

ТОМ 13

№

2

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2017

**Резекция единственной почки: осложнения
и функциональные результаты**

**Новый способ диагностики микрометастазов
в лимфатические узлы у больных раком
предстательной железы**

**Новое в стадировании уротелиальной карциномы
рака мочевого пузыря**

XII КОНГРЕСС

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

Зарегистрировано
в России



БЫСТРЫЙ, ВЫРАЖЕННЫЙ, ДЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ

RESP + NSE

ЛЕНВИМА® + эверолимус:
первая и единственная комбинация
двух таргетных препаратов, одобренная
для лечения пациентов с распространенным ПКР,
после одной линии анти-VEGF-терапии^{1*}

- | | | |
|---|--|---|
|  Быстрый:
Среднее время
до объективного
ответа: 2 месяца ² |  Выраженный:
Частота объективного
ответа: 43% ³ |  Длительный:
Медиана выживаемости
без прогрессирования:
14,6 месяца ³ |
|---|--|---|

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛЕНВИМА®: РУ ЛП 003398 от 29.12.2015, с изменениями от 06.12.2016. 2. Glen H. Lenvatinib therapy for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Future Oncol. 2016;12(19):2195-2204. 3. Motzer RJ, Hutson TE, 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):1473-1482.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕНВИМА® (ленватиниб)

Показания: в комбинации с эверолимусом для терапии пациентов с распространенной почечно-клеточной карциномой, после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов; для терапии пациентов с прогрессирующей местно-распространенной или метастатической дифференцированной карциномой щитовидной железы, рефрактерной к радиоактивному йоду. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют), хронические заболевания почек в терминальной стадии (данные по эффективности и безопасности отсутствуют). **С осторожностью:** пациентам с артериальной гипертензией; с тяжелой степенью печеночной или почечной недостаточности; после перенесенных хирургических операций или лучевой терапии; с артериальной тромбоэмболией в анамнезе за предшествующие 6 месяцев; старше 75 лет; с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, с застойной сердечной недостаточностью, брадикардией; при одновременной терапии лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT (необходим мониторинг ЭКГ). **Способ применения и дозы:** внутрь, 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. Рекомендованная суточная доза левнатиниба для терапии пациентов с почечно-клеточной карциномой - 18 мг (в комбинации с 5 мг эверолимуса); для терапии пациентов с карциномой щитовидной железы - 24 мг. Доза левнатиниба может быть уменьшена в зависимости от проявлений токсичности. Лечение должно продолжаться пока присутствует клиническая польза либо до проявления неприемлемой токсичности. **Побочное действие:** очень часто ($\geq 1/10$): инфекция мочевыводящих путей, тромбоцитопения, гипотиреоз, повышение ТТГ в крови, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия, снижение аппетита, снижение массы тела, бессонница, головная боль, головокружение, дисгевзия, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, кровотечения, дисфония, кашель, диарея, боль в животе, воспаление полости рта, рвота, тошнота, боль в полости рта, запор, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, ладонная эритема, сыпь, алопеция, боль в спине, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, протеинурия, утомляемость, астения, периферический отек. Часто ($\geq 1/100$, $1/10 <$): лимфопения, обезвоживание, гипонатриемия, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, удлинение интервала QT, снижение фракции выброса, тромбоэмболия легочной артерии, фистула прямой кишки, метеоризм, повышение уровня АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, билирубина, гипохлобинемия, нарушение функции печени, почек, эпизоды почечной недостаточности, повышение концентрации креатинина, мочевины в крови, гиперкератоз, чувство дискомфорта.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата Лenvима® (РУ: ЛП-003398 от 29.12.2015, с изменениями от 06.12.2016г.).

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсai не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

*одобренная в России на сегодняшний день, ПКР = почечно-клеточный рак, VEGF = фактор роста эндотелия сосудов

ООО «Эйсai»
Россия, 117342, Москва, Профсоюзная ул., д. 65, стр. 1,
Бизнес-центр «Лотте»
Тел.: +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru



Lenvima-RU0043, март 2017



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



Нексавар

Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Показания: Метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). Побочное действие: Очень часто ($\geq 1/10$): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, alopecia, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела и другие. Регистрационный номер: № ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 19.03.2014. Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Нексавар.

*C. Eichelberg et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European Urology 2015 available at www.sciencedirect.com

ЗАО «БАЙЕР». 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.bayer.ru

Реклама

LRUSM05.2015.0165

*Когда рак переходит
в стадию мКРРПЖ,
меняется только
лечение*



- КСТАНДИ достоверно увеличивает общую выживаемость при сохранении качества жизни¹
- КСТАНДИ отодвигает время до начала химиотерапии с нескольких месяцев до нескольких лет¹
- КСТАНДИ хорошо переносится, его просто и удобно принимать^{1,2}

 **Кстанди**[™]
энзалутамид

То, что действительно имеет
значение при мКРРПЖ*

АО «Аstellас Фарма»
Россия, 109147, Москва,
ул. Марксистская, 16.
Тел.: +7 (495) 737-07-56

* для таргетной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ)

Ссылки:

1. Beer TM et al. N Engl J Med 2014; 371: 424–33.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди для медицинского применения (ЛП-003605 от 04.05.2016).

Информация для специалистов здравоохранения с распространением на специализированных мероприятиях.

Перед применением препарата Кстанди ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению (доступна на www.grfs.rosminzdrav.ru).

Номер регистрационного удостоверения ЛП-003605, 04.05.2016.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Реклама

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).



Российское общество онкологов

www.roou.ru

www.oncurology.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 .

2 **ТОМ 13**
'17

Адрес редакции:

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

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

Выпускающий редактор Н.В. Жукова
Координатор А.А. Киричек
akirdoctor@gmail.com

Корректор В.А. Наумкина

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шупраева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта А.И. Беликова
belikova@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-36986 от 21 июля
2009 г.*

**При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкоурология»
обязательна.**

**Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.**

**В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.**

ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)

Онкоурология. 2017.
Том 13. № 2. 1–134.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 4000 экз.

www.oncurology.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

Карякин Олег Борисович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Лоран Олег Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии Московского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Винаров Андрей Зиновьевич, д.м.н., профессор кафедры урологии, заместитель директора по научной работе НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Даренков Сергей Петрович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ «Российский университет дружбы народов», врач-уролог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

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

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр», заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии факультета повышения квалификации ФГАОУ «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

Карлов Петр Александрович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Коган Михаил Иосифович, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НИИ урологии и нефрологии», заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Магер Владимир Остапович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, д.м.н., профессор, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Петров Сергей Борисович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий урологической клиникой ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург, Россия)

Понукалин Андрей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры урологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

Тюлядин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Фигурин Константин Михайлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Хризман Юрий Нусинович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (Уфа, Россия)

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Браузи Маурицио, профессор, заведующий кафедрой урологии Гериатрического медицинского университета (Италия)

Гринберг Ричард, профессор, заведующий кафедрой онкоурологии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)

Карпухин 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 ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (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 ГБУЗ г. Москвы «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)

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ! ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В ПРЕДСТОЯЩИХ МЕРОПРИЯТИЯХ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ!

9 июня 2017 г., Нижний Новгород

**КОНФЕРЕНЦИЯ РООУ В ПРИВОЛЖСКОМ
ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ**

1 декабря 2017 г., Барнаул

**КОНФЕРЕНЦИЯ РООУ В СИБИРСКОМ
ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ**

5–6 октября 2017 г., Москва XII КОНГРЕСС РООУ

ПРИЕМ ТЕЗИСОВ:

Тезисы принимаются до 1 июня 2017 г. включительно.

Отправить тезисы вы можете по электронной почте на адрес: tezis@roou.ru или загрузить на сайте www.roou-congress.ru

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ТЕЗИСОВ:

- не более 2 печатных страниц (не более 2500 символов);
- шрифт Times New Roman 12, интервал 1,5;
- структура: название, ФИО авторов, страна, город, учреждение, контактный E-mail и мобильный телефон;
- содержание: цель исследования, материалы и методы, результаты и выводы;
- работы должны быть представлены на русском языке.

СТОИМОСТЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО ВЗНОСА:

Категория взноса	Ранняя регистрация до 16.07.2017		Поздняя регистрация с 16.07.2017 до 17.09.2017		Регистрация на Конгрессе	
	Для членов РООУ	Для специалистов не являющихся членами РООУ	Для членов РООУ	Для специалистов не являющихся членами РООУ	Для членов РООУ	Для специалистов не являющихся членами РООУ
Врачи-специалисты	700 руб.	1 400 руб.	1 200 руб.	2 400 руб.	2 000 руб.	4 000 руб.
Клинические ординаторы, аспиранты и студенты медицинских вузов*	бесплатно		бесплатно		бесплатно	

*Регистрация подтверждается при предоставлении справки или удостоверения, подтверждающего статус. Участник имеет право на посещение выставки, всех научных мероприятий Конгресса. Без портфеля участника. В случае отсутствия при себе документа подтверждающего статус клинического ординатора, аспиранта и студента медицинских вузов, участие в Конгрессе осуществляется на общих основаниях.

Для того чтобы закрепить стоимость регистрационного взноса, необходимо провести оплату в указанные сроки.
В случае несвоевременной оплаты, размер регистрационного взноса будет рассчитан согласно дате оплаты.

9 ИЮНЯ 2017

КОНФЕРЕНЦИЯ РООУ

НИЖНИЙ НОВГОРОД

С БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ВЫ МОЖЕТЕ ОЗНАКОМИТЬСЯ НА САЙТЕ ROOU.RU
ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ ВОПРОСОВ ВЫ МОЖЕТЕ ОБРАЩАТЬСЯ К СОТРУДНИКАМ КОНГРЕСС-ОПЕРАТОРА «АБВ-ЭКСПО»
ТЕЛ./ФАКС: +7 (495) 988-8992 | E-MAIL: info@abvexpo.ru

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.oncurology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

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

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

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

FOUNDED IN 2005

2 VOL. 13
'17

Editorial Office:

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

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

Managing Editor N.V. Zhukova

Coordinating Editor A.A. Kirichek

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

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

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance

of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(ПН No.ФC 77–36986
dated 21 July 2009).

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

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

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

Cancer urology. 2017.
Vol. 13. No 2. 1–134.
© PH "ABV-Press", 2017
Pressa Rossii catalogue index:
42169

Printed at the Mediacolor LLC
4,000 copies

www.oncurology.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Alyaeв Yuriy G., MD, PhD, Professor and Director of R.M. Fronshteyn Urology Clinic, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Karyakin Oleg B., MD, PhD, Professor and Head of the Division for Radiation and Surgical Treatment of Urologic Diseases with a Group of Prostate Cancer Brachytherapy, Medical Radiology Research Center n.a. A.F. Tsyb (Obninsk, Russian Federation)

Loran Oleg B., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Rusakov Igor G., MD, PhD, Professor and Deputy Chief Medical Officer (Oncology), City Clinical Hospital Fifty Seven (Moscow, Russian Federation)

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

Galeev Rinat K., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Nephrology, Kazan State Academy — Branch Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Division of Kidney Transplantation, Republican Clinical Hospital (Kazan, The Republic of Tatarstan, Russian Federation)

Govorov Aleksander V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russian Federation)

Darenkov Sergey P., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Peoples' Friendship University of Russia; Urologist, City Clinical Hospital One (Moscow, Russian Federation)

Zyryanov Aleksander V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Tyumen State Medical Academy (Tyumen', Russian Federation)

Kaprin Andrey D., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology with the Course of Oncourology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Director, National Medical Radiology Research Center (Moscow, Russian Federation)

Karlov Petr A., MD, PhD, Head of the Division of Oncourology, Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary (Saint Petersburg, Russian Federation)

Kogan Mikhail I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology Andrology, Rostov State Medical University; Director, Science & Research Institute of Urology and Nephrology (Rostov-on-Don, Russian Federation)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN MEMBERS

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

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

Sukonko Oleg G., MD, PhD, Professor and Director of Republican Applied Research Center of Oncology and Medical Radiology n.a. N.N. Alexandrov (Republic of Belarus)

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

EDITORIAL COORDINATOR

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

EDITORIAL COUNCIL

Brausi Mauricio, Professor, and Chairman of Urology, Modena, Italy (Italy)

Greenberg Richard, Professor, MD, Chief, Urologic Oncology at Fox Chase Cancer Center Greater Philadelphia Area (USA)
Karpukhin Alexander V., PhD (Biol), Professor and Head of Laboratory for the Molecular Genetics of Complex Inherited Diseases, Research Center for Medical Genetics (Moscow, Russian Federation)

Komyakov Boris K., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.I. Mechnikov North Western State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

<i>Д.С. Михайленко, М.В. Телешова, Д.В. Перепечин, Г.Д. Ефремов, Д.Ю. Качанов, Е.В. Райкина, В.О. Бобрынина, С.Г. Лаврина, А.М. Митрофанова, Д.М. Коновалов, С.Р. Варфоломеева, Б.Я. Алексеев</i>	
Герминальные нонсенс-мутации в гене <i>SMARCB1</i> у российских пациентов с рабдоидными опухолями почек	14

<i>В.А. Атдуев, Г.И. Шейхов, А.А. Данилов, М.Б. Дырдик, З.В. Амоев, Д.С. Ледаев, Ю.О. Любарская, П.И. Рыхтик, И.В. Шатохина</i>	
Структура 90-дневных осложнений после резекции единственной почки при опухолях ее паренхимы	20

<i>В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, С.В. Алборов, В.А. Черняев, К.М. Фигурин, В.А. Ридин, К.П. Кузнецов, И.В. Нехаев, С.Ф. Ломидзе, Е.Г. Громова, Л.С. Кузнецова</i>	
Резекция единственной функционирующей почки при опухолях почечной паренхимы	27

<i>К.Ю. Ивахно, Е.А. Киприянов, А.В. Важенин, П.А. Карнаух</i>	
Результаты органосохраняющего лечения пациентов с локализованным почечно-клеточным раком по оригинальной методике	36

<i>В.И. Широкопад, С.В. Кострицкий, Н.С. Заборовский, Д.А. Пташников</i>	
Комбинированное лечение метастазов почечно-клеточного рака в позвоночник	43

<i>Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский, А.А. Мухомедьярова, К.М. Ньюшко, А.Д. Каприн</i>	
Таргетная терапия больных метастатическим раком почки неблагоприятного прогноза.	49

<i>А.М. Попов</i>	
Таргетная терапия распространенного почечно-клеточного рака.	56

Рак предстательной железы

<i>М.Ю. Шкурников, А.А. Зотиков, М.М. Беляков, К.М. Ньюшко, К.А. Фомичева, Е.Н. Князев, М.Р. Саневич, В.В. Иванович, Б.Я. Алексеев</i>	
Применение петлевой изотермической амплификации ДНК для диагностики микрометастазов рака предстательной железы в лимфатические узлы.	63

<i>А.О. Васильев, А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкарь</i>	
Сальважная лимфаденэктомия у пациентов с рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.	67

<i>Е.А. Киприянов, П.А. Карнаух, И.А. Важенин, Т.М. Шарабура, А.В. Важенин, К.Ю. Ивахно</i>	
Эффективность применения лучевых методов лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы в условиях одного стационара.	74

<i>В.Б. Матвеев, А.С. Маркова</i> Финальные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы RU-EGD-NI-001 по оценке эффективности и переносимости 6-месячной депо-формы Элигарда 45 мг у больных распространенным раком предстательной железы в рутинной клинической практике российских онкоурологов	79
Рак мочевого пузыря	
<i>М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, Н.В. Тупикина, О.А. Цыбуля, И.А. Рева</i> Новое в стадировании уротелиальной карциномы мочевого пузыря	87
<i>А.Н. Шевченко, О.И. Кит, Е.Ф. Комарова, Е.А. Никипелова, А.А. Демидова, Д.И. Пакус, В.А. Сергань, Е.В. Филатова, И.А. Хомутенко</i> Особенности тканевой экспрессии ферментов протеолиза внеклеточного матрикса и их ингибиторов у больных раком мочевого пузыря.	96
ОБЗОРЫ	
<i>И.А. Рева, А.В. Живов, А.Н. Берников, Д.Ю. Пушкарь</i> Факторы риска развития и методики коррекции послеоперационного стеноза везикоуретрального анастомоза (обзор литературы).	104
<i>А.К. Носов, С.Б. Петров, Г.И. Гафтон, С.А. Проценко, М.Ю. Мяснянкин, А.В. Воробьев, Э.М. Мамижеев, И.Б. Джалилов, К.А. Хаширов</i> Меланома полового члена и уретры: обзор литературы и наблюдения из практики	113
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
<i>В.Н. Дубровин, А.В. Егошин, А.Ю. Зуев, Н.Ю. Новоселов</i> Лапароскопическая адреналэктомия при миелолипоме надпочечника (2 клинических случая).	121
<i>А.В. Зырянов, В.Н. Ощепков, Л.А. Бурханова</i> Клинический опыт применения препарата сорафениб у пациентов с распространенным раком почки	124
КОММЕНТАРИЙ АВТОРОВ	
Комментарий авторов к статье «Клинико-экономический анализ эффективности применения препарата ниволумаб (Опдиво®) в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии».	128
ЮБИЛЕЙ	131
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	133

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

<i>D.S. Mikhaylenko, M.V. Teleshova, D.V. Perepechin, G.D. Efremov, D.Yu. Kachanov, E.V. Raykina, V.O. Bobrynina, S.G. Lavrina, A.M. Mitrofanova, D.M. Konovalov, S.R. Varfolomeeva, B.Ya. Alekseev</i>	
Germline nonsense-mutations of the <i>SMARCB1</i> gene in Russian patients with rhabdoid renal tumors	14
<i>V.A. Atduev, G.I. Sheikhov, A.A. Danilov, M.B. Dyrdik, Z.V. Amoev, D.S. Ledyayev, Yu.O. Lyubarskaya, P.I. Rykhtik, I.V. Shatokhina</i>	
Structure of 90 day complications after solitary kidney resection due to parenchyma tumors.	20
<i>V.B. Matveev, M.I. Volkova, S.V. Alborov, V.A. Chernyaev, K.M. Figurin, V.A. Ridin, K.P. Kuznetsov, I.V. Nekhaev, S.F. Lomidze, E.G. Gromova, L.S. Kuznetsova</i>	
Partial nephrectomy for patients with a solitary kidney	27
<i>K.Yu. Ivakhno, E.A. Kipriyanov, A.V. Vazhenin, P.A. Karnaukh</i>	
The results of organ-preserving treatment of patients with localized renal cell carcinoma according to the original methodology.	36
<i>V.I. Shirokorad, S.V. Kostritskii, N.S. Zaborovskiy, D.A. Ptashnikov</i>	
Combined treatment of metastatic renal cell carcinoma in spine	43
<i>B.Ya. Alekseev, A.S. Kalpinskiy, A.A. Mukhomed'yarova, K.M. Nyushko, A.D. Kaprin</i>	
Targeted therapy in patients with poor-prognosis renal cell carcinoma	49
<i>A.M. Popov</i>	
Targeted therapy of advanced renal cell carcinoma	56
 Prostate cancer	
<i>M.Yu. Shkurnikov, A.A. Zotikov, M.M. Belyakov, K.M. Nushko, K.A. Fomicheva, E.N. Knyazev, M.R. Sanevich, V.V. Ivanovich, B.Ya. Alekseev</i>	
Application of loop-mediated isothermal amplification of DNA for diagnosis of prostate cancer micrometastases in the lymph nodes.	63
<i>A.O. Vasil'ev, A.V. Govorov, D.Yu. Pushkar'</i>	
Salvage lymphadenectomy in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy	67
<i>E.A. Kipriyanov, P.A. Karnaukh, I.A. Vazhenin, T.M. Sharabura, A.V. Vazhenin, K.Yu. Ivakhno</i>	
Efficiency of application of radiation techniques to treat patients with localized prostate cancer in one hospital	74

<i>V.B. Matveev, A.S. Markova</i> Final results of the prospective multicenter observational program RU-EGD-NI-001 for evaluation of efficacy and tolerability of the 6-month depot Eligard 45 mg in patients with advanced prostate carcinoma in routine clinical practice of uro-oncologists in the Russian Federation	79
Urinary bladder cancer	
<i>M.V. Kovylyna, E.A. Prilepskaya, N.V. Tupikina, O.A. Tsybulya, I.A. Reva</i> Grading of urothelial carcinoma of the bladder	87
<i>A.N. Shevchenko, O.I. Kit, E.F. Komarova, E.A. Nikipelova, A.A. Demidova, D.I. Pakus, V.A. Sergan, E.V. Filatova, I.A. Khomutenko</i> Characteristics of tissue expression of extracellular matrix proteolytic enzymes and their inhibitors in patients with bladder cancer	96
REVIEWS	
<i>I.A. Reva, A.V. Zhivov, A.N. Bernikov, D.Yu. Pushkar'</i> Risk factors and correction methods for postoperative vesicourethral anastomotic strictures: literature review	104
<i>A.K. Nosov, S.B. Petrov, G.I. Gafton, S.A. Protsenko, M.Yu. Myasnyankin, A.V. Vorob'ev, E.M. Mamizhev, I.B. Dzhalilov, K.A. Khashirov</i> Melanoma of the penis and urethra: literature review and observations from clinical practice.	113
CLINICAL NOTES	
<i>V.N. Dubrovin, A.V. Egoshin, A.Yu. Zuev, N.Yu. Novoselov</i> Laparoscopic adrenalectomy for adrenal myelolipoma (2 clinical cases)	121
<i>A.V. Zyryanov, V.N. Oshchepkov, L.A. Burkhanova</i> Clinical experience in using sorafenib in patients with advanced kidney cancer	124
AUTHORS' COMMENTARY	
Authors' commentary on the article 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	128
JUBILEE	131
INFORMATION FOR AUTHORS	133

Герминальные нонсенс-мутации в гене *SMARCB1* у российских пациентов с рабдоидными опухолями почек

Д.С. Михайленко¹⁻³, М.В. Телешова⁴, Д.В. Перепечин¹, Г.Д. Ефремов¹, Д.Ю. Качанов⁴, Е.В. Райкина⁴, В.О. Бобрынина⁵, С.Г. Лаврина⁴, А.М. Митрофанова⁴, Д.М. Коновалов⁴, С.Р. Варфоломеева⁴, Б.Я. Алексеев¹

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

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

³Институт молекулярной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

⁵ЗАО «Геноаналитика»; Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, вл. 1, стр. 77

Контакты: Дмитрий Сергеевич Михайленко dimserg@mail.ru

Злокачественные рабдоидные опухоли (ЗРО) относятся к одним из наиболее агрессивных новообразований раннего детского возраста. Для их развития характерно наличие инактивирующей мутации гена *SMARCB1* (*hSNF5/IN11/BAF47*), супрессора опухолевого роста, локализованного в локусе 22q11.2. До 30 % случаев заболевания обусловлены наличием герминальных мутаций этого гена, что на сегодняшний день расценивается как проявление синдрома предрасположенности к развитию рабдоидных опухолей 1-го типа (*rhabdoid tumor predisposition syndrome type 1, RTPS1*). В целях определения мутаций гена *SMARCB1* в рамках совершенствования генетической лабораторной диагностики *RTPS1*, а также оценки соотношения гено-фенотипических корреляций при данном заболевании мы провели исследование кодирующей части гена *SMARCB1* с помощью полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования у 18 пациентов со ЗРО различной локализации. У 3 больных был подтвержден *RTPS1* и найдены *de novo* нонсенс-мутации с.157C→T (p.R53*), с.669_670del (p.C223*) и с.843G→A (p.W281*), что ассоциировалось со ЗРО почек, ранним возрастом на момент постановки диагноза (медиана 2,6 мес) и дальнейшим неблагоприятным прогнозом заболевания. Выявление герминальных мутаций *SMARCB1* у пациентов со ЗРО имеет важное значение для оценки рисков развития метакронных опухолей и медико-генетического консультирования членов семьи.

Ключевые слова: злокачественная рабдоидная опухоль, ген *SMARCB1*, нонсенс-мутация, секвенирование, опухоль почки

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-14-19

Germline nonsense-mutations of the *SMARCB1* gene in Russian patients with rhabdoid renal tumors

D.S. Mikhaylenko¹⁻³, M.V. Teleshova⁴, D.V. Perepechin¹, G.D. Efremov¹, D.Yu. Kachanov⁴, E.V. Raykina⁴, V.O. Bobrynnina⁵, S.G. Lavrina⁴, A.M. Mitrofanova⁴, D.M. Konovalov⁴, S.R. Varfolomeeva⁴, B.Ya. Alekseev¹

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

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

³Institute of Molecular Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia;

⁵Genoanalytika Company; Build. 77, 1 Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia

The malignant rhabdoid tumor (RT) is one of the most aggressive childhood neoplasm. RTs are characterized by the presence of inactivating mutations in the *SMARCB1* (*hSNF5/IN11/BAF47*) gene — a tumor suppressor localized in 22q11.2. Up to 30 % of RTs caused by germline mutations of this gene, to date those cases are considered as a manifestation of the rhabdoid tumor predisposition syndrome type 1 (*RTPS1*). We have analyzed the *SMARCB1* mutations by polymerase chain reaction and subsequent Sanger sequencing in 18 patients with RT in different localizations for improving of genetic laboratory diagnostics of the *RTPS1*, as well as searching of genotype-phenotype correlations in this disease. Three patients had *de novo* nonsense-mutations c.157C→T (p.R53*), c.669_670del (p.C223*) and c.843G→A (p.W281*), confirming *RTPS1*, which were associated with RT in the kidney, early age at diagnosis (median 2.6 months) and poor prognosis. Identification of germline *SMARCB1* mutations in the patients with RTs is essential to assess the risk of metachronous tumors and for genetic counseling of other family members.

Key words: malignant rhabdoid tumor, *SMARCB1* gene, nonsense-mutation, sequencing, renal tumor

Введение

Злокачественные рабдоидные опухоли (ЗРО) — группа редких высокозлокачественных новообразований раннего детского возраста. Показатель заболеваемости независимо от локализации не превышает 0,02–0,09 случая на 100 тыс. детского населения [1]. В зависимости от топографии первичной опухоли выделяют ЗРО почек, мягких тканей (экстракраниальные, экстракраниальные ЗРО) и центральной нервной системы (атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (АТРО)). Заболевают преимущественно дети раннего возраста, медиана на момент постановки диагноза составляет 12,3 мес; иногда опухоли развиваются уже внутриутробно [2, 3].

Независимо от локализации ЗРО выделены в отдельную нозологическую форму ввиду характерного генетического нарушения — инактивации гена-супрессора опухолевого роста *SMARCB1* (*hSNF5/INI1/BAF47*), локализованного в районе 22q11.2. Этот ген кодирует один из ключевых компонентов аденозинтрифосфатзависимого комплекса ремоделинга хроматина SW1/SNF [1]. Биаллельную инактивацию этого гена выявляют в 98 % случаев ЗРО [4]. Опухоли могут развиваться как спорадические вследствие соматических мутаций, а могут быть проявлением синдрома предрасположенности к развитию рабдоидных опухолей (rhabdoid tumor predisposition syndrome, RTPS). В настоящее время выделяют 2 типа синдрома: 1-й тип (RTPS1, OMIM: 609322) обусловлен наличием герминальных мутаций в гене *SMARCB1*; 2-й тип, значительно более редкий (RTPS2, OMIM: 613325), характеризуется мутациями в гене *SMARCA4* [5, 6]. Доля RTPS1 среди ЗРО всех локализаций составляет 30 % [7, 8]. Около 70 % герминальных мутаций при RTPS1 представлены нонсенс-мутациями, мутациями сайтов сплайсинга и небольшими делециями/инсерциями в экзонах 2–7, остальные 30 % — внутригенными делециями/дупликациями экзонов и протяженными делециями всего гена [9, 10]. При экстракраниальной локализации новообразования иногда возникает необходимость проведения дифференциального диагноза RTPS1 и других онкологических синдромов. В частности, шванномы и менингиомы могут быть частью клинической картины нейрофиброматоза 2-го типа, вызываемого мутациями в гене *NF2* [11, 12]. Мутации в гене *SMARCA4* могут приводить к развитию RTPS2; менингиомы бывают проявлением синдрома Горлина (обусловлен мутациями в гене *PTCH*) [5, 13]. В литературе описаны такие нетипичные случаи, как манифестация RTPS1 в виде ЗРО сердца. Рекомендуется проводить поиск мутаций *SMARCB1* у больных ЗРО любой локализации, в том числе при первично-множественных опухолях; также анализ надо выполнять пациентам со шванноматозом при отрицательном результате теста на мутации генов *NF1/2* [14].

Исследование популяционных особенностей мутаций гена *SMARCB1* при RTPS1 и других онкологических заболеваниях остается актуальной задачей для совершенствования генетической лабораторной диагностики и интерпретации гено-фенотипических корреляций.

Цель работы — поиск и характеристика герминальных мутаций гена *SMARCB1* у российских пациентов со ЗРО.

Материалы и методы

В исследование вошли 18 пациентов со ЗРО различной локализации (мягкие ткани, почки, центральная нервная система) в возрасте 0,3–46,4 мес (медиана 6,5 мес), получавшие лечение в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с февраля 2012 г. по ноябрь 2016 г. Во всех случаях диагноз ЗРО устанавливался на основании результатов гистологического исследования ткани опухоли и подтверждался потерей ядерной экспрессии *SMARCB1* (при наличии положительного внутреннего контроля, например на эндотелии сосудов) при проведении иммуногистохимического анализа. От законных представителей всех пациентов было получено информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Геномную ДНК выделяли из образцов цельной крови с помощью набора АмплиПрайм ДНК-сорб-В (Интерлабсервис, Россия).

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для амплификации экзонов 1–9 гена *SMARCB1* проводили с использованием праймеров и условий, опубликованных ранее [15]. Наличие специфических ПЦР-продуктов проверяли с помощью электрофореза в 8 % полиакриламидном геле с окраской нитратом серебра.

Секвенирование ПЦР-продуктов выполняли с использованием набора BigDye Terminator v. 3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США). Предварительно обрабатывали ПЦР-смесь 1 единицей активности щелочной фосфатазы и 4 единицами активности экзонуклеазы I из *Escherichia coli* для удаления непрореагировавших праймеров и дезоксинуклеотидтрифосфатов (dNTPs). Детекцию меченых фрагментов осуществляли на капиллярном секвенаторе 3500xL (Applied Biosystems, США).

Результаты и обсуждение

Характеристики пациентов представлены в таблице. Для оценки локализации первичной опухоли и стадии заболевания больным проводили комплексное обследование в объеме рутинных лабораторных тестов, компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, магнитно-резонансной томографии зоны поражения и головного мозга, пункций костного мозга из 4 точек, остеосцинтиграфии с бисфосфонатами, мечеными изотопом технеция ^{99m}Tc .

Клинические характеристики пациентов, вошедших в исследование
Clinical data for patients included in the study

№ пациента Patient No.	Пол Sex	Возраст, мес Age, months	Локализация опухоли Tumor localization	Наличие и локализация метастазов Metastases and their location	Наличие герминальных мутаций <i>SMARCB1</i> Germline <i>SMARCB1</i> mutations	Статус пациента Patient status	Длительность наблюдения, мес Follow-up duration, months
1	Женский Female	0,3	Голова/шея Head/neck	—	—	Жив Alive	39,0
2	Женский Female	15,6	Почка Kidney	Лимфатический узлы, легкие, брюшина Lymph nodes, lungs, peritoneum	—	Умер Dead	2,0
3	Мужской Male	19,3	Почка Kidney	Легкие Lungs	—	Умер Dead	0,5
4	Мужской Male	13,0	Печень Liver	Печень Liver	—	Умер Dead	2,0
5	Женский Female	5,7	Голова/шея Head/neck	Лимфатический узлы Lymph nodes	—	Жив Alive	14,0
6	Женский Female	1,4	Средостение Mediastinum	—	—	Умер Dead	5,0
7	Мужской Male	3,1	Малый таз Small pelvic	Легкие, печень Lungs, liver	—	Умер Dead	2,0
8	Женский Female	1,3	Почка Kidney	Лимфатический узлы, печень Lymph nodes, liver	—	Умер Dead	9,5
9	Женский Female	6,5	Почка Kidney	Лимфатический узлы, легкие, головной мозг Lymph nodes, lungs, brain	c.669_670del (p.C223*)	Умер Dead	3,0
10	Мужской Male	1,2	Голова/шея Head/neck	Лимфатический узлы, легкие Lymph nodes, lungs	—	Жив Alive	5,5
11	Женский Female	2,4	Почка Kidney	—	c.157C→T (p.R53*)	Умер Dead	4,0
12	Мужской Male	46,4	Голова/шея Head/neck	—	—	Жив Alive	30,0
13	Женский Female	34,0	IV желудочек Ventricle IV	Мозжечок Cerebellum	—	Жив Alive	32,0
14	Мужской Male	1,6	Печень Liver	Легкие, надпочечник, канцероматоз брюшины Lungs, adrenal gland, peritoneal carcinomatosis	—	Умер Dead	5,0
15	Женский Female	2,6	Почка Kidney	—	c.843G→A (p.W281*)	Умер Dead	14,0
16	Мужской Male	12,8	Туловище Trunk	—	—	Жив Alive	28,0
17	Женский Female	45,6	Почка Kidney	Лимфатический узлы, легкие Lymph nodes, lungs	—	Умер Dead	19,5
18	Мужской Male	6,6	Печень Liver	—	—	Жив Alive	57,0

Примечание. Обозначения мутаций даны в соответствии с международной номенклатурой HGVS.
Note. Mutations are presented in accordance with the International HGVS Nomenclature.

В результате проведенного обследования у 10 (55,5 %) больных был установлен диагноз ЗРО мягких тканей, у 7 (39,0 %) — ЗРО почек и у 1 — АТРО. У пациентов со ЗРО мягких тканей первичная опухоль была локализована в области головы и шеи в 4 (40,0 %) случаях, поражение печени отмечено у 4 (40,0 %) больных, по 1 случаю пришлось на поражение средостения, малого таза и мягких тканей спины. У всех пациентов со ЗРО почек имело место унилатеральное поражение: в 6 случаях поражение правой почки, в 1 — левой. АТРО была локализована в области дна IV желудочка. Отдаленные метастазы на момент постановки диагноза выявлены у 11 (61,1 %) больных.

Всем пациентам было выполнено молекулярно-генетическое исследование образцов геномной ДНК, выделенных из цельной крови, включающее ПЦР с последующим секвенированием экзонов 1–9 гена *SMARCB1*. Инактивирующие мутации были найдены в 16,6 % (3/18) случаев. Все выявленные мутации представляли собой нонсенс-мутации, локализованные в экзонах 2, 6 и 7, соответственно с.157C→T (p.R53*), с.669_670del (p.C223*), с.843G→A (p.W281*) в гетерозиготном состоянии (см. рисунок). Образцы крови родителей также были подвергнуты молекулярно-генетическому анализу, однако у них не обнаружены мутации, которые ранее были найдены у пробандов, что позволяет классифицировать их как мутации *de novo*.

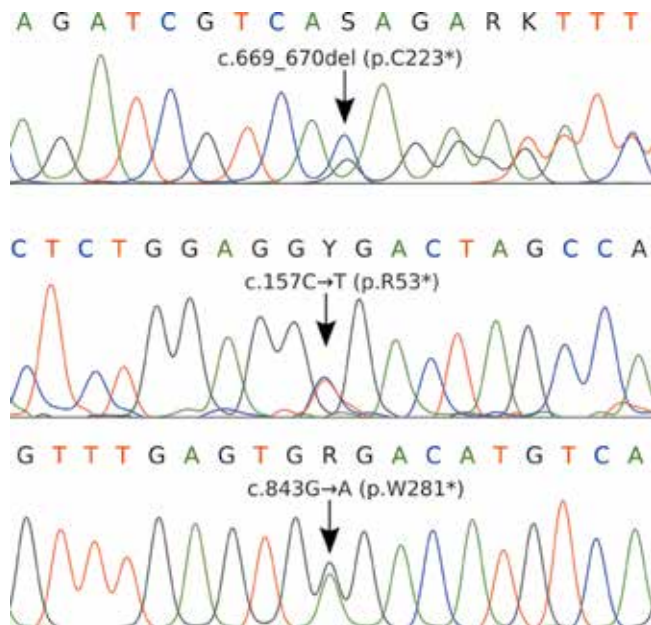
Отметим, что частота встречаемости мутаций в нашей работе была ниже, чем у некоторых других авторов [8, 10]. Это может быть объяснено как популяционными особенностями, так и тем, что нами был проведен анализ только точковых мутаций секвенированием по Сэнгеру, который целесообразно дополнять анализом на протяженные делеции гена с помощью, например, мультиплексной амплификации лигированных зондов или цифровой ПЦР. Как и в нашем исследовании, практически все обнаруженные точковые мутации у других авторов — мутации *de novo*, что обусловлено высокой летальностью и инвалидизацией больных с RTPS1 до достижения репродуктивного возраста [7–10]. Отсутствие «горячих» точек мутагенеза и преобладание нонсенс-мутаций над другими типами однонуклеотидных мутаций согласуются с имеющимися данными о нарушениях в гене *SMARCB1* при RTPS1 [9]. При сопоставлении наших результатов с базой данных HGMD (Human Gene Mutation Database); (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>) мутация с.157C→T (p.R53*) была идентифицирована под номером CM034687 как впервые описанная другими авторами у 7-месячного ребенка с АТРО [16]. Данную мутацию впоследствии неоднократно обнаруживали при исследовании *SMARCB1* в ЗРО различных локализаций, например при проведении полногеномных исследований или целенаправленного поиска мутаций в этом гене [17, 18], что отражено в базе данных

COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer); (<http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>, номер мутации COSM24595). Делеция 2 нуклеотидов с формированием стоп-кодона с.669_670del (p.C223*) была описана лишь однажды у пациента со ЗРО почки (COSM1069) [19]. Другую обнаруженную нами мутацию с.843G→A (p.W281*) также находили у детей со ЗРО почки (COSM1058) [7, 20].

В экспериментах на клеточных культурах показаны по крайней мере 5 различных механизмов, с помощью которых может реализовываться потенциал точковых инактивирующих мутаций гена *SMARCB1* (в том числе нонсенс-мутаций, выявленных в настоящей работе) как у гена-супрессора опухолевого роста в опухолях почки. Во-первых, восстановление экспрессии *SMARCB1* приводит к репрессии циклина D1/CDK4 и аресту клеточного цикла в точке G0/G1. Во-вторых, потеря *SMARCB1* активирует сигнальный путь Sonic Hedgehog через экспрессию генов-мишеней *GLI1* и *PTCH*, а также сигнальный путь Wnt/β-катенин, повышает экспрессию фактора E2F и, главное, мобилизует нуклеосомы в промоторах онкогенов, вступая в антагонистические отношения с белками группы polycomb, затрудняющими ремоделинг хроматина [21].

Пациентам было проведено комплексное специфическое лечение в рамках рекомендаций протоколов терапии в зависимости от локализации образования (ЗРО почек — EU-RHAB, SIOP WT 2001; ЗРО мягких тканей — EU-RHAB, CWS 2009; АТРО — АТРО 2006) с использованием неоадьювантной/адьювантной полихимиотерапии, лучевой терапии и хирургического вмешательства. Медиана наблюдения составила 7,5 (0,5–57,0) мес. На момент написания данной публикации 7 (38,8 %) пациентов живы, 11 (61,2 %) умерли. Смерть больных во всех случаях была обусловлена рецидивом/прогрессированием основного заболевания.

Следует отдельно отметить, что все 3 больных, у которых были выявлены герминальные мутации, имели ЗРО почек и манифестацию заболевания в первые 6 мес жизни (медиана возраста на момент постановки диагноза 2,6 мес). Медиана возраста в когорте пациентов с наличием герминальных мутаций по сравнению с когортой пациентов с отсутствием таковых была меньше (2,6 (2,4–6,5) мес против 6,6 (0,3–46,4 мес)), однако статистически значимых различий не получено ($p = 0,51$). Все больные с наличием герминальных мутаций умерли от прогрессии опухоли в ранние сроки от момента инициации специфической терапии (2 пациента) и развития системного рецидива заболевания (1 пациент). В последнем случае у больного, достигшего полного ответа на фоне специфического лечения, отмечено поражение головного мозга, что может рассматриваться как системный рецидив заболевания или формирование метастазной опухоли на фоне генетической предрасположенности.



Мутации гена *SMARCB1*, выявленные в настоящей работе (верхний график — секвенирование с обратного праймера)
SMARCB1 gene mutations identified in this study (upper graph is sequencing with reverse primer)

Поиск и характеристика герминальных мутаций *SMARCB1* при наследственных и врожденных онкологических синдромах имеют значение как с фундамен-

тальной (более детальное понимание способов инактивации *SMARCB1* в канцерогенезе), так и с практической точки зрения. В последнем случае немаловажным является возможность сопоставления результатов конкретного анализа с ранее опубликованными данными о той же мутации при RTPS1, также не исключены генотипические корреляции и/или популяционные особенности в частотах мутаций, которые могут быть выявлены при накоплении данных о мутациях гена *SMARCB1* от различных исследователей.

