases. Five-year survival for patients with T3–4N0M0 stage remains at the level of 33–52 %. Average life span for patients with metastases is 9–26 months.

Changes in application of immediate adjuvant therapy for non-muscle invasive BC were made, as well as in selection of surgical treatment: open or laparoscopic cystectomy. Results of cystectomy depending on pathohistological tumor structure were studied. Lymph nodes were more frequently affected with urothelial cancer with squamous metaplasia. The role of the number of metastatic lymph nodes after radical cystectomy in determination of treatment strategy is still open for discussion. It was shown that even 1 metastatic lymph node reduces survival by 30 % and requires adjuvant chemotherapy. Blood transfusion during radical cystectomy negatively affects immune system functioning, increases frequency of infectious complications (sepsis, pneumonia, abscess). Metastasectomy performed in cases with positive response to chemotherapy can increase patients' life span. Median survival was 35.4 months after lesion discovery and 34.3 months after metastasectomy. Efficiency and tolerability profiles for 2 chemotherapy regimens were studied: vinflunine + gemcitabine and vinflunine + carboplatin. Comparative analysis has shown that the regimes are equally effective, no significant differences were observed. New anti-tumor drugs for patients with metastatic BC are being actively researched.

In 2016 the American Society of Clinical Oncology (ASCO) presented data on atezolizumab. The drug was injected intravenously at doses 1200 mg/m² 3 times a week. This regimen was effective both in a patient group receiving cisplatin and in a patient group untreated with this drug. In May of 2016 atezolizumab was registered by the Food and Drug Administration (FDA) for BC treatment on a priority basis.

Key words: bladder cancer, depth of invasion, neoadjuvant chemotherapy, radical cystectomy, complication, atezolizumab

Рак мочевого пузыря (РМП) — одно из самых распространенных онкоурологических заболеваний. Несмотря на огромный опыт, накопленный специалистами, разработанные стандарты лечения, внедрение новых диагностических и лечебных технологий смертность от этого заболевания при распространенных формах остается высокой. Так, 5-летняя выживаемость пациентов в стадиях T3–4N0M0 сохраняется на уровне 33–52 % [1]. Средняя продолжительность жизни больных с метастазами составляет 9–26 мес [1].

Исследования последних лет направлены как на улучшение методов диагностики, так и на разработку новых видов терапии. Особое внимание уделяется исследованиям в молекулярной биологии, что позволяет изучать основные процессы жизнедеятельности опухолевой клетки, и на основании этих данных создавать новые лекарственные препараты для лечения заболевания.

Мировое научное сообщество отражает накопленный опыт в рекомендациях по лечению, которыми пользуются большинство специалистов той или иной области. Ежегодно эксперты вносят изменения и дополнения в эти издания с учетом новых данных, что позволяет улучшить результаты лечения и/или качество жизни пациентов.

Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology, EAU) в 2016 г. внесла следующие изменения в рекомендации по лечению РМП.

Введены дополнения в раздел «Немышечно-инвазивный РМП».

Раздел 5.16. «Рекомендации для трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря и/или биопсии и патологоанатомического заключения». Добавлены рекомендации для ТУР и/или биопсии в классификации опухоли и патологоанатомического заключения. У пациентов с подозрением на скрытый РМП ТУР, следующую за патологоанатомическим исследованием, рекомендуется проводить как диагностическую процедуру, так и первоначальный этап лечения [2].

Раздел 7.5. «Рекомендации для адъювантной терапии при Ta, T1 и для CIS». У больных с опухолями, отнесенными к низкому и промежуточному риску с первичной частотой развития рецидива (менее или эквивалентной 1 рецидиву в год) и имеющими индекс < 5 по шкале EORTC (the European Organisation for Research and Treatment of Cancer), рекомендуется однократная немедленная инстилляция химиопрепаратами [2].

Ряд изменений внесен в раздел «Инвазивный РМП».

Раздел 7.4.3.1. «Тазовая органосохраняющая техника у мужчин: онкологические и функциональные результаты». Применение сексуально-сберегающей техники при выполнении радикальной цистэктомии у мужчин обусловлено их желанием сохранить

половую функцию, поскольку такая техника в большинстве случаев достаточно эффективна [1].

Выбор пациентов основывается на следующих знаниях:

- заболевание не выходит за пределы органа;
- отсутствие опухоли на уровне предстательной железы, простатической уретры или шейки мочевого пузыря.

Не рекомендуется выполнять сексуально-сберегающую технику цистэктомии в качестве стандарта лечения инвазивного РМП.

Раздел 7.4.3.2.4. «Обобщение и рекомендации сексуально-сберегающей техники у женщин». В данный раздел внесены аналогичные рекомендации при выполнении радикальной цистэктомии у женщин.

Раздел 7.4.7.1.1. «Рекомендации по лапароскопической робот-ассистированной цистэктомии» [1]:

- информировать больного о преимуществах и недостатках открытой и робот-ассистированной цистэктомии;
- должны выбирать и предлагать центры, имеющие опыт не специфической техники, а владеющие одновременно робот-ассистированной и открытой цистэктомией;
- необходимо бережно относиться к созданному мочевому пузырю при манипуляциях после робот-ассистированной цистэктомии.

Рекомендации, выпускаемые профессиональными ассоциациями, конечно, не являются догмой, но в большинстве случаев помогают выбрать правильную тактику лечения. Ежегодное их пополнение и обновление позволяет двигаться в ногу со временем и использовать новые знания в диагностике и лечении. Несмотря на то, что рекомендации — не юридический документ, большинство специалистов придерживаются основных их положений. В связи с этим представляют интерес данные по различию между рекомендациями и ежедневной практикой в лечении больных неммышечно-инвазивным РМП. А. Aziz и соавт. опубликовали результаты исследования в Европейском союзе. Проведен опрос 498 урологов в 9 странах Евросоюза: Франции, Германии, Великобритании, Италии, Польше, Чехии, Австрии, Бельгии и Нидерландах. По данным этого опроса рекомендаций по лечению неммышечно-инвазивного РМП придерживаются 87–97 % специалистов, что говорит о высоком качестве выполняемого лечения [3].

Многочисленные исследования, проведенные ранее, показали, что глубина прорастания опухоли имеет решающее значение в выборе тактики лечения, прогнозе и исходе заболевания. Диагностика местного распространения опухоли основывается на лучевых методах (ультразвуковом исследовании, компьютерной, магнитно-резонансной томографии), бимануальной пальпации, морфологическом заключении после

ТУР-биопсии. Специфичность и чувствительность каждого метода хорошо известны. Имеются различия в заключениях лучевых диагностов по определению категории Т, что ставит клиницистов в затруднительное положение для предварительной постановки диагноза сТ.

Ряд авторов предлагают взять за основу глубину инвазии опухоли. Так, N. Toshinori и соавт. измерили глубину инвазии от нормального эпителия до наиболее глубокого участка стенки, пораженного опухолью [4]. По данным авторов, медиана глубины прорастания опухоли составила ~10,80 мм. Отмечена корреляция глубины прорастания с общей, безрецидивной и опухолеспецифической выживаемостью. Авторы предлагают глубину инвазии < 10 мм сделать одним из критериев классификации, который будет более точным, чем в классификациях AJCC/UICC. Время и новые данные покажут, какие изменения будут внесены в классификации. Несомненно, что глубина прорастания опухоли мочевого пузыря имеет большое значение в прогнозе и выборе тактики лечения.

Выше обсуждалась тактика ведения больных немышечно-инвазивным РМП в странах Европейского союза. В лечении инвазивного РМП также существуют различия в сочетании методов терапии. Неоадьювантная химиотерапия до проведения цистэктомии позволяет улучшить результаты лечения у 8–10 % пациентов. Однако практика по использованию этого метода достаточно вариабельна. T. Martini и соавт. проанализировали результаты терапии 679 больных РМП после радикальной цистэктомии [5]. Из 292 пациентов, которые подходили для комбинации неоадьювантной химиотерапии с цистэктомией, только 15 (5,1 %) провели химиотерапию. Из 201 уролога 125 (62 %) отметили, что стадия T3–4N1M0 является наиболее подходящей для выполнения неоадьювантной химиотерапии, 45 % специалистов подчеркнули, что ее не проводят, несмотря на рекомендации, без каких-либо объяснений, 69 % принимают решение самостоятельно, а 56 (29 %) урологов сообщили, что решение принималось на междисциплинарном консилиуме. Следует отметить последнюю цифру, т. е. только 1/3 больных обсуждались по тактике терапии на консилиуме. По существующим требованиям Минздрава России лечение всех онкологических больных должно обсуждаться на консилиуме как минимум 3 врачами, и соответствующее решение тактики ведения должно быть зафиксировано.

В литературе идет накопление данных по результатам проведения радикальной цистэктомии в зависимости от различных вариантов гистопатологического строения опухоли.

Изучены результаты радикальной цистэктомии при лечении уротелиального рака, уротелиального

рака с метаплазией, плоскоклеточного рака и аденокарциномы. Шистоматоз был причиной возникновения плоскоклеточного рака и аденокарциномы. По степени злокачественности соотношение больных уротелиальным раком с высокой степенью злокачественности, плоскоклеточным раком и аденокарциномой составило 41, 68 и 68 % соответственно. Лимфовенозная инвазия являлась основным прогностическим фактором при плоскоклеточном раке и аденокарциноме. Поражение лимфатических узлов чаще (1/3 (33,3 %) встречалось при уротелиальном раке с метаплазией и было основным прогностическим фактором рецидива заболевания. Плоскоклеточный рак и аденокарцинома чаще ассоциировались с молодым возрастом, шистоматозом и низкой степенью злокачественности опухоли. Также у этих больных реже встречалась лимфовенозная инвазия и поражение лимфатических узлов [6].

Постоянный предмет исследования — характер и частота метастазирования у больных инвазивным раком. M. M. Elsaadany и соавт. изучили клинический исход и прогностическое значение поражения единичных лимфатических узлов после проведения радикальной цистэктомии [7]. Проанализированы результаты 1202 цистэктомий. Больные были разделены на 3 группы: N–, N+ (1 пораженный лимфатический узел) и N+ (более 1 пораженного лимфатического узла). При N– 5-летняя выживаемость была 74,5 %, при N+ (1 пораженный лимфатический узел) — 45,2 % ($p < 1,001$), при поражении более 1 лимфатического узла — 35,6 % ($p = 0,031$). Разница в выживаемости между группами N– и N+ (1 пораженный лимфатический узел) составила 25 %. Эти данные подчеркивают необходимость использования адьювантной химиотерапии даже при поражении опухолью 1 лимфатического узла.

Причинами прогрессии опухоли являются не только лимфатические узлы таза, но и локальные рецидивы в уретре после выполнения радикальной цистэктомии. J. Fakhreldin и соавт. провели анализ 2050 радикальных цистэктомий на предмет выявления рецидива опухоли в уретре. После цистэктомии рецидив в уретре обнаружен у 59 (2,9 %) мужчин в течение 24 мес наблюдения и у 35 (1,7 %) женщин в течение 40 мес. По данным проведенного анализа, негативные факторы прогноза — инвазия в предстательную железу, локализация первичной опухоли в треугольнике и мультицентричное расположение опухоли [8].

Особое внимание в литературе уделено качеству хирургических вмешательств, периоперационным осложнениям и повторным госпитализациям после радикального лечения. В последние годы обращают внимание на необходимость гемотрансфузии и осложнения, связанные с переливанием крови в периоперационном периоде.

При анализе результатов 3065 радикальных цистэктомий были оценены послеоперационные осложнения и смертность, связанные с переливанием крови [9]. В тех случаях, когда в период операции проводили гемотрансфузию (42 % больных), увеличилось количество инфекционных осложнений (29,9 % против 22,3 %; $p < 0,0001$). Предполагаемая причина этому — трансфузионнообусловленный иммуномоделирующий синдром. Были зарегистрированы такие осложнения, как сепсис, пневмония и абсцесс. Увеличение частоты летальных исходов в связи с гемотрансфузией не выявлено.

Причиной инфекционных осложнений может быть нерациональное назначение антибиотиков во время и после радикальной цистэктомии. Существуют весьма полярные точки зрения от короткого профилактического применения антибиотиков до их длительного использования.

R. Wernitz и соавт. назначали антибиотики в первые 30 дней после радикальной цистэктомии с отведением мочи [10]. Инфекцию мочевых путей определяли на основании клинической картины и посевов культуры мочи. Антибактериальное лечение выполняли 4 нед. В результате проводимой терапии удалось снизить частоту возникновения документированной инфекции с 31 до 10 % и количество повторных госпитализаций в связи с уросепсисом с 17 до 2 %.

Робот-ассистированная хирургия все чаще применяется при выполнении радикальной цистэктомии. Идет накопление опыта по оценке непосредственных и отдаленных результатов, осложнений и качества жизни.

A. Hosseini и соавт. изучили осложнения после проведения тотальной робот-ассистированной цистэктомии [11]. После указанной операции в течение 90 дней находился под наблюдением 621 больной. Осложнения оценивали по классификации Clavien—Dindo и стратифицировали по системам. В целом отмечено 343 (55 %) осложнения, из них 306 (49 %) в течение 30 дней и 103 (17 %) в срок 30–90 дней. В 197 (32,0 %) случаях осложнения определены как G_{1–2} по классификации Clavien—Dindo, в 146 (23,5 %) случаях — как G₃. Послеоперационная летальность в срок 30 и 90 дней была 0,6 и 1,9 % соответственно. Повторная госпитализация в течение 30 дней составила 25 %. Инфекционные, гастроинтестинальные и мочеполовые осложнения встречались чаще других и составили 41, 19 и 15 % соответственно. Несмотря на то, что большинство осложнений по системе Clavien—Dindo были низкой градации, их число было значительным.

Увеличение продолжительности жизни у больных с метастазами возможно не только за счет лекарственного лечения, но и при активной хирургической тактике. T. Nakagawa и соавт. провели ретроспективное

исследование и оценили результаты метастазэктомии у больных уротелиальным раком [12]. В протокол были включены 39 больных. Метастазэктомия выполнена в следующих случаях: удаление легочных метастазов — 22, лимфодиссекция — 8, удаление местного рецидива — 5, удаление костных метастазов — 2, другие — 2. Медиана выживаемости составила 35,4 мес от выявления очага и 34,3 мес после метастазэктомии; 1-, 3- и 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость — 75, 43 и 38 % соответственно. Без прогрессирования жили 11 больных, в среднем 39,1 мес. Лучшие результаты по продолжительности жизни отмечены при удалении метастазов из легких по сравнению с другими (50,1 мес против 9,3 мес; $p = 0,0135$).

Лечение больных после выписки из стационара также имеет большое значение. Оцениваются осложнения и частота повторных госпитализаций. Так J. Traseu и соавт. изучили риск повторных госпитализаций после радикальной цистэктомии в выходные дни [13]. Больные были разделены на 2 группы: 1-я — пациенты, которых выписывали из стационара с понедельника по пятницу, 2-я — больные, выписка которых проходила в субботу и воскресенье. Такие параметры, как пол, возраст, стадия и другие, не имели существенного значения. Был определен критерий оценки повторной госпитализации в течение 90 дней после выписки.

Авторы отметили, что повторная госпитализация была чаще при выписке в субботу и воскресенье, чем с понедельника по пятницу (36,6 % против 28,2 %). Предполагаемая причина этого — недостаточно высокий уровень оказываемой медицинской помощи в выходные дни. Это имеет существенное значение, так как преобладание после выписки из стационара влияет как на результаты проведенного лечения, так и на продолжительность периода реабилитации.

В последние годы активно ведутся поиски новых противоопухолевых препаратов для лечения метастатического уротелиального рака, а также оптимизация уже имеющихся схем лечения РМП. В 2016 г. проведено Российское ретроспективное исследование эффективности и безопасности препарата винфлунина во 2-й линии терапии больных распространенным переходно-клеточным раком [14]. Оценены результаты лечения 25 пациентов. Показано, что: 1) винфлунин является эффективным и удовлетворительно переносимым агентом для лечения переходно-клеточного рака мочевых путей, прогрессирующего после 1-й линии химиотерапии; 2) эффективность препарата, достигнутая в неотобранной популяции пациентов, не уступает результатам рандомизированного исследования III фазы; 3) частота общего ответа на терапию составила 24 %, что превысило показатель, полученный в III фазе клинических испытаний (16 %). Контроль

за опухолью отмечали чаще (64 %), чем в регистрационном исследовании (41 %).

В аналогичное ретроспективное мультицентровое исследование Nordic вошли 100 больных распространенным уротелиальным раком [15].