Заключение

Мы провели диагностику, включая поиск мутаций в гене *SMARCB1*, и лечение 18 пациентов со ЗРО, наблюдавшихся в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с февраля 2012 г. по ноябрь 2016 г. В 16,5 % случаев обнаружены герминальные мутации гена *SMARCB1*, приводящие к формированию преждевременного стоп-кодона, что клинически ассоциировалось с развитием ЗРО почек и манифестацией заболевания в течение первых месяцев жизни. Выявление герминальных мутаций у пациентов со ЗРО имеет важное значение для оценки рисков развития метакронных опухолей и медико-генетического консультирования членов семьи. Влияние наличия герминальных мутаций гена *SMARCB1* на прогноз заболевания требует дальнейшего изучения на больших когортах больных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van den Heuvel-Eibrink M.M., van Tinteren H., Rehorst H. et al. Malignant rhabdoid tumours of the kidney (MRTKs), registered on recent SIOP protocols from 1993 to 2005: a report of the SIOP renal tumour study group. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(5):733–7. DOI: 10.1002/pbc.22922. PMID: 21370404.
2. Heck J.E., Lombardi C.A., Cockburn M. et al. Epidemiology of rhabdoid tumors of early childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(1):77–81. DOI: 10.1002/pbc.24141. PMID: 22434719.
3. Fernandez C., Bouvier C., Sevenet N. et al. Congenital disseminated malignant rhabdoid tumor and cerebellar tumor mimicking medulloblastoma in monozygotic twins. *pathologic and molecular diagnosis. Am J Surg Pathol* 2002;26(2):266–70. PMID: 11812951.
4. Kieran M.W., Roberts C.W., Chi S.N. et al. Absence of oncogenic canonical pathway mutations in aggressive pediatric rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7):1155–7. DOI: 10.1002/pbc.24315. PMID: 22997201.
5. Witkowski L., Lalonde E., Zhang J. et al. Familial rhabdoid tumor “avant la lettre” — from pathology review to exome sequencing and back again. *J Pathol* 2013;231(1):35–43. DOI: 10.1002/path.4225. PMID: 23775540.
6. Schneppenheim R., Fruhwald M.C., Gesk S. et al. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet* 2010;86(2):279–84. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.01.013. PMID: 20137775.
7. Biegel J.A., Tan L., Zhang F. et al. Alterations of the hSNF5/INI1 gene in central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors and renal and extrarenal rhabdoid tumors. *Clin Cancer Res* 2002;8(11):3461–7. PMID: 12429635.
8. Bourdeaut F., Lequin D., Brugieres L. et al. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res* 2011;17(1):31–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1795. PMID: 21208904.
9. Teplack A., Kowalski M., Biegel J.A., Nichols K.E. Educational paper: screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr* 2011;170(3):285–94. DOI: 10.1007/s00431-010-1377-2. PMID: 21210147.
10. Gigante L., Paganini I., Frontali M. et al. Rhabdoid tumor predisposition syndrome caused by *SMARCB1*

- constitutional deletion: prenatal detection of new case of recurrence in siblings due to gonadal mosaicism. *Fam Cancer* 2016;15(1):123–6. DOI: 10.1007/s10689-015-9836-6. PMID: 26342593.
11. Biegel J.A., Busse T.M., Weissman B.E. SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014;166C(3):350–66. DOI: 10.1002/ajmg.c.31410. PMID: 25169151.
12. Johansson G., Andersson U., Melin B. Recent developments in brain tumor predisposing syndromes. *Acta Oncol* 2016;55(4):401–11. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1107190. PMID: 26634384.
13. Bartelheim K., Smerauer D., Behrends U. et al. Clinical and genetic features of rhabdoid tumors of the heart registered with the European Rhabdoid Registry (EU-RHAB). *Cancer Genet* 2014;207(9):379–83. DOI: 10.1016/j.cancergen.2014.04.005. PMID: 24972932.
14. Sredni S.T., Tomita T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2015;18(1):49–58. DOI: 10.2350/14-07-1531-MISC.1. PMID: 25494491.
15. Dagar V., Chow C.W., Ashley D.M., Algar E.M. Rapid detection of SMARCB1 sequence variation using high resolution melting. *BMC Cancer* 2009;9:437. DOI: 10.1186/1471-2407-9-437. PMID: 20003390.
16. Fujisawa H., Takabatake Y., Fukusato T. et al. Molecular analysis of the rhabdoid predisposition syndrome in a child: a novel germline hSNF5/INI1 mutation and absence of c-myc amplification. *J Neurooncol* 2003;63(3):257–62. PMID: 12892231.
17. Hasselblatt M., Isken S., Linge A. et al. High-resolution genomic analysis suggests the absence of recurrent genomic alterations other than SMARCB1 aberrations in atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;52(2):185–90. DOI: 10.1002/gcc.22018. PMID: 23074045.
18. Eaton K.W., Tooke L.S., Wainwright L.M. et al. Spectrum of SMARCB1/INI1 mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(1):7–15. DOI: 10.1002/pbc.22831. PMID: 21108436.
19. Sevenet N., Lellouch-Tubiana A., Schofield D. et al. Spectrum of hSNF5/INI1 somatic mutations in human cancer and genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet* 1999;8(13):2359–68. PMID: 10556283.
20. Jackson E.M., Sievert A.J., Gai X. et al. Genomic analysis using high-density single nucleotide polymorphism-based oligonucleotide arrays and multiplex ligation-dependent probe amplification provides a comprehensive analysis of INI1/SMARCB1 in malignant rhabdoid tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15(6):1923–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2091. PMID: 19276269.
21. Kim K.H., Roberts C.W. Mechanisms by which SMARCB1 loss drives rhabdoid tumor growth. *Cancer Genet* 2014;207(9):365–72. DOI: 10.1016/j.cancergen.2014.04.004. PMID: 24853101.

Структура 90-дневных осложнений после резекции единственной почки при опухолях ее паренхимы

В.А. Атдуев¹, Г.И. Шейххов², А.А. Данилов², М.Б. Дырдик², З.В. Амоев²,
Д.С. Ледаев¹, Ю.О. Любарская¹, П.И. Рыхтик², И.В. Шатохина²

¹ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России;

Россия, 603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России;

Россия, 603001 Нижний Новгород, Нижневолжская набережная, 2

Контакты: Гаджикерим Исламович Шейххов shejxoff@yandex.ru

Цель исследования — изучение структуры 90-дневных осложнений после резекции единственной почки и определение зависимости их возникновения от степени сложности резекции по нефрометрической системе RENAL.

Материалы и методы. Было произведено 70 резекций почки 65 пациентам (34 мужчинам и 31 женщине) с опухолями единственной почки. Средний возраст — 59,1 года (40–75 лет). У 55 больных был зарегистрирован почечно-клеточный рак, у 10 — доброкачественные опухоли. По шкале RENAL в 17 (24 %) случаях степень сложности резекции почки составила 4–6 баллов, в 21 (30 %) — 7–9, в 32 (45 %) — 10–12. Средний диаметр опухолей — 4,4 (1,5–10,0) см. Резекцию почки без ишемии выполнили 3 больным, с сегментарной ишемией — в 39 случаях. В 28 (40 %) случаях применяли общую ишемию, средняя ее длительность составила 18 (6–48) мин. У 5 больных осуществляли местную гипотермию. Статистический анализ проведен с использованием SPSS Statistics 16.

Результаты. При анализе 90-дневных осложнений было установлено, что они отсутствовали в 41 (58,6 %) случае, осложнения I степени тяжести отмечены в 2 (2,9 %) случаях, II степени — в 20 (28,6 %), III степени — в 6 (8,6 %), осложнения IV и V степеней не наблюдались. Гемодиализа не было. Осложнения статистически значимо чаще встречались при увеличении суммы баллов по шкале RENAL (U-критерий Манна–Уитни, $p = 0,001$); выявлена положительная корреляция суммы баллов по шкале RENAL с наличием осложнений (коэффициент Спирмена $\rho = 0,411$; $p < 0,001$). Обнаружены зависимость тяжести осложнений от суммы баллов по шкале RENAL (U-критерий Манна–Уитни, $p = 0,004$) и положительная корреляция их тяжести с суммой баллов по шкале RENAL (коэффициент Спирмена $\rho = 0,432$; $p < 0,001$).

Заключение. К максимальной степени сложности по системе RENAL относилось 45 % случаев резекции почки. В 60 % случаев резекцию почки выполняли без общей ишемии. Анализ результатов проведения резекции единственной почки показал ее высокую эффективность и безопасность, а также зависимость частоты и тяжести осложнений от степени сложности резекции по системе RENAL.

Ключевые слова: опухоль почек, единственная почка, резекция почки, RENAL, осложнение

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-20-26

Structure of 90 day complications after solitary kidney resection due to parenchyma tumors

V.A. Atduev¹, G.I. Sheykhov², A.A. Danilov², M.B. Dyrdik², Z.V. Amoev²,
D.S. Ledyayev¹, Yu.O. Lyubarskaya¹, P.I. Rykhlik², I.V. Shatokhina²

¹Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;

10/1 Minina and Pozharskogo Sq., Nizhniy Novgorod 603950, Russia;

²Volga District Medical Center under Federal Medical and Biological Agency of Russia;

2 Nizhnevolzhskaya Naberezhnaya, Nizhniy Novgorod 603001, Russia

Objective. Study of 90 day complications after solitary kidney resection and determination of their dependence on resection complexity level in accordance with the RENAL nephrometry scoring system.

Materials and methods. Seventy (70) resections due to solitary kidney tumors were performed in 65 patients (34 males and 31 females). Mean age was 59.1 years (40–75 years). Fifty-five (55) patients had renal cell carcinoma, 10 patients had benign tumors. According to the RENAL scoring system, in 17 (24 %) cases resection complexity was 4–6 points, in 21 (30 %) cases it was 7–9 points, in 32 (45 %) cases it was 10–12 points. Mean tumor diameter was 4.4 (1.5–10.0) cm. Kidney resection without ischemia was performed in 3 patients, with segmental ischemia — in 39 cases. In 28 (40 %) cases general ischemia was used, its mean duration was 18 (6–48) minutes. Local hypothermia was used in 5 patients. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 16.

Results. Analysis of 90 day complications revealed no complications in 41 (58.6 %) cases, severity grade I complications were observed in 2 (2.9 %) cases, grade II — in 20 (28.6 %), grade III — in 6 (8.6 %); there were no grade IV and V complications. Hemodialysis wasn't performed. Complications were significantly more frequent when total RENAL points were higher (Mann–Whitney U-test, $p = 0.001$); a positive correlation between RENAL score and presence of complications was observed (Spearman's $\rho = 0.411$; $p < 0.001$). A dependence

between complications severity and RENAL score (Mann–Whitney U-test, $p = 0.004$) and a positive correlation between complications severity and RENAL score (Spearman's rho 0.432; $p < 0.001$) were revealed.

Conclusion. Forty-five percent (45 %) of kidney resections were of maximum complexity according to the RENAL scoring system. In 60 % of cases resection was performed without general ischemia. Analysis of the results of solitary kidney resection demonstrated high efficacy and safety of the procedure and dependence of the frequency and severity of complications on complexity level per the RENAL scoring system.

Key words: kidney tumor, solitary kidney, kidney resection, RENAL, complication

Введение

Число больных с опухолями почки постоянно увеличивается, что связано с ростом истинной заболеваемости и улучшением диагностики новообразований данной локализации. С конца XX века с широким внедрением в клиническую практику современных методов ультразвукового исследования (УЗИ), а также мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии наблюдается значительный рост выявляемости небольших бессимптомных опухолей почки [1]. По данным A. Galfano и соавт., количество случайно обнаруживаемых бессимптомных опухолей почки увеличилось с 52 до 73 %, количество небольших по размеру (<4 см в диаметре) опухолей — с 33,6 до 58,0 % [2].

Также стало возможным точное определение локализации опухоли, проведение топической диагностики и нефрометрии, дифференцирование стадий почечно-клеточного рака (ПКР) T1 и T3a и таким образом определение характера предполагаемого оперативного пособия и его технических особенностей [3, 4].

По данным литературы, опухоли единственной почки (ЕП) составляют 1,8–2,0 % всех опухолей почек. В связи с ростом общего числа пациентов с опухолями почек и улучшением показателей общей выживаемости больных ПКР после нефрэктомии увеличивается число пациентов и с новообразованиями ЕП, в том числе с билатеральным асинхронным раком почек [5, 6].

Резекция почки — наиболее эффективный метод лечения пациентов с опухолями ЕП. Альтернативный метод терапии этой категории больных — нефрэктомия ЕП, перевод на ренопривное состояние и к хроническому гемодиализу — отличается крайне низким уровнем качества жизни больных, большими финансовыми затратами и низкой выживаемостью. Результаты трансплантации почки у этих пациентов не утешительные, на фоне иммуносупрессивной терапии наступает быстрая диссеминация опухоли. Больным, не подходящим для резекции ЕП из-за сопутствующей патологии, или при отказе пациента от операции в редких случаях (гематурия) применяют селективную эмболизацию сосудов новообразования. В последние годы стали шире использовать способы локального воздействия на опухоль: радиочастотную термоабляцию, криодеструкцию, высокочастотный ультразвук,

микроволновую и лазерную абляцию. Количество местных рецидивов после их применения остается высоким, хотя показатели общей и безрецидивной выживаемости сопоставимы с результатами резекции почки у определенной категории больных [7, 8].

При планировании резекции ЕП важным считается отбор пациентов; оперировать следует почку с сохранной функцией, и чтобы оставшаяся часть почки после резекции обеспечивала хорошее качество жизни пациента без заместительной почечной терапии. В настоящее время в связи с расширением технических возможностей хирургии почки происходит увеличение числа сложных операций, уносящих значительное количество почечной ткани, что диктует необходимость тщательного исследования этой проблемы. Вследствие этого крайне актуальной является адекватная оценка функциональных и компенсаторных возможностей почечной паренхимы. Целесообразность оперативного вмешательства в зависимости от техники выполнения вмешательства и объема удаляемой почечной ткани должна быть достоверно доказана. Это позволит избежать осложнений в виде почечной недостаточности, уменьшит риск развития послеоперационных осложнений и перевода пациента на пожизненную заместительную почечную терапию.

Цель исследования — изучение структуры 90-дневных осложнений после резекции ЕП и определение зависимости их возникновения от степени сложности резекции по нефрометрической системе RENAL.

Материалы и методы

С 1999 по 2016 г. 65 пациентам (34 мужчинам и 31 женщине) с опухолями ЕП произведено 70 резекций почки. Средний возраст — 59,1 года (40–75 лет). У 55 больных был ПКР, у 10 — доброкачественные опухоли (3 ангиомиолипомы, 5 онкоцитом, 2 аденомы).

Опухоль врожденной ЕП была у 3 (4,6 %) больных, опухоль функционирующей ЕП — у 8 (12,3 %), опухоль ЕП в случаях, когда контралатеральная почка была удалена не по поводу рака, — у 17 (26,2 %) пациентов, рак ЕП с удаленной контралатеральной почкой по поводу рака (асинхронный билатеральный рак почек) — у 38 (58,5 %).

У всех больных до операции была удовлетворительная функция ЕП по данным уровней креатинина и мочевины крови, пробы Реберга и динамической

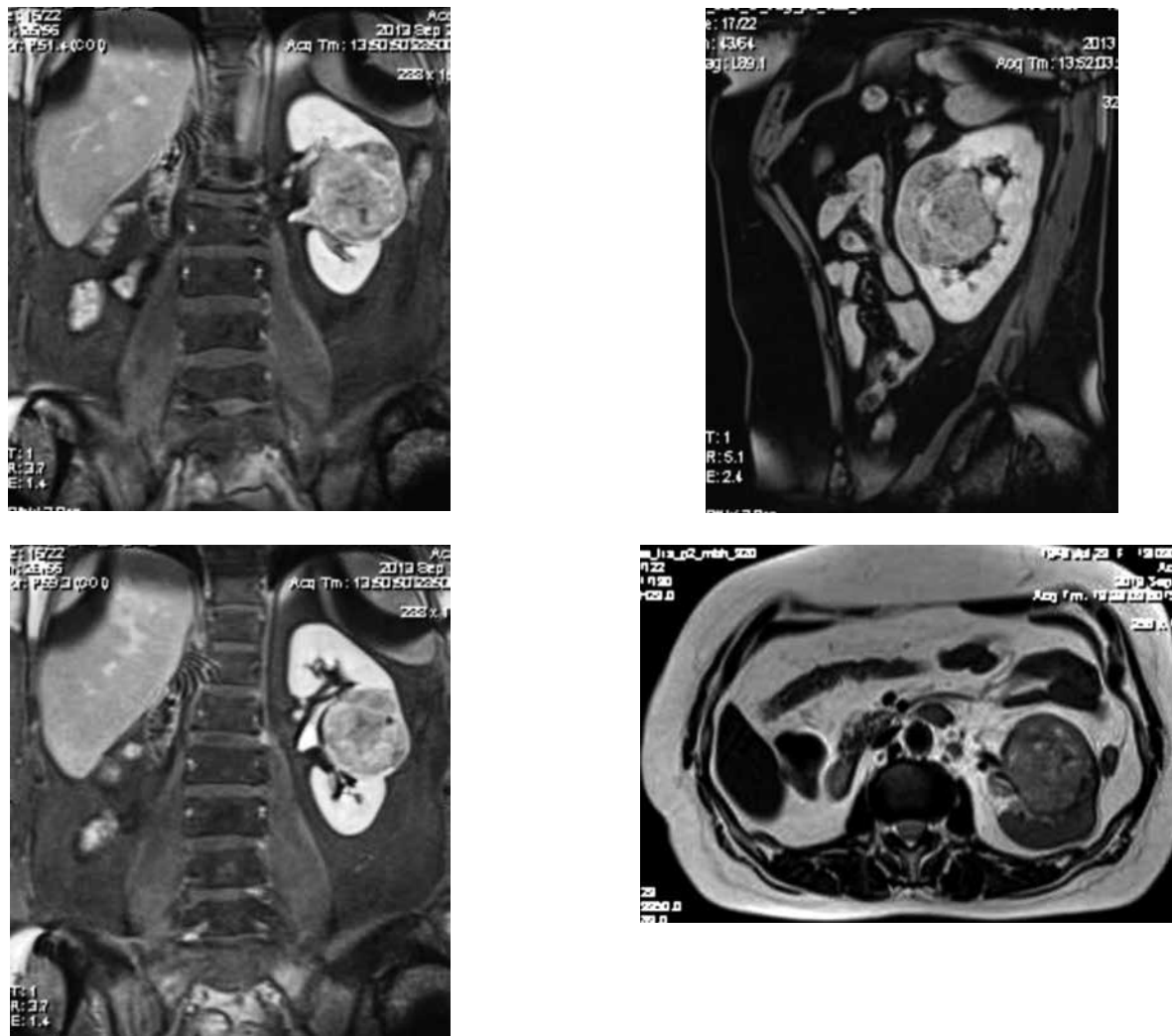


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография: опухоль единственной левой почки с центральной локализацией, сумма баллов 12 по шкале RENAL
 Fig. 1. Magnetic resonance tomography: Tumor of the solitary kidney with central localization, 12 points on the RENAL scoring system

нефросцинтиграфии. В ходе планирования вида и объема операции проводилась четкая топическая диагностика: определение локализации и размеров опухолевых узлов, их количество, соотношения опухоли (опухолей) с полостной системой и сосудистым руслом почки. Степень сложности резекции почки оценивали с использованием нефрометрической системы RENAL. Резекция почки легкой степени сложности (4–6 баллов) определена в 17 (24 %) случаях, средней степени (7–9 баллов) – в 21 (30 %) и тяжелой степени (10–12 баллов) – в 32 (45 %) (рис. 1, 2). Средний диаметр опухолей составил 4,4 см (минимальный – 1,5 см, максимальный – 10,0 см, медиана – 4,0 см).

Надо отметить важность тщательной интраоперационной ревизии почки и в некоторых случаях использования интраоперационного УЗИ для выявления опухолевых узлов, не диагностированных до проведения вмешательства. В 15 (21,4 %) случаях была установлена мультифокальность опухолевого процесса,

и этот фактор, по нашему мнению, является основной причиной местных рецидивов после резекции почки, особенно у пациентов с асинхронным билатеральным раком.

Наиболее важный момент резекции ЕП – ограниченность времени ишемии почки и риск развития после операции острой почечной недостаточности. Резекция почки без ишемии была осуществлена у 3 больных с небольшими периферически локализованными опухолями. В 39 случаях резекция почки была выполнена без общей ишемии – компрессия или лигирование сегментарных артерий участков почки, подлежащих удалению. Таким образом, в 42 (60 %) случаях резекция ЕП была произведена без общей ишемии. В остальных 28 случаях (40 %) применяли общую ишемию почки, средняя ее длительность составила 18 мин (минимальная – 6 мин, максимальная – 48 мин, медиана – 16 мин). В случаях продолжительности ишемии более 25 мин (у 5 больных) использовали местную

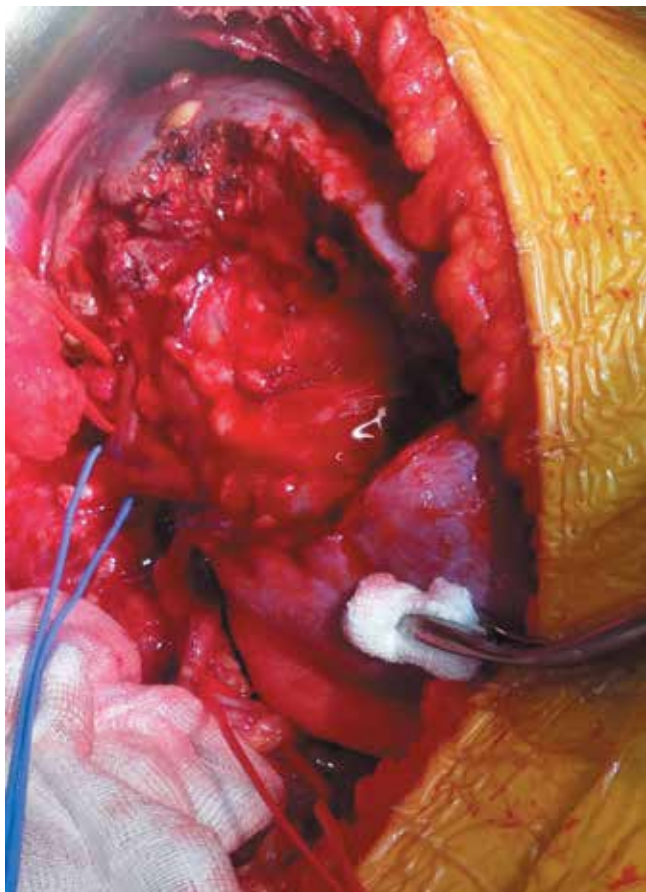


Рис. 2. Окончательный вид левой почки после удаления опухоли и реконструкции
Fig. 2. Final appearance of the left kidney after tumor removal and reconstruction

гипотермию льдом. Статистический анализ проводили с использованием SPSS Statistics 16.

Результаты

Интраоперационных осложнений и летальных исходов не было. У 1 пациента после мультифокальной резекции левой ЕП (2 опухоли — ПКР, лейомиома) и адреналэктомии слева (аденома надпочечника) возникло кровотечение из культи левой надпочечниковой артерии; больной был оперирован повторно, кровотечение остановлено наложением шва на стенку аорты. Пациент был выписан с выздоровлением, в настоящее время он жив, функция почки удовлетворительная. В 2 случаях по поводу выделения мочи по дренажам выполнили стентирование мочеточника, мочевые свищи закрыли, стенты были удалены через 1 мес после операции. У 3 больных возникла обтурационная анурия (обструкция мочеточника сгустком крови). В этих случаях сгусток крови удален, мочеточник стентирован, наступило выздоровление. Транзиторное повышение уровней мочевины и креатинина крови после операции зафиксировано у 14 (20 %) больных. Во всех случаях

с эффектом применялась консервативная медикаментозная терапия, необходимости в гемодиализе не возникло. При анализе 90-дневных осложнений по Clavien—Dindo установлено, что не было осложнений в 41 (58,6 %) случае, осложнения I степени тяжести (раневые) отмечены в 2 (2,9 %) случаях, II степени (медикаментозная терапия острой почечной недостаточности, анемии, аритмии) — в 20 (28,6 %), III степени (стентирование мочеточника, остановка кровотечения) — в 6 (8,6 %), осложнения IV и V степеней не наблюдались.

Осложнения статистически значимо чаще встречались при увеличении суммы баллов по шкале RENAL (U-критерий Манна—Уитни, $p = 0,001$); выявлена положительная корреляция суммы баллов по шкале RENAL с наличием осложнений (коэффициент Спирмена $\rho 0,411$, $p < 0,001$). Кроме этого, обнаружены зависимость тяжести осложнений по Clavien—Dindo от суммы баллов по шкале RENAL (U-критерий Манна—Уитни, $p = 0,004$) и положительная корреляция тяжести осложнений с суммой баллов по шкале RENAL (коэффициент Спирмена $\rho 0,432$, $p < 0,001$).

Для иллюстрации зависимости развития осложнений от степени сложности резекции приводим клинический случай.

Клинический случай

Больной Е., 47 лет, поступил в клинику 27.09.2014 в экстренном порядке с жалобами на отсутствие мочи, интенсивную боль в правой поясничной области и общую слабость. Левая почка удалена в 1981 г. по поводу терминального гидронефроза. Макрогематурия со сгустками возникла 21.09.2014, по поводу чего пациент обратился за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства. При УЗИ выявлена опухоль в средней трети правой ЕП размером 6×7 см. Была назначена симптоматическая терапия. При МСКТ от 25.09.2014 подтверждено наличие опухоли в средней трети правой ЕП неоднородной структуры размером $56 \times 82 \times 69$ мм, сумма баллов 12 по шкале RENAL (рис. 3). 25.09.2016 возникла анурия.

При поступлении данные УЗИ: размеры правой почки увеличены, паренхима до 20 мм, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) правой почки расширена (лоханка до 20 мм, чашечки до 12–17 мм), содержимое неоднородное, не исключается наличие сгустков крови, мочевой пузырь пустой. По результатам анализа крови установлено повышение уровня креатинина до $355,0$ мкмоль/л и мочевины до $10,1$ ммоль/л. 27.09.2014.

В экстренном порядке выполнено стентирование правого мочеточника, проведена инфузионная, симптоматическая терапия с положительным эффектом. По данным контрольных анализов крови от 07.11.2014: уровень креатинина крови — $170,0$ мкмоль/л, мочевина крови — $8,0$ ммоль/л.

08.10.2014 больному выполнена тораколумботомия в X межреберье справа с резекцией XI ребра. При ревизии



Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография: опухоль правой почки с центральной локализацией опухоли, сумма баллов 12 по шкале RENAL

Fig. 3. Spiral computed tomography: Tumor of the right kidney with central localization, 12 points on the RENAL scoring system



Рис. 4. Макропрепарат: ткань почки с опухолью и с тромбом почечной вены

Fig. 4. Gross specimen: Kidney tissue with the tumor and renal vein thrombosis

установлено, что в средней трети почки имеется опухоль размером до 8 см с преимущественно интратанальным ростом. Почки полностью мобилизована, обложена льдом, выделены почечные артерия и вена, на почечную артерию наложен сосудистый зажим. В процессе резекции почки выявлено наличие тромба в почечной вене, проведена энуклеорезекция почки с тромбэктомией почечной вены и резекцией лоханки, стентирован правый мочеточник, дефекты ЧЛС ушиты. Длительность холодовой ишемии — 48 мин. Установлены 2 улавливающих дренажа. Макропрепарат (рис. 4): участок ткани почки с опухолью желтого цвета размером до 80 мм с распространением в вену в виде опухолевого тромба. Гистологическое исследование № 66294/300: ПКР, светлоклеточный вариант, G₂. В послеоперационном периоде отмечено выделение мочи по дренажам. 10.11.2014 больному выполнено перестентирование правого мочеточ-

ника наружным стентом. По дренажам выделение мочи прекратилось. Дренажи были удалены, рана зажила первичным натяжением. Результаты УЗИ от 12.11.2014: свободной жидкости вокруг правой почки нет, ЧЛС не расширена. 15.11.2014 стент был удален. Больной выписан на амбулаторное лечение 17.11.2014.

В июле 2015 г. при контрольной МСКТ патологии правой почки не выявлено, в легких имеются несколько метастатических очагов размером от 5 до 10 мм. Пациенту был назначен сунитиниб. Данные МСКТ от 13.11.2016: патологии правой почки нет, в легких размеры и количество очагов не увеличиваются (стабилизация). Продолжается терапия сунитинибом. Результаты анализа крови от 12.11.2016: уровни креатинина (104,0 мкмоль/л) и мочевины (7,2 ммоль/л) в пределах нормы.

Обсуждение

Опухоль ЕП не должна быть причиной отказа от оперативного лечения, так как активная хирургическая тактика позволяет добиться излечения и prolongации жизни больных на достаточно высоком уровне [5]. У данной категории пациентов актуально выполнение резекции почки с сохранением наибольшего объема функционирующей здоровой ткани с минимальной кровопотерей и ишемией. Осложнения после резекции опухоли почки в основном связаны с техническими особенностями проведения хирургического пособия: выделением почечных сосудов, длительностью холодовой ишемии, объемом унесенной почечной паренхимы, необходимостью реконструкции ЧЛС. Также отмечено, что частота и тяжесть осложнений зависят от степени сложности резекции почки, оцененной с помощью различных нефрометрических систем [9–12].

Для резекции почки характерны специфические осложнения: мочевые свищи (временные или стойкие), кровотечения (ранние или вторичные, поздние), инфекционные, лихорадка, связанная с резорбцией ишемизированной почечной ткани, острая почечная

недостаточность и сморщивание почки с развитием нефрогенной артериальной гипертензии [13]. Частота специфических осложнений колеблется от 3,2 до 35,2 %. У 0,8–5,6 % больных они являются причиной летальных исходов. По данным большинства авторов, мочевые свищи осложняют резекцию почки у 2,0–8,9 % пациентов, а некоторые хирурги приводят более высокие значения этого осложнения: S. Campbell и соавт. – 15,2 %, A.C. Novick – 17,0 %. Риск развития мочевых свищей возрастает при удалении больших опухолей почки центральной локализации в условиях *ex situ*, когда выполняется реконструкция ЧЛС [6, 14–16].

В 2 ведущих клиниках США (Cleveland Clinic и Mayo Clinic) была изучена зависимость результатов резекции ЕП от вида ишемии и ее длительности у 537 больных. Пациенты были разделены на 3 группы: без пережатия сосудов почки ($n = 85$), с пережатием сосудов почки с тепловой ишемией ($n = 174$) и с пережатием сосудов почки с холодовой ишемией ($n = 278$). Авторы пришли к выводу, что пережатие сосудов почки во время ее резекции сопровождается большим числом почечных осложнений (ранние послеоперационные осложнения – в 6,9 %, поздние – в 24,6 % случаев). Допустимый предел тепловой ишемии оказался 20 мин, холодовой ишемии – 35 мин [17]. Продолжительность ишемии более 30 мин достоверно увеличивает риск развития почечной недостаточности в послеоперационном периоде [18]. После резекции ЕП, сопровождающейся удалением более 50 % паренхимы, когда размер опухоли превышает 7 см, а ишемия длится более 60 мин, возрастает риск развития почечной недостаточности. Частота этого осложнения варьирует

от 0,7 до 18,0 %, необходимость диализа возникает в 0,8–4,9 % случаев. A. Volpe и соавт. также подчеркивают важность сохраняемого объема паренхимы почки, длительности ишемии и функциональное состояние оставшейся части почки [19].

Для стандартизации сложности резекции почки в зависимости от локализации и размера опухоли почки был предложен ряд нефрометрических шкал. В частности, шкала RENAL основана на оценке размера опухоли, наличия экзофитного или эндофитного роста, близости опухоли к полостной системе почки, а также особенностей локализации опухоли. По данным литературы, сложность резекции почки по шкалам RENAL, PADUA и C-index коррелирует с риском развития осложнений и/или потенциальной длительностью ишемии почки. Использование перечисленных выше шкал позволяет достаточно точно прогнозировать уровень риска предстоящей операции и выбрать правильную тактику лечения [20–24].

Заключение

В нашем исследовании среди больных с опухолью ЕП 58,5 % имели асинхронный билатеральный рак, в 26,0 % случаев выявлена мультифокальность опухолевого процесса. Значительное число случаев (45,0 %) резекции почки относилось к максимальной степени сложности по системе RENAL. В 60,0 % случаев резекцию ЕП выполняли без общей ишемии. Анализ результатов резекции ЕП показал ее высокую эффективность и безопасность, а также зависимость частоты и тяжести осложнений от степени сложности резекции по системе RENAL.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Поляков В.А., Андрианов А.Н. Лапароскопическая резекция почки с применением радиочастотной термоабляции. Онкоурология 2012;(2):21–7. [Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S., Polyakov V.A., Andrianov A.N. Laparoscopic nephrectomy using radiofrequency thermal ablation. Onkourologiya = Onkourology 2012;(2):21–7. (In Russ.)].
2. Galfano A. Clinical and pathological characteristics of renal cell carcinoma: did they change during the last 20 years? European Urology Supplements 2005;4(3):51.
3. Klatte T., Ficarra V., Gratzke C. et al. A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy. Eur Urol 2015;6(68):980–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.010. PMID: 25911061.
4. Lang H., Lindner V., Letourneau H. et al. Prognostic value of microscopic venous invasion in renal cell carcinoma: long term follow-up. Eur Urol 2004;46(3):331–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.06.011. PMID: 15363576.
5. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Резекция почки при раке. М.: Медицина, 2001. С. 42–51. [Alyayev Yu.G., Krapivin A.A. Kidney resection in cancer. Moscow: Meditsina, 2001. Pp. 42–51. (In Russ.)].
6. Атюев В.А., Овчинников В.А. Хирургия опухолей паренхимы почки. М.: Медицинская книга, 2004. 191 с. [Atduev V.A., Ovchinnikov V.A. Surgery of kidney parenchyma tumors. Moscow: Meditsinskaya kniga, 2004. 191 p. (In Russ.)].
7. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology, 2016. P. 21–26.
8. Mues A.C., Korets R., Graverson J.A. et al. Clinical, pathologic, and functional outcomes after nephron-sparing surgery in patients with a solitary kidney: a multicenter experience. J endourol 2012;26(10):1361–6. DOI: 10.1089/end.2012.0114.
9. Kutikov A., Uzzo R.G. The RENAL nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. J Urol 2009;182(3):844–53. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.035. PMID: 19616235.
10. Simmons M.N., Ching C.B., Samplaski M.K. et al. Kidney tumor location measure-

- ment using the C-index method. *J Urol* 2010;183(5):1708.
DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.005.
PMID: 20299047.
11. Buffi N., Lista G., Larcher A. et al. Margin, ischemia, and complications (MIC) score in partial nephrectomy: a new system for evaluating achievement of optimal outcomes in nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2012;62(4):618–9.
DOI: 10.1016/j.eururo.2012.06.031.
PMID: 22790286.
12. Ficarra V., Novara G., Secco S. et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009;56(5):786–93.
DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.040.
PMID: 19665284.
13. Атдуев В.А., Шахов Е.В., Овчинников В.А. Органосохраняющие операции при опухолях паренхимы почки. *Урология* 2001;(5):19–22. [Atduev V.A., Shakhov E.V., Ovchinnikov V.A. Organ-preserving surgeries for kidney parenchyma tumors. *Urologiya = Urology* 2001;(5):19–22. (In Russ.)].
14. Klatte T., Ficarra V., Gratzke C. et al. A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy. *Eur Urol* 2015;6(68):980–92.
DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.010.
PMID: 25911061.
15. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Скворцов И.Я. и др. Целесообразность и безопасность трансперитонеальной лапароскопической резекции почки при опухолях почечной паренхимы. *Онкоурология* 2014;10(1):25–34. [Matveev V.B., Volkova M.I., Skvortsov I.Ya. et al. The advisability and safety of transperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal parenchymal tumors. *Onkourologiya = Onkourology* 2014;10(1):25–34. (In Russ.)]. DOI:10.17650/1726-9776-2014-10-1-25-34.
16. Thompson R.H., Leibovich B.C., Lohse C.M. et al. Complications of contemporary open nephron sparing surgery: a single institution experience. *J Urol* 2005;174(3):855–8.
DOI: 10.1097/01.ju.0000169453.29706.42.
PMID: 16093969.
17. Thompson R.H., Frank I., Lohse C.M. et al. The Impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study. *J Urol* 2007;177(2):471–6.
DOI: 10.1016/j.juro.2006.09.036.
PMID: 17222613.
18. Zargar H., Akca O., Ramirez D. et al. The impact of extended warm ischemia time on late renal function after robotic partial nephrectomy. *J Endourol* 2015;29(4):444–8.
DOI: 10.1089/end.2014.0557.
PMID: 25203268.
19. Volpe A., Blute M.L., Ficarra V. et al. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: a collaborative review of the literature. *Eur Urol* 2015;68(1):61–74.
DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.025.
PMID: 25703575.
20. Hung A.J., Cai J., Simmons M., Gill I.S. “Trifecta” in partial nephrectomy. *J Urol* 2013;189:36–42.
21. Samplaski M.K., Hernandez A., Gill I.S., Simmons M.N. C-index is associated with functional outcomes after laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2010;184(6):2259–63.
DOI: 10.1016/j.juro.2010.08.031.
PMID: 21036370.
22. Khalifeh A., Autorino R., Hillyer S.P. et al. Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases: a single surgeon experience. *J Urol* 2013;189(4):1236–42.
DOI: 10.1016/j.juro.2012.10.021.
PMID: 23079376.
23. Kutikov A., Smaldone M.C., Eggleston B.L. et al. Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: a preoperative nomogram using the RENAL nephrometry score. *Eur Urol* 2011;60:241–8.
24. Zargar H., Allaf M., Bhayani S. et al. Trifecta and optimal peri-operative outcomes of robotic and laparoscopic partial nephrectomy in surgical treatment of small renal masses: a multi-institutional study. *BJU Int* 2015;116(3):407–14.
DOI: 10.1111/bju.12933.
PMID: 25220543.

Резекция единственной функционирующей почки при опухолях почечной паренхимы

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, С.В. Алборов, В.А. Черняев, К.М. Фигурин, В.А. Ридин,
К.П. Кузнецов, И.В. Нехаев, С.Ф. Ломидзе, Е.Г. Громова, Л.С. Кузнецова

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

Контакты: Сослан Валерьевич Алборов a.s.alborov@mail.ru

Цель работы — изучение непосредственных и отдаленных результатов серии резекций единственной функционирующей почки, выполненной в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Материалы и методы. Отобраны данные 131 пациента с опухолью почечной паренхимы единственной функционирующей почки, подвергнутых резекции почки в отделении урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1980 по 2015 г. Медиана возраста — 57 (26–75) лет, соотношение мужчин и женщин — 1:1,2. Медиана суммы баллов по нефрометрической шкале RENAL составила $7,0 \pm 2,4$. Во всех случаях исходно установлен диагноз хронической болезни почек (III стадии — 30 (22,9 %), IV–V стадий — 0 (0 %)). Медиана наблюдения за всеми пациентами — 55 (6–386) мес.

Результаты. Частота интраоперационных осложнений составила 9,2 % (12/131), послеоперационных осложнений — 26,9 % (35/131) (степень тяжести II — 23 (17,6 %), III — 10 (7,7 %), IV — 1 (0,8 %), V — 1 (0,8 %)). Острое снижение почечной функции зарегистрировано в 69 (52,7 %) случаях и потребовало проведения острого диализа у 6 (4,6 %) больных. Прогрессирование хронической болезни почек отмечено у 58 (44,6 %) больных, программный гемодиализ проводился 2 (1,5 %) пациентам. Гистологическое исследование выявило рак почки в 124 (94,6 %) образцах ткани, клетки опухоли по краю разреза имелись в 2 (1,5 %) образцах. Местных рецидивов в зоне резекции не было. Общая 5- и 10-летняя выживаемость всех больных раком почки составила 89,6 и 72,0 %, специфическая — 93,5 и 81,3 %, безрецидивная — 85,3 и 62,2 % соответственно.

Заключение. Резекция единственной почки — эффективный метод лечения опухолей почечной паренхимы, обеспечивающий хорошие функциональные и онкологические результаты.

Ключевые слова: органосохраняющее лечение, резекция единственной функционирующей почки

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-27-35

Partial nephrectomy for patients with a solitary kidney

V.B. Matveev, M.I. Volkova, S.V. Alborov, V.A. Chernyaev, K.M. Figurin, V.A. Ridin,
K.P. Kuznetsov, I.V. Nekhaev, S.F. Lomidze, E.G. Gromova, L.S. Kuznetsova

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

Aim: to evaluate results of partial nephrectomy for patients with a solitary kidney performed at the N.N. Blokhin Cancer Center.

Materials and methods: medical data of 131 patients with solitary kidney tumors underwent partial nephrectomy at the Department of Urology of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center from 1980 to 2015 were collected. Median age was 57 (26–75) years, a male-to-female ratio was 1:1.2. Median RENAL score was 7.0 ± 2.4 . In all cases, chronic kidney disease was initially diagnosed (stage III — 30 (22.9 %), stage IV–V — 0 (0 %)). Median follow-up for all patients was 55 (6–386) months.

Results. The rate of intraoperative complications was 9.2 % (12/131), the rate of postoperative complications was 26.9 % (35/131) (severity grade II — 23 (17.6 %), III — 10 (7.7 %), IV — 1 (0.8 %), V — 1 (0.8 %)). Acute renal failure was observed in 69 (52.7 %) cases, acute dialysis was necessary in 6 (4.6 %) patients. Progression of chronic kidney disease was observed in 58 (44.6 %) patients, hemodialysis was demanded for 2 (1.5 %) patients. Histological study revealed renal cell carcinoma in 124 (94.6 %) samples, positive surgical margins were in 2 (1.5 %) samples. No local recurrences in the resection area were observed. Overall 5- and 10-year survival for all patients with renal cell carcinoma was 89.6 and 72.0 %, specific survival was 93.5 and 81.3 %, recurrence-free survival was 85.3 and 62.2 % respectively.

Conclusion. Partial nephrectomy is an effective method of treatment in of solitary kidney tumors associated with satisfactory functional and oncological outcome.

Key words: partial nephrectomy, solitary kidney

Введение

Опухоли единственной функционирующей почки составляют менее 10 % всех новообразований почечной паренхимы. Оптимальным методом лечения данной категории больных является резекция почки, позволяющая избежать ренопривного состояния и программного гемодиализа в послеоперационном периоде [1]. Количество работ, в которых изучались особенности хирургического лечения пациентов с поражением единственной функционирующей почки, ограничено. Несмотря на широко растиражированное мнение о необходимости выполнения резекции всем пациентам данной категории, не доказаны целесообразность и безопасность использования органосохраняющего подхода во всех случаях, включая мультифокальное поражение, опухолевую инвазию капсулы почки, наличие увеличенных лимфатических узлов и солитарных метастазов.

Наша работа направлена на изучение непосредственных и отдаленных результатов серии резекций единственной функционирующей почки, выполненной в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Материалы и методы

В исследование отобраны данные 131 пациента с опухолью почечной паренхимы единственной функционирующей почки, подвергнутых резекции в отделении урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1980 по 2015 г. Информация о больных, которым выполнялись повторная и/или экстракорпоральная резекции почки, была исключена из анализа.

Медиана возраста пациентов составила 57 (26–75) лет, соотношение мужчин и женщин – 1:1,2. Во всех случаях вторая почка отсутствовала или не функционировала: 112 (85,5 %) больным ранее была выполнена нефрэктомия (в 88 (67,2 %) наблюдениях – по поводу опухоли почки, в 24 (18,3 %) – по иным причинам), в 3 (2,3 %) случаях контралатеральная почка не функционировала, в 16 (12,2 %) наблюдениях имела место врожденная аномалия (аплазия второй почки – 2 (1,5 %), L-образная почка – 3 (2,3 %), подковообразная почка – 11 (8,4 %)).

У всех больных было диагностировано опухолевое поражение единственной функционирующей почки (правой – 47,3 %, левой – 52,7 %). У 8 (6,1 %) пациентов имело место мультифокальное поражение почечной паренхимы. Детальные нефрометрические характеристики новообразований единственной почки приведены в таблице. Медиана суммы баллов по нефрометрической шкале RENAL [2] составила $7,0 \pm 2,4$, по шкале PADUA [3] – $9,0 \pm 2,2$. У 1 (0,8 %) пациента был диагностирован метастаз в забрюшинный лимфатический узел, у 5 (3,6 %) – солитарные метастазы (в надпочечник – 2 (1,5 %), легкое – 1 (0,8 %), хвост поджелудочной железы – 1 (0,8 %), VIII ребро слева – 1 (0,8 %)).

Характеристики опухоли единственной функционирующей почки у 131 пациента

Characteristics of tumors of the solitary functioning kidney in 131 patients

Характеристика Characteristic	n	%
Сторона резекции почки: Laterality partial nephrectomy:		
правая right	62	47,3
левая left	69	52,7
Количество опухолей Number of tumors		
1	123	93,9
2	6	4,5
3	1	0,8
4	1	0,8
Размер опухоли, см*: Tumor size, cm*:		
<4	71	54,2
4–7	50	38,2
>7	10	7,6
Локализация опухоли почки*: Localization of kidney tumor*:		
верхний полюс superior pole	37	28,2
средний сегмент middle segment	56	42,8
нижний полюс inferior pole	38	29,0
Локализация опухоли*: Tumor lateralization*:		
латерально lateral	78	59,5
медially medial	53	40,5
Глубина залегания опухоли в паренхиме*: Depth of tumor in the kidney parenchyma*:		
экзофитно ≥ 50 % exophytic ≥ 50 %	61	46,6
экзофитно <50 % exophytic <50 %	60	45,8
эндофитный рост endophytic growth	10	7,6
Вовлечение/деформация собирающей системы* Involvement/deformation of the collecting duct system*	35	26,7
Вовлечение синуса* Sinus involvement*	43	32,8

Окончание таблицы
End of table

Характеристика Characteristic	n	%
Расстояние от собирательной системы/синуса, мм*: Distance to the collecting duct system/sinus, mm*:		
≥7	40	30,5
>4, но <7 >4 but <7	48	36,7
≤4	43	32,8
Сумма баллов по шкале RENAL*: Total RENAL score*:		
4–6	46	35,1
7–9	32	24,4
≥10	53	40,5
Сумма баллов по шкале PADUA*: Total PADUA score*:		
6–7	45	34,4
8–9	39	29,8
≥10	47	35,8

*При мультифокальном поражении признак оценен для наиболее неудобной для резекции опухоли почки.

*For cases of multifocal tumors, the characteristic was evaluated for the most inconvenient for resection kidney tumor.

Медиана исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в группе составила 74 (33–159) мл/мин/1,73 м². В связи с наличием единственной функционирующей почки во всех случаях исходно установлен диагноз хронической болезни почек (ХБП). Клинически значимое исходное снижение СКФ, соответствующее ХБП III стадии (<60 мл/мин/1,73 м²), было выявлено у 30 (22,9 %) пациентов; исходной ХБП IV–V стадий (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) в группе не зарегистрировано.

Всем пациентам выполнена резекция единственной функционирующей почки (открытая – 126 (96,2 %), лапароскопическая – 5 (3,8 %)). В большинстве (98 (74,8 %)) наблюдений резекционный этап производили в условиях ишемии почечной паренхимы (перезажатие сегментарной почечной артерии – 1 (0,8 %), почечной артерии – 73 (55,7 %), почечных артерии и вены – 24 (18,3 %)). Для противоишемической защиты в 59 (45,1 %) случаях использовали наружное охлаждение почки ледяной крошкой. Медиана времени ишемии составила 24 (7–80) мин (тепловой – 20 (8–25) мин, холодовой – 25 (7–80) мин). Резекцию выполняли в пределах визуально неизмененных тканей, при этом удаляли опухоль, прилежащую к ней ткань почки и паранефральную клетчатку. При локализации опухоли в функционально значимых зонах (почечные

сосуды, почечная лоханка) хирургический отступ был минимальным; в 3 (2,2 %) случаях выполнена энуклеорезекция. В 123 (93,9 %) наблюдениях произведено удаление одного, в 6 (4,5 %) – двух, в 1 (0,8 %) – трех, в 1 (0,8 %) – четырех опухолевых узлов. Собирательная система на резекционном этапе была вскрыта у 23 (17,3 %) больных и герметично ушита непрерывным швом на этапе реконструкции. Во время 2 (1,5 %) лапароскопических резекций почки осуществляли только коагуляционный гемостаз, у 129 (98,4 %) больных на зону резекции накладывали гемостатические швы (отдельное ушивание субсегментарных почечных артерий и вен – 75 (57,3 %), швы на всю толщу паренхимы со сведением краев зоны резекции – 54 (41,1 %)). В 40,5 % случаев в зону резекции укладывали гемостатические губки.

Всем больным с солитарными внепочечными опухолевыми очагами произведено их удаление (расширенная забрюшинная лимфодиссекция – 1 (0,8 %), адреналэктомия ипсилатеральная – 1 (0,8 %), контралатеральная – 1 (0,8 %), торакоскопическая атипичная резекция верхней доли левого легкого – 1 (0,8 %), дистальная резекция поджелудочной железы, спленэктомия – 1 (0,8 %), резекция VIII ребра слева – 1 (0,8 %)).

Дополнительного противоопухолевого лечения не назначалось ни в одном случае. Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 55 (6–386) мес.

Степень тяжести послеоперационных осложнений оценивалась по классификации Clavien–Dindo [4].

Исходную почечную функцию оценивали с помощью вычисления расчетной СКФ по формуле Modification of Diet in Renal Disease study и классифицировали по модифицированной системе National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative classification [5]. Почечную функцию после резекции единственной функционирующей почки оценивали в раннем (≤28 дней) и позднем (>28 дней) послеоперационных периодах. Изменения почечной функции в раннем послеоперационном периоде классифицировали по системе RIFLE [6]. В позднем послеоперационном периоде для оценки почечной функции вычисляли СКФ и распределяли пациентов по стадиям ХБП.

Для статистической обработки все данные 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 использованием известных статистических методов с применением блока программ SPSS 13.0 для Windows.

Результаты

Медиана операционного времени составила 165 (80–320) мин. Медиана кровопотери – 800

(20–4500) мл. Гемотрансфузия понадобилась во время 33 (25,1 %) операций, при этом в среднем переливали 1,6 (1–5) дозы эритроцитарной массы.

Интраоперационные осложнения зарегистрированы во время 12 (9,2 %) резекций почки и были представлены в основном (11 (8,4 %)) кровотечением из зоны резекции. В 1 (0,8 %) случае наложение зажима на склерозированную почечную артерию привело к ее протяженному разрыву, что послужило показанием к выполнению нефрэктомии. Факторами, коррелировавшими с повышением риска интраоперационных осложнений, являлись: расположение опухоли по медиальной поверхности почки ($R = 0,173$; $p = 0,045$), глубина залегания новообразования в толще паренхимы ($R = 0,211$; $p = 0,031$), вовлечение синуса почки в опухолевый процесс ($R = 0,284$; $p = 0,005$) и сумма баллов по шкалам RENAL ($R = 0,210$; $p = 0,013$) и PADUA ($R = 0,202$; $p = 0,037$).

Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 35 (26,9 %) пациентов (степень тяжести II – 23 (17,6 %), III – 10 (7,7 %), IV – 1 (0,8 %), V – 1 (0,8 %)). Факторов, коррелировавших с частотой послеоперационных осложнений, не выявлено.

Специфическими осложнениями резекции почки были кровотечение из зоны резекции почки (3 (2,3 %)), стриктура мочеточника (4 (3,1 %)) и мочевого затек из дефекта собирательной системы почки (3 (2,3 %)). Все послеоперационные кровотечения были остановлены консервативно, в 1 наблюдении гемотампонада лоханки и мочеточника потребовала установки JJ-стента. Стриктура верхней трети мочеточника также послужила показанием к установке JJ-стентов, рецидивов стриктуры после удаления стента не зарегистрировано. У 3 пациентов с мочевым затеком установка стента на 1,5–2,0 мес привела к заживлению дефектов собирательной системы.

Неспецифическими осложнениями резекции почки являлись кровотечение из острой язвы желудка (1 (0,8 %)), длительная лимфорея после расширенной лимфодиссекции (1 (0,8 %)), отечная форма панкреатита после мобилизации верхнего полюса левой почки (24 (18,3 %)), тромбоз вен нижних конечностей (2 (1,5 %)), пневмония (4 (3,1 %)) и острый инфаркт миокарда (2 (1,5 %)). У 1 (0,8 %) пациента острый инфаркт миокарда привел к развитию кардиогенного шока и смерти. В остальных случаях осложнения купированы консервативно.

Экстренные операции в группе не выполняли. Летальность составила 0,8 % ($n = 1$).

Медиана СКФ в раннем (≤ 28 сут) послеоперационном периоде составила 45 (8–114) мл/мин/1,73 м². Острое снижение почечной функции зарегистрировано в 69 (52,7 %) случаях и классифицировано по категориям системы RIFLE как R (риск) у 34 (26,0 %), I (повреждение) – у 22 (16,8 %), F (недостаточность) – у 10 (7,6 %), L (утрата функции) – у 1 (0,8 %) и E (стойкая

утрата функции) – у 2 (1,5 %) пациентов. Показания к острому диализу имелись у 6 (4,6 %) больных.

Поздние функциональные результаты резекции единственной функционирующей почки оценены для 130 пациентов, переживших ранний послеоперационный период. Медиана СКФ в позднем (> 28 сут) послеоперационном периоде составила 64 (8–96) мл/мин/1,73 м². Прогрессирование ранее диагностированной ХБП зарегистрировано у 58 (44,6 %) больных. ХБП I стадии имелась у 12 (9,2 %), II стадии – у 31 (23,8 %), III стадии – у 76 (58,6 %), IV стадии – у 9 (6,9 %), V стадии – у 2 (1,5 %) из 130 пациентов, перенесших резекцию единственной функционирующей почки.

Гистологическое исследование выявило злокачественный характер опухоли у 125 (95,4 %) (почечно-клеточный рак – 124 (94,6 %), злокачественная фиброзная гистиоцитома – 1 (0,8 %)), доброкачественные – у 6 (4,6 %) пациентов (онкоцитомы – 3 (2,2 %), ангиомиолипома – 1 (0,8 %), аденома – 1 (0,8 %), доброкачественная кистозная нефрома – 1 (0,8 %)). Среди 124 больных почечно-клеточным раком доминировал светлоклеточный вариант (112 (85,4 %)); несветлоклеточные опухоли верифицированы у 12 (9,2 %) пациентов (хромофобный – 4 (3,1 %), папиллярный – 6 (4,6 %), рак собирательных трубочек (2 (1,5 %)). Степень анаплазии опухоли расценена как G₁ в 25 (20,2 %), G₂ – в 80 (64,5 %), G₃ – у 17 (13,7 %) и G₄ – у 2 (1,6 %) из 124 больных. Медиана расстояния от гистологического края опухоли до хирургического разреза составила 6 (0–20) мм. Клетки опухоли в зоне резекции обнаружены в 2 (1,5 %) случаях. У 1 (0,8 %) пациента в 1 увеличенном забрюшинном лимфатическом узле, удаленном во время расширенной лимфодиссекции, обнаружен метастаз почечно-клеточного рака. Все удаленные отдаленные метастазы у 5 (3,8 %) больных имели строение почечно-клеточного рака.

Информация относительно морфологических признаков опухоли ранее удаленной почки у 88 больных с двухсторонними новообразованиями почечной паренхимы собрана не полностью в связи с тем, что большинство пациентов ранее были оперированы в других лечебных учреждениях. У 83 (94,3 %) из 88 больных в удаленной почке были обнаружены узлы почечно-клеточного рака, у 1 (1,1 %) – нефробластомы, у 4 (4,6 %) – доброкачественные опухоли. Среди 83 пациентов с почечно-клеточным раком категория pT1 имела место в 25 (30,1 %), pT2 – в 14 (16,9 %), pT3a – в 7 (8,4 %), pT3b – в 3 (3,6 %) наблюдениях; данные о категории pT отсутствуют у 34 (41,0 %) больных. Категория pN0 имела место в 45 (54,2 %), pN2 – в 2 (2,4 %), нет данных – в 36 (43,4 %) случаях.

Опухоли с разными гистологическими признаками при двухстороннем поражении зарегистрированы в 10 (11,4 %) случаях, при этом сочетание рака почки с доброкачественными опухолями второй почки диагностировано у 3 (3,3 %) пациентов.

Анализ отдаленных результатов проводили для 130 пациентов, перенесших послеоперационный период. У 6 больных, подвергнутых резекции единственной почки по поводу унилатеральных доброкачественных опухолей, а также у 1 пациентки со злокачественной фиброзной гистиоцитомой правой и ангиомиолипомой левой почки рецидивов не зарегистрировано. Из 124 больных раком почки рецидив развился у 27 (21,7 %) пациентов (местный — 6 (4,8 %), метастазы — 20 (16,1 %), сочетание местного рецидива и метастазов — 1 (0,8 %)). Медиана времени до появления рецидива составила 42 (7–135) мес. Ни у одного из 2 пациентов с положительным хирургическим краем продолженный рост опухоли в резецированной почке не зарегистрирован. К местным рецидивам отнесены появление опухолевых узлов в резецированной почке за пределами зоны резекции (1 (0,8 %)), метастазы в регионарные лимфатические узлы (2 (1,6 %)) и рецидив в ложе ранее удаленной в другом стационаре почки (3 (3,4 %)). Хирургическое лечение рецидива рака почки проводили в 10 (7,7 %), лекарственное — в 17 (13,1 %) случаях.

Шесть больных, подвергнутых резекции единственной почки по поводу унилатеральных доброкачественных опухолей, живы без признаков рецидива в среднем 140 (72–276) мес. Пациентка со злокачественной фиброзной гистиоцитомой правой и ангиомиолипомой левой почки жива без признаков рецидива в течение 75 мес. Из 124 больных раком почки 113 (91,1 %) живы: 102 (82,2 %) — без признаков рецидива, 11 (8,9 %) — с метастазами; 11 (8,9 %) умерли (10 (8,1 %) — от прогрессирования рака почки, 1 (0,8 %) — без метастазов от осложнений лечения прогрессирования рака почки).

Общая 5- и 10-летняя выживаемость всех больных раком почки составила 89,6 и 72,0 %, специфическая — 93,5 и 81,3 %, безрецидивная — 85,3 и 62,2 % соответственно. Медианы общей и специфической выживаемости у подгруппы пациентов без метастазов не достигнуты. Медианы общей и специфической выживаемости у больных, подвергнутых удалению солитарных метастазов, не достигнуты, медиана безрецидивной выживаемости составила 40 (7–63) мес.

С учетом единственной смерти, не связанной с прогрессированием рака почки, анализ факторов риска общей выживаемости не проводился. Независимых факторов риска специфической выживаемости не выявлено. По данным регрессионного анализа, неблагоприятное прогностическое влияние на безрецидивную выживаемость имели категории pN^+ (отношение рисков 0,061 (95 % доверительный интервал 0,012–0,323); $p = 0,001$) и pM^+ (отношение рисков 0,309 (95 % доверительный интервал 0,109–0,873); $p = 0,027$).

Обсуждение

Несмотря на несомненные успехи органосохраняющего хирургического лечения опухолей почки,

поражение единственной или единственной функционирующей почки в большинстве случаев представляет собой серьезную проблему. С одной стороны, существует строгая необходимость полного удаления всей опухолевой ткани, при этом далеко не все опухоли единственной почки являются идеальной моделью для планирования органосохраняющего лечения. С другой стороны, необходимость сохранения почечной функции диктует условия максимального щажения окружающих опухоль тканей. Эти факторы могут неблагоприятно сказаться на радикализме, а также ставят под сомнение ожидаемый функциональный исход резекции единственной почки. Закономерное предположение, вытекающее из приведенных выше доводов, — невозможность экстраполяции хорошо изученных результатов резекции почки при подходящих для органосохраняющего лечения опухолях у больных с нормально функционирующей почкой на популяцию пациентов, подвергнутых резекции единственной почки по облигатным показаниям.

В нашей серии из 131 наблюдения наиболее распространенной причиной наличия единственной почки являлась контралатеральная нефрэктомия, выполненная ранее по поводу опухоли (67,2 %) или по иным причинам (18,3 %), в остальных случаях имела место аномалия развития или отсутствие функции второй почки. Аналогичные статистические данные приводят и другие крупные центры, специализирующиеся на лечении опухолей единственной почки: у 62–85 % пациентов вторая почка была удалена по поводу опухолевого поражения, в 25–35 % наблюдений диагностировалась почечная атрофия или агезия с контралатеральной стороны [1, 7].

Значительное число наших больных имели «неподходящие» для резекции опухоли единственной почки: у 44,8 % пациентов новообразования превышали 4 см в наибольшем измерении, у 40,5 % — располагались по медиальной поверхности почки, у 53,4 % — распространялись в толщу паренхимы, как минимум, на 50 %, у 32,8 % — располагались вблизи почечного синуса. Неудивительно, что около 40,0 % больных имели высокий ожидаемый риск развития операционных осложнений (10 баллов и более по шкалам RENAL и PADUA). Другие хирурги, специализирующиеся на лечении опухолей единственной почки, также отмечают, что далеко не все больные этой категории являются идеальными кандидатами для органосохраняющего лечения. В наиболее крупном исследовании, изучавшем результаты 400 резекций единственной почки, выполненных одним хирургом за 22-летний период, 43 % опухолей были >4 см в диаметре, и 30 % из них распространялись в паранефральную клетчатку или нижнюю полую вену (pT3) [1].

В связи с необходимостью снижения риска утраты единственной почки или ее функции после резекции мы считаем, что хирургический доступ должен

обеспечивать максимальное удобство для визуализации и выполнения манипуляций на элементах почечной ножки и собственно опухоли. Поэтому большинство (93,2 %) операций у наших пациентов было выполнено трансабдоминальным доступом. Несмотря на объективные преимущества эндоскопической техники, позволяющей снизить травматичность операции и ускорить выздоровление, даже в сериях наблюдений, опубликованных хирургами, располагающих большим опытом, лапароскопический доступ был ассоциирован с увеличением времени тепловой ишемии и более высокой частотой развития осложнений резекции единственной почки [8].

В последние годы отмечается четко выраженная всемирная тенденция к выполнению резекции почки, находящейся в кровотоке, в целях профилактики развития постишемических повреждений почечной паренхимы [9]. Однако при неудобных для органосохраняющего лечения опухолях, имеющих высокий нефрометрический индекс, сохранение кровотока по почечным сосудам на резекционном этапе приводит к существенному увеличению кровопотери, ухудшает визуализацию и, как следствие, может привести к оставлению опухоли по краю разреза, а также некачественной реконструкции структур почки и развитию послеоперационных осложнений. В связи с этим мы считаем необходимым дифференцированно подходить к принятию решения о пережатии почечных сосудов. При экзофитных опухолях небольших размеров, расположенных далеко от почечного синуса и собирательной системы почки, мы отдаем предпочтение резекции почки без ишемии паренхимы. В данной серии наблюдений эта методика была признана целесообразной и использована в 25,2 % случаев. Однако у 74,8 % пациентов почечные сосуды пережимались, в большинстве (55,7 %) наблюдений останавливался кровоток по почечной артерии, в 18,3 % случаев при массивных опухолях с центральной локализацией одномоментно пережимались почечная артерия и вена. Во всех случаях мы стремились к минимальному времени ишемии, которое в среднем составило 24 мин. Это соответствует среднему времени ишемии во время открытых резекций почки, описанных в сериях наблюдений других авторов [10]. Для противоишемической защиты при планировании длительных резекций мы применяли внешнее охлаждение почки ледяной крошкой (45,1 %), что соответствует мировой практике [11].

На резекционном этапе мы стремились полностью удалить визуализируемую опухоль с минимальным отступом разреза в сторону неповрежденной паренхимы. В том числе, мы считаем, что в случаях, когда иные приемы не позволяют сохранить достаточное количество функционирующей паренхимы единственной почки, оправдано выполнение энуклеации. Удовлетворительные онкологические результаты энуклеа-

ции при раке почки подтверждаются и другими авторами. Более того крупные ретроспективные исследования указывают на возможность снижения риска обнаружения клеток опухоли по краю хирургического разреза при использовании техники энуклеорезекции за счет улучшения визуализации интрапаренхиматозной части опухоли [12].

Мы считаем необходимым удаление опухоли, достигающей собственной почечной капсулы, с прилежащей жировой клетчаткой. Основанием этому служит гистологически подтвержденная инвазия опухоли в паранефрий в 8,1 % удаленных нами препаратов.

В нашей серии наблюдений непосредственные результаты резекции единственной почки были удовлетворительными. Медиана кровопотери оказалась приемлемой (800 мл). Интраоперационные осложнения были зарегистрированы во время 9,2 % резекций почки и были представлены в основном кровотечением из зоны резекции (8,4 %). В 1 (0,8 %) случае была травмирована почечная артерия, что послужило показанием к нефрэктомии. Мы не нашли в литературе описания частоты и структуры интраоперационных осложнений, а также случаев вынужденных нефрэктомий у данной категории больных. По нашим данным, риск развития интраоперационных осложнений ожидаемо коррелировал с медиальным расположением, глубиной залегания опухоли, вовлечением синуса в опухолевый процесс и суммой баллов по шкалам RENAL и PADUA.

Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 26,9 % наших пациентов. Надо отметить, что данный показатель в разных сериях наблюдений существенно колеблется — от 13,0 % в исследовании A. F. Fergany и соавт. (2006) [1] до 50,8 % в работе R. Ghavamian и соавт. (2002) [13]. Столь значительные различия частоты развития осложнений могут быть обусловлены критериями отбора кандидатов для резекции единственной почки, опытом хирурга, а также спецификой подсчета осложнений. Нам не удалось выявить факторы, коррелировавшие с частотой послеоперационных осложнений.

В нашей серии наблюдений легкие (II степени тяжести) осложнения имели место у 17,6 %, тяжелые (III—IV степени тяжести) — у 8,5 % больных, летальность составила 0,8 % (1 пациент). В исследовании B. R. Lane и соавт. (2011) ($n = 660$) получены сходные результаты: 17,4; 7,5 и 0,3 % соответственно [10].

Специфическими осложнениями резекции единственной функционирующей почки у наших пациентов являлись кровотечение из зоны резекции почки (2,3 %), стриктура мочеточника (3,1 %) и мочевого затек из дефекта собирательной системы почки (2,3 %). В исследованиях других авторов частота урологических осложнений оказалась сходной: B. R. Lane и соавт. (2011) зарегистрировали кровотечения

и мочевые затеки у 10,0 % больных [10]; A.F. Fergany и соавт. (2006) приводят частоту мочевых затеков, составляющую 9,0 %, кровотечений — 1,0 %, повреждений мочеточника — 0,7 % [1]; в серии MSKCC мочевой затек развился в 9,0 % наблюдений [14]; R. Ghavamian и соавт. (2002) описали осложнения, требующие повторных операций у 11,1 % из 76 больных, подвергнутых открытой резекции единственной почки, а мочевой затек — у 3,2 % пациентов [13]. Необходимо подчеркнуть, что в нашей серии наблюдений все специфические осложнения резекции единственной почки были контролируемыми, не потребовали выполнения повторных операций и не привели к утрате почечной функции.

В нашем исследовании острое снижение почечной функции было зарегистрировано в 52,7 % случаев и являлось клинически значимым (F, L, E по категориям системы RIFLE) у 9,9 % больных. Показания к острому диализу имелись у 4,6 %, программному — у 1,5 % пациентов (в том числе у 1 больного, подвергнутого нефрэктомии). Л.Н. Сулов и соавт. (2017) приводят данные, согласно которым снижение почечной функции, соответствующее категориям F, L, E, развилось у 20,6 % из 136 оперированных больных с единственной почкой, при этом острый диализ понадобился 6,6 % пациентов, а постоянный — 1 больному, которому была выполнена нефрэктомия [15]. В работе A.F. Fergany и соавт. (2006) транзиторная почечная недостаточность в раннем послеоперационном периоде, определяемая как повышение уровня креатинина $>1,5$ мг/дл, имела место у 21 % больных [1]. В крупном многоцентровом исследовании ($n = 660$) частота показаний к острому гемодиализу в течение 90 суток после резекции единственной почки составила 18 % [10]. Частота острого гемодиализа в серии наблюдений MSKCC была в 10 раз ниже (1,85 %) [14].

ХБП III стадии была диагностирована у 58,6 %, IV стадии — у 6,9 %, V стадии — у 1,5 % наших пациентов, перенесших резекцию единственной функционирующей почки. Прогрессирование ХБП, диагностированной до операции, зарегистрировано у 44,6 % больных. Поздние функциональные результаты в нашей работе, как минимум, не уступают данным, полученным в других клиниках. В серии наблюдений A.F. Fergany и соавт. (2006) при среднем сроке наблюдения за пациентами 3,6 года прогрессирование ХБП до V стадии (программный диализ) выявлено в 5,0 % случаев. У пациентов со сроком наблюдения не менее 10 лет ХБП $\geq$ III стадии имела место в 89,6 % наблюдений, а 6,0 % больных имели показания к программному диализу или были подвергнуты трансплантации донорской почки [1]. Частота постоянного гемодиализа в серии наблюдений MSKCC составила 3,7 % [14]. В недавнем многоцентровом ретроспективном исследовании, основанном на анализе данных

300 больных при медиане наблюдения после резекции единственной почки, составившей 37 мес, частота развития ХБП V стадии достигла 8,5 % [16].

Мы обнаружили клетки опухоли по краю резекции только в 2 (1,5 %) случаях. В работе J. La Rochelle и соавт. (2009), выполнивших открытую резекцию единственной почки 89 пациентам, частота выявления клеток опухоли по краю хирургического разреза достигла 17 % [17]. A.C. Mues и соавт. (2012) обнаружили положительный хирургический край в 16 % из 50 препаратов, удаленных из единственной почки в нескольких хирургических центрах [18]. В исследовании MSKCC ($n = 54$) частота выявления клеток опухоли по краю хирургического разреза составила 15 % [14].

В нашей серии наблюдений ни одного истинного рецидива в зоне резекции не диагностировано, в том числе у 2 пациентов с клетками опухоли по краю разреза. В небольшой серии из 33 наблюдений за больными с двухсторонним поражением или мультифокальными опухолями единственной почки при медиане наблюдения 54 (9–156) мес A.C. Novick и соавт. (1986) выявили местный рецидив у 6 % пациентов [19].

Как показывает наш скромный опыт, наличие опухолевых клеток по краю хирургического разреза может не влиять на риск развития местного рецидива. Одним из возможных объяснений отсутствия продолженного роста опухоли в зоне резекции R⁺ может быть отсутствие злокачественных клеток в области резекции со стороны почки при их наличии со стороны удаленного препарата. Кроме того, ушивание раневой поверхности способно привести к деваскуляризации ткани с микроскопическим участком оставленной опухоли и предотвратить ее продолженный рост. Наши данные не противоречат результатам наиболее крупного исследования, в котором при медиане наблюдения 3,4 года положительный край разреза не влиял на риск развития местного рецидива и диссеминации опухолевого процесса [20]. Однако другие авторы сообщают о большей частоте прогрессирования у данной категории пациентов: в исследовании J. Bernhard и соавт. (2010) клетки опухоли по краю резекции были выявлены у 1,5 % больных, при медиане наблюдения 23,2 мес продолженный рост опухоли обнаружен у трети из них [21].

В нашей серии наблюдений 5- и 10-летняя общая выживаемость всех больных раком почки составила 89,6 и 72,0 %, специфическая — 93,5 и 81,3 %, безрецидивная — 85,3 и 62,2 % соответственно. Сходные результаты получены при анализе данных крупных ретроспективных серий наблюдений: в исследовании Cleveland Clinic 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость 400 больных, подвергнутых резекции единственной почки, составила 75,4 и 70,8 % соответственно [1]. В работе C.B. Ching и соавт. (2013) 5- и 10-летняя специфическая выживаемость равнялись 95,1 и 91,9 %

соответственно [22]. Несколько хуже представляются результаты 54 операций, выполненных в MSKCC: показатели 5-летней общей, специфической и безрецидивной выживаемости составили 68, 88 и 73 % соответственно [14]. По данным некоторых авторов, существенный вклад в отдаленную летальность больных, подвергнутых резекции единственной почки, помимо прогрессирования почечно-клеточного рака, могут вносить другие заболевания, что обуславливает существенные различия общей и специфической выживаемости. Так, сотрудниками Mayo Clinic опубликованы 5- и 10-летние показатели общей выживаемости 76 больных, достигшие 74,7 и 45,8 % соответственно; при этом 5- и 10-летняя специфическая выживаемость составила 89,2 и 80,3 % [13]. Тем не менее работ, непосредственно свидетельствующих о весомом вкладе ХБП в общую летальность больных после резекции единственной почки, нет.

В нашем исследовании анализ факторов риска общей выживаемости не проводился из-за малого ($n = 1$) количества смертей, не связанных с прогрессированием рака почки. По сходным причинам нам не удалось выявить факторов риска специфической выживаемости. Ожидаемо, что независимым неблагоприятным влиянием на безрецидивную выживаемость наших пациентов обладали категории pN^+ и pM^+ . С.В. Ching и соавт. (2013) опубликовали результаты 232 резекций единственной почки, согласно которым 5- и 10-летняя выживаемость составила 78,5 и 59,5 % соответственно.

Независимыми факторами риска общей выживаемости в многофакторном анализе являлись возраст на момент резекции и злокачественный характер опухоли, подтвержденный гистологически. Наличие сопутствующих заболеваний и предоперационная СКФ не были предикторами прогноза [22].

Заключение

Резекция — эффективный метод лечения пациентов с опухолями паренхимы единственной почки, позволяющий добиться полного удаления всей опухолевой ткани и сохранения почечной функции. Частота развития осложнений резекции единственной почки приемлемая, при этом большинство специфических осложнений является контролируемым и не приводит к утрате почечной функции. Острое снижение почечной функции в раннем послеоперационном периоде развивалось в 52,7 % случаев и являлось клинически значимым у 9,9 % пациентов. Острый диализ потребовался в 4,6 % случаев. Прогрессирование исходной ХБП у больных, подвергнутых резекции единственной функционирующей почки, имеет место в 44,6 % случаев, однако программный гемодиализ показан только 1,5 % пациентов. Частота местных рецидивов почечно-клеточного рака в зоне резекции единственной функционирующей почки чрезвычайно низкая. Резекция единственной почки при почечно-клеточном раке позволяет обеспечить высокие показатели отдаленной выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182(3):844–53. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.035. PMID: 19616235.
3. Ficarra V., Novara G., Secco S. et al. Pre-operative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009;56(5):786–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.040. PMID: 19665284.
4. 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.
5. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1–266. PMID: 11904577.
6. 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.
7. Hillyer S.P., Bhayani S.B., Allaf M.E. et al. Robotic partial nephrectomy for solitary kidney: a multi-institutional analysis. *Urology* 2013;81(1):93–7. DOI: 10.1016/j.urology.2012.08.055. PMID: 23153935.
8. Lane B.R., Novick A.C., Babineau D. et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. *J Urol* 2008;179(3):847–51. DOI: 10.1016/j.juro.2007.10.050. PMID: 18221958.
9. Wszolek M.F., Kenney P.A., Lee Y., Libertino J.A. Comparison of hilar clamping and nonhilar clamping partial nephrectomy for tumours involving a solitary kidney. *BJU Int* 2011;107(12):1886–92. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09713.x. PMID: 21070570.
10. 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 non-modifiable factors in determining ultimate renal function. *J Urol* 2011;185(2):421–7. DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.131. PMID: 21167524.
11. Ackermann D., Lenzin A., Tscholl R. Renal hypothermia in situ. Comparison between surface and perfusion cooling concerning renal function in pigs. *Urologe A* 1997;18(1):38–43. PMID: 419641.

12. Minervini A., Serni S., Tuccio A. et al. Local recurrence after tumour enucleation for renal cell carcinoma with no ablation of the tumour bed: results of a prospective single-centre study. *BJU Int* 2011;107(9):1394–9.
DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09949.x.
PMID: 21166766.
13. Ghavamian R., Cheville J.C., Lohse C.M. et al. Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *J Urol* 2002;168(2):454–9.
PMID: 12131287.
14. 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.
15. Суслов Л.Н., Суконко О.Г., Красько О.В., Поляков С.Л. Ранние функциональные результаты хирургического лечения опухолей единственной почки. *Онкоурология* 2017;13(1):45–52.
[Suslov L.N., Sukonko O.G., Krasko O.V., Polyakov S.L. Early functional outcomes of nephron sparing surgery for renal masses in the solitary kidney. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(1):45–52. (In Russ.)].
DOI: 10.17 650/1726-9776-2017-13-1-45-52.
16. Verhoest G., Patard J.J., Oger E. et al. Predictive factors of chronic kidney disease stage V after partial nephrectomy in a solitary kidney: a multiinstitutional study. *Urol Oncol* 2014;32(1):28.e21–6.
DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.10.003.
PMID: 23428536.
17. 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. 8.
DOI: 10.1016/j.juro.2009.01.024.
PMID: 19298974.
18. Mues A.C., Korets R., Graversen J.A. et al. Clinical, pathologic, and functional outcomes after nephron-sparing surgery in patients with a solitary kidney: a multi-center experience. *J Endourol* 2012;26(10):1361–6.
DOI: 10.1089/end.2012.0114.
PMID: 22667344.
19. Novick A.C., Zincke H., Neves R.J., Topley H.M. Surgical enucleation for renal cell carcinoma. *J Urol* 1986;135(2):235–8.
PMID: 3944851.
20. Yossepowitch O., Thompson R.H., Leibovich B.C. et al. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J Urol* 2008;179(6):2158–63.
DOI: 10.1016/j.juro.2008.01.100.
PMID: 18423758.
21. Bernhard J.C., Pantuck A.J., Wallerand H. et al. Predictive factors for ipsilateral recurrence after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2010;57(6):1080–6.
DOI: 10.1016/j.eururo.2010.02.019.
PMID: 20188458.
22. Ching C.B., Lane B.R., Campbell S.C. et al. Five to 10-year followup of open partial nephrectomy in a solitary kidney. *J Urol* 2013;190(2):470–4.
DOI: 10.1016/j.juro.2013.03.028.
PMID: 23499747.

Результаты органосохраняющего лечения пациентов с локализованным почечно-клеточным раком по оригинальной методике

К.Ю. Ивахно¹, Е.А. Киприянов^{1, 2}, А.В. Важенин^{1, 2}, П.А. Карнаух^{1, 2}

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64

Контакты: Константин Юрьевич Ивахно Ivakhno1979@mail.ru

В статье представлены результаты лечения пациентов с локализованным почечно-клеточным раком с применением оригинальной методики открытой резекции почки. Данная методика включает использование интраоперационной ультразвуковой диагностики для определения и маркировки границ опухоли и способ создания зоны локальной ишемии для резекции опухоли без применения тотальной ишемии почки. В сравнительном анализе непосредственных и отдаленных результатов разработанная методика значительно ($p > 0,05$) сокращает объем интраоперационной кровопотери, не увеличивая продолжительность вмешательства, снижает риск развития острого нарушения почечной функции в раннем послеоперационном периоде, не ухудшая функцию почки в отдаленном послеоперационном периоде. Данная методика сопоставима по радикальности с классической открытой резекцией почки, не ухудшает показатели общей, онкоспецифической и безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, органосохраняющая операция, интраоперационное ультразвуковое исследование, соно-контрастная игла, зона локальной ишемии сегмента почки

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-36-42

The results of organ-preserving treatment of patients with localized renal cell carcinoma according to the original methodology

K. Yu. Ivakhno¹, E. A. Kipriyanov^{1, 2}, A. V. Vazhenin^{1, 2}, P. A. Karnaukh^{1, 2}

¹Chelyabinsk Regional Clinical Oncologic Dispensary; 42 Blukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

²South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia

The article presents results of treatment of patients with localized renal cell carcinoma using the original technique of open partial nephrectomy. This technique involves the use of intraoperative ultrasonoscopy to define and mark the boundaries of the tumor and the method of creating a zone of local ischemia to resection the tumor without the use of total renal ischemia. The developed methodology in the comparative analysis of the immediate and remote results significantly ($p > 0.05$) reduces the amount of intraoperative blood loss without increasing the duration of the operation, reduces the risk of development of acute disorders of renal function in the early postoperative period, without compromising kidney function in the late postoperative period. This technique is comparable to the classical open radical resection of the kidney, does not affect the overall, oncospecific and relapse-free survival.

Key words: renal cell carcinoma, conservative surgery, intraoperative ultrasound, sonocontrasting needl, the zone of local ischemia of the kidney segment

Введение

На сегодняшний день почечно-клеточный рак (ПКР) в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России занимает 10-е место (3,9 %). В нашей стране в 2013 г. ПКР впервые был диагностирован у 20 892 пациентов. Смертность от данной патологии составляет 18,3 % (8459 больных). В последнее десятилетие доля локализованных опухолей увеличилась до 55,8 %, что сказалось на онкологических результатах лечения [1].