Завершено исследование II фазы JASTINT1. Изучены эффективность и профиль переносимости 2 режимов химиотерапии, основанных на винфлунине: винфлунин + гемцитабин (группа А) и винфлунин + карбоплатин (группа В). Доза винфлунина и гемцитабина в группе А составила 250 и 750 мг/м² соответственно, в группе В доза винфлунина – 250 мг/м², карбоплатин – АUC (area under ROC curve, площадь под ROC-кривой) 4,5. Допускалось увеличение дозы гемцитабина во 2-м цикле с 750 до 1000 мг/м² при отсутствии токсических реакций выше II степени. Сравнительный анализ показал, что обе схемы были активны; достоверных различий в большинстве показателей не получено [16]. В группе А отмечено, что лучшая переносимость была у пациентов со статусом 0–1, которым не рекомендован цисплатин. Подтвержденный уровень ответа составил 44,1 %, общая выживаемость – 14 мес. Также выявлена более низкая гематологическая токсичность.

В настоящее время проводится ряд исследований по изучению новых препаратов для лечения местнораспространенного и метастатического РМП, например Международное многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование III фазы монотерапии препаратом MEDI4736 и терапии препаратом MEDI4736 в комбинации с тремелимумабом в сравнении со стандартной химиотерапией у пациентов 1-й линии с неоперабельным уротелиальным РМП IV стадии. В 2016 г. в Американском обществе клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) доложены результаты IMvigor210 – исследования II фазы атезолизумаба у пациентов с распространенным РМП [17]. В исследовании участвовали 429 больных местнораспространенным или метастатическим переходнo-клеточным РМП. В 1-ю когорту входили пациенты, у которых не было предшествующей химиотерапии или непригодные для терапии цис-

платином. Исследуемый препарат атезолизумаб вводили в дозе 1200 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 недели. Во 2-ю когорту были включены пациенты с прогрессией опухоли мочевого пузыря как минимум после 1 введения платиносодержащей химиотерапии. Вышеуказанный препарат применяли в аналогичной дозировке. У всех больных определялся PD-L1 – белок, который отвечает за программированную смерть клеток.

Воздействуя на PD-L1 можно восстановить опухолевый иммунный ответ, убирая ингибирующий сигнал с рецепторов PD-1 и B7. В 1-й когорте медиана наблюдения составила 14,4 мес, подтвержденный полный ответ наблюдался независимо от PD-L1-статуса. Медиана длительности ответа не достигнута ни в одной из подгрупп по PD-L1-статусу: 75 % больных, ответивших на терапию, продолжают лечение. Это – лица старше 80 лет или больные с плохим прогнозом [17].

Были изучены и зарегистрированы нежелательные явления. Наиболее частые из них: слабость, диарея, зуд, снижение аппетита и др. Чаще других встречались нежелательные явления I–II степени, у 6 % пациентов это привело к отмене терапии, 26 % больных получали стероиды для купирования данных явлений [17].

Во 2-й когорте медиана наблюдения составила 17,5 мес. Ответ наблюдался во всех подгруппах PD-L1, но полный ответ был у пациентов с высоким уровнем PD-L1, почти у половины из тех, кто ответил на терапию. Медиана длительности ответа не достигнута ни в одной из подгрупп по PD-L1-статусу, 71 % пациентов, ответивших на терапию, продолжают лечение, 37 % пациентов перешли 12-месячный порог, что значительно превосходит данные литературы по лечению больных распространенным РМП [18].

Нежелательные явления во 2-й когорте не отличались от таковых в 1-й когорте. По результатам IMvigor210 в мае 2016 г. атезолизумаб был зарегистрирован Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) для лечения РМП в приоритетном порядке.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. European Association of Urology. Guidelines 2016 edition. Guidelines on bladder cancer muscle-invasive and metastatic. P. 25, 27, 28, 45.
2. European Association of Urology. Guidelines 2016 edition. Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive) bladder cancer. P. 4, 27.
3. Aziz A., Bes P., Chun F.K. et al. Discrepancy between guidelines and daily practice in the management of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): results of a European survey. Eur Urol 2016;15 (3):e216.
4. Toshinori N., Aichi N., Toyonori T. et al. Measuring the depth of tumor invasion may have greater prognostic value than AJCC/UICC staging of bladder cancer. AUA 2016;MP38–07.
5. Martini T., Gilfrich C., Mayr R. et al. The use of neoadjuvant chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder: current practice among clinicians. Clin Genitourin Cancer 2016.

- DOI: 10.1016/j.clgc.2016.09.003.
PMID: 27765613.
6. Vernez S.L., Abdelhalim A., Dutta R. et al. pathological characteristics and prognostic indicators of different histopathological types following radical cystectomy: a large cohort with long-term follow-up. AUA 2016; PD33–04.
7. Elsaadany M.M., Mansour A.M., El-Tabey N.A. et al. Singly lymph node malignant involvement radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: clinical outcomes and prognostic implications. AUA 2016;PD 33–12.
8. Fakhreldin I., Harraz A., Laymon M. et al. Urethral recurrence after radical cystectomy: revisiting the incidence and predictors in a large contemporary series. AUA 2016; MP 38–18.
9. Liu J.-J., Acevedo A.M., Amling C. Allogeneic blood transfusion increases infectious complications but not mortality after radical cystectomy. AUA 2016;MP 63–04.
10. Wernitz R., Koppie T., Brian Junio B. et al. prophylactic antibiotics in the first 30 days following radical cystectomy with urinary diversion leads to fewer urinary tract infections. AUA 2016;MP 38–12.
11. Hosseini A., Collins J., Adding C. et al. Complications after totally intracorporeal robot-assisted radical cystectomy: results from the European association of urology Robotic Urology Section (ERUS) scientific working group. AUA 2016;PD 39–03.
12. Nakagawa T., Taguchi S., Kanatani A. et al. Outcome of metastasectomy for urothelial carcinoma: a multi-institutional retrospective study. AUA 2016;PD 33–01.
13. Tracey J., Ambani S., Osawa T. et al. Week-end discharge after radical cystectomy and the risk of readmission. AUA 2016; MP 63–17.
14. Волкова М.И., Черняев В.А., Матвеев В.Б. и др. Эффективность и безопасность винфлунина во 2-й линии терапии у больных переходно-клеточным раком мочевых путей в клинической практике. Онкоурология 2016;12(3):74–81. [Volkova M.I., Chernyaev V.A., Matveev V.B. et al. The efficacy and safety of vinflunine in second-line therapy of patients with disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract in clinical practice. Oncourologiya = Cancer Urology 2016;12(3):74–81. (In Russ.)].
15. Holmsten K., Dohn L., Jensen N.V. et al. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: a Nordic retrospective multicenter analysis. Oncol Lett 2016;12(2):1293–1300. DOI: 10.3892/ol.2016.4775. PMID: 27446429.
16. De Santis M., Wiechno P.J., Bellmunt J. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). Ann Oncol 2016;27(3):449–54. DOI: 10.1093/annonc/mdv609. PMID: 26673352.
17. Balar A.V., Galsky M.D., Loriot Y. et al. Atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in cisplatin-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): primary analysis of IMvigor210 cohort 1. ASCO Annual Meeting 2016;suppl. Abstr LBA4500.
18. Dreicer R., Hoffman-Censits J.H., Flaig T.W. Updated efficacy and > 1-y follow up from IMvigor210: Atezolizumab (atezo) in platinum (plat) treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC). ASCO Annual Meeting 2016;suppl. Abstr LBA4515.

Москва, 18 октября 2016 г.

Современные возможности лечения распространенного почечно-клеточного рака: резолюция по итогам Совета экспертов

18 октября 2016 г. в г. Москве состоялся Совет экспертов по теме «Современные возможности лечения почечно-клеточного рака», в рамках которого обсуждались актуальные вопросы, связанные с регистрацией новых препаратов для терапии пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, а именно: 1) существующие на сегодняшний день подходы к выбору лекарственной терапии для данных пациентов; 2) эффективность 1-й таргетной комбинации ленватиниб + эверолимус, зарегистрированной для лечения пациентов с распространенным почечно-клеточным раком после антиангиогенной терапии; 3) профиль безопасности комбинации ленватиниб + эверолимус; 4) изменения в подходах к лекарственной терапии с учетом внедрения в клиническую практику комбинированного режима; 5) профиль предполагаемых пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от использования данной комбинации.

Основанием для заключения Совета экспертов послужили представленные на заседании эпидемиологические данные, результаты завершенных исследований эффективности и безопасности препаратов, зарегистрированных на настоящий момент для лечения распространенного рака почки, в том числе данные исследования 205, изучавшего эффективность и безопасность ленватиниба, эверолимуса и ленватиниба в комбинации с эверолимусом у данной категории больных, а также высказанные в ходе обсуждения экспертные мнения.