Долгое время «золотым стандартом» терапии рака почки являлась радикальная нефрэктомия. Последние

2 десятилетия ознаменовали новую эру в лечении локальных форм рака почки — нефронсохраняющий принцип хирургического вмешательства [2]. Многие авторы продемонстрировали сравнимость онкологических результатов радикальной нефрэктомии и резекции почки при наличии у больных локализованного ПКР [3–5]. В ряде исследований было показано, что у больных, перенесших радикальную нефрэктомию, имеет место явное ухудшение почечной функции [6, 7].

Возрос объем предоперационной информации, необходимой для решения тактических и технических вопросов при выборе характера оперативного пособия

и осуществлении вмешательства [8–11]. Это стало возможным благодаря развитию и широкому использованию таких диагностических средств, как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография и мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография. Сегодня выявляемость почечных образований малых размеров на ранних стадиях составляет до 70 % от числа всех диагностируемых новообразований [8, 9, 12].

Основное существенное различие резекции почки и радикальной нефрэктомии заключается в сохранении паренхимы оперируемой почки в максимально возможных пределах [13]. На протяжении многих лет значимость данной точки зрения недооценивалась, так как наибольшая часть пациентов, перенесших радикальную нефрэктомию, не нуждались в проведении диализа. По мере накопления данных были получены результаты, указывающие на существенную вероятность уменьшения продолжительности жизни пациентов и возрастания риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при утрате даже небольшой части почечной паренхимы [14]. Это дает основания говорить о важной роли сохранения максимально возможного объема почечной паренхимы при проведении резекции почки.

Резекция опухоли диаметром <7 см редко влечет за собой временное либо постоянное снижение почечной функции, в то же время наиболее существенное отрицательное влияние она оказывает на пациентов с исходно имеющимся нарушением функции почек [15].

Отсутствие тотальной ишемии почки в процессе резекции минимизирует вероятность развития послеоперационных осложнений и последующего снижения почечной функции [16]. Однако, прибегая к тотальной ишемии почки путем пережатия сосудистой ножки, оперирующий хирург снижает риск и уменьшает объем интраоперационной кровопотери, а также облегчает доступ к полостной системе почки на фоне более низкого ее тургора. Более того, использование ишемии улучшает возможность визуализации распространения опухоли и позволяет провести качественную резекцию всей опухоли в пределах здоровых тканей [17].

Цель исследования — улучшение результатов терапии пациентов с локализованным ПКР путем оптимизации хирургического компонента органосохранного лечения.

Материалы и методы

В основе исследования лежит ретроспективный анализ данных 194 пациентов с локализованным ПКР, находившихся на стационарном лечении и под наблюдением в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере (ЧОКОД) в 2009–2016 гг.

Все пациенты в зависимости от объема операции были разделены на 3 группы: 1-ю (контрольную)

группу составили 70 (36,0 %) больных, которым была выполнена стандартная нефрэктомия; во 2-ю группу (сравнения) вошли 67 (34,6 %) пациентов, которым была произведена классическая открытая резекция почки с тотальной тепловой ишемией; 3-ю (исследуемую) группу составили 57 (29,4 %) больных, которым выполнена открытая резекция почки по оригинальной методике, разработанной в ЧОКОД, с сохранением максимального объема здоровой паренхимы в условиях локальной ишемии зоны резекции почки.

Оригинальная методика, разработанная в ЧОКОД, подразумевает использование 2 способов.

1. Способ интраоперационной маркировки границ опухоли при открытой резекции почки. После хирургического доступа, выделения почки из околопочечной жировой клетчатки и визуализации опухоли выполняется интраоперационное УЗИ с определением границ опухоли. Далее производится установка соно-контрастных игл непосредственно к границам опухоли, тем самым маркируя ее край (рис. 1–4).

2. Способ локальной ишемии сегмента почки при открытой резекции. После маркировки края опухоли дистальнее выполняется прошивание паренхимы П-образными швами, после затягивания которых создается локальная зона ишемии,



Рис. 1. Интраоперационным конвексным датчиком аппарата ультразвукового исследования определяются границы опухоли почки
Fig. 1. Determination of kidney tumor margins using intraoperative convex transducer of an ultrasound machine



Рис. 2. Ультразвуковое исследование: наилучшая визуализация края образования почки
Fig. 2. Ultrasonography: best visualization of the kidney tumor margin

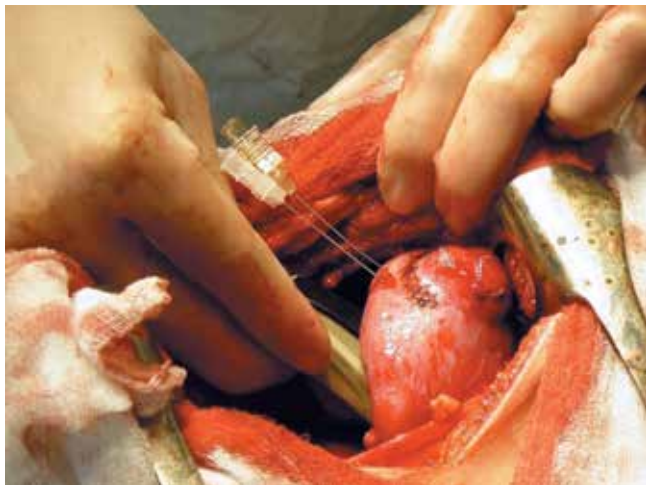


Рис. 3. Установка соноконтрастных игл
Fig. 3. Installation of sono-contrast needles



Рис. 4. Контрольная эхоскопия положения соноконтрастных игл
Fig. 4. Control echoscopy of sono-contrast needles localization

по линии ишемии производится резекция почки (рис. 5–8).

В исследовании приняли участие 93 (47,9 %) мужчины и 101 (52,1 %) женщина. Соотношение мужчин и женщин – 1,0:1,1. Средний возраст больных составил $56,9 \pm 10,2$ года (21–79 лет). Поражение правой почки зарегистрировано в 114 (58,8 %),

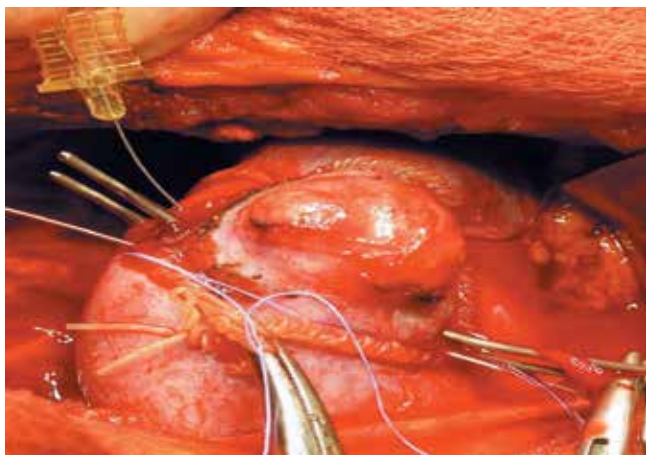


Рис. 5. Этап прошивания паренхимы почки дистальнее края опухоли
Fig. 5. The stage of kidney suturing distally from the tumor margin

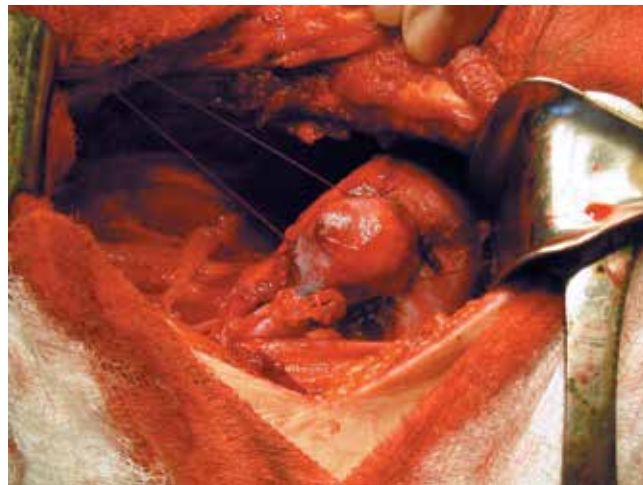


Рис. 6. Создание зоны локальной ишемии сегмента почки при затягивании швов
Fig. 6. Creation of a local ischemia zone in the kidney segment during suture tying



Рис. 7. Этапы резекции опухоли
Fig. 7. Stages of tumor resection



Рис. 8. Контроль гемостаза в ложе опухоли
Fig. 8. Control of hemostasis in the tumor bed

левой — в 80 (41,2 %) случаях. Размеры опухоли в группах значимо не различались и составляли в среднем $4,0 \pm 2,5$ см. Локализация образования в сегментах почки также была сопоставима в группах.

При стадировании рака почки по TNM (2009) на момент госпитализации I стадия заболевания диагностирована у 192 (99 %), III стадия — у 2 (1 %) пациентов.

Категорию pT1a чаще регистрировали среди больных, которым выполнялась резекция почки, чем у пациентов, подвергнутых радикальной нефрэктомии (12 (17,1 %) больных в 1-й группе, 27 (40,3 %) и 36 (63,1 %) во 2-й и 3-й группах соответственно; $p < 0,0001$).

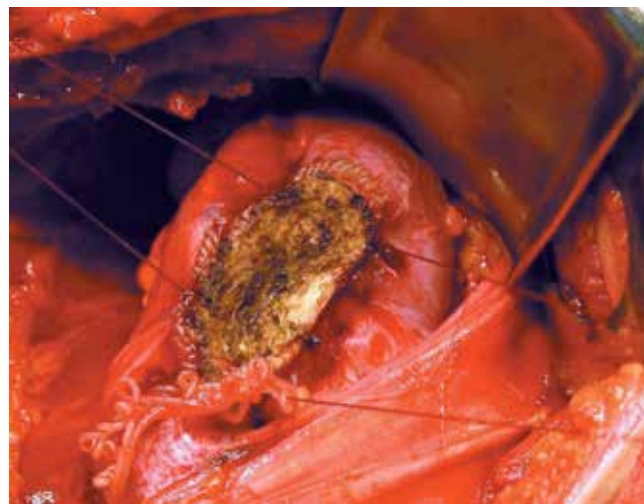
Основные показатели сопоставимости рассматриваемых групп представлены в таблице.

Сопутствующие заболевания, способные неблагоприятно влиять на почечную функцию, были диагностированы у 92 (47,4 %) пациентов, причем у 1 больного одновременно могли присутствовать сразу несколько интеркуррентных заболеваний.

Установленная морфологическим исследованием после операции гистологическая форма опухолей почки была представлена следующими вариантами: светлоклеточный рак — 137 (70,6 %), эозинофильноклеточный — 37 (19,0 %), смешанный (светлоклеточно-эозинофильно-клеточный) — 20 (10,4 %) случаев.

Результаты

На 1-м этапе анализа непосредственных результатов мы провели оценку таких параметров вмешательства, как хирургический доступ, продолжительность операции и объем интраоперационной кровопотери. Наиболее часто предпочтение отдавалось лямботомному доступу — 162 (78,4 %) случая,



на 2-м месте — лапаротомный доступ — 42 (21,6 %). По количеству произведенных право- и левосторонних лямботомий 2-я и 3-я группы значительно не отличались. В 1-й группе предпочтение отдавалось лапаротомному доступу. Средняя продолжительность операции в 1, 2 и 3-й группах составила $110,0 \pm 34,1$; $130,0 \pm 38,2$ и $140,0 \pm 28,0$ мин соответственно. Причем во 2-й группе медиана тепловой ишемии составила 18 ± 5 мин. Таким образом, наименее продолжительными были нефрэктомии, дольше по времени выполнялась резекция почки с ишемией органа, и самой длительной стала резекция почки с маркировкой края опухоли под контролем интраоперационного УЗИ с предварительным прошиванием паренхимы без ишемии органа. Вероятно, это обусловлено техническим использованием дополнительного оборудования — аппарата УЗИ. Средний объем интраоперационной кровопотери в 1-й группе составил $250,0 \pm 70,5$ мл, во 2-й — $460,0 \pm 80,5$ мл, в 3-й — $270,0 \pm 80,5$ мл. Таким образом, объем интраоперационной кровопотери в 3-й группе был сопоставим с таковым в 1-й.

Под осложнениями раннего послеоперационного периода мы подразумевали осложнения, возникшие в период наблюдения пациента от окончания операции до выписки из стационара. Наибольшее число осложнений наблюдалось в 1-й группе — 10 (14,3 %) случаев: кровотечение из зоны операции — 3 (4,3 %); кровотечение из язвы желудка — 1 (1,4 %); нагноение послеоперационной раны — 2 (2,9 %); соматические осложнения — 4 (5,7 %) (пневмония, сердечно-сосудистые осложнения, холецистит, панкреатит — по 1 (1,4 %) случаю). Очевидно, это связано с более старшим возрастом пациентов 1-й группы. Во 2-й и 3-й группах количество осложнений значимо не различалось — 5 (7,5 %) случаев во 2-й группе (кровотечение

Основные показатели сопоставимости рассматриваемых групп

Main characteristics of comparability of the studied groups

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 70) 1 st group (n = 70)	2-я группа (n = 67) 2 nd group (n = 67)	3-я группа (n = 57) 3 rd group (n = 57)	Всего (n = 194) Total (n = 194)	p
Средний возраст, лет Mean age, years	57,3 ± 9,6	55,4 ± 11,4	55,5 ± 11,3	56,9 ± 10,2	0,320
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	33 (47,0) 37 (53,0)	31 (46,3) 36 (53,7)	29 (50,9) 28 (49,1)	93 (47,9) 101 (52,1)	0,865
Локализация, n (%): Location, n (%): правая почка right kidney левая почка left kidney	43 (61,4) 27 (38,6)	40 (59,7) 27 (40,3)	31 (54,4) 26 (45,6)	114 (58,8) 80 (41,2)	0,670
Размер опухоли, см Tumor size, cm	3,92 ± 1,73	3,88 ± 1,78	3,67 ± 1,81	4,0 ± 2,5	0,230
Стадия TNM, n (%): TNM stage, n (%): T1aN0M0 T1bN0M0 T3aN0M0	25 (35,7) 44 (62,9) 1 (1,4)	43 (64,2) 23 (34,3) 1 (1,5)	46 (80,7) 11 (19,3) 0	114 (58,8) 78 (40,2) 2 (1,0)	0,656

из зоны резекции — 4 (5,9 %), холецистит — 1 (1,5 %) и 2 (3,5 %) случая кровотечения из зоны резекции в 3-й группе. Все осложнения были купированы консервативно.

По классификации Clavien—Dindo осложнения I степени тяжести развились в 4 (2,0 %), II степени — в 20 (10,3 %), III степени — в 5 (2,6 %) и IV степени — в 1 (0,5 %) случае. Из них в 1-й группе осложнения I степени тяжести возникли в 1 (1,4 %), II степени — в 8 (11,4 %), III степени — в 4 (5,7 %), IV степени — в 1 (1,4 %) наблюдении. Во 2-й группе осложнения I степени тяжести развились в 2 (3,0 %), II степени — в 8 (11,9 %), III степени — в 1 (1,5 %) наблюдении; осложнения IV степени тяжести не зарегистрированы. В 3-й группе осложнения I степени тяжести возникли в 1 (1,75 %), II степени — в 4 (7,0 %) случаях; осложнения III и IV степени тяжести не наблюдались. Ни в одной группе летальных исходов не было.

Таким образом, в послеоперационном периоде осложнения чаще регистрировали в 1-й группе, наименьшее количество осложнений наблюдали в 3-й группе. Наиболее тяжелые осложнения также были отмечены в 1-й группе, наименее тяжелые — в 3-й группе.

Далее проводили оценку почечной функции по уровню сывороточного креатинина (сКр) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Эти показатели

определяли исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес амбулаторного наблюдения. В раннем послеоперационном периоде состояние почечной функции классифицировали по системе RIFLE (риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), потеря (Loss), терминальная хроническая почечная недостаточность (End stage renal disease)). Также определяли стадию хронической болезни почек (ХБП) по классификации K/DOQI (2006) в раннем и позднем периодах наблюдения.

Исходный уровень сКр в 1-й группе составлял 84,5 мкмоль/л, во 2-й — 80,7 мкмоль/л и в 3-й — 80,6 мкмоль/л. Данный показатель в сравниваемых 2-й и 3-й группах был сопоставим ($p = 0,106$).

В 1-й и 2-й группах в раннем послеоперационном периоде наблюдался наибольший рост среднего уровня сКр, в последующих контрольных измерениях этот показатель приближался к исходным значениям, но оставался выше на 8,8 и 6,4 % соответственно. В 3-й группе в раннем послеоперационном периоде также отмечался рост среднего уровня сКр, к 6 мес он приблизился к исходным значениям и составил разницу в среднем 11,5 %, а к 12 мес снизился по отношению к исходному уровню на 2,5 %. В результате через 12 мес средний уровень сКр в 1-й группе по отношению ко 2-й и 3-й различался на 5,0 и 14,0 % соответственно, разница между 2-й и 3-й группами составила 8,9 %.

Показатель СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Исходный уровень СКФ в группах был сопоставим ($p = 0,192$). Большая часть (167 (86 %)) пациентов имели изначально нормальные показатели СКФ (> 60 мл/мин/1,73 м²).

Во всех 3 группах в 1-й месяц послеоперационного периода было зарегистрировано снижение СКФ, при этом в 1-й группе оно было наибольшим. В последующем происходило повышение СКФ, однако ее исходный уровень к 12-му месяцу наблюдения в 1-й и 2-й группах не был достигнут. Данный показатель достиг исходных значений к 12-му месяцу лишь в 3-й группе. При сравнении СКФ исходно и через год значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

При классификации состояния почечной функции в раннем послеоперационном периоде (до 1 мес) по системе RIFLE получены следующие результаты: нарушение почечной функции в 1-й группе наблюдалось в 21 (30 %) случае (R – 5 (7,0 %), I – 12 (17,1 %), F – 3 (4,3 %), L – 1 (1,4 %), E – 0); во 2-й группе – в 30 (44,8 %) случаях (R – 15 (22,4 %), I – 11 (16,4 %), F – 4 (5,9 %), L – 0, E – 0); в 3-й группе – в 16 (28,0 %) случаях (R – 11 (19,2 %), I – 4 (7,0 %), F – 1 (1,8 %), L – 0, E – 0).

По нашим данным, острое нарушение почечной функции в раннем послеоперационном периоде чаще регистрировалось во 2-й и 3-й группах. Частота осложнений достоверно ($p = 0,0001$) была выше во 2-й группе, чем в 3-й. При этом после органосохраняющих операций наблюдалось транзиторное увеличение концентрации сКр (классы нарушений R и I по системе RIFLE), не требовавшее интенсивной терапии. У 4 пациентов 1-й группы была отмечена олигурия или анурия (класс нарушений F), данные осложнения купированы консервативно и не потребовали проведения диализа.

По определению, ХБП – надпочечное понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3 мес и более признаками повреждения почек и/или снижением их функции.

По результатам нашего наблюдения, в 1-й группе к 3-му месяцу достоверно ($p > 0,05$) больше было число пациентов с III стадией (IIIa и IIIb) ХБП по сравнению со 2-й и 3-й группами. К 6-му и 12-му месяцам во всех группах у больных чаще отмечалась II стадия ХБП.

К 3-му месяцу наибольшее число пациентов с IIIa стадией ХБП было во 2-й группе по сравнению с 3-й. В 3-й группе в этот период наблюдения большинство больных имели II стадию ХБП. К 6-му и 12-му месяцам в обеих группах чаще регистрировалась II стадия ХБП.

В отдаленный период наблюдения на сроках 1, 3 и 5 лет значимых ($p > 0,05$) различий в группах по показателям сКр и СКФ не отмечалось. В среднем

почечная функция достигла исходных параметров спустя 12–18 мес, далее наблюдались небольшие изменения в пределах нормальных значений.

Общепризнанными критериями оценки эффективности хирургического лечения являются выживаемость больных, а также время до прогрессирования заболевания. Медиана наблюдения пациентов составила $50,0 \pm 8,4$ мес. В исследовании проводили количественную оценку показателей общей, онкоспецифической и безрецидивной выживаемости через 1, 3 и 5 лет после проведения оперативного лечения. Отдаленные (через 12 мес и более) результаты были прослежены у 188 (97 %) из 194 прооперированных пациентов с ПКР. Общая выживаемость на сроках наблюдения 1, 3 и 5 лет составила 97,4; 93,8 и 91,7 % соответственно. Показатели общей 5-летней выживаемости практически не отличались друг от друга в изучаемых группах больных.

Статистически значимых различий по общей выживаемости не получено ($p > 0,05$). Онкоспецифическая выживаемость в группах на сроках наблюдения 1, 3 и 5 лет составила 98,9; 95,4; 94,3 % соответственно. Статистически значимых различий по онкоспецифической выживаемости между группами больных не выявлено ($p > 0,05$). Под рецидивом в данном случае подразумевался не только локорегионарный рецидив, но и развитие отдаленных метастазов. До года наблюдения частота рецидивирования во всех группах составила 2,6 %. В период от 3 до 5 лет доля пациентов с рецидивом составила 3,6 %. Таким образом, через 5 лет после операции безрецидивная выживаемость в 3-й исследуемой группе была несколько выше, чем во 2-й группе и сопоставима с 1-й группой, однако статистически значимых различий в группах не выявлено ($p > 0,05$). В сравнительном анализе полученных данных общей, онкоспецифической и безрецидивной выживаемости значимых различий в группах не отмечено ($p > 0,05$). Независимыми факторами неблагоприятного прогноза безрецидивной выживаемости являлись категории pN⁺ ($p = 0,014$) и M⁺ ($p = 0,005$). Факторы риска общей и онкоспецифической выживаемости не выделены. Хирургический доступ, способ оперативного вмешательства, удаление ипсилатерального надпочечника при локализации опухоли в верхнем сегменте на выживаемость не влияли.

Заключение

Разработанная в ЧОКОД оригинальная методика резекции почки при локализованном ПКР с использованием интраоперационной маркировки границ опухоли под контролем УЗИ и способа создания локальной ишемии сегмента почки позволяет сохранить максимально возможный объем здоровой паренхимы почки, значимо не увеличивая продолжительность операции ($p = 0,115$), снижая объем интраоперационной кровопотери

($p = 0,001$) и риск развития нарушений почечной функции ($p = 0,0001$), уменьшить количество и тяжесть послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде, не влияя на радикальность вмешательства.

В позднем послеоперационном периоде (через 1–5 лет) оригинальная методика резекции почки

не влияет на увеличение частоты развития нарушений почечной функции, не ухудшает показатели общей, онкоспецифической и безрецидивной выживаемости и сопоставима с нефрэктомией и классической резекцией почки по указанным критериям.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. С. 11–134. [Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and fatality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2015. Pp. 11–134. (In Russ.)].
2. Матвеев В.Б. Органосохраняющее лечение при раке почки. В кн.: Клиническая онкоурология. М.: Вердана, 2003. С. 64–68. [Matveev V.B. Organ preservation in treatment of renal cancer. In book: Clinical Oncourology. Moscow: Verdana, 2003. Pp. 64–68. (In Russ.)].
3. Van Poppel H., da Pozzo L., Albrecht W. et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59:543–52.
4. Becker F., Siemer S., Humke U. et al. Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006;49(2):308–13. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.10.020. PMID: 16359779.
5. Patard J.J., Shvarts O., Lam J.S. et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1): 2181–5. PMID: 15126781.
6. 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.
7. Thompson R.H., Boorjian S.A., Lohse C.M. et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 2008;179(2):468–71. DOI: 10.1016/j.juro.2007.09.077. PMID: 18076931.
8. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Газимиев М.А. Ультразвуковые методы функциональной диагностики в урологической практике. М., 2001. С. 192. [Alyayev Yu.G., Amosov A.V., Gazimiev M.A. Ultrasound methods of functional diagnosis in urological practice. Moscow, 2001. P. 192. (In Russ.)].
9. Aliaev Yu.G., Sapin M.R., Bocharov V. et al. Scope of lymphadenectomy in organ-sparing operations in kidney cancer patients. *Urologia* 2003;(2):3–7.
10. Campbell S.C., Novick A.C., Belldgrun A. et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009;182(4):1271–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.004. PMID: 19683266.
11. Remzi M., Javadli E., Ozsoy M. Management of small renal masses: a review. *World J Urol* 2010;28(3):275–81. DOI: 10.1007/s00345-010-0516-8. PMID: 20177900.
12. Vogelzang N.J., Stadler W.M. Kidney cancer. *Lancet* 1998;352(9141):1691–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)01041-1. PMID: 9853456.
13. Kim S.P., Thompson R.H., Boorjian S.A. et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2012;188(1):51–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.03.006. PMID: 22591957.
14. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296–305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031. PMID: 15385656.
15. 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;discussion. DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.036. PMID: 18930264.
16. Abreu A.L., Gill I.S., Desai M.M. Zero-ischaemia robotic partial nephrectomy (RPN) for hilar tumours. *BJU Int* 2011;108(6 Pt 2):948–54. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10552.x. PMID: 21917096.
17. Simone G., Gill I.S., Motttrie A. et al. Indications, techniques, outcomes, and limitations for minimally ischemic and off-clamp partial nephrectomy: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015;68(4):632–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.020. PMID: 25922273.

Комбинированное лечение метастазов почечно-клеточного рака в позвоночник

В.И. Ширококор¹, С.В. Кострицкий¹, Н.С. Заборовский², Д.А. Пташников²

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

²ФГБУ «Российский орден Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; Россия, 195427 Санкт-Петербург, ул. акад. Байкова, 8

Контакты: Станислав Викторович Кострицкий Stas.medic@bk.ru

Данная работа представляет собой ретроспективный анализ результатов комбинированного лечения пациентов с метастазами почечно-клеточного рака, перенесших операции на позвоночнике.

Цель исследования — оценка влияния вида оперативного вмешательства на позвоночнике, а также таргетной терапии на исходы, качество жизни и отдаленные результаты лечения пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в позвоночник.

По нашим данным, выживаемость больных, получавших таргетную терапию, достоверно выше, чем у пациентов без нее. Применение таргетной терапии совместно с хирургическим лечением, а иногда и дистанционной лучевой терапией увеличивает выживаемость, улучшает качество жизни пациентов с метастазами рака почки в позвоночник.

Ключевые слова: рак почки, метастаз почечно-клеточного рака в позвоночник, таргетная терапия, хирургическое лечение, выживаемость

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-43-48

Combined treatment of metastatic renal cell carcinoma in spine

V.I. Shirokorad¹, S.V. Kostritskii¹, N.S. Zaborovskiy², D.A. Ptashnikov²

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

²R.R. Vreden Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics; 8 Acad. Baykova St., Saint Petersburg 195427, Russia

This study is a retrospective analysis of the combined treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma who had undergone spinal surgery.

Objective: to evaluate the effect of the type of surgery on the spine, as well as targeted therapy on outcomes, quality of life and long-term outcomes of patients with mRCC in the spine.

According to our data the survival of patients treated with targeted therapy was significantly higher than in patients without it. The use of targeted therapy in conjunction with surgery and sometimes teletherapy (DLT), increases survival and improves quality of life of patients with mRCC in the spine.

Key words: kidney cancer, metastas of renal cell carcinoma in the spine, targeted therapy, surgical treatment, survival

Введение

В России в 2015 г. на учете в онкологических учреждениях находились 150016 больных раком почки, выявлены 20365 пациентов со злокачественными новообразованиями почки [1]. По данным W.B. Jacobs, R.G. Perlin, метастазы в позвоночник определяются более чем у 70 % онкологических больных, у 10 % из них развивается компрессия нервных структур [2]. Несмотря на сообщения об эффективности современных таргетных средств (R.J. Motzer и соавт.), прогноз для пациентов с метастазами почечно-клеточного рака (ПКР) остается неудовлетворительным [3].

Лечение больных ПКР с метастазами в позвоночник представляет трудности, поскольку последние

вызывают агрессивный литический процесс в кости, являются гиперваскуляризованными образованиями, кроме того метастазы ПКР обладают радиорезистентностью.

Особое место в хирургическом лечении метастазов рака почки в кости занимают операции при поражении позвоночника. Это обусловлено наличием интенсивного болевого синдрома, резистентного к консервативным способам лечения; прогрессирующими неврологическими нарушениями; отсутствием ответа опухоли к лучевой и лекарственной терапии; грубой нестабильностью позвоночника или значительными разрушениями его костной структуры, что и является показаниями к оперативному лечению пациентов

с метастатическими опухолями позвоночника при костных метастазах рака почки.

Считается, что метастазы ПКР в позвоночник отрицательно влияют на прогноз выживаемости пациентов [4]. В работе S.T. Jung и соавт. 5-летняя выживаемость у пациентов с метастазами в позвоночник составляла 9 % по сравнению с 30 % выживаемости у больных, которые имеют метастазы в иные части скелета [5].

Подходы к лечению различаются при множественном и солитарном поражении позвоночника на фоне ПКР. Если при множественных метастазах операция направлена на стабилизацию позвоночного столба и декомпрессию нервных структур от опухолевых масс [6], то при солитарных метастатических очагах в позвоночнике хирургическое лечение, прежде всего, направлено на полное удаление метастаза в соответствии с онкологическими принципами абластичности [7]. Сохранение стабильности позвоночника и интактность нервных структур являются одними из наиболее важных факторов поддержания приемлемого качества жизни в пределах ограниченного периода жизни пациентов с метастазами в позвоночник [8]. Отдаленные результаты после таких оперативных вмешательств представляют клинический интерес. С учетом различий в показаниях для оперативного лечения 2 типа операций не сравнивались по показателям выживаемости пациентов. При этом выявление различий в качестве жизни поможет уточнить выбор тактики лечения для пациентов с метастазами ПКР.

Цель исследования — оценка влияния вида оперативного вмешательства на позвоночнике, а также влияния таргетной терапии на исходы и отдаленные результаты лечения пациентов с метастазами ПКР в позвоночник.

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ данных 100 больных, лечившихся в период с 2003 по 2014 г. в РНИИТО им. Р.Р. Вредена г. Санкт-Петербурга и Московской городской онкологической больницы № 62.

Критерием включения являлось наличие данных об исходе заболевания, критерием исключения — невозможность проведения оперативного лечения (>4 баллов по шкале ECOG).

Информация об оцениваемых демографических параметрах была взята из записей в историях болезни пациентов. Оценку болевого синдрома проводили по 10-балльной визуально-аналоговой шкале до вмешательства и в послеоперационном периоде. Неврологический статус определяли на основе шкалы качественной оценки неврологических осложнений позвоночника Frankel. Осложнениями считали случаи, которые требовали специфического лечения.

Выживаемость оценивали от момента оперативного вмешательства на позвоночнике до летального исхода или последнего контрольного наблюдения.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакетов программного обеспечения Statistica 10.0. (StatSoft, США).

Согласно представленным критериям в исследование были включены 100 пациентов, которые нуждались в реконструктивно-восстановительных операциях: проведении декомпрессии в сочетании со стабилизацией пораженного отдела позвоночника транспедикулярной системой. Среди них женщин было 24 (24,0 %), мужчин — 76 (76,0 %). Средний возраст больных составил 58,4 года (95 % доверительный интервал (ДИ) 56,1—60,6 года).

Пациенты были распределены по группам, в зависимости от вида проводимого оперативного лечения.

Больным 1-й группы были выполнены условно-радикальные реконструктивно-восстановительные операции, включающие тотальное удаление опухоли, по возможности единым блоком, замещение дефекта тела позвонка межтеловым имплантатом и инструментальную стабилизацию позвоночника (рис. 1а). Данный вид операций (корпорэктомии и спондилэктомии) проведен 39 (39,0 %) пациентам, у которых были выявлены солитарные метастазы ПКР в позвоночник без мягкотканного компонента. На грудном уровне оперативное вмешательство выполнялось только из заднего доступа (К. Tomita, 1994 г.), на шейном и поясничном отделах операция проходила в 2 этапа: из заднего и переднего доступов (J.K. Liu, 2003 г., S. Boriani, 1994 г.) [9—11].

Пациентам 2-й группы проводили паллиативные декомпрессивно-стабилизирующие операции, которые заключались во внутриочаговой резекции опухоли и удалении задних структур позвонка, мягкотканого компонента опухоли, компримирующих нервные структуры, а также инструментальной стабилизации позвоночного столба (рис. 1б). Данный вид операций (декомпрессивные ламинэктомии) выполнен 61 (61,0 %) пациенту, которые имели преимущественно множественные метастазы рака почки в кости или висцеральные метастазы, выход опухоли за пределы позвонка, либо при быстром прогрессировании заболевания.

Результаты

По отделам позвоночника метастазы располагались следующим образом: в грудной отдел позвоночника — у 48 (48,0 %) больных, в поясничный — у 32 (32,0 %), в грудной и поясничный отделы — у 14 (14,0 %), в поясничный и крестцовый — у 4 (4,0 %), в шейный и грудной — у 1 (1,0 %), в шейный и поясничный — у 1 (1,0 %).

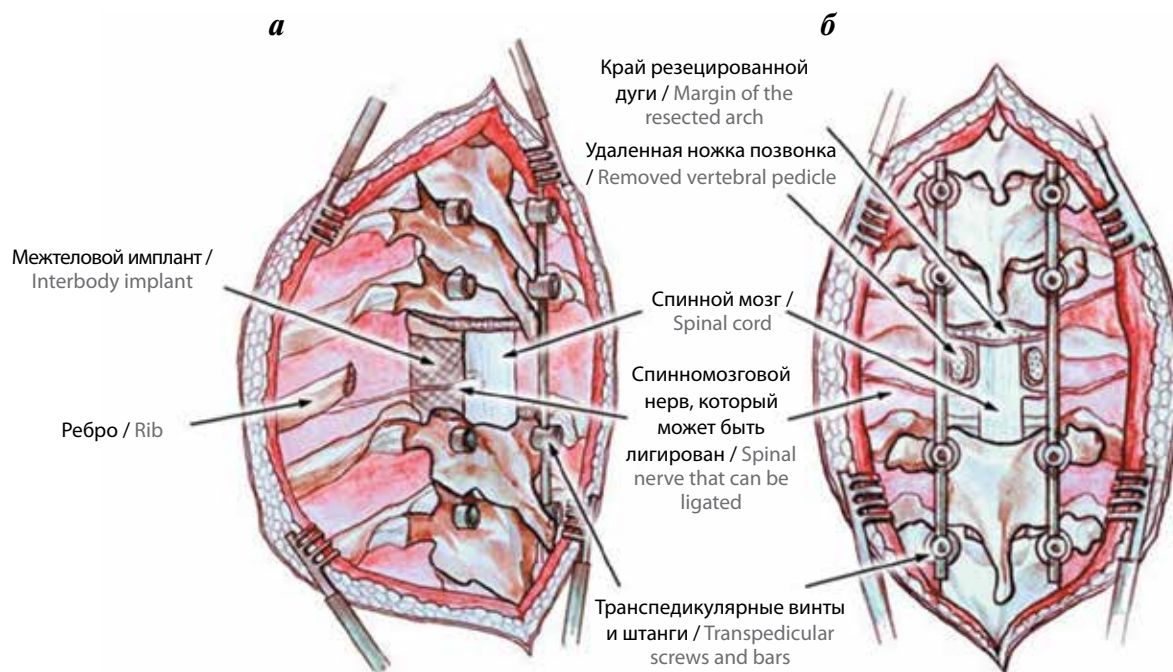


Рис. 1. Реконструктивно-восстановительные операции на позвоночнике: а — условно-радикальная операция; б — паллиативная декомпрессивная операция

Fig. 1. Reconstructive and reparative surgeries of the spinal column: a — conditionally radical surgery; б — palliative decompression

При изучении анамнестических данных в обеих группах пациентов было установлено, что нефрэктомия была произведена 87,0 % больных, синхронные метастазы (обнаруженные одновременно, ранее или менее чем через 6 мес после выявления ПКР) зарегистрированы у 66,0 % пациентов, метастазы (обнаруженные более чем через 6 мес после выявления ПКР) — у 34,0 %. Распределение больных по данным параметрам представлено в табл. 1.

Таргетную терапию проводили 26,0 % пациентов: в 1-й группе 7 (17,9 %) больных, во 2-й группе — 19 (31,5 %). Лучевую терапию получали 25 (25,0 %) пациентов: в 1-й группе — 9 (23,0 %) больных, во 2-й группе — 16 (26,3 %).

Солитарные метастазы ПКР в позвоночник регистрировались у 8 (8,0 %) пациентов, множественные

метастазы в кости — у 42 (42,0 %), сочетанные с поражением внутренних органов — у 50 (50,0 %), из них у 33 (33,0 %) больных встречалось метастатическое поражение легких, у 2 (2,0 %) пациентов — метастатическое поражение головного мозга и поражение печени. Распределение больных по этому параметру среди групп представлено в табл. 2.

С помощью метода Каплана—Майера была изучена медиана общей выживаемости в 1-й и 2-й группах пациентов, которая составила 30 и 25 мес соответственно. Примечательно, что средняя продолжительность жизни у больных 1-й группы составила 50,3 мес, у пациентов 2-й группы — 35,7 мес (рис. 2).

Медиана выживаемости без прогрессирования у больных 1-й группы составила 22 мес, у пациентов 2-й группы — 18 мес. При этом средняя продолжительность

Таблица 1. Анамнез пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в позвоночник

Table 1. Medical history of patients with renal cell carcinoma metastases in the spinal column

Анамнез Medical history	1-я группа (n = 39) 1 st group (n = 39)	2-я группа (n = 61) 2 nd group (n = 61)	Всего Total	p
Нефрэктомия, n (%) Nephrectomy, n (%)	36 (92,3)	51 (83,4)	87 (87,0)	0,71
Синхронные метастазы, n (%) Synchronous metastases, n (%)	28 (71,8)	38 (62,3)	66 (66,0)	0,66
Метастазы, n (%) Metachronous metastases, n (%)	11 (28,2)	23 (37,7)	34 (34,0)	0,48

Таблица 2. Характеристика пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в позвоночник

Table 2. Characteristic of patients with renal cell carcinoma metastases in the spinal column

Метастазы Metastases	1-я группа (n = 39) 1 st group (n = 39)	2-я группа (n = 61) 2 nd group (n = 61)	Всего Total	p
Солитарные Solitary	4 (10,3)	4 (6,6)	8 (8,0)	0,54
Множественные в кости Multiple in the bones	22 (56,4)	21 (32,4)	42 (4,2)	0,17
Сочетанные с метастазами во внутренних органах Combined with metastases in the internal organs	13 (33,3)	36 (59,0)	50 (50,0)	0,13

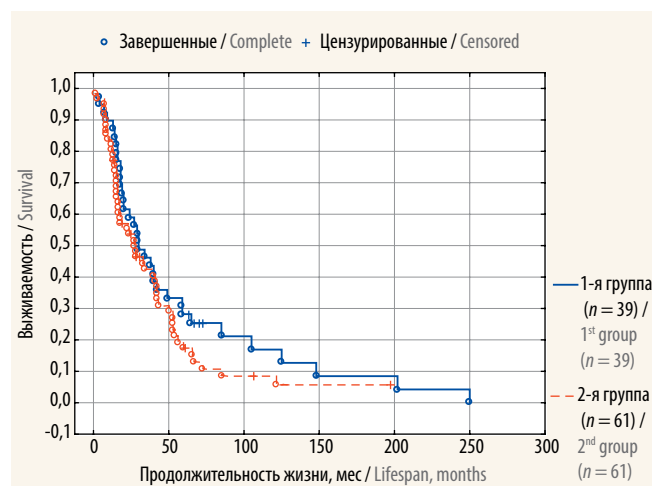


Рис. 2. Кривая общей выживаемости пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в позвоночник по Каплану–Майеру

Fig. 2. Kaplan–Meier overall survival curve for patients with renal cell carcinoma metastases in the spinal column

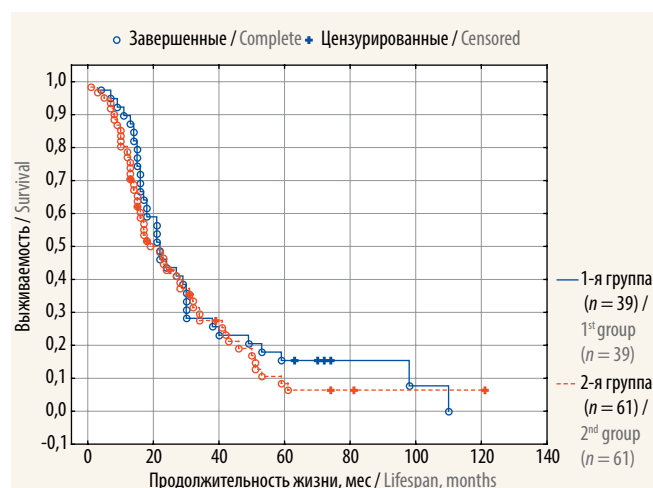


Рис. 3. Кривая выживаемости без прогрессирования пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в позвоночник по Каплану–Майеру

Fig. 3. Kaplan–Meier progression-free survival curve for patients with renal cell carcinoma metastases in the spinal column

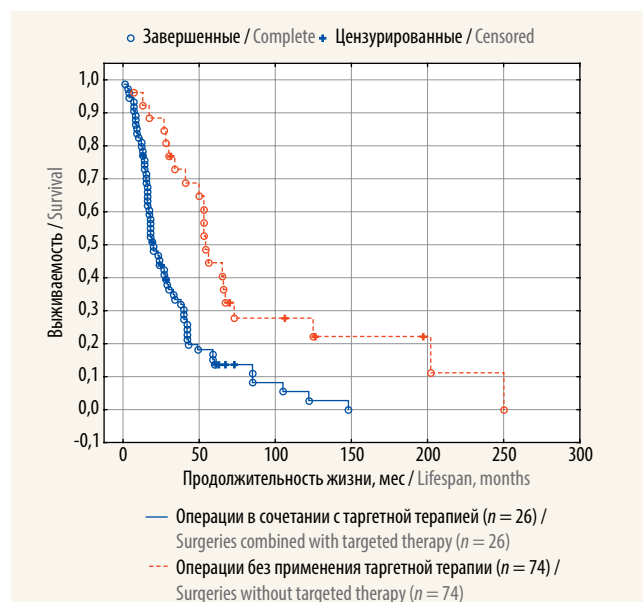


Рис. 4. Кривая выживаемости пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в позвоночник, получавших и не получавших таргетную терапию, по Каплану–Майеру

Fig. 4. Kaplan–Meier survival curve for patients with renal cell carcinoma metastases in the spinal column who received targeted therapy and patients who did not

жизни без прогрессирования у больных 1-й группы была 32,0 мес, у пациентов 2-й группы – 26,4 мес (рис. 3).

Медиана общей выживаемости и средняя продолжительность жизни больных, получавших таргетные препараты, составили 53,5 и 72,8 мес, пациентов, не получавших таргетное лечение, – 19,0 и 30,4 мес соответственно (рис. 4).

Таргетную терапию в 1-й линии получали 26 пациентов, во 2-й линии – 17 (65,4 % из получавших таргетные препараты), в 3-й линии – 10 (34,6 %), в 4-й линии – 2 (7,7 %), в 5-й и 6-й линиях – по 1 (3,8 %) больному. Распределение пациентов по принимаемым таргетным препаратам представлено в табл. 3.

Болевой синдром по визуально-аналоговой шкале регрессировал после операции с 7,1 (95 % ДИ

Таблица 3. Распределение пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в позвоночник в зависимости от линий таргетной терапии
Table 3. Distribution of patients with renal cell carcinoma metastases in the spinal column by the line of targeted therapy

Таргетный препарат Targeted drug	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>					
	1-я линия 1 st line	2-я линия 2 nd line	3-я линия 3 rd line	4-я линия 4 th line	5-я линия 5 th line	6-я линия 6 th line
Бевацизумаб + интерферон альфа-2а Bevacizumab + interferon alfa-2a	3					
Сорафениб Sorafenib	8	6	1			
Сунитиниб Sunitinib	9	4	2		1	
Пазопаниб Pazopanib	4	3	3			1
Тивозаниб Tivozanib	1					
Темсиролимус Temsirolimus	1					
Эверолимус Everolimus		4	4	2		
Всего <i>Total</i>	26	17	10	2	1	1

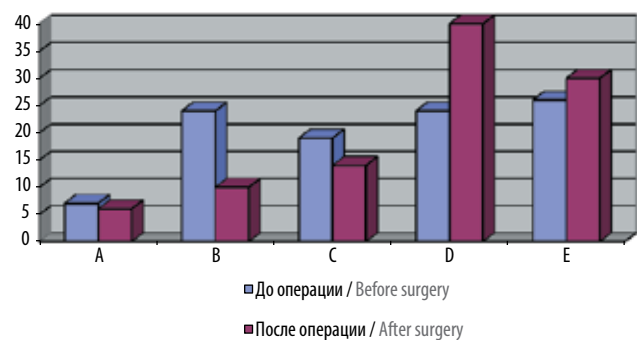


Рис. 5. Распределение пациентов по шкале Frankel до и после операции
Fig. 5. Patient distribution by the Frankel grade before and after surgery

6,7–7,4) до 2,6 (95 % ДИ 2,3–2,8) балла; различия были статистически значимыми (*t*-критерий Стьюдента, $p < 0,001$). Положительная динамика после оперативного лечения была отмечена по неврологической функции. Доля пациентов, которые не могли самостоятельно передвигаться (А, В, С по шкале Frankel), статистически значимо уменьшилась (χ^2 -критерий Пирсона 8,3; $p < 0,01$) по сравнению с больными, которые сохраняли способность передвигаться самостоятельно (D, E по шкале Frankel) (рис. 5, табл. 4).

Из представленных данных видно, что после проведения оперативного лечения в обеих группах

Таблица 4. Распределение пациентов по шкале Frankel до и после операции
Table 4. Patient distribution by the Frankel grade before and after surgery

Срок Date	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>				
	A	B	C	D	E
До операции Before surgery	7	24	19	24	26
После операции After surgery	6	10	14	40	30

отмечалось уменьшение неврологического дефицита и болевого синдрома.

Обсуждение

Число метастазов и сроки их выявления достоверно не отличались в группах больных, которым были произведены условно-радикальные и паллиативные операции. Нефрэктомия в анамнезе выполнялась в этих группах с одинаковой частотой.

При наличии метастатического поражения позвоночника на фоне ПКР пациенты нуждаются в реконструктивно-восстановительных операциях, а иногда и в агрессивной тактике — комбинированном лечении:

хирургическом с применением паллиативной дистанционной лучевой и таргетной терапии. Операции на позвоночнике достоверно снижают интенсивность болевого синдрома и улучшают неврологическую функцию у данной категории пациентов.

В целом выполнение реконструктивно-восстановительных операций при опухолях позвоночника благоприятно сказывается на продолжительности жизни пациентов, что подтверждают данные рандомизированных контролируемых исследований, в частности работы R. Patchell и соавт. [12]. О влиянии хирургического лечения на метастазы ПКР было опубликовано несколько сообщений. В своей работе R.J. Jackson и соавт. сообщили о средней выживаемости 14,1 мес после различных декомпрессивных вмешательств [13]. V.C. Prabhu и соавт. показали, что у 37 % пациентов продолжительность жизни после операции составила в среднем 11,5 (8,7–21,4) мес. [14]. В работе N.A. Quraishi и соавт. средняя выживаемость была 12,3 мес [15]. В исследовании S. Kato и соавт. был проведен анализ результатов полной резекции метастазов

ПКР, при этом средняя выживаемость составила 72,0 мес [16]. По нашим данным, выживаемость больных, которым были произведены условно-радикальные операции, незначительно отличается от выживаемости пациентов, которым выполнены паллиативные операции. Соответственно, выбор оптимальной для выживаемости оперативной методики остается индивидуальным для каждого больного.

Заключение

По результатам нашего исследования видно, что выживаемость больных, получавших таргетную терапию, достоверно выше, чем у пациентов без нее. Таким образом, можно сделать вывод о том, что применение таргетной терапии совместно с хирургическим лечением, а иногда и с дистанционной лучевой терапией, увеличивает выживаемость пациентов с метастазами рака почки в позвоночник. Однако этот вопрос остается достаточно спорным и до конца не изученным и противоречит данным немногочисленных исследований, представленных в мировой литературе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. State of oncological care in Russia in 2015. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.).]
- Perrin R.G., McBroom R.J. Spinal fixation after anterior decompression for symptomatic spinal metastasis. *Neurosurgery* 1998;22(2):324–7. PMID: 3352882.
- Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G. et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(1):16–24. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.2574. PMID: 16330672.
- Kume H., Kakutani S., Yamada Y. et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma with bone metastasis: who are the long-term survivors? *J Urol* 2011;185(5):1611–4. DOI: 10.1016/j.juro.2010.12.037. PMID: 21419440.
- Jung S.T., Ghert M.A., Harrelson J.M., Scully S.P. Treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(409):223–31. DOI: 10.1097/01.blo.0000059580.08469.3e. PMID: 12671506.
- Fürstberg C.H., Wiedenhofer B., Gerner H.J., Putz C. The effect of early surgical treatment on recovery in patients with metastatic compression of the spinal cord. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91(2):240–4. DOI: 10.1302/0301-620X.91B2.20894. PMID: 19190061.
- Kim H.J., Buchowski J.M., Moussalem C.D., Rose P.S. Modern techniques in the treatment of patients with metastatic spine disease. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(10):943–51. DOI: 10.2106/JBJS.L00192. PMID: 22617926.
- Sciubba D.M., Gokaslan Z.L. Are patients satisfied after surgery for metastatic spine disease? *Spine J* 2010;10(1):63–5. DOI: 10.1016/j.spinee.2009.10.004. PMID: 19926344.
- Tomita K., Kawahara N., Baba H. et al. Total en bloc spondylectomy for solitary spinal metastases. *Int Orthop* 1994;18(5):291–8. PMID: 7852009.
- Liu J.K., Apfelbaum R.I., Chiles B.W. 3rd, Schmidt M.H. Cervical spinal metastasis: anterior reconstruction and stabilization techniques after tumor resection. *Neurosurg Focus* 2003;15(5):1–7. PMID: 15323459.
- Boriani S., Biagini R., de Lure F. et al. Lumbar vertebrectomy for the treatment of bone tumors: surgical technique. *Chir Organi Mov* 1994;79:163–74.
- Patchell R. A randomized trial of direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastases. *Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*, 2003. Pp. 112.
- Jackson R.J., Loh S.C., Gokaslan Z.L. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. *J Neurosurg* 2001;94(1):18–24. PMID: 11147860.
- Prabhu V.C., Bilsky M.H., Jambhekar K. et al. Results of preoperative embolization for metastatic spinal neoplasms. *J Neurosurg* 2003;98(2):156–64. PMID: 12650400.
- Quraishi N.A., Purushothamdas S., Manoharan S.R. et al. Outcome of embolised vascular metastatic renal cell tumours causing spinal cord compression. *Eur Spine J* 2013;22(1):27–32. DOI: 10.1007/s00586-012-2648-6. PMID: 23328874.
- Kato S., Murakami H., Demura S. et al. Spinal metastasectomy of renal cell carcinoma: a 16-year single center experience with a mini-mum 3-year follow-up. *J Surg Oncol* 2016;113(5):587–92. DOI: 10.1002/jso.24186. PMID: 26846902.

Таргетная терапия больных метастатическим раком почки неблагоприятного прогноза

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

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

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

Большинство больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) относятся к группе благоприятного и промежуточного прогноза согласно критериям шкалы MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), однако у 20–30 % пациентов с неблагоприятным прогнозом регистрируется агрессивный, быстро прогрессирующий мПКР. Несмотря на улучшение прогноза заболевания у больных мПКР на фоне таргетной терапии, эта категория пациентов остается трудно поддающейся лечению, а показатели общей выживаемости составляют <1 года. По данным рандомизированного исследования III фазы Global ARCC Trial, в настоящее время единственным препаратом, рекомендуемым в 1-й линии терапии мПКР неблагоприятного прогноза по шкале MSKCC, является темсиrolimus, который сравнивали с интерфероном альфа (ИФН-α) или комбинацией этих препаратов. Медиана общей выживаемости в группах темсиrolимуса, ИФН-α и их комбинации составила 10,9; 7,3 и 8,4 мес соответственно. Таким образом, темсиrolimus в дозе 25 мг увеличивал медиану общей выживаемости у больных с неблагоприятным прогнозом на 49 % — от 7,3 мес в группе ИФН-α до 10,9 мес в группе монотерапии темсиrolимусом. Клиническая эффективность (объективный ответ и стабилизация >6 мес) оказалась выше в группах темсиrolимуса (32,1 %) и комбинированного лечения (28,1 %), чем в группе ИФН-α (15,5 %; $p < 0,001$).

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибитор тирозинкиназ, неблагоприятный прогноз, темсиrolimus, торизел

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-49-55

Targeted therapy in patients with poor-prognosis renal cell carcinoma

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

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

The majority of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) are in the groups of favorable or moderate prognosis per the MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) criteria, but in 20–30 % of poor-prognosis patients aggressive, rapidly progressing mRCC is observed. Despite improved prognosis in mRCC patients due to targeted therapy, this patient group remains hard to treat with overall survival <1 year. According to the Global ARCC randomized phase III trial, the only drug recommended for the 1st line therapy of poor-prognosis mRCC per the MSKCC scale is temsirolimus which was compared to interferon alfa (IFN-α) or combination of these drugs. Median overall survival in the temsirolimus, IFN-α, and their combination groups was 10.9, 7.3, and 8.4 months, respectively. Therefore, temsirolimus dose of 25 mg increased median overall survival in poor-prognosis patients by 49 %: from 7.3 months in the IFN-α group to 10.9 months in the temsirolimus monotherapy group. Clinical effectiveness (objective response and stabilization >6 months) was higher in the temsirolimus (32.1 %) and combination (28.1 %) groups compared to the IFN-α group (15.5 %; $p < 0.001$).

Key words: metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, tyrosine-kinase inhibitor, poor prognosis, temsirolimus, torisel

Среди злокачественных новообразований мочеполовой системы одно из ведущих мест в мире по заболеваемости занимает почечно-клеточный рак (ПКР). Так, в 2012 г. в мире были зарегистрированы более 337 000 первичных больных ПКР и 143 369 пациентов умерли от этого заболевания [1].

В России в 2015 г. выявлены 22 846 больных со злокачественными новообразованиями почки. По темпам прироста онкологической заболеваемости за период с 2005 по 2015 г. ПКР устойчиво занимает одно

из ведущих мест (28,61 %). Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки составил 9,77 на 100 тыс. населения. Рост заболеваемости ПКР обусловлен как истинными причинами, так и улучшением ранней диагностики. Несмотря на совершенствование методов диагностики данной патологии и высокую (50–60 %) частоту локализованного ПКР, у 25–30 % больных ПКР при первичном обследовании выявляют отдаленные метастазы и у около 1/3 пациентов,

которым выполнили радикальное оперативное вмешательство, прогнозируется прогрессирование опухолевого процесса с появлением отдаленных метастазов. Таким образом, заболеваемость запущенными формами и смертность от ПКР в России остаются высокими. Так, в 2015 г. в нашей стране от ПКР умерли 8511 человек, причем в последние 3 года впервые отмечен спад смертности на 9,76 %, который, вероятно, обусловлен ранней диагностикой и улучшением лечения поздних стадий заболевания [2, 3].

Прогресс в молекулярной биологии привел к открытию новых лекарственных средств, относящихся к группе таргетных препаратов или ингибиторов тирозинкиназ и ангиогенеза для терапии метастатического ПКР (мПКР). Опыт применения таргетных препаратов продемонстрировал уникальные результаты в исследованиях II и III фазы: увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП), а также общей выживаемости (ОВ) больных мПКР при умеренно выраженной токсичности. Однако большинство клинических исследований провели на тщательно отобранной популяции пациентов с преимущественно светлоклеточными вариантами ПКР, без метастазов в головной мозг и с соматическим статусом по шкале ECOG 0–1 балл. В связи с тем, что в рутинной практике мы сталкиваемся с больными более гетерогенной популяцией, с несветлоклеточными вариантами ПКР, с метастазами в головном мозге и с соматическим статусом по шкале ECOG >1 балла, возникают вопросы об эффективности и целесообразности применения таргетных препаратов у этой категории пациентов и у больных с неблагоприятным прогнозом. Распределение по группам риска используют для определения прогноза и выживаемости пациентов с мПКР. Наиболее широко применяемая прогностическая модель – шкала Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC).

В «цитокинуовую» эру во многих клинических исследованиях убедительно доказано влияние ряда прогностических параметров на результаты лечения цитокинами и выживаемость больных мПКР. В 1999 г. по данным исследования, проводимого в MSKCC с 1975 по 1996 г. и включившего 670 больных мПКР, R.J. Motzer и соавт. на основании многофакторного анализа выделили 5 независимых неблагоприятных прогностических факторов, к которым отнесли соматический статус по шкале Карновского <80 %, увеличение более чем в 1,5 раза выше нормы уровня лактатдегидрогеназы, высокую (>10 мг/дл) концентрацию скорректированного кальция в сыворотке крови, уровень гемоглобина <13 г/дл и время от постановки диагноза до начала терапии. На основании этих факторов риска авторы выделили 3 прогностические группы: благоприятного прогноза (ни одного из вышеперечисленных неблагоприятных факторов),

промежуточного прогноза (1 или 2 фактора) и неблагоприятного прогноза (3 и более факторов риска). Медиана выживаемости группы больных с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом, получавших иммунотерапию, составила 30, 14 и 5 мес соответственно [4, 5].

Однако эти критерии были разработаны до появления таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек. В 2009 г. D.Y. Heng и соавт. представили модифицированную модель MSKCC для больных мПКР, получавших ингибиторы тирозинкиназ. Критерии Heng включают все критерии модели MSKCC, за исключением уровня лактатдегидрогеназы, с добавлением 2 дополнительных факторов риска (количество нейтрофилов и тромбоцитов выше референсного уровня) (табл. 1). Все современные рекомендации по лечению пациентов с ПКР основаны на этих моделях оценки риска. В соответствии с критериями MSKCC около 20 % больных мПКР относятся к группе неблагоприятного прогноза. Если оценить эту же группу пациентов согласно критериям Heng, то уже 30 % будут отнесены к неблагоприятному прогнозу [6–10].

Большая часть больных мПКР относятся к группе благоприятного и промежуточного прогноза согласно критериям MSKCC, однако у 20–30 % пациентов с неблагоприятным прогнозом наблюдают агрессивный, быстро прогрессирующий мПКР. Несмотря на улучшение прогноза заболевания у больных мПКР на фоне таргетной терапии, эта категория пациентов остается трудно поддающейся лечению, а показатели ОВ составляют <1 года. По результатам рандомизированного исследования III фазы, в настоящее время единственным препаратом, рекомендуемым в 1-й линии терапии мПКР, является темсиrolimus, однако существуют также данные нерандомизированных исследований [11].

Обнадеживающие результаты лечения больных мПКР группы неблагоприятного прогноза MSKCC получили в рандомизированном исследовании III фазы Global ARCC Trial по изучению темсиrolимуса, интерферона альфа (ИФН-α) и комбинации этих препаратов. Согласно дизайну исследования больным внутривенно вводили темсиrolimus в дозе 25 мг 1 раз в неделю и делали подкожные инъекции ИФН-α в дозе 18 млн ЕД 3 раза в неделю или внутривенно темсиrolimus в дозе 15 мг 1 раз в неделю и подкожные инъекции ИФН-α в дозе 6 млн ЕД 3 раза в неделю. В исследование были включены 626 пациентов с мПКР неблагоприятного прогноза. У 81 % больных, рандомизированных в группы темсиrolимуса и ИФН-α, диагностировали светлоклеточный ПКР, у 6 % – несветлоклеточные варианты ПКР, у 13 % – неизвестные варианты ПКР. Среди несветлоклеточных вариантов ПКР преобладал папиллярный (75 %) [12, 13].

Таблица 1. Прогностические критерии (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center и Heng), используемые для определения прогноза и выживаемости пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком [6–8]

Table 1. Prognostic criteria (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and Heng) used for determination of prognosis and survival of patients with metastatic renal cell carcinoma [6–8]

Фактор риска Risk factor	Пороговое значение фактора Threshold value	
	Критерии Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Memorial Sloan-Kettering Cancer Center criteria	Критерии Heng Heng criteria
Статус по шкале Карновского Karnofsky status	<80 %	<80 %
Время от постановки диагноза до начала терапии Time from diagnosis to systemic treatment	<12 мес <12 months	<12 мес <12 months
Гемоглобин Hemoglobin	Менее нижней границы нормы, установленной для данной лаборатории Lower than the lower limit of normal for this lab	Менее нижней границы нормы, установленной для данной лаборатории Lower than the lower limit of normal for this lab
Лактатдегидрогеназа Lactate dehydrogenase	>1,5 раза выше верхней границы нормы, установленной для данной лаборатории More than 1.5 times higher than the upper limit of normal for this lab	—
Скорректированный кальций сыворотки крови Corrected calcium	>10 мг/дл (2,4 ммоль/л) > 10 mg/dl (2.4 mmol/l)	>10 мг/дл (2,4 ммоль/л) > 10 mg/dl (2.4 mmol/l)
Нейтрофилы Neutrophils	—	Более верхней границы нормы, установ- ленной для данной лаборатории Higher than the upper limit of normal for this lab
Тромбоциты Platelets	—	Более верхней границы нормы, установ- ленной для данной лаборатории Higher than the upper limit of normal for this lab

Примечание. При отсутствии факторов риска — благоприятный прогноз, при 1–2 факторах риска — промежуточный, при >3 факторах риска — неблагоприятный.

Note. If the risk factors are absent, then prognosis is favorable; 1–2 risk factors correspond to moderate prognosis; >3 risk factors mean poor prognosis.

На фоне применения темсиrolимуса в монорежи-
ме отметили статистически достоверное увеличение
показателей ОВ и ВБП по сравнению с ИФН- α (p
<0,001). Показатели ОВ больных ПКР, получающих
комбинированную терапию темсиrolимусом
и ИФН- α , оказались более продолжительными,
но статистически недостоверными по сравнению
с группой монотерапии ИФН- α , тогда как ВБП ока-
залась достоверно выше в группе комбинации препа-
ратов. Медиана ОВ в группах темсиrolимуса, ИФН- α
и их комбинации составила 10,9; 7,3 и 8,4 мес соответ-
ственно. Таким образом, темсиrolимус в дозе 25 мг
увеличивал медиану ОВ у больных с неблагоприятным
прогнозом на 49 % — от 7,3 мес в группе ИФН- α
до 10,9 мес в группе монотерапии темсиrolимусом.
Медиана ВБП в группах темсиrolимуса, ИФН- α
и комбинированной терапии согласно независимой
центральной оценке составила 5,5; 3,1 и 4,7 мес

соответственно. Монотерапия темсиrolимусом уве-
личивала медиану ВБП у больных с неблагоприятным
прогнозом на 77 % — от 3,1 мес в группе ИФН- α до 5,5
мес в группе темсиrolимуса. Частота объективных от-
ветов составила 8,6; 4,8 и 8,1 % соответственно
для больных, получавших темсиrolимус, ИФН- α
и их комбинацию. Клиническая эффективность (объ-
ективный ответ и стабилизация >6 мес) оказалась вы-
ше в группах темсиrolимуса (32,1 %) и комбиниро-
ванного лечения (28,1 %), чем в группе ИФН- α
(15,5 %) (p <0,001) [12].

Показатели ОВ и ВБП больных со светлоклеточ-
ными и несветлоклеточными вариантами ПКР были
более продолжительными в группе темсиrolимуса
по сравнению с ИФН- α . При сравнении эффективно-
сти монотерапии темсиrolимусом у пациентов
со светлоклеточными и несветлоклеточными вариан-
тами, а также у больных, которым выполняли

Таблица 2. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в зависимости от гистологического варианта почечно-клеточного рака и выполненной нефрэктомии в рандомизированном исследовании III фазы (Global ARCC Trial) по изучению темсиrolимуса [14–16]

Table 2. Overall survival and progression-free survival depending on histological variant of renal cell carcinoma and performed nephrectomy in the randomized phase III study (Global ARCC Trial) of temsirolimus [14–16]

Группа неблагоприятного прогноза Poor-prognosis group	Темсиролимус Temsirrolimus		Интерферон альфа Interferon alfa		p
	n	медиана, мес median, months	n	медиана, мес median, months	
Гистологические варианты почечно-клеточного рака Histological variants of renal cell carcinoma					
Общая выживаемость Overall survival					0,078
Светлоклеточный Clear cell	169	10,7	170	8,2	
Несветлоклеточный Non-clear cell	37	11,6	36	4,3	
Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival					0,0059
Светлоклеточный Clear cell	169	5,5	170	3,7	
Несветлоклеточный Non-clear cell	37	7,0	36	1,8	
Статус нефрэктомии Nephrectomy status					
Общая выживаемость Overall survival					0,2
Без нефрэктомии Without nephrectomy	70	11,5	68	6,2	
С нефрэктомией With nephrectomy	67	10,4	67	7,8	
Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival					0,47
Без нефрэктомии Without nephrectomy	70	5,7	68	2,0	
С нефрэктомией With nephrectomy	67	5,3	67	3,5	

и не выполняли нефрэктомию, показатели ОВ и ВБП были сопоставимы. В группе больных младше 65 лет показатели ОВ и ВБП также оказались более продолжительными в группе темсиrolимуса, чем ИФН-α. Однако достоверных различий в показателях выживаемости не выявлено, но у пациентов, получавших темсиrolимус, профиль безопасности был лучше, чем у больных, принимавших ИФН-α. Показатели выживаемости по группам представлены в табл. 2 [14–16].

Переносимость темсиrolимуса в качестве монотерапии была лучше, чем ИФН-α. Побочные эффекты III–IV степеней тяжести реже встречали у больных

группы темсиrolимуса (67 %), чем ИФН-α (78 %; $p = 0,02$) или комбинации темсиrolимуса с ИФН-α (87 %; $p = 0,02$). Основными нежелательными явлениями в исследовании были астения (51 %), сыпь (47 %) и анемия (45 %). Терапия темсиrolимусом чаще всего ассоциировалась с возникновением побочных эффектов III–IV степеней тяжести, включавших астению, анемию и гипергликемию, которые выявляли у 11 % пациентов. К наиболее часто встречаемым неблагоприятным явлениям всех степеней тяжести относили гипергликемию (26 %), гиперлипидемию (27 %) и гиперхолестеринемию (24 %), зафиксированные в группах монотерапии темсиrolимусом

и комбинации препаратов, чем в группе монотерапии ИФН- α . Вышеуказанные побочные эффекты появлялись из-за ингибирования mTOR-регулируемого метаболизма глюкозы и жиров. Такие респираторные симптомы, как кашель и одышка, регистрировали примерно у четверти пациентов (26 и 28 % соответственно), а стоматит различной степени тяжести — примерно у 20 %. Результаты дальнейших исследований показали значимость такого нежелательного явления, как лекарственно-индуцированный пневмонит. В исследовании Global ARCC частота встречаемости пневмонита в группе темсиrolимуса составила 29 %, в то время как в группе ИФН- α — 6 %. Большинство неблагоприятных явлений на фоне терапии темсиrolимусом были легко купируемы и управляемы [13, 17, 18].

В качестве предикторов ответа на терапию темсиrolимусом могут быть использованы различные фармакодинамические параметры, например изменения уровней глюкозы и триглицеридов. Прием темсиrolимуса по сравнению с терапией ИФН- α ассоциирован с гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и гипергликемией, что также находит подтверждение в лучших показателях ОВ и безрецидивной выживаемости. Изолированное повышение уровня холестерина коррелировало с большей продолжительностью жизни в группе темсиrolимуса. Примечательно, что дополнительное преимущество в выживаемости по сравнению с ИФН- α не выявили в случаях, когда учитывали гиперхолестеринемия при многофакторном анализе, что указывает на то, что повышенный уровень холестерина объясняет разницу в выживаемости между группами темсиrolимуса и ИФН- α [12–13].

Эффективность применения темсиrolимуса также изучали в реальной клинической практике в исследовании с расширенными критериями включения. В период с января 2008 г. по октябрь 2011 г. в 87 медицинских центрах Германии провели проспективное исследование STARTOR, в которое включили 386 пациентов (67,9 % мужчин, 32,1 % женщин). Средний возраст больных составил 65,9 (34–87) года. Светлоклеточный вариант ПКР диагностировали в 76,9 % случаев. В исследовании принимали участие больные как с неблагоприятным, так и с промежуточным прогнозом, причем в 17,5 % случаев соматический статус по шкале Карновского составил <60 %. В данном исследовании 58 % больных получали предшествующую терапию ингибиторами тирозинкиназ (ингибиторы VEGF (R) ($n = 205$), ингибиторы mTOR ($n = 11$), тирозинкиназные ингибиторы ($n = 84$), иммунотерапия ($n = 58$)) и 42 % ($n = 162$) — темсиrolимус в 1-й линии. Медиана продолжительности лечения составила 20,1 нед (95 % доверительный интервал (ДИ) 17,0–23,3 нед; 0,1–180,5 нед). На момент проведения промежуточного анализа 268 пациентов прекратили терапию

темсиrolимусом. Медиана ОВ составила 11,6 мес, что было сопоставимо с данными регистрационного исследования III фазы. Клинический эффект зарегистрировали у 40,7 % больных: полный ответ — у 2 (0,5 %), частичный — у 36 (9,3 %) и стабилизацию заболевания — у 119 (30,8 %). [19]

Медиана ВБП во всей когорте пациентов составила 4,9 мес (95 % ДИ 4,2–5,6 мес). Медианы ВБП и ОВ были значительно продолжительнее у больных группы промежуточного прогноза ($n = 151$) по шкале MSKCC по сравнению с пациентами с неблагоприятным прогнозом ($n = 74$) и составили: медиана ВБП — 5,3 мес против 2,4 мес ($p = 0,001$); медиана ОВ — 11,6 мес против 5,6 мес ($p < 0,001$). Достоверных различий не выявили ни в ВБП (5,3 мес против 4,5 мес; $p = 0,27$), ни в ОВ (10,5 мес против 13,7 мес; $p = 0,62$) у больных, которые ранее получали 1-ю линию терапии, и у нелеченых пациентов. Клинический ответ (полный или частичный ответ, стабилизация заболевания) также не зависел от линии терапии (42 % в 1-й линии против 39 % во 2-й линии и больше; $p = 0,31$) [19].

Наблюдаемая токсичность терапии темсиrolимусом была умеренной, нежелательные явления различной степени тяжести регистрировали у 70,7 % пациентов. При этом только 42,2 % нежелательных явлений были ассоциированы с терапией темсиrolимусом. Снижение дозы выполнили 12 пациентам. По данным статистического анализа, эффективность темсиrolимуса не зависела от гистологического типа опухоли (светлоклеточный или несветлоклеточный ПКР), возраста пациентов (младше или старше 65 лет), а также от линии терапии. Соответственно, частота клинических ответов у пациентов оказалась сопоставима между светлоклеточным и несветлоклеточным вариантами ПКР (42 % против 36 %; $p = 0,38$) и не зависела от возраста пациента (43 % для возраста <65 лет против 39 % для возраста ≥ 65 лет; $p = 0,50$). В подгруппе нелеченых пациентов показатели ВБП и ОВ были также сопоставимы между светлоклеточным и несветлоклеточным ПКР (ВБП 4,9 мес против 5,4 мес; $p = 0,56$; ОВ 9,8 мес против 10,5 мес; $p = 0,24$), также между группами пациентов младше и старше 65 лет (ВБП 5,0 мес против 5,5 мес; $p = 0,63$; ОВ 9,4 мес против 11,6 мес; $p = 0,9$). При проведении многофакторного анализа по Коксу с включением групп риска MSKCC, пола, возраста, гистологического подтипа ПКР, линии лечения и числа метастазов продемонстрирована лишь небольшая клиническая ценность групп риска по MSKCC как независимого предиктора ОВ [19].

Темсиrolимус изучали в ряде схем комбинированной терапии, несмотря на то, что комбинация темсиrolимус + ИФН- α не продемонстрировала эффективности по сравнению с монотерапией темсиrolимусом

у пациентов в исследовании Global ARCC. В недавнем исследовании II фазы TORAVA сравнили эффективность 1-й линии терапии комбинацией препаратов темсиролимус + бевацизумаб против сунитиниба и против комбинации бевацизумаб + ИФН- α у больных мПКР. Исследование продемонстрировало неутешительные результаты — более низкую клиническую активность и более высокую токсичность, чем ожидалось, подтверждая данные исследования II фазы RECORD-2, в котором изучали эверолимус в сочетании с бевацизумабом. По мнению авторов, неожиданные отрицательные результаты в исследовании TORAVA могут быть связаны с отбором пациентов, что нашло подтверждение в удивительно продолжительной медиане ВБП в группе бевацизумаб + ИФН- α (16,8 мес; 95 % ДИ 6,0–26,0 мес) по сравнению с монотерапией сунитинибом (8,2 мес; 95 % ДИ 5,5–11,7 мес) [20–21].

В исследовании IIIb фазы INTORACT также сравнивали терапию комбинациями темсиролимус + бевацизумаб и бевацизумаб + ИФН- α в качестве 1-й линии у больных мПКР, однако также основные цели по увеличению ВБП не были достигнуты во всех группах риска. В общей когорте пациентов медиана ВБП в группе комбинации бевацизумаб + темсиролимус составила 9,1 мес, в группе бевацизумаб + ИФН- α — 9,3 мес (отношение рисков 1,1; 95 % ДИ 0,9–1,3 мес; $p = 0,8$). Полученные данные дают возможность дополнительного сравнения с небывало продолжительной ВБП, полученной при использовании комбинации бевацизумаб + ИФН- α в исследовании TORAVA. Таким образом, результаты исследований INTORACT и TORAVA продемонстрировали, что токсичность комбинации темсиролимус + бевацизумаб существенно выше, чем ожидали, и это ограничивает возможность длительного применения данных препаратов по сравнению со стандартной терапией сунитинибом или комбинацией бевацизумаб + ИФН- α . В настоящее

время не рекомендуется применять комбинации этих таргетных препаратов [22].

В исследовании III фазы темсиролимус показал свою эффективность и безопасность применения у больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, с различными вариантами мПКР, у пациентов молодого и пожилого возраста и с выполненной нефрэктомией и без нее. В настоящее время внутривенный препарат темсиролимус зарегистрирован в России, европейских странах и США для лечения светлоклеточного мПКР неблагоприятного прогноза. На основании доказанной эффективности темсиролимуса в исследованиях II и III фазы препарат рекомендуют использовать в дозе 25 мг в виде 30-минутной внутривенной ИФН-узии 1 раз в неделю независимо от площади поверхности тела. При появлении побочных явлений III–IV степеней тяжести (нейтропения) на фоне лечения темсиролимусом возможно прекращение введения препарата, а при снижении нежелательных явлений до II степени токсичности рекомендуется введение редуцированной на 5 мг/нед дозы, но не меньше 15 мг/нед [17].

Таким образом, несмотря на некоторые различия молекулярных механизмов патогенеза между светлоклеточными и несветлоклеточными вариантами ПКР, результаты проведенных клинических исследований III фазы темсиролимуса доказали клиническую эффективность препарата у больных мПКР неблагоприятного прогноза, с несветлоклеточными вариантами ПКР и пожилого возраста. Несомненно, что показатели частоты объективных ответов, ОБ и ВБП у пожилых больных, у пациентов с неблагоприятным прогнозом и несветлоклеточными вариантами мПКР по сравнению со светлоклеточным оказываются ниже, что, вероятно, обусловлено небольшим числом таких больных и отсутствием данных современных рандомизированных контролируемых клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
3. Janzen N.K., Kim H.L., Figlin R.A. et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30(4):843–52. PMID: 14680319.
4. Motzer R.J., Masumdar M., Bacic 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.
5. Motzer R.J., Bacic J., Murphy B.A. et al. Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289–96. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.289. PMID: 11773181.
6. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809. PMID: 19826129.

7. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14(2):141–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4. PMID: 23312463.
8. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(3):454–63. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.132. PMID: 14752067.
9. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 3):49–56. DOI: 10.1093/annonc/mdu259. PMID: 25210086.
10. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology, 2015. Available at: <http://uroweb.org>.
11. Santoni M., De Tursi M., Felici A. et al. Management of metastatic renal cell carcinoma patients with poor-risk features: current status and future perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(6):697–709. DOI: 10.1586/era.13.52. PMID: 23773104.
12. 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.
13. Negrier S. Temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19(8):1369–70. DOI: 10.1093/annonc/mdn373. PMID: 18504249.
14. Logan T., McDermott D., Dutcher J. et al. Exploratory analysis of the influence of nephrectomy status on temsirolimus efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma and poor-risk features [abstract 5050]. *J Clin Oncol* 2008. ASCO Annual Meeting Proceedings 2008;26 part I, suppl 15S:262.
15. Dutcher J.P., de Souza P., McDermott C. et al. Effect of temsirolimus versus interferon alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26(2):202–9. DOI: 10.1007/s12032-009-9177-0. PMID: 19229667.
16. Kapoor A., Figlin R.A. Targeted inhibition of mammalian target of rapamycin for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(16):3618–30. DOI: 10.1002/cncr.24409. PMID: 19479976.
17. Bellmunt J., Szczylik C., Feingold J. et al. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 2008;19(8):1387–92. DOI: 10.1093/annonc/mdn066. PMID: 18385198.
18. Hudes G.R., Berkenblit A., Feingold J. et al. Clinical trial experience with temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2009;36(Suppl 3):S26–36. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2009.10.013. PMID: 19963097.
19. Schrader A.J., Seseke S., Keil C. et al. Temsirolimus in daily use: results of a prospective multicentre noninterventional study of patients with metastatic kidney cancer. *Eur Urol* 2014;66(2):275–81. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.055. PMID: 24012472.
20. Negrier S., Gravis G., Perol D. et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised Phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(7):673–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70124-3. PMID: 21664867.
21. Ravaud A., Barrios C.H., Alekseev B. et al. RECORD-2: phase II randomized study of everolimus and bevacizumab versus interferon α -2a and bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26(7):1378–84. DOI: 10.1093/annonc/mdv170. PMID: 25851632.
22. Rini B.I., Bellmunt J., Clancy J. et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol* 2014;32(8):752–9. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.5305.

Таргетная терапия распространенного почечно-клеточного рака

А.М. Попов

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации;
Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Контакты: Александр Михайлович Попов palexdoc@yandex.ru

Стандартным методом лечения пациентов, страдающих метастатическим почечно-клеточным раком, является таргетная терапия. Выбор препаратов для таких больных остается сложной задачей. В отсутствие предикторов эффективности следует ориентироваться на результаты клинических исследований.

Ключевые слова: рак почки, таргетная терапия, левватиниб, ниволумаб

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-56-62

Targeted therapy of advanced renal cell carcinoma

A.M. Popov

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

The standard method of treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma is targeted therapy. Selection of drugs for these patients has remained a complex task. In the absence of predictors of effectiveness, clinical trials should serve as a reference point.

Key words: kidney cancer, targeted therapy, lenvatinib, nivolumab

Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) в России продолжает увеличиваться [1]. В 2015 г. были зарегистрированы 22 846 новых случаев рака почки. По темпу прироста среди злокачественных новообразований данная патология занимает 2-е место. С 2005 по 2015 г. рост числа больных раком почки составил 28,61 %, доля пациентов с III и IV стадиями заболевания — 18,5 и 19,8 % соответственно. Стандартным методом лечения пациентов с метастатическим ПКР (мПКР) является таргетная терапия [1].

Выбор 1-й линии таргетной терапии для больных мПКР зависит от гистологического типа опухоли и группы прогноза. У 75–80 % пациентов, страдающих ПКР, диагностируют светлоклеточный, у 20–25 % — несветлоклеточный вариант строения опухоли [2]. Рекомендации Европейской ассоциации урологов в 2017 г. в отношении 1-й линии терапии мПКР не изменились: для лечения больных светлоклеточным ПКР с благоприятным или промежуточным прогнозом существуют 3 варианта терапии — сунитиниб, пазопаниб и бевацизумаб в комбинации с интерфероном альфа (ИФН-α). Больным с неблагоприятным прогнозом следует назначать темсиrolimus [3].

Регистрационные показания основываются на данных рандомизированных исследований III фазы. Сунитиниб продемонстрировал преимущество

в показателях выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с ИФН-α у первичных больных мПКР (11 мес против 5 мес; 95 % доверительный интервал (ДИ); $p < 0,001$) [4]. Пазопаниб изучали в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании. Сравнение проводили в группах первичных пациентов и после неудачного лечения на фоне иммунотерапии цитокинами. По результатам исследования получено более чем двукратное преимущество в показателях ВБП для всей группы больных при применении пазопаниба (9,2 мес против 4,2 мес; 95 % ДИ; $p < 0,0001$), а среди первичных пациентов ВБП составила 11,1 мес [5]. Комбинацию бевацизумаб + ИФН-α изучали в 2 исследованиях. В исследовании AVOREN пациенты были рандомизированы в группы терапии бевацизумаб + ИФН-α и ИФН-α + плацебо. Комбинация бевацизумаб + ИФН-α позволила достичь медианы ВБП 10,2 мес (против 5,4 мес в группе ИФН-α (95 % ДИ; $p = 0,0001$)) [6]. Исследование CALBG 90206 имело подобный дизайн. Эффективность комбинации бевацизумаб + ИФН-α оказалась выше по сравнению с монотерапией ИФН-α (8,5 мес против 5,2 мес; 95 % ДИ; $p < 0,0001$) [7]. Эффективность таргетной терапии 1-й линии для больных мПКР с благоприятным и промежуточным прогнозом представлена в табл. 1.