1. Большинство опухолей почечной паренхимы представлено почечно-клеточным раком (ПКР), составляющим 3–5 % всех злокачественных новообразований. Мужчины болеют в 1,5 раза чаще женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет. Частота выявления рака почки существенно варьирует в разных странах [1]. В России заболеваемость данной опухолью составляет 14,6 на 100 тыс. населения. Темп прироста за последние 10 лет достиг 29,1 %. При первичном обращении местно-распространенный ПКР диагностируется у 18,5 %, диссеминированный — у 19,8 % пациентов. Смертность от прогрессирования данного заболевания составляет 7,8 на 100 тыс. мужского и 4,2 на 100 тыс. женского населения. В течение последних лет отмечается незначительное снижение показателей смертности от рака почки [2].

В настоящее время в рандомизированных исследованиях II–III фаз распространенного рака почки

доказана эффективность 10 таргетных препаратов, которые относятся к 3 фармакологическим группам:

- антиангиогенные препараты: антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF) — бевацизумаб; ингибиторы тирозинкиназ — сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб*, ленватиниб;
- ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) — эверолимус и темсиролимус;
- ингибитор рецептора программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD-1) — ниволумаб.

Выбор препарата определяется индивидуально в зависимости от гистологического варианта опухоли, группы прогноза, а также числа линий и вида предшествующего лечения. Также во внимание должны приниматься профиль токсичности препарата и его соответствие спектру сопутствующих заболеваний пациента [3].

При светлоклеточном раке почки в 1-й линии терапии распространенного заболевания у пациентов групп благоприятного и промежуточного прогноза стандартом является назначение антиангиогенных препаратов: бевацизумаба (в комбинации с интерфероном альфа), сунитиниба и пазопаниба; в группе плохого прогноза препаратом выбора считается темсиролимус [3, 4]. Стандарт 1-й линии терапии несветлоклеточных опухолей не разработан, однако продемонстрирована умеренная эффективность применения темсиролимуса и сунитиниба

*Кабозантиниб не зарегистрирован в Российской Федерации.

у этой категории пациентов [3]. Характерные для антиангиогенных агентов нежелательные явления — гипертензия, диарея и кожная токсичность (прежде всего, ладонно-подошвенный синдром) [3]. Отметим, что терапия сунитинибом ассоциирована с наиболее высокой в данной группе препаратов гематологической токсичностью [5], пазопанибom — с печеночной токсичностью [6], бевацизумаб способен вызывать развитие протеинурии [7].

Во 2-й линии терапии цитокин-резистентных опухолей доказана эффективность ингибиторов тирозинкиназ: пазопаниба, сорафениба и акситиниба. Прямого сравнения пазопаниба с другими агентами не проводилось, сорафениб уступил акситинибу в отношении беспрогрессивной выживаемости при цитокин-резистентном раке почки в рандомизированном исследовании III фазы AXIS [8].

У большинства больных опухоли исходно чувствительны к антиангиогенному лечению, однако через 8–11 мес развивается рефрактерность к проводимой терапии; в 25–30 % случаев опухоли исходно нечувствительны к анти-VEGF агентам [8–11]. Эффективными путями преодоления резистентности являются: смена механизма действия (назначение ингибиторов mTOR, терапии анти-PD-1), применение препаратов с более высоким аффинитетом к рецепторам ростовых факторов (акситиниб, кабозантиниб*) или комбинации агентов со смешанным механизмом действия (блокада сходного спектра тирозинкиназ в сочетании с анти-mTOR терапией) [4].

До недавнего времени стандартом 2-й линии терапии распространенного рака почки, резистентного к антиангиогенному лечению, был ингибитор mTOR эверолимус в дозе 10 мг/сут, продемонстрировавший преимущество беспрогрессивной выживаемости по сравнению с плацебо в рандомизированном исследовании III фазы RECORD-1 (4,9 и 1,9 мес соответственно) во всех подгруппах пациентов независимо от числа линий и вида предшествующей терапии [3, 4]. Специфические нежелательные явления на фоне терапии эверолимусом — стоматит, инфекция, пневмонит и такие лабораторные отклонения, как гипергликемия и гиперлипидемия [9].

В рандомизированном исследовании III фазы AXIS акситиниб обеспечивал значимо большую беспрогрессивную выживаемость, чем сорафениб у больных, ранее получавших сунитиниб (6,7 и 4,7 мес соответственно (отношение рисков (ОР) 0,665; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,544–0,812; $p < 0,0001$)), не давая достоверного преимущества у немногочисленных пациентов, которым ранее назначали бевацизумаб с интерфероном и темсиролимус [8]. Акситиниб чаще всего вызывает развитие таких нежелательных яв-

ний, как артериальная гипертензия, диарея, слабость; отмечена возможность кумулятивной токсичности последовательной терапии ингибиторами тирозинкиназ [8]. На основании результатов данного исследования стандартом 2-й линии терапии рака почки становится акситиниб [3, 4].

Ингибитор PD-1 ниволумаб в рандомизированном исследовании III фазы CheckMate-025 обеспечивал достоверное увеличение общей выживаемости по сравнению с эверолимусом 10 мг/сут (25 и 19,6 мес соответственно (ОР 0,73; 98,5 % ДИ 0,57–0,93; $p = 0,002$)), не оказывая значимого влияния на беспрогрессивную выживаемость (4,6 и 4,4 мес соответственно (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,75–1,03; $p = 0,11$)). Специфическими для ниволумаба нежелательными явлениями были реакции, связанные с инфузией, слабость, диарея и аутоиммунные реакции (пневмонит) [10].

Мультикиназный ингибитор кабозантиниб* сравнивался с эверолимусом 10 мг/сут и продемонстрировал убедительное увеличение беспрогрессивной выживаемости (7,4 и 3,8 мес соответственно (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,45–0,75; $p < 0,001$)), которое транслировалось в преимущество общей выживаемости в исследовании III фазы METEOR [11]. Спектр нежелательных явлений на фоне терапии кабозантинибом* характерен для ингибиторов тирозинкиназ [11].

Результаты исследований CheckMate-025 и METEOR наряду с данными исследования 205 привели к пересмотру международных и ряда национальных рекомендаций по лечению рака почки, снизив уровень доказательности рекомендации применения эверолимуса в монотерапии и введя ниволумаб, кабозантиниб* и комбинированную таргетную терапию ленватинибом и эверолимусом в стандарт лечения резистентных к антиангиогенной терапии опухолей во 2-й линии [3, 4].

2. Ленватиниб — мультикиназный ингибитор рецепторов 4 факторов роста фибробластов (FGFR 1–4), 3 факторов роста эндотелия сосудов (VEGFR 1–3), рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR alpha), а также рецепторов RET, KIT. Он обеспечивает выраженное противоопухолевое действие за счет комплексной блокады ангиогенеза, позволяя преодолеть резистентность опухоли к анти-VEGF-препаратам [12].

В рандомизированное исследование II фазы 205 были включены пациенты со светлоклеточным ПКР ($n = 153$), с прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии антиангиогенной терапии (в 65 % случаев сунитинибом). Около половины пациентов имели соматический статус ECOG 1, а 44 % больных относились к группе плохого прогноза. Пациентов рандомизировали в 3 лечебные группы, в которых назначались:

*Кабозантиниб не зарегистрирован в Российской Федерации.

ленватиниб 24 мг/сут ($n = 52$), эверолимус 10 мг/сут ($n = 50$) и ленватиниб 18 мг/сут, эверолимус 5 мг/сут ($n = 51$). Комбинированная таргетная терапия обеспечивала достоверное преимущество беспрогрессивной выживаемости (14,6 мес) по сравнению с эверолимусом (5,5 мес) (ОР 0,40; 95 % ДИ 0,24–0,68; $p = 0,0005$). На основании данных обновленного анализа исследования 205 можно сделать вывод о том, что в изучаемых группах (ленватиниб в комбинации с эверолимусом по сравнению с монотерапией эверолимусом, ленватиниб по сравнению с эверолимусом в режиме монотерапии, ленватиниб в комбинации с эверолимусом по сравнению с монотерапией препаратом ленватиниб) наибольшее преимущество в плане увеличения беспрогрессивной выживаемости получили пациенты из группы благоприятного (20,1 мес (ОР 0,25; 95 % ДИ 0,08–0,76; $p = 0,009$), 18,4 мес (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,11–1,05; $p = 0,070$) и 9,8 мес (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,21–2,50; $p = 0,644$) соответственно) и промежуточного (14,6 мес (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,15–0,80; $p = 0,024$), 7,2 мес (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,30–1,28; $p = 0,202$) и 5,5 мес (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,25–1,31; $p = 0,225$) соответственно) прогноза; в группе неблагоприятного прогноза комбинация препаратов и монотерапия ленватинибом имели тенденцию улучшать данный показатель по сравнению с эверолимусом (5,6 мес (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,20–0,98; $p = 0,094$), 5,6 мес (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,32–1,34; $p = 0,393$) и 3,5 мес (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,31–1,42; $p = 0,489$) соответственно) [13]. Различия в беспрогрессивной выживаемости привели к увеличению общей выживаемости в группе комбинированного лечения по сравнению с монотерапией ленватинибом и эверолимусом (25,5 мес (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,30–0,88; $p = 0,024$), 19,1 мес (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,41–1,14; $p = 0,12$) и 15,4 мес (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,43–1,30; $p = 0,32$) соответственно (данные обновленного анализа исследования 205 от 10.12.2014)). Частота объективных ответов в группах терапии комбинацией ленватиниба и эверолимуса, монотерапии ленватинибом и монотерапии эверолимусом также существенно различалась (43 % (отношение частоты 7,2; 95 % ДИ 2,3–22,5; $p < 0,0001$), 27 и 6 % соответственно), при этом в группе комбинированного лечения было зарегистрировано 2 % полных эффектов [14].