Таблица 1. Эффективность 1-й линии таргетной терапии у больных метастатическим почечно-клеточным раком (адаптировано из [4–6], [8–10])**Table 1.** Effectiveness of the 1st line targeted therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma (adapted from [4–6], [8–10])

Показатель Characteristic	Сунитиниб Sunitinib	Бевацизумаб + интерферон альфа Bevacizumab + interferon alpha	Пазопаниб Pazopanib
Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months	11,0	10,2	11,1
Общая выживаемость, мес Overall survival, months	26,4	23,3	22,9

Ни в одном из вышеуказанных исследований не получено статистически достоверных различий медианы общей выживаемости (ОВ). Авторы связывают отсутствие преимущества ингибиторов тирозинкиназ в отношении ОВ с их перекрестным назначением: сунитиниба после выявления прогрессирования заболевания на ИФН-терапию и пазопаниба после плацебо. В исследованиях AVOREN и CALBG 90206 показатели ВБП для сунитиниба, пазопаниба и комбинации бевацизумаб + ИФН- α практически не отличались. Прямое сравнение выполнено только в рандомизированном исследовании III фазы COMPARZ [11], в рамках которого было продемонстрировано, что ВБП при назначении пазопаниба в 1-й линии терапии не хуже таковой при использовании сунитиниба: медианы ВБП и ОВ в группе пазопаниба составили 8,4 и 28,3 мес, в группе сунитиниба – 9,5 и 29,1 мес соответственно [11].

В группе пациентов с неблагоприятным прогнозом свою эффективность показал ингибитор mTOR темсиролимус [12]. В рандомизированном исследовании III фазы было проведено сравнение применения темсиролимуса, ИФН- α в монорежимах и комбинации темсиролимус + ИФН- α . Для определения прогноза использовали модифицированные критерии шкалы Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC); к 5 факторам неблагоприятного прогноза был добавлен 6-й – множественная локализация метастазов. При наличии 3 из 6 критериев пациент мог быть включен в исследование. Монотерапия темсиролимусом показала преимущество по показателю ОВ по сравнению с ИФН- α (10,9 мес против 7,3 мес) [12].

Таким образом, в 1-й линии терапии для больных светлоклеточным мПМКР с благоприятным и промежуточным прогнозом применяют 3 возможных варианта лечения, которые характеризуются схожей эффективностью: сунитиниб, пазопаниб и комбинация бевацизумаб + ИФН- α . Для лечения больных мПМКР с неблагоприятным прогнозом зарегистрирован к применению ингибитор mTOR темсиролимус [13].

В 2015 г. были опубликованы результаты нескольких рандомизированных исследований, в рамках которых препараты сравнивались во 2-й линии терапии мПМКР [14–16], что привело к значимым изменениям в Международных клинических рекомендациях. Тем не менее в условиях отсутствия предикторов эффективности выбор препарата для 2-й линии лечения остается сложной задачей [13].

В двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы TARGET изучалась эффективность сорафениба по сравнению с плацебо во 2-й линии терапии у больных мПМКР [17]. Всего в исследование были включены 903 пациента с прогрессированием заболевания после применения цитокинов. Медиана ВБП составила 5,5 и 2,8 мес в группах сорафениба и плацебо соответственно (95 % ДИ; $p < 0,01$) [17].

В последующем сорафениб использовали как препарат сравнения в исследовании III фазы AXIS [14]. Рандомизация 723 больных мПМКР выполнена 1:1 в группы акситиниба и сорафениба. У всех пациентов перед включением в исследование было зарегистрировано прогрессирование заболевания на 1-й линии терапии: из них у 251 – после использования цитокинов, у 389 – после сунитиниба, у 59 – бевацизумаба + ИФН- α и у 24 – темсиролимуса. Медиана ВБП во 2-й линии терапии для всех пациентов при назначении акситиниба составила 6,7 мес, сорафениба – 4,7 мес (95 % ДИ; $p < 0,0001$) [14]. В табл. 2 приведены подгрупповой анализ и оценка ВБП в зависимости от лечения, которое больные получали в 1-й линии.

Наилучшие показатели ВБП получены при использовании акситиниба во 2-й линии терапии при назначении после цитокинов (12,1 мес в сравнении с 6,5 мес в группе сорафениба). Достоверное преимущество акситиниба во 2-й линии выявлено также при его назначении после сунитиниба. К сожалению, в другие подгруппы было включено небольшое число пациентов. Поэтому на основании исследования AXIS невозможно однозначно высказаться о целесообразности назначения акситиниба после применения комбинации бевацизумаб + ИФН- α или темсиролимуса [14].

Таблица 2. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от предшествующей терапии (адаптировано из [14])

Table 2. Progression-free survival depending on previous therapy (adapted from [14])

Предшествующая терапия (1-я линия) Previous therapy (1 st line)	Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months		p
	Акситиниб Axitinib	Сорафениб Sorafenib	
Цитокины Cytokines	12,1	6,5	<0,0001
Сунитиниб Sunitinib	4,8	3,4	0,0107
Бевацизумаб + интерферон альфа Bevacizumab + interferon alpha	4,2	4,7	0,6366
Темсиролимус Temsirolimus	10,1	5,3	0,1425
Все пациенты All patients	6,7	4,7	<0,0001

В рандомизированном исследовании III фазы RECORD-1 изучалась эффективность ингибитора mTOR эверолимуса во 2-й и 3-й линиях терапии у больных мПКР после неудачного лечения ингибиторами тирозинкиназ. Одним из критериев включения являлось прогрессирование заболевания после терапии сунитинибом и/или сорафенибом. По результатам независимой оценки медиана ВБП для всех 416 пациентов после применения эверолимуса и плацебо составила 4,9 и 1,9 мес соответственно (95 % ДИ; $p < 0,01$), при этом преимущество эверолимуса продемонстрировано во всех подгруппах пациентов. Во 2-й линии после использования сунитиниба медиана ВБП в группе пациентов, получавших эверолимус, составила 3,9 мес, после сорафениба — 5,9 мес, в 3-й линии лечения, после последовательного применения сунитиниба и сорафениба — 4 мес [18].

Рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность акситиниба и эверолимуса во 2-й линии терапии больных мПКР, не проводилось. S. Sherman и соавт. выполнили не прямое сравнение эффективности данных препаратов [19]. Для этого была взята подгруппа больных из исследования AXIS, которым во 2-й линии после сунитиниба назначали акситиниб, и на основании индивидуальных данных из исследования RECORD-1 создана выборка пациентов, у которых после сунитиниба использовали эверолимус. Авторы постарались сбалансировать когорты и при отборе пациентов из RECORD-1 учитывали различные параметры (возраст, пол, этническую принадлежность, статус активности, прогноз по шкале MSKCC, наличие в анамнезе паллиативной нефрэктомии, предшествующую лучевую терапию). После статистической обработки данных были определены независимые ключевые критерии, влияющие на ВБП:

прогноз по шкале MSKCC, пол и продолжительность приема сунитиниба в 1-й линии терапии. С учетом всех данных была сформирована группа из 43 больных и рассчитана ВБП. Показатели ВБП на 2-й линии терапии после применения сунитиниба составили 4,7 мес против 4,8 мес при приеме эверолимуса и акситиниба соответственно. Полученные результаты заслуживают внимания, но не позволяют утверждать, что препараты имеют равную эффективность у сунитиниб-рефрактерных пациентов.

В 2016 г. в России для 2-й линии терапии мПКР были зарегистрированы 2 новых препарата: ниволумаб и леватиниб в комбинации с эверолимусом [20, 21].

Ниволумаб — моноклональное антитело, действие которого направлено против рецепторов программированной смерти 1 (PD-1), относится к группе таргетных иммуномодуляторов [21]. Развитие опухоли сопровождается ослаблением иммунного ответа. К механизмам, лежащим в основе развития данной супрессии, относится блокада рецепторов PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов лигандами PD-L1 и PD-L2, которые, в свою очередь, экспрессируются опухолевыми клетками. Ниволумаб селективно ингибирует данное взаимодействие, восстанавливая иммунный ответ [21].

В рандомизированном исследовании III фазы Checkmate-025, результаты которого были опубликованы в ноябре 2015 г., проводилось сравнение эффективности ниволумаба с эверолимусом после одной или двух линий терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных мПКР [15]. Основной целью (первичной конечной точкой) стало выявление преимущества ниволумаба в отношении ОБ. В исследование был включен 821 пациент при равном соотношении в подгруппах. Результаты данного исследования представлены в табл. 3.

Таблица 3. Основные показатели эффективности препаратов ниволумаб и эверолимус в исследовании Checkmate-025 (адаптировано из [15])

Table 3. Main effectiveness characteristics of nivolumab and everolimus in the Checkmate-025 study (adapted from [15])

Показатель Characteristic	Ниволумаб (n = 410) Nivolumab (n = 410)	Эверолимус (n = 411) Everolimus (n = 411)	p
Объективный ответ, n (%) Objective response, n (%)	103 (25)	22 (6)	<0,001
Полная регрессия, n (%) Full regression, n (%)	4 (1)	2 (<1)	
Частичная регрессия, n (%) Partial regression, n (%)	99 (24)	20 (5)	
Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months	4,6	4,4	0,11
Общая выживаемость, мес Overall survival, months	25,0	19,6	<0,0148

Первичная конечная точка исследования была достигнута: пациенты, которым проводилась терапия ниволумабом жили достоверно дольше. Частота объективных ответов в исследуемой группе также оказалась достоверно выше. На момент анализа данных почти у половины (48 %) этих пациентов сохранялась полная или частичная регрессия, которая продолжалась >12 мес в 31 % случаев. Однако в рамках этого исследования не выявлено достоверных различий по показателю ВБП.

В то же время по данным дополнительного поданализа было отмечено, что ВБП пациентов подгруппы ниволумаба, которые были живы и не имели признаков прогрессирования заболевания >6 мес, была выше и составила 15,6 мес против 11,7 мес в подгруппе эверолимуса.

Эффективность ниволумаба в отношении ОВ была продемонстрирована в подгруппах пациентов, независимо от прогноза по шкале MSKCC, числа предшествующих линий таргетной терапии. В исследовании изучено содержание PD-L1 в опухолевой ткани и его корреляция с показателями ОВ. Количественная экспрессия PD-L1 была выявлена у 756 (92 %) пациентов. Уровни экспрессии ≥ 1 и ≥ 5 % обнаружены у 181 (24 %) и 85 (11,2 %) больных соответственно. Анализ ОВ в подгруппах ниволумаба и эверолимуса не выявил какой-либо зависимости от экспрессии PD-L1. В рамках исследования ниволумаб продемонстрировал благоприятный профиль токсичности. Наиболее часто развивались слабость (35 %), тошнота (15 %), зуд (14 %), диарея (13 %), снижение аппетита (13 %), появлялась сыпь (11 %). Побочные эффекты III–IV степеней тяжести были зарегистрированы в 19 % случаев. Прекращение лечения в связи с непереносимостью ниволумаба потребовалось у 8 % пациентов [15].

В это же время, в ноябре 2015 г., были опубликованы результаты исследования II фазы NOPE (205), в рамках которого во 2-й линии терапии мПМКР

сравнивались препараты левватиниб, эверолимус в монорежимах и комбинация левватиниб + эверолимус [16].

Левватиниб относится к мультитаргетным ингибиторам тирозинкиназ и имеет разнонаправленное действие. Препарат обладает активностью в отношении различных типов рецепторов: фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, -2, -3), фактора роста фибробластов (FGFR-1, -2, -3, -4) и других ростовых факторов (PDGFR, RET, KIT) [20].

В исследовании 205 пациенты (n = 153) были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на 3 лечебные группы: в 1-й больные получали эверолимус в дозе 10 мг 1 раз в день, во 2-й — левватиниб в дозе 24 мг 1 раз в день, в 3-й — левватиниб в дозе 18 мг 1 раз в день в комбинации с эверолимусом в дозе 5 мг 1 раз в день [16]. К участию в исследовании допускались больные мПМКР с прогрессированием заболевания после одной линии анти-VEGF-направленной терапии. Первичной целью исследования было сравнение медианы ВБП в группах пациентов, получавших левватиниб в комбинации с эверолимусом и эверолимус в монорежиме, а также сравнение монорежимов левватиниба и эверолимуса по данному показателю. Вторичными целями исследования являлись оценка ОВ, частоты объективных ответов и безопасность. Основные результаты исследования 205 представлены в табл. 4 [16].

Применение левватиниба в комбинации с эверолимусом позволило добиться объективного ответа у 43 % больных мПМКР во 2-й линии терапии [16], при этом медиана времени до достижения объективного ответа на лечение составила 1,9 мес, а длительность ответа продолжалась в среднем 13,0 мес. Отсутствие какого-либо эффекта от проводимой терапии отмечено лишь в 4 % случаев. Высокая эффективность комбинации позволила достичь первичной конечной точки. Медиана ВБП в исследуемой группе составила

Таблица 4. Основные результаты исследования 205 (адаптировано из [16])

Table 4. Main results of the 205 study (adapted from [16])

Показатель Characteristic	Ленватиниб + эверолимус Lenvatinib + everolimus	Ленватиниб Lenvatinib	Эверолимус Everolimus
Объективный ответ, <i>n</i> (%) Objective response, <i>n</i> (%)	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Полная регрессия, <i>n</i> (%) Complete regression, <i>n</i> (%)	1 (2)	0	0
Частичная регрессия, <i>n</i> (%) Partial regression, <i>n</i> (%)	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Стабилизация, <i>n</i> (%) Stabilization, <i>n</i> (%)	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Прогрессирование, <i>n</i> (%) Progression, <i>n</i> (%)	2 (4)	3 (6)	12 (24)
Не оценивался, <i>n</i> (%) Wasn't evaluated, <i>n</i> (%)	6 (12)	8 (15)	4 (8)
Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months	14,6	7,4	5,5
Общая выживаемость, мес Overall survival, months	25,5	19,1	15,4

14,6 мес, что почти в 3 раза превосходит аналогичный показатель при использовании эверолимуса (95 % ДИ; $p = 0,0005$).

Токсичность комбинации ленватиниб + эверолимус была ожидаемо выше. Среди побочных эффектов III–IV степеней наиболее часто регистрировались диарея (20 %), слабость/астения (14 %) и артериальная гипертензия (14 %). Прекращение лечения по причине развития серьезных нежелательных явлений в группе комбинации потребовалось у 24 % пациентов, в группах леватиниба и эверолимуса – в 25 и 12 % случаев соответственно [16].

Результаты, полученные в рамках приведенных выше исследований, существенно изменили клинические рекомендации по выбору препаратов для 2-й линии лекарственной терапии пациентов с мПКР.

В соответствии с последней версией NCCN (2.2017) препаратами выбора с высоким уровнем доказательности (1) на сегодняшний день являются: кабозантиниб (не зарегистрирован в России), ниволумаб, акситиниб и комбинация ленватиниб + эверолимус [13].

Необходимо отметить, что преимущество акситиниба по показателю ВБП во 2-й линии было подтверждено в исследовании AXIS при прямом сравнении с сорафенибом [14]. Дополнительно S. Sherman и соавт. при непрямом сравнении акситиниба и эверолимуса продемонстрировали схожую эффективность обоих препаратов при их назначении после сунитиниба [19]. Данные результаты следует учитывать при планировании 2-й линии терапии мПКР. Тем не менее при отсут-

ствии прямых сравнительных исследований с ниволумабом и с комбинацией ленватиниб + эверолимус на сегодняшний день акситиниб остается в перечне препаратов, рекомендованных для 2-й линии терапии пациентов с мПКР [13].

В исследовании Checkmate-025 ниволумаб продемонстрировал увеличение ОВ по сравнению с эверолимусом при отсутствии различий по показателю ВБП [15]. Эффективность ниволумаба продемонстрирована в подгруппах пациентов, независимо от группы прогноза MSKCC, количества предшествующих линий таргетной терапии и уровня экспрессии PD–L1. Пациенты, у которых сохранялся положительный эффект от терапии ниволумабом через 6 мес после начала лечения, имели преимущество по показателю ВБП [15]. Возможно, что эффект ниволумаба в отношении ОВ реализовался за счет больных, достигших объективного ответа на лечение. В данной ситуации крайне актуален поиск маркеров, которые могли бы помочь определить целевую когорту пациентов.

Значимые результаты исследования 205 послужили основанием для регистрации первого комбинированного режима во 2-й линии терапии мПКР [16]. Одним из возможных механизмов формирования резистентности к анти-VEGF-направленной терапии является трансформация опухоли и ее прогрессия за счет мезенхимального компонента. Ленватиниб обладает уникальной способностью ингибировать различные типы рецепторов, в том числе фактор роста фибробластов [20]. Комбинация 2 таргетных агентов с разнонаправленным механизмом

действия позволяет максимально широко перекрыть сигнальные пути развития опухоли. Вероятно, именно этим можно объяснить высокую частоту объективных ответов, зарегистрированных в исследовании 205. Комбинация ленватиниб + эверолимус позволяет добиться регрессии опухоли или стабилизации заболевания у 84 % пациентов. В дальнейшем именно эти больные смогут получить выигрыш от лечения в виде увеличения времени до прогрессирования и продолжительности жизни. При этом важно отметить, что ответ на терапию при назначении комбинации ленватиниб + эверолимус разви-

вается быстро и сохраняется длительно [16]. В связи с этим у больных мПКР с массивным опухолевым поражением, бурным прогрессированием, первичной резистентностью к таргетной терапии выбор в пользу данного варианта лечения особенно актуален [16].

Последующие исследования, направленные на поиск прогностических факторов, возможно, позволят более определенно высказаться об оптимальной последовательности назначения таргетных препаратов во 2-й и последующих линиях терапии мПКР.

Финансирование

Данная работа опубликована при финансовой поддержке компании Эйсай. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Михайленко Д.С., Алексеев Б.Я., Ефремов Г.Д., Каприн А.Д. Генетические особенности нечеткоклеточного рака почки. Онкоурология 2016;12(3): 14–21. [Mikhaylenko D.S., Alekseev B.Ya., Efremov G.D., Kaprin A.D. Genetic characteristics of the non-clear cell renal cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(3):14–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-14-21. PMID: 27664262.
3. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; (Suppl 5):58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328. PMID: 27664262.
4. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):115–24. DOI: 10.1056/NEJMoa065044. PMID: 17215529.
5. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28(6):1061–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764. PMID: 20100962.
6. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370(9605):2103–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61904-7. PMID: 18156031.
7. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010;28(13):2137–43. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561. PMID: 20368558.
8. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon-alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27(22):3584–90. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1293. PMID: 19487381.
9. Escudier B., Bellmunt J., Negrier S. et al. Phase III trial bevacizumab plus interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final results of overall survival. J Clin Oncol 2010;28(13):2144–50. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7849. PMID: 20368553.
10. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. A randomized, double-blind, phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. Eur J Cancer 2013;49(6):1287–96. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.010. PMID: 23321547.
11. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L. et al. Overall survival in renal cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. N Engl J Med 2014;370(18):1769–70. DOI: 10.1056/NEJMmc1400731. PMID: 24785224.
12. 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.
13. 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.
14. Rini B.I., Escuder 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.
15. 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.
16. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomized,

- phase II, open-label, multicenter trial. Lancet Oncol 2015;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9. PMID: 26482279.
17. Hutson T.E., Bellmunt J., Porta C. et al. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. Eur J Cancer 2010;46(13):2432–40. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.06.121. PMID: 20656473.
18. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116(18):4256–65. DOI: 10.1002/cncr.25219. PMID: 20549832.
19. Sherman S., Amzal B., Calvo E. et al. An undirect comparison of everolimus versus axitinib in US patients with advanced renal cell carcinoma in whom prior sunitinib therapy failed. Clin Ther 2015;37(11):2552–9. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.09.013. PMID: 26602976.
20. 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 (with amendments from 06.12.2016). (In Russ.)].
21. Инструкция по медицинскому применению препарата Ниволумаб. Регистрационный номер ЛП-004026-221216. [Full prescribing information for Nivolumab. Registration number: LP-004026-221216. (In Russ.)].

Применение петлевой изотермической амплификации ДНК для диагностики микрометастазов рака предстательной железы в лимфатические узлы

М.Ю. Шкурников, А.А. Зотиков, М.М. Беляков, К.М. Нюшко, К.А. Фомичева,
Е.Н. Князев, М.Р. Саневич, В.В. Иванович, Б.Я. Алексеев

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

Контакты: Максим Юрьевич Шкурников mshkurnikov@gmail.com

Проведен сравнительный анализ результатов выявления метастазов рака в лимфатические узлы с помощью методики одно-этапной амплификации нуклеиновых кислот (one-step nucleic acid amplification, OSNA) и посредством морфологических методов. Показаны сопоставимые чувствительность и специфичность OSNA и гистологического исследования лимфатического узла.

Ключевые слова: рак предстательной железы, микрометастаз, полимеразная цепная реакция, OSNA, LAMP

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-63-66

Application of loop-mediated isothermal amplification of DNA for diagnosis of prostate cancer micrometastases in the lymph nodes

M. Yu. Shkurnikov, A. A. Zotikov, M. M. Belyakov, K. M. Nushko, K. A. Fomicheva,
E. N. Knyazev, M. R. Sanevich, V. V. Ivanovich, B. Ya. Alekseev

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

A comparative analysis of the results of diagnosis of cancer metastases in the lymph nodes using a method of one-step nucleic acids amplification (OSNA) and morphological methods was performed. Comparable sensitivity and specificity of OSNA and histological examination of a lymph node were observed.

Key words: prostate cancer, micrometastasis, polymerase chain reaction, OSNA, LAMP

Введение

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) как в России, так и в мире неуклонно растет. Так, в России в 2015 г. зарегистрированы 38 042 новых случая РПЖ [1].

Один из основных методов лечения больных РПЖ — радикальная простатэктомия (РПЭ). Тазовая лимфаденэктомия (ТЛЭ) у пациентов с РПЖ считается важным диагностическим этапом при проведении как хирургического, так и лучевого лечения. Основная цель ТЛЭ заключается в оценке состояния тазовых лимфатических узлов (ЛУ). Метастатическое поражение ЛУ у больных РПЖ является неблагоприятным прогностическим фактором, связанным с существенным уменьшением показателей безрецидивной и общей выживаемости пациентов. Тем не менее показано, что у больных с наличием микрометастазов в ЛУ или минимальной плотностью метастатического поражения выполнение РПЭ и расширенной ТЛЭ может способствовать увеличению показателей выживаемости [2].

Согласно данным Американской ассоциации урологов расширенную ТЛЭ проводят более чем 75 % пациентов при выполнении РПЭ [3]. Европейская ассоциация урологов рекомендует расширенную ТЛЭ более чем в 20 % случаев при РПЭ. Решение о необходимости проведения расширенной ТЛЭ принимается с использованием номограмм, которые учитывают стадию рака, уровень простатического специфического антигена в крови и оценку биоптата по шкале Глисона. Чувствительность и специфичность лучших номограмм составляют примерно 80 %, что приводит к значительному числу как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. В случае с ложноположительным результатом пациенту проводится расширенная ТЛЭ, которая может привести к развитию лимфоцеле, тромбоэмболических осложнений и повреждению сосудисто-нервных пучков [4]. При ложноотрицательных результатах ТЛЭ не выполняют пациентам с метастазами в ЛУ, что может привести к возникновению рецидива.

В ряде работ показано, что интраоперационное исследование сторожевых ЛУ помогает оценить наличие метастазов с более высокой точностью, чем оценка с помощью номограмм [5].

Срочное гистологическое исследование для обнаружения метастазов рака в ЛУ на замороженных срезах сопряжено с высокой вероятностью ошибки, а именно с получением ложноотрицательного ответа, что в первую очередь связано с качеством срезов и особенностью лимфоидной ткани. Дополнительный источник ложноотрицательных результатов — невозможность тотального изучения ЛУ при срочном исследовании в условиях ограниченного времени [5]. Показано, что экстенсивное изучение ЛУ при плановом исследовании на серийных или пошаговых срезах с использованием иммуногистохимических реакций повышает частоту выявления метастазов и/или изолированных опухолевых клеток. Однако такой подход связан с увеличением затрат при относительно низком росте диагностических показателей [6].

Описаны подходы к обнаружению метастазов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с обратной транскрипцией [7]. При этом одним из наиболее чувствительных диагностических показателей наличия метастазов рака в ЛУ является матричная РНК (мРНК) гена *KRT19*, кодирующего кератин 19. Для быстрого обнаружения мРНК гена *KRT19* в ЛУ была разработана методика одноэтапной амплификации нуклеиновых кислот (one-step nucleic acid amplification, OSNA), включающая лизирование ЛУ с последующим проведением модифицированной ПЦР, петлевой изотермической амплификации (loop-mediated isothermal amplification, LAMP) с обратной транскрипцией [8].

LAMP, лежащая в основе OSNA, — быстрый, чувствительный и недорогой метод амплификации нуклеиновых кислот в изотермических условиях. Он был разработан и впервые описан в 2000 г. В ходе реакции используются 4 специфических праймера для узнавания 6 локусов целевого участка нуклеиновой кислоты и Bst-полимераза. Благодаря этим 2 особенностям реакция протекает быстро, высокоспецифично, не требует нагревания до высоких температур для плавления двухцепочечной ДНК и применения специализированной и дорогостоящей техники, такой как термоциклеры. Эффективность LAMP выше эффективности стандартной ПЦР, так как синтез идет одновременно в нескольких точках таргетного участка [9]. Была предложена модификация протокола LAMP с введением еще одной пары так называемых петлевых праймеров, которые позволяют еще больше увеличить скорость амплификации, что дает возможность детектировать продукт уже через 10–15 мин от начала реакции [10]. Таким образом, использование метода OSNA могло бы стать альтернативой интраоперационному гистологи-

ческому исследованию сторожевых ЛУ с последующим обязательным плановым исследованием оставшейся ткани.

Цель исследования — сравнительный анализ результатов выявления метастазов рака в ЛУ с помощью OSNA и посредством морфологических методов.

Материалы и методы

В исследование были включены ЛУ размером 4–12 мм. Они доставлялись в отделение онкоморфологии в кратчайшие сроки, непосредственно сразу после их удаления. ЛУ разрезали по длине пополам.

Первую половину использовали для определения метастатического статуса методом OSNA. Транспортировку и хранение осуществляли в криобрирке на льду. Между нарезкой ЛУ и началом выполнения OSNA проходило не более 20 мин или не более 20 мин до заморозки образца в жидком азоте для длительного хранения.

Вторую половину ЛУ использовали для морфологического исследования: после фиксации в формалине и заливки в парафин делали серию срезов толщиной 0,2 мм. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином для стандартной морфологической оценки. Положительными считали ЛУ, в которых обнаруживали микро- и/или макрометастазы.

OSNA проводили в соответствии с ранее опубликованной методикой [8]. Перед исследованием участки ЛУ помещали в пробирку объемом 15 мл. В каждую пробирку добавляли по 6 мл лизирующего буфера, затем образец гомогенизировали с помощью TissueRuptor (Qiagen, Германия) около 90 с до получения однородной массы. Далее 1 мл полученного гомогенизата переносили в пробирку 1,5 мл и центрифугировали 10 мин при 10 тыс. gcf при комнатной температуре. Затем 2 мкл жидкости из верхней водной фазы использовали для дальнейшей постановки LAMP. После центрифугирования сверху над водной фазой может образоваться достаточно плотный жировой слой. Важно избежать попадания его частиц в реакцию. В стандартную смесь для LAMP [8] добавляли краситель SYBR Green I для детекции уровня флуоресцентного сигнала в реальном времени. Амплификацию проводили при температуре 63,0 °C в течение 15 мин. В качестве положительного контроля применяли стандартный образец, содержащий мРНК гена *KRT19*, в качестве отрицательного контроля — образец, содержащий 0 копий/мкл мРНК гена *KRT19*.

Результаты

Проведен анализ 138 ЛУ от 21 пациента. Средний возраст больных ($\pm$ стандартное отклонение) составил $62,0 \pm 7,7$ года; средний уровень простатического специфического антигена — $27,2 \pm 27,2$ нг/мл. Всего в исследование вошли 2 (4,2 %) пациента со стадией T1c,

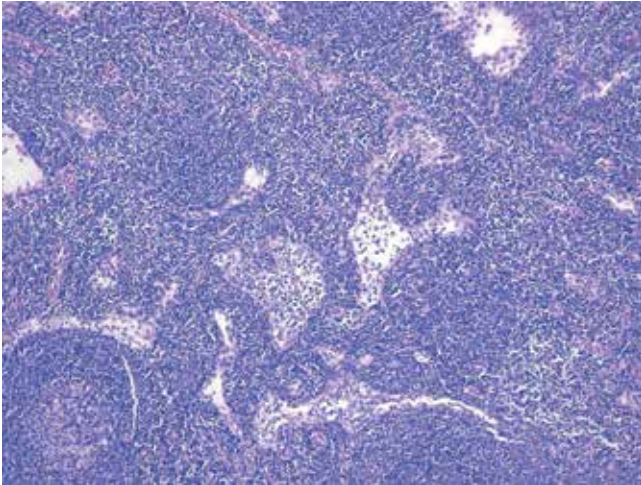


Рис. 1. Макрометастазы рака в лимфатический узел ($\times 10$)
Fig. 1. Cancer macrometastases in a lymph node ($\times 10$)

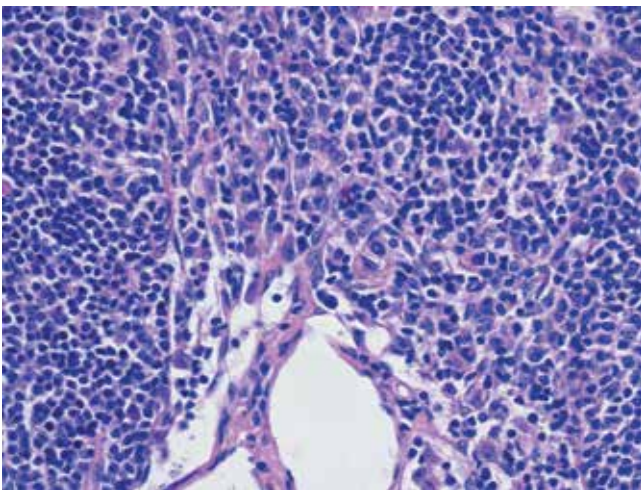


Рис. 2. Микрометастазы рака в лимфатический узел ($\times 40$)
Fig. 2. Cancer micrometastases in a lymph node ($\times 40$)

1 (2,1 %) со стадией T2b, 22 (45,8 %) со стадией T2c, 5 (10,4 %) со стадией T3a и 18 (37,5 %) со стадией T3b. Среднее время проведения OSNA составило 40 мин. У всех больных по данным предоперационного обследования метастатического поражения ЛУ не выявлено.

Для каждого из ЛУ провели морфологическое исследование и OSNA. Морфологическое исследование рассматривали в качестве референсного. Часть ЛУ содержала макрометастазы, определяемые даже при использовании объектива с увеличением 10 (рис. 1). В ряде ЛУ обнаруживались микрометастазы, различимые при применении объектива с увеличением 40 (рис. 2).

Всего по данным морфологического исследования выявили 120 ЛУ без признаков метастазов и 18 ЛУ

с микро- и/или макрометастазами: у 10 пациентов были только отрицательные ЛУ, у 10 больных — отрицательные и положительные, у 1 пациента — только положительные. Метод OSNA определил экспрессию гена *KRT19* в 25 ЛУ (в 8 случаях, когда морфологическое исследование не показало наличия метастазов) и не определил экспрессии в 1 ЛУ, положительном по результатам морфологического исследования. Результаты по остальным ЛУ совпали между LAMP и морфологическим исследованием. Чувствительность метода OSNA относительно морфологического исследования составила 94,4 % (17/18) при специфичности 93,3 % (112/120).

Обсуждение

Использование метода OSNA позволило значительно ускорить интраоперационный анализ ЛУ при ТЛАЭ при сохранении чувствительности и специфичности на уровне стандартного морфологического исследования срезов парафинового блока ЛУ с окраской гематоксилином и эозином. Так, в гистологическом исследовании 6803 ЛУ больных РМЖ были продемонстрированы чувствительность и специфичность 89,3 и 94,8 % соответственно [5]. Ведутся исследования применения OSNA при других злокачественных патологиях, таких как рак желудка [11], легкого [12], щитовидной железы [13]. Чувствительность метода для определения метастазов в ЛУ в данных исследованиях варьирует от 81,8 до 88,9 %, а специфичность — от 87,5 до 100 % [14].

Среднее время проведения OSNA составляет 40 мин, что делает возможным применение метода для интраоперационной диагностики макро- и микрометастазов в ЛУ. Необходимо отметить, что в отличие от морфологического исследования при использовании метода OSNA оценивается целый ЛУ, а не серия срезов.

Необходимы дальнейшие исследования для определения порогового количества копий мРНК гена *KRT19* при принятии решения о необходимости выполнения расширенной ТЛАЭ при РПЖ.

Заключение

РПЭ без проведения расширенной ТЛАЭ может избавить от развития множества интраоперационных и постоперационных осложнений. Поэтому очень важно определять необходимость выполнения расширенной ТЛАЭ как можно точнее. Полученный в данной работе результат свидетельствует о том, что OSNA может стать «золотым стандартом» диагностики метастазов в ЛУ при РПЖ вместо стандартного метода срочного гистологического исследования.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение № 16-15-00290).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2015. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
2. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;4(71):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003. PMID: 27568654.
3. Leyh-Bannurah S.R., Budäus L., Pompe R. et al. North American population-based validation of the National comprehensive cancer network practice Guideline recommendation of pelvic lymphadenectomy in contemporary prostate cancer. *Prostate* 2017;77(5):542–8. DOI: 10.1002/pros.23292. PMID: 28093788.
4. Williams S.K., Rabbani F. Complications of lymphadenectomy in urologic surgery. *Urol Clin North Am* 2011;38(4):507–18. DOI: 10.1016/j.ucl.2011.07.013. PMID: 22045181.
5. Schilling D., Hennenlotter J., Gakis G. et al. Prospective assessment of histological serial sectioning of pelvic lymph nodes in prostate cancer: a cost-benefit analysis. *BJU Int* 2012;110(6 Pt B): 166–71. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.10928.x. PMID: 22314026.
6. Karalak A., Homcha-Em P. Occult axillary lymph node metastases discovered by serial section in node-negative breast cancer. *J Med Assoc Thai* 1999;82(10):1017–9. PMID: 10561965.
7. Samatov T.R., Shkurnikov M.U., Tonevitskaya S.A., Tonevitsky A.G. Modelling the metastatic cascade by in vitro microfluidic platforms. *Prog Histochem Cytochem* 2015;49(4):21–9. DOI: 10.1016/j.proghi.2015.01.001. PMID: 25759320.
8. Tsujimoto M., Nakabayashi K., Yoshidome K. et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007;13(16):4807–16. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2512. PMID: 17699859.
9. Notomi T., Okayama H., Masubuchi H. et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res* 2000;28(12):E63. PMID: 10871386.
10. Nagamine K., Hase T., Notomi T. Accelerated reaction by loop-mediated isothermal amplification using loop primers. *Mol Cell Probes* 2002;16(3):223–9. PMID: 12144774.
11. Yaguchi Y., Sugawara H., Tsujimoto H. et al. One-step nucleic acid amplification (OSNA) for the application of sentinel node concept in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18(8): 2289–96. DOI: 10.1245/s10434-011-1591-9. PMID: 21301968.
12. Inoue M., Hiyama K., Nakabayashi K. et al. An accurate and rapid detection of lymph node metastasis in non-small cell lung cancer patients based on one-step nucleic acid amplification assay. *Lung Cancer* 2012;78(3):212–8. DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.08.018. PMID: 23026640.
13. Kaczka K., Fendler W., Borowiec M. et al. One-step nucleic acid amplification testing in medullary thyroid cancer lymph nodes: a case series. *Arch Med Sci* 2015;1(11):137–41. DOI: 10.5114/aoms.2015.49206. PMID: 25861300.
14. Tamaki Y. One-step nucleic acid amplification (OSNA): where do we go with it? *Int J Clin Oncol* 2017;22(1):3–10. DOI: 10.1007/s10147-016-1030-9. PMID: 27549784.

Сальважная лимфаденэктомия у пациентов с рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

А.О. Васильев, А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкарь

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

Контакты: Александр Олегович Васильев doctormma@yandex.ru

Отдельную группу больных, перенесших радикальную простатэктомию, составляют пациенты с изолированным рецидивом рака в лимфатических узлах, ограниченных регионарными и/или забрюшинными лимфатическими узлами. В качестве варианта лечения данной группы пациентов может быть применена лимфаденэктомия открытым или лапароскопическим (робот-ассистированным) доступом. Проведенный анализ источников литературы указывает на увеличение безрецидивной выживаемости таких пациентов при проведении лимфаденэктомии. Доступные методы визуализации, такие как мультипараметрическая магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография, позволяют более точно идентифицировать поражение лимфатических узлов у пациентов с биохимическим рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рецидив, лимфаденэктомия, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-67-73

Salvage lymphadenectomy in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy

A.O. Vasil'ev, A.V. Govorov, 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

A separate group of patients who underwent radical prostatectomy, make patients with isolated recurrence of cancer in the lymph nodes, limited by regional and / or retroperitoneal lymph nodes. Alternatively, treatment of this patient group can be used open or laparoscopic lymphadenectomy (robot-assisted). The analysis of literature indicate an increase in disease-free survival of these patients during lymphadenectomy. Imaging techniques such as multiparametric magnetic resonance imaging and positron emission tomography, allow more accurately identify lymph nodes in patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy.

Key words: prostate cancer, recurrence, lymph node dissection, multiparametric magnetic resonance imaging, positron emission tomography

Введение

По данным разных авторов, биохимический рецидив (БР) после перенесенной радикальной простатэктомии может появляться в 40 % случаях [1]. Традиционными методами лечения пациентов с БР принято считать сальважную лучевую терапию (в случае локализованного рецидива) и гормональную терапию (в случае диссеминации процесса). Прогрессивное развитие медицинских технологий позволило выделить группу пациентов с БР рака предстательной железы (РПЖ), в лимфатических узлах (ЛУ).

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2017 г. [2] проведение расширенной тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ) оправдано у пациентов с локализованным РПЖ, если риск метастати-

ческого поражения ЛУ превышает 5 %, а также при РПЖ высокого риска. При принятии решения о выполнении расширенной ТЛАЭ большинство специалистов полагаются на номограммы, основанные на дооперационных биохимических маркерах, данных биопсии (процент пораженных биоптатов).

При расширенной ТЛАЭ выполняют удаление:

- ЛУ по ходу наружной подвздошной артерии и вены;
- ЛУ в запирающей ямке, расположенных краниально и каудально относительно запирающего нерва;
- ЛУ, расположенных медиально и латерально от внутренней подвздошной артерии;
- общих подвздошных ЛУ до перекреста с мочеточником;

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Table 1. Main patient's data

Показатель Characteristic	Пациент № 1 Patient No 1	Пациент № 2 Patient No 2	Пациент № 3 Patient No 3
Оперативное пособие Surgical procedure	ОЛАЭ O-LND	РАЛАЭ RA-LND	РАЛАЭ RA-LND
Уровень ПСА, нг/мл* PSA level, ng/ml*	5,70	6,60	9,08
Сумма баллов по шкале Глисона по данным биопсии Gleason score according to biopsy data	7 (3 + 4)	7 (4 + 3)	7 (4 + 3)
Клиническая стадия РПЖ после первичного лечения PC clinical stage after primary treatment	pT3aN0	pT3aN0	pT3aN0
Сумма баллов по шкале Глисона по данным пато- гистологического заключения Gleason score according to histopathology report	8 (4 + 4)	7 (4 + 3)	7 (4 + 3)
Количество положительных лимфатических узлов по данным ПЭТ/КТ с ¹¹ C-холином Number of positive lymph nodes according to PET/CT with ¹¹ C-choline	3	7	5
Уровень ПСА, нг/мл** PSA level, ng/ml**	2,20	1,60	5,37
Уровень ПСА, нг/мл*** PSA level, ng/ml***	0,75	0,56	1,42

*До первичного лечения. **До проведения гормональной терапии. ***После проведения гормональной терапии.

Примечание. ОЛАЭ — открытая лимфаденэктомия; РАЛАЭ — робот-ассистированная лимфаденэктомия; ПСА — простатический специфический антиген; РПЖ — рак предстательной железы; ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография.

Before primary treatment. **Before hormonal therapy. ***After hormonal therapy.

Note. O-LND — open lymph node dissection; RA-LND — robotic assisted lymph node dissection; PSA — prostate-specific antigen; PC — prostate cancer; PET/CT — positron emission tomography/computed tomography.

- пресакральных ЛУ (у больных с высоким риском).

По мнению G. Giovacchini и соавт., пациенты с изолированным рецидивом рака ЛУ имеют более благоприятный прогноз по сравнению с больными с метастазами РПЖ в кости или внутренние органы [3]. Отметим, что рецидив в ЛУ может быть следствием неадекватной лимфаденэктомии при первичном лечении. Опыт последних десятилетий показывает, что большинству пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, либо выполняли ограниченную диссекцию ЛУ (чаще в области запирающей ямки), либо лимфаденэктомию не проводили вовсе [4]. В этой связи клинический рецидив рака в ЛУ может быть прямым следствием неоптимальной тазовой диссекции ЛУ на начальном этапе лечения.

Материалы и методы

На кафедре урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова была проведена расширенная спасительная ТЛАЭ 3 пациентам, ранее перенесшим радикальную простатэктомию с верифицированным БР. В 2 случаях

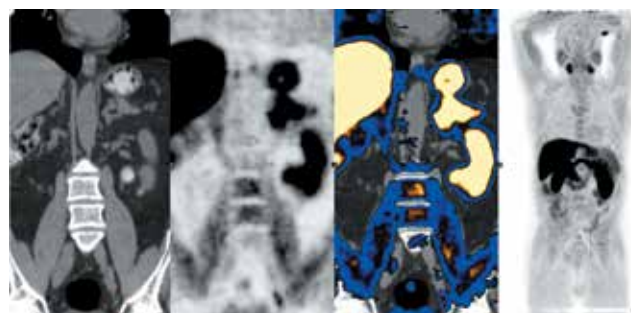


Рис. 1. Пациент № 1: позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с ¹¹C-холином. Определяется накопление препарата в наружных подвздошных лимфатических узлах

Fig. 1. Patient No 1: positron-emission tomography/computed tomography with ¹¹C-choline. Contrast agent accumulation in external iliac lymph nodes is observed

операция выполнена с помощью роботической системы da Vinci, в 1 случае — открытым доступом (табл. 1). Всем пациентам была проведена гормональная терапия препаратами из группы агонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), на фоне которой

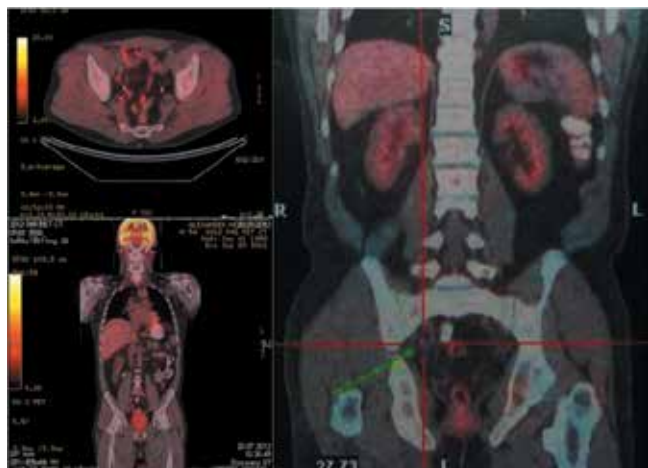


Рис. 2. Пациент № 2: позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с ^{11}C -холином. Определяется накопление препарата в тазовых лимфатических узлах с обеих сторон (больше справа). Отсутствие накопления препарата в ложе удаленной предстательной железы и парааортальных лимфатических узлах

Fig. 2. Patient No 2: positron-emission tomography/computed tomography with ^{11}C -choline. Contrast agent accumulation in pelvic lymph nodes on both sides (more at the right side) is observed. Absence of contrast agent accumulation in the fossa of the removed prostate and paraaortic lymph nodes

средний уровень простатического специфического антигена (ПСА) составил 0,91 нг/мл. При позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с ^{11}C -холином, выполненной на догоспитальном этапе, во всех 3 случаях выявлено патологическое накопление препарата по ходу наружных подвздошных ЛУ слева (рис. 1), тазовых ЛУ с обеих сторон (рис. 2) и в группе запирательных ЛУ слева (рис. 3).

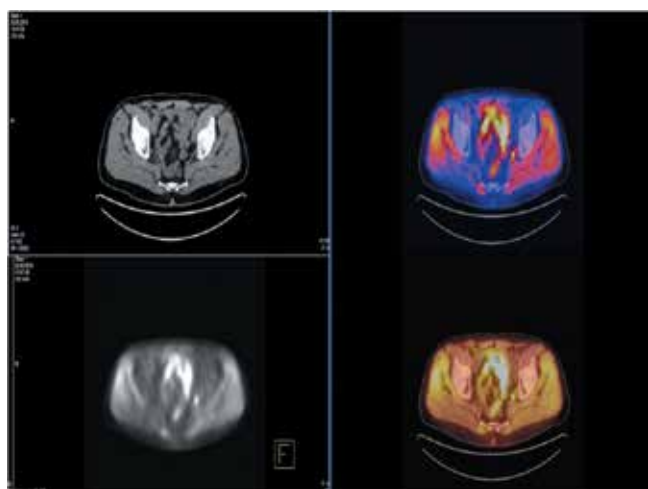


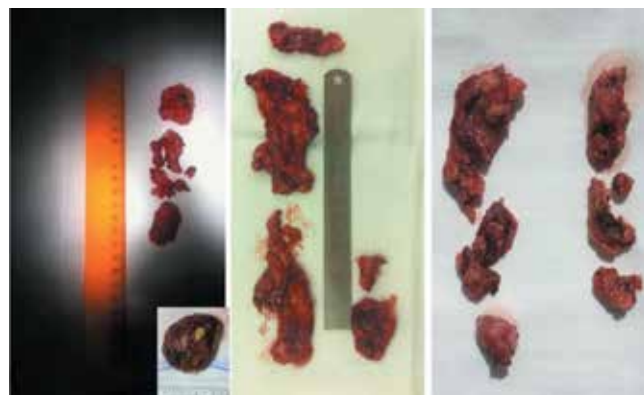
Рис. 3. Пациент № 3: позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с ^{11}C -холином. Определяется накопление препарата в запирательных лимфатических узлах (преимущественно слева) диаметром до 8 и 10 мм. Отсутствие накопления холина в ложе удаленной предстательной железы

Fig. 3. Patient No 3: positron-emission tomography/computed tomography with ^{11}C -choline. Contrast agent accumulation in obturator lymph nodes (predominately on the left) with diameter up to 8 and 10 mm is observed. Absence of choline accumulation in the fossa of the removed prostate

Результаты и обсуждение

В нашей серии всем пациентам сальважная ТЛАЭ была выполнена по расширенной методике с удалением всех резидуальных ЛУ в зоне лимфаденэктомии (рис. 4). Положение пациентов на операционном столе, расположение троакарров и использование роботических инструментов (монополярных ножниц, биполярного пинцета, граспера) были такими же, как при проведении робот-ассистированной простатэктомии (рис. 5). Средняя продолжительность хирургического вмешательства составила 72,6 мин (табл. 2). Периоперационных осложнений не отмечено.

На следующий день после вмешательства всем пациентам был удален уретральный катетер, восстановлено самостоятельное мочеиспускание. Страховая дренажная трубка удалена в среднем на 3-и сутки. При патогистологическом исследовании у всех больных в удаленных ЛУ выявлен рецидив аденокарциномы. С учетом данных результатов всем пациентам продолжено гормональное лечение.



Пациент № 1 /
Patient No 1

Пациент № 2 /
Patient No 2

Пациент № 3 /
Patient No 3

Рис. 4. Макроскопическая картина удаленных лимфатических узлов
Fig. 4. Macroscopic image of the excised lymph nodes

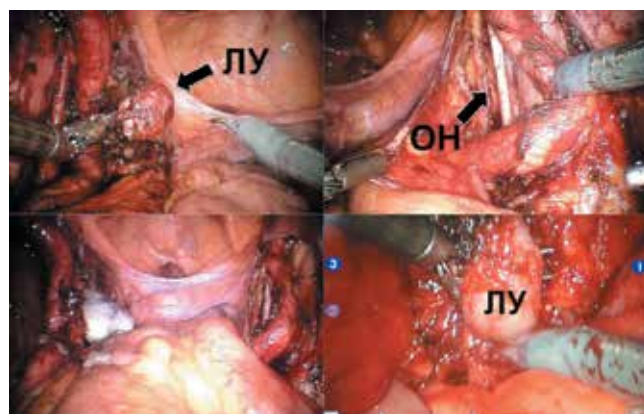


Рис. 5. Интраоперационная картина выполнения тазовой лимфаденэктомии с помощью хирургической системы da Vinci. ЛУ — лимфатический узел; ОН — obturatorный нерв

Fig. 5. Intraoperative image of pelvic lymph node dissection using the da Vinci surgical system. ЛУ — lymph node; ОН — obturator nerve

Таблица 2. Результаты собственного исследования

Table 2. Results of in-house study

Показатель Characteristic	Пациент № 1 Patient No 1	Пациент № 2 Patient No 2	Пациент № 3 Patient No 3	Среднее значение Average value
Выполнение лимфаденэктомии до операции Lymph node dissection before surgery	Проводилась Yes	Нет данных Not available	Проводилась Yes	—
Количество удаленных лимфатических узлов ¹ Number of excised lymph nodes ¹	6	Нет данных Not available	8	7
Количество удаленных лимфатических узлов ² Number of excised lymph nodes ²	11	18	16	15
Количество пораженных лимфатических узлов Number of affected lymph nodes	4	9	5	6
Длительность операции, мин Duration of surgery, min	65,0	73,0	80,0	72,6

¹При ранее выполненной радикальной простатэктомии. ²При сальважной лимфаденэктомии.

Примечание. Пациенты № 1 и 3 ранее перенесли открытую и робот-ассистированную радикальную простатэктомию в клинике урологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова, пациент № 2 — робот-ассистированную радикальную простатэктомию в другом лечебно-профилактическом учреждении г. Москвы.

¹During previously performed radical prostatectomy. ²During salvage lymphadenectomy.

Note. Patients No 1 and 3 previously underwent open and robotic assisted radical prostatectomy, respectively, at the Urology Clinic of the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; patient No 2 underwent robotic assisted radical prostatectomy at another Moscow medical center.

Существовавшие до недавнего времени ультразвуковые и компьютерные методы визуализации не позволяли в должной степени достоверно определить наличие и/или отсутствие лимфаденопатии. В качестве перспективных методов компьютерной диагностики в настоящее время рассматривают ПЭТ/КТ и мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию [2].

Благодаря наличию в клеточной мембране опухолевых клеток фосфатидилхолина происходит поглощение радиоактивного препарата ¹¹C-холина, что в последующем позволяет обнаруживать данный препарат при ПЭТ. Чувствительность такого метода, по мнению ряда авторов, определена в интервале от 38 до 98 % [5–7]. Достаточно широкий диапазон связан главным образом с неоднородностью обследованных групп пациентов.

F. Abdollah и соавт. представили результаты мультицентрового исследования по сравнению данных ПЭТ/КТ с последующим гистологическим подтверждением [1]. Результаты наиболее крупных исследований с применением ¹¹C- и ¹⁸F-холина представлены в табл. 3. Проведенные исследования позволили авторам определить чувствительность (73–95 %), специфичность (40–93 %), положительную прогностическую ценность (86–92 %), отрицательную прогностическую ценность (61–87 %) и специфич-

ность (84–90 %), что доказало высокую эффективность данного метода визуализации в диагностике поражения ЛУ.

D. Schilling и соавт., проанализировав результаты лечения 10 пациентов, перенесших лучевую терапию или радикальную простатэктомию с последующей лапароскопической диссекцией ЛУ, подозрительных при ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином, пришли к выводу, что лишь 7 больных по данным патогистологического заключения действительно имели рецидив РПЖ [12].

J. Winter и соавт. представили результаты сальважной ТЛАЭ 6 пациентов с диагностированным поражением 1 ЛУ по данным ПЭТ/КТ. Средний уровень ПСА составил 2,04 (0,67–4,51) нг/мл. У всех пациентов при патогистологическом заключении удаленных ЛУ был верифицирован РПЖ. При медиане наблюдения 24 (21–35) мес у 2 пациентов уровень ПСА не превышал 0,01 нг/мл, у 1 — 0,03 нг/мл [13].

Результаты сальважной ТЛАЭ 15 больных, имевших по данным ПЭТ/КТ рецидив РПЖ в ЛУ, представили L. Rinnab и соавт. Ни у одного пациента не было данных о наличии местного рецидива или отдаленных метастазов. Средний уровень общего ПСА составил 1,7 нг/мл, среднее число ЛУ, удаленных при ТЛАЭ, — 13,9. При медиане наблюдения 13,7 мес у 1 из 15 пациентов уровень ПСА не превышал 0,1 нг/мл;

Таблица 3. Данные ПЭТ/КТ в диагностике лимфаденопатии у больных РПЖ и/или рецидива РПЖ [2, 8–11]

Table 3. PET/CT data for lymphadenopathy diagnostics in patients with PC and/or recurrent PC [2, 8–11]

Автор, год Author, year	Число пациентов Number of patients	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
R.A. Heesakkers и соавт., 2008 [8] R.A. Heesakkers et al., 2008 [8]	375	34,0	97
F.E. Lecouvet и соавт., 2012 [9] F.E. Lecouvet et al., 2012 [9]	100	82	96
M.G. Harisinghani и соавт., 2003 [10] M.G. Harisinghani et al., 2003 [10]	80	100	96
L. Wang и соавт., 2006 [11] L. Wang et al., 2006 [11]	411	27	98

Примечание. В исследования вошли пациенты с недавно диагностированным РПЖ с локализацией опухоли в лимфатических узлах. Магнитно-резонансный тип изображения. Относительно селективности данных нет. ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография; РПЖ – рак предстательной железы.

Note. The studies included patients with recently diagnosed PC accompanied by lymph node tumor localization. Magnetic resonance imaging. No data on selectiveness is available. PET/CT – positron emission tomography/computed tomography; PC – prostate cancer.

Таблица 4. Результаты исследований пациентов с биохимическим рецидивом, перенесших сальважную радикальную лимфаденэктомию [2, 14, 18–21]

Table 4. Results of examinations of patients with biochemical recurrence who underwent salvage radical lymphadenectomy [2, 14, 18–21]

Автор, год Author, year	Число пациентов Number of patients	Средний уровень ПСА до операции, нг/мл Average PSA level before the surgery, ng/ml	Среднее количество удаленных ЛУ Average number of excise LNs	Среднее количество пораженных ЛУ Average number of affected LNs	Сумма баллов по шкале Глисона Total Gleason score	Медиана наблюдения, мес Median follow-up, months	5-летняя БРВ, % 5-year RFS, %	5-летняя ВБП, % 5-year PFS, %	5-летняя РСВ, % 5-year CSS, %
L. Rinnab и соавт., 2008 [14] L. Rinnab et al., 2008 [14]	15	1,7	13,9	н/д N/A	н/д N/A	13,7	н/д N/A	н/д N/A	н/д N/A
P. Rigatti и соавт., 2011 [18] P. Rigatti et al., 2011 [18]	72	3,7	30,6	9,8	2–6 (18 %) 7 (44,4 %) 8–10 (37,6 %)	39,4	19,0	34,0	75,0
C.A. Jilg и соавт., 2012 [19] C.A. Jilg et al., 2012 [19]	52	3,9	23,3	9,7	2–6 (23 %) 7 (46 %) 8–10 (31 %)	35,5	9,0	26,0	78,0
N. Suardi и соавт., 2013 [20] N. Suardi et al., 2013 [20]	162	3,6	24,6	6,1	н/д N/A	29,2	40,0	47,0	86,0
N. Suardi и соавт., 2015 [21] N. Suardi et al., 2015 [21]	59	3,9	29,5	8,9	2–6 (20,3 %) 7 (44,1 %) 8–10 (35,6 %)	81,1	29,4	52,0	89,1

Примечание. ПСА – простатический специфический антиген; ЛУ – лимфатические узлы; БРВ – безрецидивная выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; РСВ – раковоспецифическая выживаемость; н/д – нет данных.

Note. PSA – prostate-specific antigen; LNs – lymph nodes; RFS – relapse-free survival; PFS – progression-free survival; CSS – cancer-specific survival; N/A – not available.

у 3 больных в последующем были обнаружены костные метастазы [14].

Возможность достоверной визуализации рецидива РПЖ в ЛУ при проведении ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином, по всей видимости, зависит от нескольких факторов, в том числе от уровня ПСА до проведения исследования. Так, по мнению I. de Jong и соавт., пациентам с уровнем ПСА $< 5,0$ нг/мл не следует назначать ПЭТ/КТ из-за высоких ложноотрицательных результатов [5]. Тем не менее в последующих работах, оценивающих применение ПЭТ/КТ у больных с уровнем ПСА $< 0,5$ нг/мл, данные о ложноотрицательных результатах не получены [15]. М. Mamede и соавт. отметили, что помимо уровня ПСА на результат исследования также влияет наличие проводимого гормонального лечения [16]. Выполненные исследования показывают, что независимо от количества положительно идентифицированных ЛУ по данным ПЭТ/КТ лимфаденэктомия должна проводиться по расширенной методике [17].

В 2011 г. Р. Rigatti и соавт. оценили результаты лечения 72 пациентов, перенесших сальважную ТЛАЭ. У всех больных, которым ранее была выполнена радикальная простатэктомия, зарегистрированы признаки БР, однако отсутствовали данные о наличии местного рецидива и отдаленных метастазов [18]. Результаты этого и других наиболее крупных исследований последних 5 лет представлены в табл. 4.

Робот-ассистированная простатэктомия с расширенной ТЛАЭ может сопровождаться повышением общей частоты хирургических осложнений [22]. Так, по мнению Р. Rigatti и соавт., С.А. Jilg и соавт., наиболее частыми осложнениями после перенесенной сальважной ТЛАЭ являются лимфорея (15,3 %), лихорадка (14,5 %) и кишечная непроходимость (11,2 %). В редких случаях были травмы мочеточника (0,8 %) и необходимость повторных вмешательств (1,6 %) [18, 19]. Иногда после перенесенной лимфаденэктомии можно встретить лимфоцеле и отек нижних конечностей.

Выводы

В настоящее время имеющиеся данные литературы показывают, что проведение сальважной радикальной ТЛАЭ наиболее оправдано у пациентов с уровнем ПСА < 4 нг/мл, суммой баллов по шкале Глисона ≤ 7 , а также при условии отсутствия сведений о наличии местного рецидива и отдаленных метастазов. Выполнение такого вида сальважного лечения позволяет большинству пациентов отсрочить назначение гормональной терапии, что теоретически может уменьшить стоимость лечения. Больным с подозрением на рецидив РПЖ могут быть рекомендованы ПЭТ/КТ и мультипараметрическая магнитно-резонансная томография. Дальнейшее проведение проспективных рандомизированных исследований позволит рекомендовать сальважную лимфаденэктомию большему числу пациентов.

В статью вошли результаты работ, выполненных при поддержке Гранта Президента России № МК-5594.2016.7.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abdollah F., Briganti A., Montorsi F. et al. Contemporary role of salvage lymphadenectomy in patients with recurrence following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2015;67(5):839–49. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.03.019. PMID: 24698524.
2. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. Netherlands: European Association of Urology, 2017. 146 p.
3. Giovacchini G., Picchio M., Gracia-Parra R. et al. ^{11}C -choline PET/CT predicts prostate cancer-specific survival in patients with biochemical failure during androgen deprivation therapy. *J Nucl Med* 2014;55(2): 233–41. DOI: 10.2967/jnumed.113.123380. PMID: 24408897.
4. Suardi N., Porter C.R., Reuther A.M. et al. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 2008;112(6):1254–63. DOI: 10.1002/cncr.23293. PMID: 18286530.
5. de Jong I.J., Pruim P., Elsinga W. et al. C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(1):32–9. PMID: 12814672.
6. Giovacchini G., Picchio M., Briganti A. et al. ^{11}C -choline positron emission tomography/computerized tomography to restage prostate cancer cases with biochemical failure after radical prostatectomy and no disease evidence on conventional imaging. *J Urol* 2010;184(3):938–43. DOI: 10.1016/j.juro.2010.04.084. PMID: 20643445.
7. Krause B.J., Souvatzoglou M., Tuncel M. et al. The detection rate of ^{11}C -choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(1):18–23. DOI: 10.1007/s00259-007-0581-4. PMID: 17891394.
8. Heesakkers R.A., Hovels A.M., Jager G.J. et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol* 2008;9(9):850–6. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70203-1. PMID: 18708295.
9. Lecouvet F.E., El Mouedden J., Collette L. et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol* 2012;62(1):68–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.020. PMID: 22366187.

10. Harisinghani M.G., Barentsz J., Hahn P.F. et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *New Engl J Med* 2003;348(25):2491–9. DOI: 10.1056/NEJMoa022749. PMID: 12815134.
11. Wang L., Hricak H., Kattan M.W. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(3):743–8. DOI: 10.2214/AJR.04.1682. PMID: 16498101.
12. Schilling D., Schlemmer H.P., Wäagner P.H. et al. Histological verification of ¹¹C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(4):446–51. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07592.x. PMID: 18410442.
13. Winter A., Uphoff J., Henke R.P., Wawroschek F. First results of ¹¹C-choline PET/CT-guided secondary lymph node surgery in patients with PSA failure and single lymph node recurrence after radical retropubic prostatectomy. *Urol Int* 2010;84(4):418–23. PMID: 20299773. DOI: 10.1159/000296298.
14. Rinnab L., Mottaghy F.M., Simon J. ¹¹C-Choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer: preliminary results of a prospective study. *Urol Int* 2008;81(2):191–7. DOI: 10.1159/000144059. PMID: 18758218.
15. Castellucci P., Fuccio C., Rubello D. et al. Is there a role for ¹¹C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase < 1.5 ng/ml? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(1):55–63. DOI: 10.1007/s00259-010-1604-0. PMID: 20848281.
16. Mamede M., Ceci F., Castellucci P. et al. The role of ¹¹C-choline PET imaging in the early detection of recurrence in surgically treated prostate cancer patients with very low PSA level < 0.5 ng/mL. *Clin Nucl Med* 2013;38(9):e342–5. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31829af913. PMID: 23797218.
17. Tilki D., Reich O., Graser A. et al. ¹⁸F-Fluoroethylcholine PET/CT identifies lymph node metastasis in patients with prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy but underestimates its extent. *Eur Urol* 2013;63(5):792–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.003. PMID: 22902037.
18. Rigatti P., Suardi N., Briganti A. et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by ¹¹C-choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol* 2011;60:935–43. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.060.
19. Jilg C.A., Rischke H.C., Reske S.N. et al. Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. *J Urol* 2012;188(6):2190–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.041. PMID: 23083862.
20. Suardi N., Karnes J., Joniau S. et al. Salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and imaging-detected nodal metastases. *J Urol* 2013;189:317–8.
21. Suardi N., Gandaglia G., Gallina A. et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol* 2015;67(2):299–309. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.011. PMID: 24571959.
22. Coelho R.F., Palmer K.J., Moniz R.R. et al. Early complication rates in a single-surgeon series of 2500 robotic-assisted radical prostatectomies: report applying a standardized grading system. *Eur Urol* 2010;57(6):945–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.02.001. PMID: 20181424.

Эффективность применения лучевых методов лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы в условиях одного стационара

Е.А. Киприянов^{1, 2}, П.А. Карнаух^{1, 2}, И.А. Важенин¹, Т.М. Шарабура^{1, 2}, А.В. Важенин^{1, 2}, К.Ю. Ивахно¹

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64

Контакты: Евгений Александрович Киприянов kiprijanov@list.ru

Цель работы — оценка показателей ближайших и отдаленных результатов применения лучевых методов лечения (брахитерапии источниками йода-125, конформной лучевой терапии, стереотаксической роботизированной радиотерапии) больных раком предстательной железы.

Материалы и методы. В каждом представленном методе терапии пациенты были разделены на 2 подгруппы: больные 1-й подгруппы получали комбинированное лечение в сочетании с неoadъювантной гормонотерапией, пациенты 2-й подгруппы — лучевой метод лечения в монорежиме. Ближайшие результаты терапии оценивали по уровню общего простатического специфического антигена, объему предстательной железы, количеству остаточной мочи и изменению по Международной шкале оценки простатических симптомов (International Prostatic Symptom Score, IPSS).

Результаты. Динамика этих показателей была сопоставима в обеих подгруппах, что отражается на регрессии первичного очага, а также на качестве жизни пациентов. Онкоспецифическая и 5-летняя общая выживаемость в группе пациентов после проведения стереотаксической радиотерапии составила 100 %, в остальных группах — более 90–95 %.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности предложенных методов лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, неoadъювантная гормональная терапия, брахитерапия ¹²⁵I, конформная лучевая терапия, роботизированная радиотерапия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-74-78

Efficiency of application of radiation techniques to treat patients with localized prostate cancer in one hospital

E.A. Kipriyanov^{1, 2}, P.A. Karnaukh^{1, 2}, I.A. Vazhenin¹, T.M. Sharabura^{1, 2}, A.V. Vazhenin^{1, 2}, K. Yu. Ivakhno¹

¹Chelyabinsk Regional Clinical Oncologic Dispensary; 42 Blukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

²South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia

Objectives. Analyzed short-and long-term results of radiation therapies (brachytherapy ¹²⁵I, conformal radiation therapy, stereotactic robotic radiotherapy) of patients with prostate cancer.

Materials and methods. In each treatment the patients were divided into 2 groups received the combined treatment in combination with neoadjuvant hormone therapy without its implementation. The immediate results of treatment were assessed according to the level of total prostatic specific antigen, prostate volume, residual urine, change according to the International Prostatic Symptom Score (IPSS).

Results. The dynamics of these indicators comparable in both groups, which is reflected in the regression of the primary tumor, as well as the quality of life of patients. Five-year overall survival and oncospecific survival in the group of patients after stereotactic radiotherapy is 100 %, the remaining groups — of more than 90–95 %.

Conclusion. The obtained results testify to the effectiveness of the proposed methods of treatment of patients with localized prostate cancer.

Key words: prostate cancer, neoadjuvant hormone therapy, brachytherapy ¹²⁵I, conformal radiotherapy, robotic radiotherapy

Введение

Заболеваемость раком предстательной железы в России в 2012 г. составила 29,35 случая на 100 тыс. населения. Среди злокачественных новообразований мужчин данная патология в 2009 г. составила 10,7 %. На протяжении последних лет отмечается

рост удельного веса больных с I–II стадией опухолевого процесса — с 32,7 % в 1999 г. до 56,0 % в 2014 г. [1, 2].

У пациентов с низким риском развития рецидива (сумма баллов по шкале Глисона <6, уровень простатического специфического антигена (ПСА) <10 нг/мл,

T1c/T2b) низкодозная брахитерапия позволяет достичь высоких показателей биохимического контроля. Так, Stock и Stone [3–5] отметили достижение 5-летней безрецидивной выживаемости у 98 % пациентов данной группы. Стандартный курс лучевой терапии с использованием линейных ускорителей длится до 7 нед в режиме традиционного фракционирования дозы до суммарной очаговой дозы 72 Гр. Применение техники гипофракционированной стереотаксической лучевой терапии позволяет сократить время лечения до 5 сеансов при подведении суммарной дозы 35 Гр (92 изоГр) [5–7]. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что 5-летняя выживаемость в группе низкого риска составила 97,0 %, среднего — 90,7 %, высокого — 74,1 %. Общая 5-летняя выживаемость составила 93,0 %. Преимуществами роботизированной радиотерапии являются неинвазивность, безболезненность, высокая точность, максимальная доза в опухоли, минимизация дозы, действующей на здоровые ткани, кратковременность лечения, минимальные лучевые реакции и осложнения и возможность амбулаторного лечения [6, 7].

Цель работы — оценка показателей ближайших и отдаленных результатов лечения больных раком предстательной железы после проведения лучевых методов лечения (внутриканальной лучевой терапии, конформной лучевой терапии и роботизированной радиотерапии), а также анализ эффективности выполнения неoadъювантной гормонотерапии в условиях одного стационара.

Материалы и методы

С 2009 г. в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере используется метод внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии источниками йода-125 (^{125}I)). Были проанализированы результаты 208 случаев лечения.

С 2011 г. в практическую деятельность внедрена методика конформного лучевого лечения. В исследование были включены 105 пациентов.

С 2011 г. проводится роботизированная радиотерапия (кибер-нож). Проанализированы результаты лечения 88 больных.

Брахитерапию ^{125}I выполняли под ультразвуковым контролем. Суммарная очаговая доза на предстательную железу составляла не менее 145 Гр. Продолжительность операции — 60–120 мин. Уретральный катетер удаляли через сутки после имплантации источников ^{125}I . Для уменьшения симптомов инфравезикальной обструкции всем пациентам назначали альфа-1-адреноблокаторы. Через сутки осуществляли контрольное дозиметрическое исследование (показатели не превышали допустимых значений).

Для топометрии перед проведением конформной лучевой терапии использовали современные средства

медицинской визуализации (магнитно-резонансную томографию, томограф, рентгеновский симулятор, ультразвуковые аппараты высокого класса), определение и вынесение проекций границ патологического очага, его синтопию к смежным органам. Гамма-терапию выполняли в традиционном режиме. Разовая очаговая доза составляла 2 Гр, суммарная очаговая доза на предстательную железу — 72 Гр.

Перед проведением стереотаксической лучевой терапии в ткань предстательной железы имплантировали 3 рентгенконтрастные метки. Имплантацию меток выполняли трансректально под ультразвуковым контролем. Расстояние между соседними метками — не менее 20 мм, минимум 15° между соседними имплантатами. После имплантации назначали антибактериальную, противовоспалительную терапию длительностью 7–10 дней. Перед проведением лучевой терапии создавали 3D-модель, топометрию предстательной железы и критических органов (мочевого пузыря и прямой кишки). Радиотерапию выполняли на аппарате кибер-нож, режим гипофракционирования, с мощностью облучения 6 МэВ, разовая очаговая доза — 7 Гр, до суммарной очаговой дозы 35 Гр.

Каждая из 3 групп пациентов (в зависимости от проведенного лучевого метода терапии) была разделена на 2 подгруппы: больные 1-й подгруппы получали комплексное лечение в сочетании с неoadъювантной гормонотерапией, пациенты 2-й подгруппы — лучевое лечение в монорежиме.

Неoadъювантная гормонотерапия заключалась в применении аналогов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона на срок 4–6 мес.

В 1-ю группу вошли пациенты после проведения брахитерапии ^{125}I . Больные 1-й подгруппы ($n = 73$) получали неoadъювантную гормональную терапию + брахитерапию ^{125}I , пациенты 2-й подгруппы ($n = 135$) — только брахитерапию ^{125}I .

Во 2-ю группу были включены больные после выполнения конформной лучевой терапии. Больным 1-й подгруппы ($n = 61$) проводили комплексное лечение (неoadъювантную гормональную терапию + конформную лучевую терапию), пациентам 2-й подгруппы ($n = 44$) — только лучевую терапию.

В 3-ю группу вошли 88 пациентов после выполнения стереотаксической лучевой терапии. В 1-ю подгруппу ($n = 34$) были включены больные, получающие комплексное лечение в сочетании с неoadъювантной гормонотерапией, во 2-ю подгруппу ($n = 54$) — пациенты, которым гормонотерапию не выполняли.

Все группы пациентов были сопоставимы по стадии заболевания (в соответствии с Международной классификацией TNM установлена II стадия (T2N0M0) заболевания), возрасту, сопутствующей патологии и дифференцировке опухоли.

Средний возраст больных в группе брахитерапии ^{125}I в 1-й и 2-й подгруппах составил $61,4 \pm 2,4$ и $63,2 \pm 3,2$ года, в группе гамма-терапии — $72,4 \pm 3,4$ и $74,6 \pm 2,0$ года, в группе стереотаксической радиотерапии — $66,4 \pm 3,4$ и $64,0 \pm 2,9$ года соответственно.

Диагноз у всех пациентов морфологически верифицирован. Большинство опухолей представлены высоко- и умеренно-дифференцированной формой аденокарциномы предстательной железы (сумма баллов по шкале Глисона 6–7).

Результаты

Интраоперационных осложнений во время проведения брахитерапии ^{125}I не зарегистрировано. В 1-е сутки у 8,54 % пациентов наблюдалась клиническая картина макрогематурии, которая была купирована посредством консервативной гемостатической терапии. Все больные выписаны из стационара на 2–3-и сутки после имплантации. У 1 (0,4 %) пациента в течение 1-го месяца после имплантации возникла клиническая картина острой задержки мочеиспускания, потребовавшая наложения эпицистостомы.

После выполнения дистанционной лучевой терапии в 1-й подгруппе у 22 (36 %) больных был диагностирован лучевой цистит I степени, у 3 (4,9 %) — ректит I степени; во 2-й подгруппе у 18 (40,0 %) пациентов — цистит I степени, у 4 (8,9 %) — ректит I степени. Данные лучевые реакции купировались самостоятельно и дополнительного лечения не потребовали. В 1-й подгруппе у 2 (3,2 %) больных был отмечен цистит II степени, у 1 (1,64 %) — ректит II степени; во 2-й подгруппе у 1 (2,2 %) пациента — цистит II степени и ректит II степени.

После роботизированной радиотерапии у 6,6 % больных 1-й подгруппы и у 10,0 % пациентов 2-й подгруппы был диагностирован лучевой цистит I степени, у 4 % больных 2-й подгруппы — ректит I степени.

Ближайшие результаты лечения оценивали по уровню общего ПСА, объему предстательной железы, количеству остаточной мочи, оценивали качество мочеиспускания по Международной шкале оценки простатических симптомов (International Prostatic Symptom Score, IPSS).

Перед проведением брахитерапии ^{125}I уровень общего ПСА 0–4 нг/мл в 1-й и 2-й подгруппах отмечен у 40 (54,80 %) и 6 (4,48 %) пациентов, 4–10 нг/мл — у 31 (31,50 %) и 65 (48,50 %) больных, 10–20 нг/мл — у 10 (13,70 %) и 63 (47,02 %) пациентов соответственно. Через 3 мес после окончания лечения уровень общего ПСА снизился до <4 нг/мл в 1-й подгруппе в 87,15 %, во 2-й — в 81,74 % случаев. Через 6, 9 и 12 мес в 1-й подгруппе надир ПСА зафиксирован в 89,40; 91,70 и 90,39 % случаев; во 2-й — в 94,35; 94,78 и 98,02 % случаев соответственно.

К моменту начала проведения дистанционной гамма-терапии уровень общего ПСА 0–4 нг/мл в 1-й и 2-й подгруппах был у 33 (54,1 %) и 3 (6,6 %) пациентов, 4–10 нг/мл — у 19 (31,5 %) и 17 (37,7 %), 10–20 нг/мл — у 9 (14,7 %) и 25 (55,5 %) больных соответственно. Через 3 мес после окончания лечения уровень общего ПСА снизился до <4 нг/мл в 1-й подгруппе в 93,1 %, во 2-й — в 81,8 % случаев. Через 6, 9 и 12 мес в 1-й подгруппе надир ПСА отмечен в 91,0; 94,0 и 98,85 % случаев, во 2-й — в 97,54; 94,10 и 96,40 % случаев соответственно.

Перед проведением роботизированной радиотерапии уровень общего ПСА 0–4 нг/мл в 1-й и 2-й подгруппах зарегистрирован у 34 (53,3 %) и 9 (10,0 %) пациентов, 4–10 нг/мл — у 12 (40,0 %) и 30 (60,0 %) больных, 10–20 нг/мл — у 2 (6,6 %) и 15 (30,0 %) пациентов соответственно. Через 3 мес после окончания лечения уровень общего ПСА уменьшился до <4 нг/мл в 1-й подгруппе в 93,3 %, во 2-й — в 88,8 % случаев. Через 6, 9 и 12 мес в 1-й подгруппе надир ПСА был достигнут в 100 % случаев, во 2-й подгруппе он диагностирован у 94,1; 96,0 и 95,0 % больных соответственно.

До проведения внутритканевой лучевой терапии объем предстательной железы <20 см³ в 1-й и 2-й подгруппах отмечен у 37,0 и 20,75 % больных, 20–40 см³ — у 57,53 и 71,8 % пациентов, до 50–60 см³ — у 5,4 и 7,4 % больных соответственно. Через 3, 6, 9 и 12 мес после окончания лечения в 1-й подгруппе объем предстательной железы >50 см³ зарегистрирован у 20,0; 16,9; 14,7 и 19,6 % пациентов, во 2-й подгруппе — у 12,6; 10,4; 11,4 и 9,0 % больных соответственно.

Перед конформной лучевой терапией в 1-й и 2-й подгруппах объем предстательной железы <20 см³ имел место у 8,2 и 2,2 % пациентов, 20–40 см³ — у 60,6 и 57,7 % больных, до 50–60 см³ — у 31,1 и 40,0 % лиц соответственно. Через 3, 6, 9 и 12 мес после проведения терапии в 1-й подгруппе объем предстательной железы >50 см³ был отмечен у 22,0; 16,3; 14,2 и 9,7 % пациентов, во 2-й подгруппе — у 22,1; 7,5; 11,7 и 6,9 % больных соответственно.

До проведения роботизированной радиотерапии в 1-й и 2-й подгруппах объем предстательной железы <20 см³ зарегистрирован в 13,3 и 10,0 % случаев, 20–40 см³ — в 60,0 и 68,0 % случаев, до 50–60 см³ — в 26,6 и 22,0 % случаев соответственно. Через 3, 6, 9 и 12 мес после лечения в 1-й подгруппе объем предстательной железы >50 см³ был отмечен у 10,0; 16,0; 5,8 и 10,0 % больных, во 2-й подгруппе — у 17,3; 14,7; 12,0 и 11,0 % пациентов соответственно.

До лечения методом внутритканевой лучевой терапии объем остаточной мочи у пациентов исследуемых подгрупп не превышал 20 мл. При контрольном обследовании через 3, 6, 9 и 12 мес объем остаточной

мочи, >50 мл, в 1-й подгруппе зарегистрирован в 30,80; 19,70; 13,34 и 7,84 % случаев, во 2-й подгруппе — в 32,80; 20,30; 15,04 и 11,80 % случаев соответственно.

До проведения дистанционной лучевой терапии в 1-й и 2-й подгруппах объем остаточной мочи <20 мл отмечен у 57,3 и 53,3 % пациентов, 20–50 мл — у 27,8 и 33,3 % лиц, 50–100 мл — у 14,7 и 13,3 % больных соответственно. При контрольном обследовании через 3, 6, 9 и 12 мес объем остаточной мочи, >50 мл, в 1-й подгруппе имел место в 22,5; 17,5; 8,8 и 25,0 % случаев, во 2-й подгруппе — в 7,02; 7,10; 14,20 и 9,70 % случаев соответственно.

Перед выполнением стереотаксической лучевой терапии в 1-й и 2-й подгруппах объем остаточной мочи <20 мл зарегистрирован у 50,0 и 72,0 % пациентов, 20–50 мл — у 33,38 и 20,0 % лиц, 50–100 мл — у 16,6 и 8,0 % больных соответственно. При контрольном обследовании через 3, 6, 9 и 12 мес объем остаточной мочи >50 мл в 1-й подгруппе был отмечен в 13,8; 8,0; 12,0 и 0 % случаев, во 2-й подгруппе — в 17,3; 11,4; 11,5 и 16,6 % случаев соответственно.

После проведения брахитерапии ^{125}I в 1-й и 2-й подгруппах 0–7 баллов по шкале IPSS имели место у 45,20 и 48,61 % пациентов, 8–19 баллов — у 50,60 и 36,11 %, 20–35 баллов — у 4,10 и 15,28 % больных соответственно. В последующем слабо выраженная симптоматика в течение 1-го года в 1-й и 2-й подгруппах через 3 мес наблюдалась у 22,80 и 64,50 % пациентов, через 6 мес — у 40,90 и 41,94 % больных, через 9 мес — у 50,82 и 45,62 %, через 12 мес — у 9,02 и 58,0 % пациентов соответственно.

После выполнения конформной лучевой терапии в 1-й и 2-й подгруппах 0–7 баллов по шкале IPSS были зарегистрированы в 13,1 и 26,6 % случаев, 8–19 баллов — в 80,3 и 71,7 %, 20–35 баллов — в 6,8 и 2,2 % соответственно. Слабовыраженная симптоматика в 1-й и 2-й подгруппах через 3 мес наблюдалась у 24,5 и 27,9 % больных, через 6 мес — у 44,6 и 35,0 % пациентов, через 9 мес — у 52,0 и 44,0 % больных, через 12 мес — у 48,7 и 44,8 % пациентов соответственно.

После стереотаксической лучевой терапии в 1-й и 2-й подгруппах 0–7 баллов по шкале IPSS отмечены в 16,6 и 38,0 % случаев, 8–19 баллов — в 83,3 и 62,0 % случаев соответственно, 20–35 баллов не зарегистрированы. Через 3 мес в 1-й и 2-й подгруппах 0–7 баллов по шкале IPSS имели место у 26,6 и 41,3 % пациентов, через 6 мес — у 30,0 и 40,0 % больных, через 9 мес — у 70,5 и 32,0 %, через 12 мес — у 66,6 и 47,6 % больных соответственно.