Полученные результаты исследования II фазы 205 свидетельствуют о высокой эффективности комбинации ленватиниба и эверолимуса во 2-й линии лечения распространенной почечно-клеточной карциномы.

3. Частота нежелательных явлений на фоне комбинированной таргетной терапии составила 99 % при частоте развития осложнений III–IV степеней тяжести 71 % [14, 15]. Профиль токсичности комбинации ленватиниб + эверолимус в исследовании 205 был предсказуемым, комбинированным и включал нежелательные явления, свойственные как для инги-

биторов тирозинкиназ, так и для блокаторов mTOR. Из нежелательных явлений всех степеней тяжести чаще всего регистрировали диарею (85 %), слабость/астению (59 %), снижение аппетита (51 %), рвоту (45 %), тошноту (41 %). Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степеней были диарея (20 %), слабость/астения (14 %) и гипертензия (14 %). Частота снижения дозы ленватиниба в группе комбинированной терапии составила 71 %, эверолимуса – 2 %. Нежелательные явления послужили причиной для отмены терапии у 24 % пациентов в группе комбинированной терапии [14, 15].

Таким образом, профиль токсичности комбинации прогнозируем, контроль большинства осложнений лечения возможен. Несмотря на высокую частоту возникновения нежелательных явлений, большинство (76 %) пациентов продолжили лечение. Складывается впечатление, что тщательный мониторинг и своевременная коррекция развивающихся нежелательных явлений позволяют длительно проводить терапию в полнодозовом режиме или продолжать лечение с редукцией дозы одного или обоих препаратов. По данным исследования, медиана длительности терапии в группе комбинации почти вдвое превышала медиану в группе монотерапии эверолимусом (7,6 и 4,1 мес соответственно) [14].

4. Несомненно, появление комбинированного режима ленватиниб 18 мг/сут + эверолимус 5 мг/сут приведет к изменению тактики лечения больных раком почки, рефрактерным к антиангиогенной терапии, в сторону повышения эффективности лекарственной терапии.

5. Наибольшее преимущество по показателям выживаемости от назначения ленватиниба в комбинации с эверолимусом, скорее всего, получают пациенты со светлоклеточными опухолями групп благоприятного и промежуточного прогноза; преимущества комбинации также реализуются в группе плохого прогноза.

Эксперты пришли к выводу, что когортами особого интереса будут являться пациенты: 1) с ПКР, первично-рефрактерным к антиангиогенным препаратам; 2) с распространенными почечными аденокарциномами со смешанным эффектом на 1-ю линию анти-VEGF-терапии по очагам различной локализации; 3) с большой опухолевой нагрузкой и/или симптоматическим течением заболевания; 4) с быстрым прогрессированием заболевания и/или метастазами в функционально значимых зонах, у которых желательно добиться быстрого уменьшения опухолевых очагов.

Заключение

Комбинация ленватиниба (18 мг/сут) и эверолимуса (5 мг/сут) имеет доказанную эффективность во 2-й линии терапии распространенного светлоклеточного рака почки у больных с соматическим статусом

ECOG 0—1 во всех группах прогноза. Наиболее распространенные нежелательные явления на фоне комбинированной таргетной терапии — диарея, слабость/астения, снижение аппетита. Самыми частыми клинически значимыми лабораторными отклонениями III степени и выше были протеинурия (4 %) и повышение уровня аминотрансфераз (4 %). Токсичность комбинации

предсказуема, нежелательные явления контролируемы в большинстве случаев. Комбинация ленватиниба (18 мг/сут) и эверолимуса (5 мг/сут) рекомендована для лечения больных распространенным раком почки, резистентным к антиангиогенной терапии. Необходимо изучение эффективности и безопасности комбинации в широкой клинической практике в России.

Финансирование

Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании Эйсай. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Участники Совета экспертов:

д.м.н. Б.Я. Алексеев, д.м.н. А.В. Алясова, д.м.н. М.И. Волкова, д.м.н. Л.Г. Жукова, д.м.н. А.В. Зырянов, к.м.н. П.А. Карлов, д.м.н. О.Б. Карякин, к.м.н. Е.И. Копыльцов, д.м.н. В.Б. Матвеев, д.м.н. Д.А. Носов, к.м.н. А.М. Попов, д.м.н. И.Г. Русаков, к.м.н. И.В. Тимофеев, д.м.н. В.М. Чистяков, д.м.н. В.И. Широкопад

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li P., Znaor A., Holcatova I. et al. Regional geographic variations in kidney cancer incidence rates in European countries. *J Eur Urol* 2015;67(6):1134–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.001. PMID: 25465966.
- 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: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer version 2.2017, 2016. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
- Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328. PMID: 27664262.
- Инструкция по медицинскому применению препарата сунитиниб. Регистрационный номер: ЛСР-002516/07 (с изменениями от 05.09.2014). [Full prescribing information for sunitinib. Registration number: LSR-002516/07 (with amendments from 05.09.2014). (In Russ.)].
- Инструкция по медицинскому применению препарата пазопаниб. Регистрационный номер: ЛСР-008805/10 (с изменениями от 22.11.2016). [Full prescribing information for pazopanib. Registration number: LSR-008805/10 (with amendments from 22.11.2016). (In Russ.)].
- Инструкция по медицинскому применению препарата бевацизумаб. Регистрационный номер: ЛС-000533 (с изменениями от 28.02.2017). [Full prescribing information for bevacizumab. Registration number: LS-000533 (with amendments from 28.02.2017). (In Russ.)].
- Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. PMID: 22056247.
- Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9. PMID: 18653228.
- Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. PMID: 26406148.
- Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016. PMID: 26406150.
- Инструкция по медицинскому применению препарата ленватиниб. Регистрационный номер: ЛП-003398 (с изменениями от 06.12.2016). [Full prescribing information for lenvatinib. Registration number: LP-003398 (with amendments from 06.12.2016). (In Russ.)].
- Hutson T.E., Dutkus C.E., Ren M. et al. Subgroup analyses and updated overall survival from the phase 2 trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), and LEN + EVE in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). American Society for Clinical Oncology Annual Meeting, 2016. Abstr. No 4553.
- Motzer R., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9. PMID: 26482279.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Ленвима®. Регистрационный номер: ЛП-003398 от 29.12.2015 (с изменениями от 06.12.2016). [Full prescribing information for Lenvima®. Registration number: LP-003398 from 29.12.2015 (with amendments from 06.12.2016). (In Russ.)].

Москва, 16 ноября 2016 г.

Обсуждение вопросов лечения рака предстательной железы и определения места препарата кабазитаксел в лечении пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы: резолюция по итогам Совета экспертов

16 ноября 2016 г. в Москве состоялось заседание научного Совета экспертов в области онкоурологии по проблеме лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, в котором приняли участие ведущие российские онкологи. Заседание было посвящено проблемам оптимальной последовательности химиотерапии, определению места химиотерапии и кабазитаксела в реальной клинической практике, а также выявлению категории пациентов, у которых терапия кабазитакселем при сравнении с гормональной терапией и другими видами лечения может приводить к наилучшим клиническим исходам.

Актуальность проблемы рака предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день достаточно велика. Изменения, которые произошли в рекомендациях по лечению РПЖ Европейского общества онкологов, Американского общества онкологов и урологических профессиональных международных сообществ, пока еще полностью не внедрены в клиническую практику в России, но с каждым днем все больше и больше меняют представление о терапии пациентов распространенным РПЖ [1–5].

В настоящее время медицинское сообщество активно обсуждает место химиотерапии не только в лечении метастатического РПЖ (мРПЖ), но и в терапии гормоночувствительного рака [6]. Данные клинического исследования STAMPEDE [7, 8], в котором рандомизированы около 3000 пациентов как с метастатическим, так и с мРПЖ показали, что добавление доцетаксела к андрогендепривационной (гормональной) терапии (АДТ) при лечении пациентов с чувствительным к кастрационной терапии РПЖ увеличивает общую выживаемость (ОВ) у всех пациентов с РПЖ с 67 до 77 мес ($p = 0,003$), а в подгруппе пациентов с мРПЖ с 43 до 65 мес ($p = 0,002$). По данным клинического исследования CHAARTED [8], добавление доцетаксела к АДТ улучшало качество жизни пациентов с РПЖ и увеличивало ОВ во всех группах с 44 до 58 мес ($p < 0,001$), а в группе пациентов с обширным метастатическим поражением — с 32,2 до 49,2 мес

(+17 мес, $p < 0,001$). По данным исследования GETUG 15 (Gravis G., et al: 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract 140), не было показано преимущества ОВ при добавлении доцетаксела к АДТ по сравнению с монотерапией гормонами, но медиана безрецидивной выживаемости достоверно была выше в группе пациентов, получавших химиотерапию в комбинации с АДТ (23 мес против 15 мес; $p = 0,015$).

В ходе дискуссии эксперты отметили, что данные, представленные в этих исследованиях, на сегодняшний день не позволяют точно определить группу пациентов с гормоночувствительным РПЖ, которые получают максимальный выигрыш от добавления химиотерапии. Для определения такой когорты необходимы более длительные сроки наблюдения, повторные прямые сравнительные исследования с заранее запланированным анализом и стратификацией результатов по прогностическим факторам.

Известно, что существует ряд пациентов с гормоночувствительным РПЖ с минимальным объемом метастатического поражения, у которых АДТ может оставаться эффективной в течение 5 лет, поэтому такие пациенты, возможно, не будут нуждаться в комбинированной химио-, гормонотерапии. Основываясь на данных клинических исследований и собственном опыте, эксперты отметили, что пациентам с мРПЖ с хорошим ответом на кастрационную терапию через 3 мес после ее начала, а также с быстрым снижением

уровня простатического специфического антигена (ПСА) < 1 нг/мл и небольшой распространенностью процесса может быть рекомендовано продолжение гормональной терапии без добавления химиотерапии.

С другой стороны, в пользу раннего назначения комбинированной химио-, гормонотерапии пациентам с мРПЖ могут свидетельствовать следующие клинические факторы: первичная или ранняя резистентность опухоли к АДТ, исходно большой объем метастатического поражения, наличие висцеральных метастазов. Важно помнить, что чем тяжелее общее соматическое состояние пациента, тем выше вероятность развития гематологических осложнений при проведении химиотерапии доцетакселом.

Кастрационно-резистентный РПЖ, несомненно, также остается актуальной проблемой. У всех пациентов с исходно чувствительным к кастрации РПЖ закономерным исходом длительной андрогенной аблации становится развитие кастрационно-резистентной формы заболевания в результате адаптации опухоли к андрогенному дефициту.

Более того, у 10–20 % больных наблюдается исходная резистентность к АДТ. Медиана времени до развития кастрационно-резистентной формы РПЖ колеблется от 1,5 до 3,0 лет, а медиана выживаемости от момента постановки диагноза кастрационно-резистентного РПЖ составляет около 14 мес. Диагноз кастрационной резистентности устанавливается у пациентов с 3 последовательными увеличениями уровня ПСА, выполненными с разницей в 1 нед, и с увеличением уровня маркера на 50 % и более от надира при исходном значении ПСА > 2 нг/мл.

При этом уровень тестостерона должен быть ниже кастрационного. В настоящее время существуют 2 цитостатических препарата, которые могут быть назначены пациентам с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ) — доцетаксел и кабазитаксел. Доцетаксел [9–12] доказал свою более высокую эффективность по сравнению с митоксантроном и преднизолоном в 1-й линии терапии у пациентов с мКРРПЖ.

По мнению экспертов, наиболее важные критерии при выборе метода лечения у пациентов с мКРРПЖ — длительность предшествующей АДТ, которая однозначно признается фактором, прогнозирующим эффективность гормональной терапии во 2-й линии, а также профиль токсичности препарата и наличие сопутствующих заболеваний у пациента.

Если говорить о возможности терапии доцетакселом у пациентов, ранее получавших данный препарат при лечении гормоночувствительного РПЖ, то его повторное применение при рецидиве возможно, если прогрессирование заболевания наступило не ранее чем через 6 мес после предшествующей терапии доцетакселом [13].

Кабазитаксел — препарат, доказавший свою эффективность в регистрационном рандомизированном исследовании III фазы TROPIC во 2-й линии терапии мКРРПЖ. В данном исследовании проводилось сравнение эффективности и безопасности комбинации кабазитаксел (25 мг/м²) + преднизолон с комбинацией митоксантрон + преднизолон у пациентов с прогрессированием болезни на фоне терапии доцетакселом.

Лечение кабазитакселом способствовало достоверному увеличению медианы ОВ как во всей группе (15,1 мес против 12,7 мес), так и в различных подгруппах пациентов, за исключением пациентов с низким соматическим статусом.

Эксперты обратили внимание на то, что кабазитаксел показал свою эффективность у пациентов с прогрессированием болезни на фоне терапии доцетакселом, что еще раз указывает на отсутствие полной перекрестной резистентности между препаратами. Важный факт заключается в том, что длительность предшествующей гормонотерапии не влияет на эффективность кабазитаксела, что показано в проведенном подгрупповом анализе исследования TROPIC [14, 15].

Данные ретроспективных анализов указывают на то, что максимальные показатели ОВ достигаются при последовательном использовании 2 таксанов и ингибитора передачи андрогенного сигнала в 3-й линии (доцетаксел—кабазитаксел—абиратерон/энзалутамид). В то же время эксперты подчеркнули, что эти данные основываются на ретроспективных непрямых сравнениях клинических исследований, и в будущем проведение прямого сравнительного исследования по изучению оптимальной последовательности препаратов внесло бы большую ясность и понимание при выборе терапии у пациентов с мКРРПЖ [16–18].

Эксперты также отметили, что важным остается вопрос о времени назначения кабазитаксела в зависимости от критериев, определяющих прогрессирование процесса на фоне терапии доцетакселом: следует ли переходить на альтернативный таксан сразу при развитии биохимического прогрессирования, при прогрессировании болезни по критериям RECIST или позже, когда уже появляются признаки клинического прогрессирования? Пока нет однозначного ответа на этот вопрос.

В небольшом исследовании TAXYNERGY [19], которое продолжается и в настоящее время, оценена возможность раннего переключения с одного таксана на другой при снижении уровня ПСА менее чем на 30 % после 4 циклов индукции. У пациентов, которым проведена ранняя замена таксанов, в 53 % случаев зарегистрирован биохимический ответ в виде падения уровня ПСА более чем на 50 %, что свидетельствует о том, что раннее переключение с одного таксана на другой в случае отсутствия хорошего отве-

та может быть эффективной опцией. Безусловно, данный факт требует дальнейшего клинического изучения, так как не совсем понятно, как он влияет на показатели выживаемости пациентов.

В ходе дискуссии также был затронут вопрос возможности применения кабазитаксела в 1-й линии химиотерапии мКРРПЖ. Данные прямого сравнительного исследования FIRSTANA [20] по оценке эффективности и безопасности кабазитаксела в дозе 20 и 25 мг/м² и доцетаксела в дозе 75 мг/м² у пациентов с мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, показали, что медианы беспрогрессивной и ОБ между группами оказались сопоставимы. Тем не менее эксперты обратили внимание, что частота объективных ответов достоверно выше в группе пациентов, получающих кабазитаксел в дозе 25 мг/м².

В рамках Совета экспертов были обсуждены и вопросы безопасности применения химиотерапии у пациентов с РПЖ. В первую очередь, эксперты обозначили, что основными причинами отказа от химиотерапии у врачей в рутинной клинической практике могут быть: низкий соматический статус пациента вследствие прогрессирования опухолевого процесса или снижения костномозговой функции; наличие анемии, уже существующей у многих пациентов на этапе возможного назначения кабазитаксела и требующей уточнения причин ее развития; тяжелые нежелательные реакции в анамнезе на фоне предшествующей терапии доцетакселом.

Наиболее частыми нежелательными реакциями в исследовании TROPIC на фоне применения кабазитаксела были проявления гематологической токсичности, в том числе высокая частота фебрильной нейтропении — 7,5 % и диарея III–IV степени тяжести — 6,2 %. Однако оценка факторов риска развития нейтропении и, при необходимости, профилактическое назначение колониестимулирующего фактора со 2-го по 10-й циклы лечения в исследовании существенно снизили частоту нейтропении и повысили безопасность терапии кабазитакселом. Данный факт получил свое подтверждение в широкой клинической практике. Кроме того, следует отметить, что применение кабазитаксела, несмотря на возможные нежелательные явления, приводит к улучшению качества жизни пациентов с мКРРПЖ. В рамках программы расширенного доступа в Великобритании дополнительно проводили оценку качества жизни больных, получающих терапию кабазитакселом. Процент пациентов, сообщивших об «отсутствии боли» согласно вопроснику EQ-5D, увеличился с 22,3 % в начале исследования до 57,1 % к 10-му циклу.

PROSELICA — рандомизированное, многоцентровое, открытое исследование III фазы, которое должно было подтвердить, что кабазитаксел в дозе 20 мг/м² «не хуже» (дизайн non-inferiority) по своей

эффективности дозового режима 20 мг/м² в сочетании с преднизолоном у пациентов с мКРРПЖ, которые ранее получали лечение доцетакселом [21].

Первичная конечная точка исследования PROSELICA продемонстрировала неменьшую эффективность терапии кабазитакселом в дозе 20 мг/м² по сравнению с дозой 25 мг/м². Между 2 исследуемыми группами не выявлено статистически значимых различий по показателю ОБ. В группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м² показатели ОБ, беспрогрессивной выживаемости и ответа опухоли были численно более высокими, но статистически значимых различий не обнаружено. При применении кабазитаксела в дозе 25 мг/м² отмечено только достоверное увеличение времени до биохимического (ПСА) прогрессирования. Частота нежелательных явлений III и IV стадий, вызванных применением препарата, была ниже при использовании режима лечения кабазитакселом в дозе 20 мг/м². Снижение дозы на 20 % позволяет сохранить эффективность и достоверно уменьшить частоту тяжелых нежелательных явлений, таких как фебрильная нейтропения — до 2 % (7,5 % при дозе 25 мг), диарея — до 1,5 % (2,1 % при дозе 25 мг).

Эксперты считают необходимым еще раз подчеркнуть роль химиотерапии в лечении РПЖ.

- Химиотерапия — один из важнейших компонентов лекарственного лечения пациентов с гормоночувствительным и мКРРПЖ.
- Возможность раннего добавления доцетаксела к АДТ при гормоночувствительном РПЖ в первую очередь следует рассматривать у пациентов с распространенным процессом (наличие висцеральных метастазов и большой объем поражения), а также в случае недостаточного биохимического ответа (ПСА) на АДТ в течение 3 мес после ее начала.
- Повторное применение препарата доцетаксел при рецидиве возможно, если прогрессирование заболевания у пациента наступило не ранее чем через 6 мес после предшествующей терапии доцетакселом.

На основании вышеизложенного эксперты формулируют основные преимущества кабазитаксела.

- Препарат обладает эффективностью, подтвержденной результатами клинического исследования TROPIC, и обеспечивает длительную стабилизацию процесса, позволяя при этом сохранить качество жизни и работоспособность пациентов.
- Длительность и эффективность предшествующей АДТ не влияет на эффективность кабазитаксела.
- Кабазитаксел эффективен при прогрессировании после терапии доцетакселом, а также менее

чем через 3 мес после последнего цикла лечения доцетакселом, что указывает на отсутствие перекрестной резистентности между препаратами.

- Дозы кабазитаксела 20 и 25 мг/м² у пациентов с мКРРПЖ, ранее получавших химио- и гормонотерапию по поводу гормоночувствительного

РПЖ, сопоставимы по своей эффективности в отношении показателей ОВ и беспрогрессивной выживаемости. При этом доза 20 мг/м² обладает лучшим профилем безопасности в отношении частоты развития диареи и фебрильной нейтропении.

Участники Совета экспертов:

д.м.н. Б.Я. Алексеев, д.м.н. В.И. Борисов, д.м.н. В.И. Бяхов, д.м.н. Е.И. Велиев, д.м.н. Л.Ю. Владимирова, д.м.н. Л.В. Болотина, д.м.н. М.И. Волкова, к.м.н. Р.А. Гафанов, д.м.н. А.В. Зырянов, к.м.н. П.А. Карлов, д.м.н. В.Б. Матвеев, д.м.н. В.М. Моисеенко, д.м.н. Д.А. Носов, к.м.н. К.М. Ньюшко, д.м.н. И.Г. Русаков, к.м.н. В.М. Шерстнев

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. С. 343–352. Доступно по: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/29.pdf>. [Nosov D.A., Vorob'ev N.A., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines for prostate cancer drug therapy. Pp. 343–352. Available at: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/29.pdf>. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-343-352.
2. Российские клинические рекомендации по урологии по лечению мКРРПЖ. Дзевтана. М., 2013. 304 с. Доступно по: <http://www.minzdravrb.ru/minzdrav/docs/urol.pdf>. [Russian clinical urological guidelines for mCRPC treatment. Dzhevtana. Moscow, 2013. 304 p. Available at: <http://www.minzdravrb.ru/minzdrav/docs/urol.pdf>. (In Russ.)].
3. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. Guidelines on prostate cancer. Eur Assocat Urol 2016. URL: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>.
4. NCCN Guidelines. Version 1.2017.
5. Parker C., Gillesen S., Heidenreich A. et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(suppl 5): 69–77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222. PMID: 26205393.
6. Sweeney C., Chen Y.-H., Carducci M.A. et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2014;32(suppl 1): BA2 (abstr).
7. 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, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. PMID: 26719232.
8. van Soest R.J., de Wit R. Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer: results from the STAMPEDE and CHAARTED trials. BMC Med 2015;13:304. DOI: 10.1186/s12916-015-0543-9. PMID: 26695172.
9. 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.
10. Berthold D.R., Pond G.R., Soban F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol 2008;26(2):242–5. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4008. PMID: 18182665.
11. Berthold D.R., Pond G.R., Roessner M. et al. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. Clin Cancer Res 2008;14(9):2763–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0944. PMID: 18451243.
12. Van Soest R.J., de Morree E.S., Shen L. et al. Initial biopsy gleason score as a predictive marker for survival benefit in patients with castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel: data from the TAX327 study. Eur Urol 2013;66:330–6.
13. Oudard S., Kramer G., Caffo O. et al. Docetaxel rechallenged in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. BJU Int 2015;115(5):744–52. DOI: 10.1111/bju.12845. PMID: 24947139.
14. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X. PMID: 20888992.
15. Bahl A., Oudard S., Tombal B. et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. Ann Oncol 2013;24(9): 2402–8. DOI: 10.1093/annonc/mdt194. PMID: 23723295.
16. Sonpavde G., Bhor M., Hennessy D. et al. Sequencing of cabazitaxel and abiraterone acetate after docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer: treatment patterns and clinical outcomes in multicenter community-based US oncology practices. Clin Genitourin Cancer 2015;13(4):309–18. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.12.019. PMID: 25743206.
17. Maines F., Caffo O., Vecchia A. et al. Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2015;96(3):498–506. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.07.013. PMID: 26318091.
18. Angelergues A. Efficacy of cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide and docetaxel sequence in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in real life practice: the multinational, retrospective, observational CAT study. Poster 744P. Ann Oncol 2016;27(suppl 6):vi254.
19. Sartor A.O. TAXYNERGY: randomized phase II trial of early switch from first-line docetaxel to cabazitaxel or vice versa with CTC biomarkers in patients with mCRPC who have not received prior chemotherapy. J Clin Oncol 2016;34(suppl; abstr 5007).
20. Sartor A.O. 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;34(suppl; abstr 5006).
21. de Bono J.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) J Clin Oncol 2016;34(suppl; abstr 5008). Oral presentation.

Матвеев Всеволод Борисович. 50 лет – это только начало!

27 марта исполнилось 50 лет замечательному хирургу и ученому, член-корреспонденту РАН, профессору Всеволоду Борисовичу Матвееву. В 1990 г. Всеволод Борисович окончил лечебный факультет 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, после чего, защитив диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Доброкачественные опухоли почки. Клиника, диагностика и лечение», завершил обучение в аспирантуре НИИ урологии Минздрава России. После окончания аспирантуры в 1994 г. Всеволод Борисович был принят на работу в РОНЦ им. Н.Н. Блохина на должность врача-хирурга в отделение урологии. С января 1995 по май 1997 г. работал по контракту урологом в госпитале Роял Фри (Royal Free Hospital) в Лондоне. По окончании стажировки в Англии получил сертификат стажера Королевского Колледжа хирургов Англии.

В мае 1997 г. В.Б. Матвеев поступил на работу в отделение урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина в качестве научного сотрудника, а с 1999-го – ведущего научного сотрудника. Всеволод Борисович активно занимался хирургическим лечением больных с опухолями мочевого пузыря. Сферой его особого интереса уже в те годы являлся распространенный рак почки. Совместно с акад. РАН, проф. М.И. Давыдовым Всеволод Борисович активно занимался разработкой стратегии хирургического лечения почечно-клеточного рака с опухолевым венозным тромбозом. Пациентам, ранее считавшимся неоперабельными, стали успешно выполнять радикальные хирургические вмешательства с хорошими непосредственными и отдаленными результатами. Помимо этого, исследование возможностей хирургического лечения больных с солитарными и единичными метастазами рака почки, проведенное В.Б. Матвеевым, коренным образом поме-



няло стандарты лечения этой категории пациентов.

В 2002 г. Всеволод Борисович защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Хирургическое лечение осложненного венозной инвазией и метастатического рака почки», подытожившую проведенную работу в данной области.

В 2005 г. В.Б. Матвеев занял должность заведующего отделением урологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Будучи заведующим крупной онкоурологической базой, Всеволод Борисович активно внедрял передовые хирургические технологии лечения пациентов с опухолями мочевого пузыря, с одной стороны, уделяя много внимания малоинвазивным методам лечения, включая эндоскопические, лапароскопические, органосохраняющие операции, с другой — применяя комбинированные и расширенные операции при местнораспространенных опухолях. Несмотря на высокую активность в хирургии, В.Б. Матвеев уделял много внимания научной работе, включая проведение внутренних и многоцентровых исследований, написание статей и монографий, участие в многочисленных научных конференциях. В 2007 г. решением

Высшей аттестационной комиссии В.Б. Матвееву присвоено ученое звание профессора, в 2016 г. — член-корреспондент РАН.

В настоящее время Всеволод Борисович участвует в проведении ряда перспективных клинических исследований, в том числе и международных. Является автором более 250 научных трудов, опубликованных в России и зарубежом, в том числе 8 монографий, учебных пособий и фильмов. Под его руководством успешно защищены 19 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 1 диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, посвященных актуальным вопросам диагностики и лечения опухолей мочевого пузыря.

Всеволод Борисович несет большую общественную нагрузку. Он является членом объединенного ученого совета и ученого совета НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, членом диссертационного ученого совета НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, членом редколлегии журналов «Урология», «Онкоурология», «Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина», «Андрология и генитальная хирургия», русского издания Journal of Clinical Oncology, членом Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC), членом группы по написанию стандартов Европейской урологической ассоциации, президентом Российского общества онкоурологов, заместителем председателя правления Российского общества урологов, членом Европейского общества урологов, Московского онкологического общества, стажером Королевского колледжа хирургов Англии, почетным исследователем госпиталя Роял Фри.

Высокий профессионализм и трудоспособность сочетаются во Всеволоде Борисовиче с добротой, отзывчивостью и умением быть искренне расположенным к людям.

Редакция журнала «Онкоурология» и Российское общество онкоурологов искренне поздравляют Всеволода Борисовича Матвеева, коллегу и друга, с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, профессионального долголетия и успехов.

Михаилу Иосифовичу Когану – 70 лет

Михаил Иосифович родился в г. Новочеркасске Ростовской области 26 марта 1947 г. После окончания в Ростове-на-Дону средней школы с золотой медалью он стал студентом лечебно-профилактического факультета Ростовского государственного медицинского института (РГМИ), который окончил с красным дипломом. Со II курса активно работал в студенческом кружке кафедры факультетской хирургии под руководством проф. В.И. Русакова и доцента В.В. Красулина, был старостой кружка.

В 1971–1972 гг. Михаил Иосифович обучался в интернатуре по хирургии на базе больницы скорой медицинской помощи Ростова-на-Дону, затем работал врачом травмпункта, врачом урологического отделения этой же больницы. В 1978 г. защитил кандидатскую диссертацию «Консервирование и аллотрансплантация мочеиспускательного канала» в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского. С января 1979 г. — ассистент кафедры урологии РГМИ, с 1983 г. — доцент этой же кафедры по курсу урологии факультета усовершенствования врачей. В 1987 г. М.И. Коган защитил докторскую диссертацию «Диагностика и лечение эректильной импотенции» в НИИ урологии Минздрава России.

Михаил Иосифович является разработчиком первого отечественного полуригидного пенильного имплантата для хирургии при эректильной дисфункции, промышленное производство которого в стране налажено с 1981 г. и продолжается по настоящее время. В 1994 г. Михаилу Иосифовичу присвоено ученое звание профессора. С 1995 г. он заведующий кафедрой хирургии № 4 факультета усовершенствования врачей с курсами урологии, оперативной хирургии и клинической анатомии, детской хирургии. В 90-е годы помимо исследований в андрологии, неотложной урологии, М.И. Коган активно развивал онкологическую и лапароскопическую хирургию в урологии. В 1993 г. впервые в России организовал и сделал общедоступным в г. Ростове-на-Дону исследования простатического специфического антигена крови и трансректальную биопсию предстательной железы, что дало возможность в 1994 г.



выполнить первые операции радикальной простатэктомии, после чего она стала выполняться регулярно. В 1994 г. сотрудники кафедры впервые в России стали выполнять лапароскопические операции в урологии. С 1995 г. стала серийной радикальная цистэктомия с кишечной деривацией мочи при раке мочевого пузыря. В 1999 г. на базе кафедры была выполнена первая в стране лапароскопическая радикальная простатэктомия. В 2002 г. на Российском съезде урологов был сделан первый в стране программный доклад по лапароскопической урологии. В этот же период были расширены исследования по детской урологии.

В 2001 г. по решению ректора была организована кафедра урологии в новом составе, которой проф. М.И. Коган руководит по настоящее время. Основной базой кафедры является урологическое отделение Клиники РостГМУ.

Под научным руководством и консультированием М.И. Когана защищены 14 докторских и 41 кандидатская диссертация, из них 14 — по онкоурологии. Ученики профессора руководят кафедрами урологии в университетах страны и отделениями в НИИ, отделениями урологии в крупных больницах страны.

За последние 10 лет на ежегодных конгрессах Европейской ассоциации урологов (EAU) проф. М.И. Коганом совместно с коллегами было представлено 53 доклада, на других европейских конгрессах — 12, на конгрессах Международного

общества урологов — 15, на конгрессах Американской урологической ассоциации — 2, на российских пленумах, конгрессах, конференциях — более 70.

С авторским участием проф. М.И. Когана изданы первые в стране национальные руководства по урологии (2008), онкологической урологии (2012), при редакторском участии — клинические рекомендации по урологии (2015). Опубликовано более 1000 работ, в том числе 18 монографий и руководств, получено 45 авторских свидетельств на изобретения и патенты.

В 2014 г. выиграно два 3-летних гранта: Российского научного фонда и Федеральной целевой программы. По грантам сделаны заявки на 4 патента.

С 2013 г. проф. М.И. Коган является главным редактором первого в стране сетевого электронного научного журнала «Вестник урологии» (www.urovest.ru). Он также член редколлегии 2 журналов, рецензируемых ВАК, и редсовета еще 4 урологических журналов. Признанием ростовской научной школы урологов явилось решение ВАК от 2013 г. об открытии в диссертационном хирургическом совете РостГМУ специальности «урология».

М.И. Коган удостоен 7 премий за лучшие секционные доклады на конгрессах EAU (2006–2014). Одним из серьезных подтверждений успехов в развитии науки явилось получение в 2006 г. почетного звания «Заслуженный деятель науки РФ», а также премии «Призвание», вручаемой лучшим врачам России в номинации «За создание нового направления в медицине».

Проф. М.И. Коган — организатор и президент Ассоциации урологов Дона, член президиума Российского общества урологов (РОУ), более 10 лет руководитель Комитета по образованию РОУ. С 1993 г. — организатор и руководитель 11 российских школ оперативной урологии, награжден РОУ медалями проф. С.П. Федорова и проф. Н.А. Лопаткина. М.И. Коган — член правления Российского общества онкоурологов, награжден почетными знаками за вклад в развитие онкоурологии, член Европейской и Американской урологических ассоциаций, почетный член Грузинской урологической ассоциации. Организатор первых в России Европейских школ урологии (1999, 2001 гг.).

Российское общество онкоурологов и редакция журнала «Онкоурология» искренне поздравляют Михаила Иосифовича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, профессиональных успехов и благополучия.