Оценку отдаленных результатов лечения осуществляли путем расчета безрецидивной, онкоспецифической и общей выживаемости.

Проанализированы результаты 5-летней выживаемости после проведенной терапии. У пациентов

1-х подгрупп безрецидивная (ПСА-рецидив) выживаемость в группах брахитерапии ^{125}I , дистанционной лучевой терапии и роботизированной радиотерапии составила 73,96; 81,96 и 96,60 %, общая — 97,2; 92,0 и 100 %, онкоспецифическая — 93,11; 90,30 и 100 % соответственно.

Во 2-х подгруппах после выполнения брахитерапии ^{125}I , дистанционной лучевой терапии и роботизированной радиотерапии безрецидивная выживаемость составила 82,96; 84,40 и 88,80 %, общая — 98,5; 89,7 и 100 %, онкоспецифическая — 97,03; 91,50 и 100 % соответственно.

Обсуждение

Предложенные методы лучевого лечения показали свою безопасность, эффективность и, как следствие, могут быть альтернативными. Однако проведение дистанционной лучевой терапии не является инвазивным методом лечения, тогда как брахитерапия ^{125}I и стереотаксическая лучевая терапия предполагают имплантацию сидов/маркеров в ткань предстательной железы, что увеличивает риск развития осложнений, но при этом требуются минимальные сроки госпитализации. При выполнении брахитерапии ^{125}I сроки пребывания в стационаре не превышают 4–7 дней, роботизированную радиотерапию проводят амбулаторно (в течение 5 дней), необходимые же сроки лечения методом дистанционной гамма-терапии составляют порядка 35 дней. При сравнении 3 методов лучевого лечения роботизированная радиотерапия, вероятно, является наиболее прецизионным методом, так как при анализе непосредственных результатов отсутствуют выраженные лучевые реакции.

Проведение неoadъювантной гормонотерапии или ее отсутствие существенно не отражается на изменениях проанализированных показателей. После выполнения дистанционной лучевой терапии и роботизированной радиотерапии уровень общего ПСА снижается уже через 3 мес более чем у 90,0 % пациентов, после брахитерапии ^{125}I надир ПСА достигается к 6-му месяцу у большинства (94,5 %) больных. После проведения брахитерапии ^{125}I число пациентов, у которых объем предстательной железы превышал 50 см³, увеличилось в 2 раза и через 12 мес после лечения уменьшилось до исходного значения. После дистанционной лучевой терапии и роботизированной радиотерапии объем предстательной железы уменьшался через каждые 3 мес. После выполнения дистанционной гамма-терапии объем предстательной железы через год снизился в 3 раза, после роботизированной радиотерапии — в 2 раза. Как следствие, динамика изменений объема предстательной железы отразилась и на объеме остаточной мочи и качестве мочеиспускания по шкале IPSS. После проведения внутритканевой лучевой терапии наибольшее число (77,2 %) пациентов

с умеренной и выраженной симптоматикой наблюдалось через 3 мес, однако через 12 мес доля больных со слабой симптоматикой превысила первоначальные значения и составила 81,8 %. После конформной лучевой терапии и роботизированной радиотерапии число пациентов со слабовыраженной симптоматикой увеличивалось каждые 3 мес.

Наихудшие показатели выживаемости были зарегистрированы в подгруппе пациентов, которым выполняли брахитерапию ^{125}I в сочетании с неoadъювантной гормонотерапией. У больных, получивших лечение на аппарате кибер-нож, общая и онкоспецифическая выживаемость составила 100 %.

Заключение

С учетом отсутствия выраженных лучевых реакций использованные варианты лучевой терапии являются безопасными методами лечения больных раком предстательной железы. Применение неoadъювантной гормонотерапии или ее отсутствие существенно не отразилось на регрессии первичного очага, показатели уродинамики были сопоставимы в исследуемых подгруппах. Отдаленные результаты также были сопоставимы, высокие показатели онкоспецифической выживаемости свидетельствуют об эффективности предложенных методов лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зырянов А.В., Баженов А.А., Машковцев А.В. Брахитерапия в лечении больных локализованным раком предстательной железы с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Уральский медицинский журнал 2009;11(65):35–6. [Zyryanov A.V., Bazhenov A.A., Mashkovtsev A.V. Brachytherapy in treatment of patients with localized prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2009;11(65):35–6. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. 196 с. [State of oncological care in Russia in 2009. Eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGU "MNIOI im. P.A. Gertzena Rosmedtekhнологiy", 2010. 196 p. (In Russ.)].
3. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2011. 260 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2009 (morbidity and mortality). Eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGU "MNIOI im. P.A. Gertzena Rosmedtekhнологiy", 2011. 260 p. (In Russ.)].
4. Вазенин А.В., Карнаух П.А. Эпидемиология рака предстательной железы в Челябинской области. Паллиативная медицина и реабилитация 2008;(2): 26–8. [Vazhenin A.V., Karnaukh P.A. Epidemiology of prostate cancer in Chelyabinsk Region. Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation 2008;(2): 26–8. (In Russ.)].
5. Katz A.J., Kang J. Quality of life and toxicity after SBRT for organ-confined prostate cancer, a 7-year study. Front Oncol 2014;4:301. DOI: 10.3389/fonc.2014.00301. PMID: 25389521.
6. Katz A.J., Kang J. Stereotactic body radiotherapy as treatment for organ confined low- and intermediate-risk prostate carcinoma, a 7-year study. Front Oncol 2014;4:240. DOI: 10.3389/fonc.2014.00240. PMID: 25229051.
7. Sanfilippo N.J., Cooper B.T. Hypofractionated radiation therapy for prostate cancer: biologic and technical considerations. Am J Clin Exp Urol 2014;2(4):286–93. PMID: 25606574.

Финальные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы RU-EGD-NI-001 по оценке эффективности и переносимости 6-месячной депо-формы Элигарда 45 мг у больных распространенным раком предстательной железы в рутинной клинической практике российских онкоурологов

В.Б. Матвеев, А.С. Маркова

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

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

Введение. По данным клинических исследований, 6-месячная депо-форма лейпрорелина ацетата 45 мг (Элигард, Астеллас Фарма), также как и другие депо-формы (на 1 и 3 мес) этого препарата, показала свою эффективность в отношении снижения уровней простатического специфического антигена (ПСА) и тестостерона, а также хорошую переносимость у больных распространенным раком предстательной железы (РПЖ). Однако рамки клинических исследований ограничены жесткими критериями включения и исключения.

Цель исследования, спонсированного компанией Астеллас Фарма в России, — оценка эффективности и переносимости 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата в обширной и гетерогенной популяции пациентов, наблюдаемых в рутинной клинической практике в России.

Материалы и методы. Проведено неинтервенционное многоцентровое исследование (наблюдательная программа) среди больных распространенным РПЖ (стадии T3–4, N⁺/M⁺ или с прогрессированием после местного лечения), которым назначали Элигард 45 мг. Наблюдение за пациентами проводили каждые 6 мес в течение 24 мес лечения. В исследовании приняли участие 53 онколога из лечебных учреждений России.

Результаты. В исследование были включены 640 пациентов, из которых 524 соответствовали критериям включения/исключения. Средний возраст больных составил $69,0 \pm 8,6$ года (46–96 лет). В большинстве случаев гормональная терапия Элигардом 45 мг проводилась по поводу местно-распространенного РПЖ (50 % больных), отдаленные метастазы выявлены только у 15 %, вовлечение лимфатических узлов диагностировано у 12 % пациентов. Больным первично-локализованным РПЖ (41,4 %) назначали препарат в связи с прогрессированием заболевания после местного лечения или из-за невозможности выполнения другого вида терапии. Монотерапию Элигардом 45 мг проводили в 92,75 % случаях. Только 7,25 % пациентов получили комбинированную гормональную терапию Элигардом 45 мг и бикалутамидом, флутамидом и золедроновой кислотой. Средний уровень ПСА снизился на 81,7 % (с $38,47$ до $7,05$ нг/мл) после 24 мес лечения, в то время как средний уровень тестостерона снизился на 88,0 % (с $92,12$ до $11,03$ нг/дл). Уровень тестостерона <50 и 20 нг/дл достигнут у 97 и 88 % пациентов. Изменение среднего уровня качества жизни больных выявлено на основании данных опросника EQ-5D-5L: средняя оценка состояния здоровья согласно визуальной шкале повысилась с $76,15 \pm 14,10$ до $78,22 \pm 15,99$ мм. Количество нежелательных явлений терапии было низким и составило 1,41 % в общей популяции пациентов. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были астения, головная боль, артериальная гипертензия, головокружение и тошнота.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что 6-месячная депо-форма лейпрорелина ацетата хорошо переносится и достоверно снижает уровни сывороточного ПСА и тестостерона в повседневной клинической практике у больных распространенным РПЖ. Эти данные сопоставимы с результатами по эффективности и переносимости в клинических испытаниях.

Ключевые слова: распространенный рак предстательной железы, лейпрорелина ацетат, Элигард, неинтервенционное исследование, тестостерон, простатический специфический антиген, качество жизни, агонист лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона

Final results of the prospective multicenter observational program RU-EGD-NI-001 for evaluation of efficacy and tolerability of the 6-month depot Eligard 45 mg in patients with advanced prostate carcinoma in routine clinical practice of uro-oncologists in the Russian Federation

V.B. Matveev, A.S. Markova

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

Introduction. The 6-month depot formulation of leuporeline acetate 45 mg (Eligard, Astellas Pharma) was shown to reduce the levels of prostate-specific antigen (PSA) and testosterone and to be well tolerated in patients with advanced prostate cancer (PCa) in clinical trials as well as other depot formulations of leuporeline acetate (1- and 3-month). However, clinical trials are limited by strict patient inclusion and exclusion criteria.

Objective of this study, sponsored by Astellas Pharma Russia, was to assess whether the efficacy and tolerability of the 6-month leuporelin depot formulation could be confirmed in a broad and heterogeneous patient population encountered in daily clinical practice in the Russian Federation.

Materials and methods. A non-interventional multicenter study (a observational program) was conducted in male patients with advanced PCa (T3–4, N⁺/M⁺, or with progression after local treatment) to whom Eligard 45 mg had been prescribed. Patients were followed every 6 months up to 24 months of treatment. Fifty three uro-oncologists from out-patient clinics in the Russia participated in the study.

Results. The study enrolled 640 patients, of which 524 met inclusion/exclusion criteria. Mean age of the patients was 69.0 ± 8.6 years old (from 46 to 96 years old). In most cases hormonal therapy with Eligard 45 mg was performed for locally advanced PCa (50 % of patients), distant metastases were detected in 15 % subjects only, nodal involvement was detected in 12 % patients. Patients with initially localized prostate cancer (41.4 %) were prescribed Eligard 45 mg because of progression of their disease after local treatment or inability to receive any other treatment. Eligard 45 mg monotherapy was used in 92.75 % cases. Only 7.25 % patients received combined hormonal therapy with Eligard 45 mg and bicalutamide, flutamide and zoledronic acid. Mean serum PSA level was reduced by 81,7 % from 38,47 ng/ml at baseline to 7.05 ng/ml after 24 months of treatment, while mean testosterone level was reduced by 88 % from 92.12 to 11.03 ng/dl. Testosterone level below 50 and 20 ng/dl was reached by 97 and 88 % of patients. There was a change in mean quality of life based on EQ-5D-5L questionnaire: mean value of health status according to visual scale increased from 76.15 ± 14.10 to 78.22 ± 15.99 mm. The number of adverse drug reactions was low and amounted to 1.41 % of all patient population. Asthenia, headache, arterial hypertension, dizziness and nausea were the most commonly reported adverse drug reactions.

Conclusions. These results suggest that the 6-month leuporelin acetate depot formulations are well tolerated and reliably lower serum PSA and testosterone levels in daily clinical practice in patients with advanced PCa. These data are consistent with efficacy and tolerability results from clinical trials.

Key words: advanced prostate cancer, leuporeline acetate, Eligard, non-interventional study, testosterone, prostatic specific antigen, quality of life, luteinizing hormone releasing hormone agonist

Введение

В России рак предстательной железы (РПЖ) является одной из самых частых онкологических патологий у мужчин, занимая 2-е место (14,4 %) в структуре онкологической заболеваемости мужского населения после рака легкого. В 2015 г. в нашей стране были зарегистрированы 38 812 новых случаев РПЖ. С каждым годом число больных РПЖ увеличивается, прирост заболеваемости за последние 10 лет составил более 100 % [1]. Несмотря на устойчивую тенденцию к увеличению числа больных локализованными формами РПЖ, доля пациентов с III–IV стадиями заболевания продолжает оставаться высокой (44 %) [2]. Как известно, именно пациенты с распространенным РПЖ составляют целевую популяцию, которой показана андрогендепривационная терапия как в монорежиме, так и в составе мультимодального лечения. Хотя в некоторых случаях гормональная терапия (ГТ) используется у пациентов с более ранними стадиями заболевания, а также у больных с биохимическим рецидивом опухоли после перенесенной радикальной простатэктомии или лучевой терапии. Кроме того, ГТ сохраняет свою актуальность и после развития

кастрационной резистентности, действуя синергично с химиотерапией таксанами и антиандрогенами нового поколения [3].

Альтернативой двухсторонней орхэктомии, как эталону андрогендепривационной терапии, является фармакологическая кастрация. Последняя сопоставима по эффективности с хирургическим методом [4, 5]. Именно лекарственной депривации андрогенов по ряду причин отдают предпочтение большинство пациентов. Препараты для фармакологической кастрации представлены преимущественно агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), доступными в удобных для использования депо-формах разной продолжительности действия (от 1 до 6 мес). Характерная особенность применения этой группы препаратов — наличие «вспышки» уровня тестостерона, возникающей в первые дни после начала лечения и обусловленной стимулирующим действием агонистов ЛГРГ на рецепторы передней доли гипофиза, а также «микровспышек» уровня тестостерона в процессе лечения. В конечном итоге первоначальный всплеск уровня тестостерона

сменяется его выраженным снижением за счет истощения пула рецепторов гипофиза. Подавление выработки мужских половых гормонов позволяет уменьшить размеры опухоли и клинические проявления заболевания, а также замедлить его прогрессирование [3].

Кастрационный уровень тестостерона достигается у большинства пациентов в течение 2–4 нед после начала лечения агонистами ЛГРГ [6]. С 2015 г. принят новый стандарт кастрационного уровня тестостерона, который сменил действовавший в течение длительного времени стандарт <50 нг/дл, или 0,5 нг/мл, или 1,7 нмоль/л, что связано с разработкой и внедрением более чувствительных тест-систем. Согласно современным рекомендациям целевой уровень тестостерона должен быть <20 нг/дл, или 0,2 нг/мл, или 0,7 нмоль/л [3, 7]. Превышение установленной границы говорит о недостаточной эффективности проводимой ГТ, поэтому определение уровня тестостерона является обязательным как после начала, так и на протяжении курса лечения агонистами ЛГРГ.

Наблюдательная программа RU-EGD-NI-001

Элигард (Астеллас Фарма) — один из широко применяемых в России агонистов ЛГРГ, который представляет собой депо-форму лейпрорелина ацетата с уникальной системой доставки Атригель на основе биоразлагаемого полимерного матрикса. При подкожном введении образуется сферический имплантат, который медленно деградирует, приводя к постепенному высвобождению лейпрорелина ацетата. С 2009 г. на российском рынке доступны 3 депо-формы препарата Элигард: на 1 (7,5 мг), 3 (22,5 мг) и 6 (45 мг) мес. В клинических исследованиях всех 3 депо-форм препарата было продемонстрировано, что применение Элигарда приводит к значимому снижению уровня тестостерона и простатического специфического

антигена (ПСА) у больных РПЖ. Однако клинические исследования часто ограничены определенной категорией пациентов в связи с жесткими критериями включения и исключения [8–11].

Таким образом, настоящая наблюдательная программа была призвана подтвердить эффективность и безопасность 6-месячной депо-формы Элигарда у широкого круга больных РПЖ в рутинной клинической практике российских онкоурологов.

Наблюдательная программа, стартовавшая в 2013 г., представляет собой неинтервенционное многоцентровое исследование, основной целью которого являлась оценка изменения уровней ПСА и тестостерона на фоне лечения Элигардом 45 мг. Вторичные цели программы включали анализ частоты возникновения нежелательных реакций, оценку качества жизни больных РПЖ на фоне терапии, а также оценку их исходных характеристик и анамнеза заболевания. В исследование были набраны 640 мужчин с распространенным РПЖ (стадии T3–4, N⁺/M⁺ или прогрессирование после местного лечения). В окончательный анализ результатов программы вошли только 524 пациента, так как остальные (21,7 %) были исключены из исследования в течение 24 мес по разным причинам. Все пациенты получали терапию 6-месячной депо-формой препарата Элигард 45 мг. Наблюдение за больными проводили каждые 6 мес в течение 24 мес. За это время пациент получал 4 инъекции Элигарда 45 мг. В исследовании приняли участие 53 онкоуролога из лечебных учреждений России. Согласно условиям протокола решение о назначении Элигарда 45 мг принималось врачом вне рамок исследования и до включения в него пациента, только по усмотрению врача.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 69,0 ± 8,6 года (46–96 лет). Основные исходные

Таблица 1. Исходные характеристики больных раком предстательной железы (n = 524), включенных в исследование (по протоколу RU-EGD-NI-001) в зависимости от возраста, уровней простатического специфического антигена и тестостерона

Table 1. Baseline data on patients with prostate cancer (n = 524) included in the study (RU-EGD-NI-001 protocol) in respect to age, prostate-specific antigen and testosterone levels

Показатель Characteristic	Среднее значение (минимум, максимум) Mean value (minimum, maximum)	Медиана (Q25–75) Median (Q25–75)
Возраст, лет Age, years	69 (46–96)	68 (63–75)
Исходный уровень простатического специфического антигена, нг/мл (n = 494) Baseline prostate-specific antigen level, ng/ml (n = 494)	38,47 (0–2152)	8,6 (2,5–24,0)
Исходный уровень тестостерона, нг/дл (n = 146) Baseline testosterone level, ng/dl (n = 146)	92,12 (0,08–925,00)	16,34 (5,75–42,60)

Таблица 2. Исходные характеристики больных раком предстательной железы ($n = 524$), включенных в исследование (по протоколу RU-EGD-NI-001) в зависимости от классификации TNM и предшествующего лечения

Table 2. Baseline data on patients with prostate cancer ($n = 524$) included in the study (RU-EGD-NI-001 protocol) in respect to the TNM classification and previous treatment

Показатель Characteristic	<i>n</i>	%
Классификация TNM <i>TNM classification</i>		
Категория T: T category:		
T0	1	0,19
T1	36	6,87
T2	180	34,35
T3	261	49,81
T4	23	4,39
Tx	2	0,38
Нет данных No data	21	4,01
Категория N: N category:		
N0	241	45,99
N1	63	12,02
Nx	199	37,98
Нет данных No data	21	4,01
Категория M: M category:		
M0	361	68,89
M1	79	15,08
Mx	63	12,02
Нет данных No data	21	4,01
Всего <i>Total</i>	524	100
Предшествующее лечение <i>Previous treatment</i>		
Радикальная простатэктомия Radical prostatectomy	98	18,70
Лучевая терапия Beam therapy	51	9,73
Гормональная терапия* Hormonal therapy*	350	66,80
Нет данных No data	25	4,77
Всего <i>Total</i>	524	100

*Включая гормональную терапию в комбинации с локальным лечением.

*Including hormonal therapy in combination with local treatment.

характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1, 2. Биопсию предстательной железы в целях верификации диагноза проводили

Таблица 3. Структура назначений сопутствующей терапии

Table 3. Structure of prescribed concomitant therapy

Препарат Drug	<i>n</i>	%
Бикалутамид Bicalutamide	5	13,16
Бикалутамид, золедроновая кислота Bicalutamide, zoledronic acid	1	2,63
Золедроновая кислота Zoledronic acid	6	15,79
Золедроновая кислота, флутамид Zoledronic acid, flutamide	1	2,63
Флутамид Flutamide	6	15,79
Нет данных No data	19	50,0
Всего <i>Total</i>	38	100

у 503 (96 %) из 524 больных. Преобладали (31,9 %) умеренно-дифференцированные опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7. Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 определялась у 136 (26,0 %) из 524 пациентов. На момент включения в наблюдательную программу средний уровень ПСА составил 38,47 нг/мл, средний уровень тестостерона — 92,12 нг/дл. Измерение уровня тестостерона перед началом терапии выполняли только у 146 (27,9 %) из 524 больных. В большинстве (50 %) случаев ГТ Элигардом 45 мг проводили по поводу местно-распространенного РПЖ, отдаленные метастазы выявлены только у 15 %, вовлечение лимфатических узлов диагностировано у 12 % пациентов. Больным превично-локализованным РПЖ (41,4 %) назначали Элигард 45 мг в связи с прогрессированием заболевания после местного лечения или из-за невозможности выполнения другого вида терапии. В рамках программы большинство (92,75 %) пациентов получали монотерапию Элигардом 45 мг, и только 38 (7,25 %) из 524 пациентов — комбинированное лечение. Сочетанно назначали бикалутамид, флутамид и золедроновую кислоту (табл. 3).

Согласно данным анализа структуры предшествующего лечения 350 пациентов использовали другие виды ГТ до включения в наблюдательную программу, из них 126 больных получали только ГТ, 224 — ГТ в комбинации с локальным лечением. В большинстве случаев проводили кастрационную терапию аналогами ЛГРГ (табл. 4). В 14,86 % случаев использовали монотерапию стероидными и несте-

Таблица 4. Структура предшествующего назначения гормональной терапии

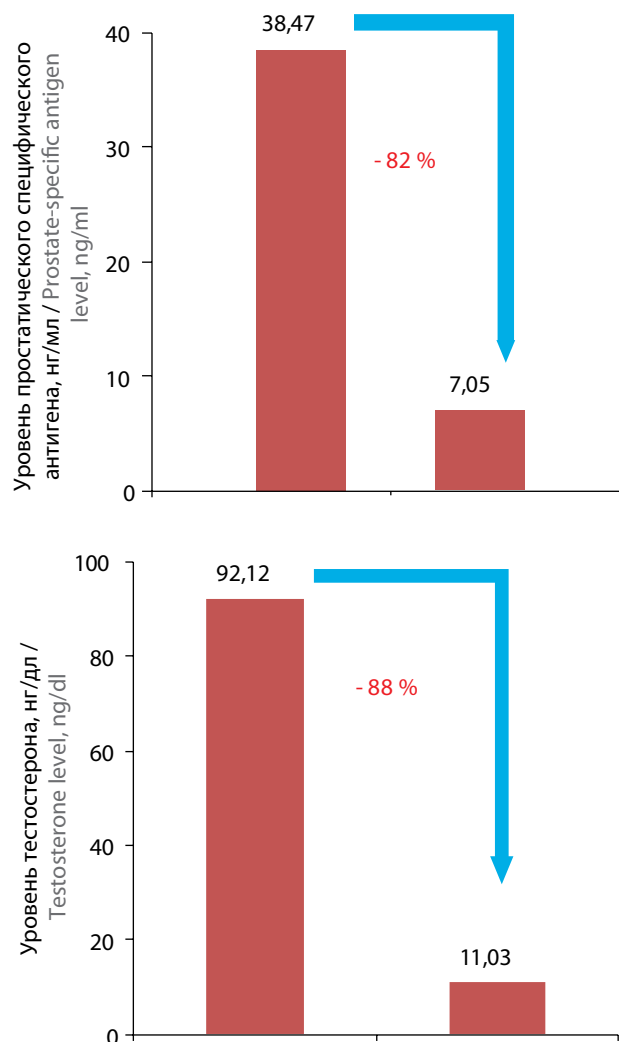
Table 4. Structure of previous prescribed hormonal therapy

Предшествующая терапия Previous therapy	n	%
Кастрационная терапия Castration therapy	298	85,14
Золадекс Zoladex	114	32,57
Элигард (всего) Eligard (total)	102	29,14
Элигард 7,5 мг Eligard 7.5 mg	39	11,14
Элигард 22,5 мг Eligard 22.5 mg	60	17,14
Элигард (дозировка неизвестна) Eligard (unknown dose)	3	0,86
Бусерелин Buserelin	39	11,14
Диферелин Diphereline	36	10,29
Люкрин депо Lucrin depot	3	0,86
Фирмагон Firmagon	4	1,14
Последовательное использование аналогов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона*	14	4,76
Subsequent use of analogues of luteinizing hormone-releasing hormone*		
Максимальная андрогенная блокада*	28	9,50
Maximum androgen blockade*		
Монотерапия антиандрогенами	52	14,86
Antandrogen monotherapy		
Всего Total	350	100

*Среди получавших кастрационную терапию.

*Among patients receiving castration therapy.

роидными антиандрогенами. Максимальную андрогенную блокаду назначали примерно 1 из 10 больных. Переход к другому аналогу ЛГРГ проводили только у 4,76 % пациентов, получавших кастрационную терапию. Предшествующее лечение Элигардом (преимущественно 3-месячной депо-формой препарата) выполняли в 29,14 % случаев.



Динамика изменения уровней простатического специфического антигена и тестостерона через 24 мес лечения Элигардом 45 мг
Dynamics of prostate-specific antigen and testosterone levels after 24 months of Eligard 45 mg treatment

Через 24 мес терапии Элигардом 45 мг средний уровень ПСА снизился на 81,7 % (с 38,47 до 7,05 нг/мл) ($n = 496$). Только у 27,9 % пациентов, включенных в исследование, проводилось определение уровня тестостерона в сыворотке крови в начале исследования, что позволило оценить его динамику. Среди этих пациентов средний уровень тестостерона снизился на 88,0 % (с 92,12 до 11,03 нг/дл) через 24 мес лечения (см. рисунок). Уровень тестостерона <50 и <20 нг/дл (1,7 и 0,7 нмоль/л) достигнут у 97,0 и 88,0 % пациентов соответственно (табл. 5).

Оценку качества жизни пациентов ($n = 261$) в процессе лечения Элигардом 45 мг проводили по данным опросника EQ-5D-5L. На момент включения в программу среднее значение индекса качества жизни составило $0,86 \pm 0,15$ балла (состояние полного здоровья принято за 1), среднее значение

Таблица 5. Частота достижения уровня тестостерона <50 и <20 нг/дл через 24 мес лечения Элигардом 45 мг

Table 5. Rate of achievement of <50 and <20 ng/dl testosterone levels 24 months after Eligard 45 mg treatment

Показатель Characteristic	Показатель достигнут (да/нет) Value reached (yes/no)	n	%
Уровень тестостерона <50 нг/дл (1,7 нмоль/л) Testosterone level <50 ng/dl (1.7 nmol/l)	Да Yes	141	96,58
	Нет No	5	3,42
Уровень тестостерона <20 нг/дл (0,7 нмоль/л) Testosterone level <20 ng/dl (0.7 nmol/l)	Да Yes	128	87,67
	Нет No	18	12,33
Всего Total		146	100

оценки состояния здоровья по визуальной шкале — $76,15 \pm 14,10$ мм (0 — самое плохое, 100 — самое хорошее состояние здоровья). Через 24 мес лечения среднее значение индекса качества жизни существенно не изменилось ($0,86 \pm 0,19$ балла), в то время как среднее значение оценки состояния здоровья по визуальной шкале повысилось до $78,22 \pm 15,99$ мм. Перед началом лечения из 261 пациента у 107 (41,0 %) имелись проблемы с подвижностью, у 80 (30,7 %) — с самообслуживанием, у 112 (42,9 %) — трудности в повседневной деятельности, у 142 (54,4 %) — боль/дискомфорт, у 131 (50,2 %) — тревога/депрессия. Через 24 мес лечения доля пациентов, имеющих проблемы с подвижностью, составила 41,8 % (109/261), с самообслуживанием — 34,5 % (90/261), в повседневной деятельности — 43,3 % (113/261), боль/дискомфорт — 44,4 % (116/261), тревогу/депрессию — 36,4 % (95/261).

Доля нежелательных явлений терапии была низкой и составила 1,41 % в общей популяции пациентов. Встречались такие нежелательные явления, как астения, головная боль, артериальная гипертензия, головокружение и тошнота. Однако следует отметить, что регистрация побочных эффектов в рамках данной наблюдательной программы проводилась методом спонтанного репортирования только на плановых визитах больных, что может объяснить низкую частоту выявления нежелательных явлений у пациентов. По данным международных клинических исследований с применением препарата Элигард, самыми распространенными побочными эффектами являлись: «приливы», недомогание, тошнота, слабость и местное раздражение в месте введения препарата. Слабые или умеренные «приливы» наблюдались приблизительно у 58 % пациентов [8–11].

Обсуждение

Оценка результатов лечения в рамках неинтервенционного обсервационного исследования представляет особый интерес, так как в условиях ежедневной клинической практики можно наблюдать истинно гетерогенную популяцию пациентов и реальную картину лечебного процесса, на который оказывают влияние человеческий и социальные факторы, обычно не учитываемые при проведении рандомизированных клинических исследований. Данная программа имеет ограничения, характерные для неконтролируемого наблюдательного исследования. Но безусловным ее достоинством является наличие большой выборки, которая обеспечивает хорошую репрезентативность больных распространенным РПЖ и позволяет дать дополнительную объективную информацию о специфике лечения в рутинной клинической практике.

Так, данные по исходному уровню тестостерона имеются только у трети больных, что говорит об ориентации врачей в большей степени на уровень ПСА, чем тестостерона при проведении ГТ. Вопреки клиническим рекомендациям в ежедневной клинической практике определение уровня тестостерона чаще всего выполняется при росте уровня ПСА на фоне кастрационной терапии или при возобновлении ГТ.

Анализ структуры предшествующей ГТ показывает, что в большинстве случаев проводится монотерапия агонистами и реже (1,14 %) антагонистом ЛГРГ дегареликсом. Максимальная андрогенная блокада применялась только у 28 (9,5 %) больных. Редко производится замена одного препарата для фармакологической кастрации на его аналог (4,76 %). Около 15,0 % пациентов получают монотерапию антиандрогенами в рутинной клинической практике, несмотря

на более низкую эффективность по сравнению с кастрацией [12].

Предшествующее лечение Элигардом проводилось в 29,14 % случаев, причем 3-месячные депо-формы препарата применялись чаще чем 1-месячные, что демонстрирует востребованность депо-форм агонистов ЛГРГ более продолжительного действия. Как показано в работе F. Montorsi и соавт. (2014), проанализировавших данные опроса 402 больных РПЖ относительно длительности приема депо-форм агонистов ЛГРГ, большей популярностью пользуются депо-формы аналогов ЛГРГ длительностью 3 и 6 мес по сравнению с ежемесячными инъекциями [13].

Врачи также больше доверяют эффективности депо-форм продолжительного действия. Так, в наблюдательной программе по оценке эффективности и безопасности 6-месячной депо-формы Элигарда 45 мг у больных распространенным РПЖ в Германии длительный период действия считался главным аргументом для практикующих врачей. Результаты снижения уровней ПСА и тестостерона в немецком исследовании схожи с полученными в России. По данным U.W. Tunn и соавт. (2011), средний уровень ПСА снизился на 94 % (с 11,6 до 0,7 нг/мл), а тестостерона — на 89 % (с 89 до 10 нг/дл) через 6 мес после введения Элигарда 45 мг [14].

Следует отметить, что на всем протяжении периода лечения, который составил 24 мес (что является немалым сроком для больных распространенным РПЖ, имеющих симптомы заболевания) в целом удалось сохранить физическое и моральное состояние пациентов на том же уровне, что и на момент включения в программу. Тенденция к незначительному ухудшению показателей объясняется ожидаемым прогрессированием РПЖ в течение длительного периода наблюдения.

Заключение

Таким образом, полученные данные сопоставимы с результатами по эффективности и переносимости в клинических испытаниях [8—11] и других опубликованных наблюдательных программах [13, 15]. Результаты этого исследования демонстрируют хорошую переносимость и эффективность 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата в отношении снижения уровней ПСА и тестостерона в сыворотке крови у больных РПЖ в рутинной клинической практике. Анализ параметров качества жизни с использованием опросника EQ-5D-5L показал, что терапия Элигардом 45 мг ассоциирована с улучшением качества жизни больных распространенным РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2015. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
3. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology (EAU). 2017. 146 p.
4. Hedlund P.O., Damber J.E., Hagerman I. et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. Scand J Urol Nephrol 2008;42(3):220–9. DOI: 10.1080/00365590801943274. PMID: 18432528.
5. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2000;132(7):566–77. PMID: 10744594.
6. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int 2008;102(11):1531–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x. PMID: 19035858.
7. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology (EAU). 2015. 137 p.
8. Perez-Marreno R., Chu F.M., Gleason D. et al. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7,5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. Clin Ther 2002;24(11):1902–14. PMID: 12501882.
9. Perez-Marreno R., Tyler R.C. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. Expert Opin Pharmacother 2004;5(2):447–57. DOI: 10.1517/14656566.5.2.447. PMID: 14996640.
10. Chu F.M., Jayson M., Dineen M.K. et al. A clinical study of 22.5 mg. La-2550: a new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. J Urol 2002;168(3):1199–203. DOI: 10.1097/01.ju.0000023895.95963.1b. PMID: 12187267.
11. Crawford E.D., Sartor O., Chu F. et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. J Urol 2006;175(2):533–6. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00161-8. PMID: 16406989.
12. Kunath F., Grobe H.R., Rücker G. et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014;6:CD009266.

- DOI: 10.1002/14651858.CD009266.pub2.
PMID: 24979481.
13. Montorsi F., Tomlinson P. Which luteinising hormone-releasing hormone agonist injection schedule do men with prostate cancer prefer? Results of a European patient survey. *Eur Urol* 2015;67(1):177–9.
DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.055.
PMID: 25220374.
14. Tunn U.W. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urology* 2011;11:15.
DOI: 10.1186/1471-2490-11-15.
PMID: 21801354.
Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2490/11/15>.
15. Braeckman J., Michielsens D. Efficacy and tolerability of 1- and 3-month leuprorelin acetate depot formulations (Eligard®/Depo-Eligard®) for advanced prostate cancer in daily practice: a Belgian prospective non-interventional study. *Arch Med Sci* 2014;10(3): 477–83.
DOI: 10.5114/aoms.2014.43743.
PMID: 25097577.

Новое в стадировании уротелиальной карциномы мочевого пузыря

М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, Н.В. Тупикина, О.А. Цыбуля, 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: Наталия Владимировна Тупикина tatatu@yandex.ru

Введение. Гистологическая система стадирования — важный прогностический фактор рака мочевого пузыря. Стадирование уротелиальной карциномы мочевого пузыря является предметом дискуссий с момента внедрения в 1973 г. трехступенчатой системы.

Цель исследования — оптимизировать гистологическую систему стадирования уротелиальной карциномы.

Материалы и методы. Проведен анализ литературы, посвященный оценке диагностической значимости, вариабельности и межнаблюдательной воспроизводимости имеющихся на сегодняшний день классификаций уротелиального рака мочевого пузыря: 1973, 1998, 1999 и 2004 гг.

Результаты. Предложенная в 1973 г. классификация — наиболее распространенный и проверенный временем метод стадирования опухолей мочевого пузыря. В 1998 г. она была модифицирована Международным обществом урологической патологии. В 1999 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) утвердила новую классификацию, которая осталась трехступенчатой, но отличалась от ранее предложенных тем, что опухоли подразделялись на папиллому, папиллярную уротелиальную опухоль с низким потенциалом злокачественности, уротелиальную карциному I, II и III степеней злокачественности. Определение папилломы было одинаковым во всех этих классификациях. В 2004 г. утверждена новая классификация ВОЗ, в которой неинвазивные уротелиальные опухоли подразделяются на папиллому, папиллярную уротелиальную опухоль с низким потенциалом злокачественности, карциному низкой и высокой степеней злокачественности. Все предложенные системы градации имели ту или иную степень субъективности и межнаблюдательной воспроизводимости, однако воспроизводимость между незнакомыми друг с другом патологами была намного больше, чем в группах патологов, которые учились или работали вместе. Важной задачей классификации ВОЗ 2004 г. было предоставить детализированное объяснение гистологических критериев для каждой диагностической категории и, таким образом, улучшить воспроизводимость между разными патологами. Однако улучшения воспроизводимости между патологами по сравнению с классификацией ВОЗ 1973 г. не зафиксировано. Более того, среди патологов отмечена лучшая воспроизводимость классификации ВОЗ 1973 г. по сравнению с классификациями 1999 и 2004 гг. Воспроизводимость с диагнозом папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности составила всего 48 %. В то же время воспроизводимость классификации ВОЗ 1973 г. уротелиальных опухолей также проблематична. Наибольшую критику этой системы вызывает неопределенность критериев диагностики в разделении 3 степеней уротелиальной карциномы.

Выводы. Стандартизация системы стадирования поверхностного рака мочевого пузыря позволяет валидизировать сравнение результатов лечения в различных центрах. Введение классификации 2004 г. является первым шагом в стандартизации лечения и режимов наблюдения, однако все предложенные ВОЗ классификации имеют недостатки, обусловленные значительной гетерогенностью среди папиллярных уротелиальных опухолей. Значительная межнаблюдательная воспроизводимость между папиллярной уротелиальной опухолью с низким потенциалом злокачественности и папиллярной уротелиальной карциномой низкой степени злокачественности указывает на нецелесообразность выделения отдельной диагностической категории папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности.

Ключевые слова: уротелиальная карцинома мочевого пузыря, гистологическая система стадирования, воспроизводимость

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-87-95

Grading of urothelial carcinoma of the bladder

M.V. Kovylyna, E.A. Prilepskaya, N.V. Tupikina, O.A. Tsybulya, 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. Histological grading system is an important prognostic factor of bladder cancer. Grading of urothelial carcinoma has been a matter of debate since the three-grade system was introduced in 1973.

Objective. Optimization of the grading system for urothelial carcinoma.

Materials and methods. An analysis of literature devoted to evaluation of diagnostic significance, variability and interobserver reproducibility of the existing classifications of urothelial cancer of the bladder proposed in 1973, 1998, 1999 and 2004.

Results. The classification proposed in 1973 is the most popular and time honored method of grading bladder tumors. In 1998 it was modified by the International Society of Urological Pathology. In 1999 the World Health Organization (WHO) approved a new classification which preserved the three-grade system but differed from the previous ones. According to this new classification, tumors could fall into the following categories: papilloma, papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, urothelial carcinoma of I, II, and III malignancy grade. The definition

of papilloma was identical in all of these classifications. In 2004 a new WHO classification was introduced in which non-invasive urothelial tumors were subdivided into papilloma, papillary urothelial neoplasm of low malignant potential and low and high grade carcinoma. All of the proposed grading systems had a certain level of subjectivity and interobserver reproducibility, but reproducibility between unfamiliar pathologists was considerably higher than in groups of pathologists who had studied or worked together. Importantly, the 2004 WHO classification aimed to provide a detailed explanation of histological criteria for each diagnostic category and therefore improve reproducibility between different pathologists. However, no improvement of reproducibility in comparison with the 1973 WHO classification was observed. Moreover, among the pathologists better reproducibility of the 1973 WHO classification was registered compared to the 1999 and 2004 classifications. Reproducibility of the papillary urothelial neoplasm of low malignant potential diagnosis was only 48 %. At the same time, reproducibility of the 1973 WHO classification too has its problems. The biggest criticism is ambiguity in the diagnostic criteria of the 3 grades of urothelial carcinoma.

Conclusions. Standardization of the grading system of superficial bladder cancer allows to validate comparison between treatment outcomes in different centers. Introduction of the 2004 classification is the first step to treatment and monitoring standardization, but all of the classifications proposed by the WHO have shortcomings caused by considerable heterogeneity of papillary urothelial neoplasms. Significant interobserver reproducibility between papillary urothelial neoplasm of low malignant potential and low grade papillary urothelial carcinoma shows inadvisability of creating a separate diagnostic category for papillary urothelial neoplasm of low malignant potential.

Key words: urothelial carcinoma of the bladder, histological grading system, reproducibility

Введение

Стадирование уротелиальной карциномы мочевого пузыря является предметом дискуссий с момента внедрения в 1973 г. трехступенчатой системы [1]. В 1998 г. она была модифицирована и одобрена Международным обществом урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP) [2]. В 1999 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) утвердила новую классификацию, которая осталась трехступенчатой (степени I, II и III). По сравнению с классификацией 1973 г., I степень была разделена на папиллярную уротелиальную опухоль с низким потенциалом злокачественности и уротелиальную карциному I степени злокачественности [3]. В классификации 1999 г., которая отличалась от клас-

сификаций 1973 и 1998 гг., опухоли подразделялись на папиллому, папиллярную уротелиальную опухоль с низким потенциалом злокачественности, уротелиальную карциному I, II и III степеней злокачественности [2, 3]. Определение папилломы было одинаковым во всех классификациях — папиллярная опухоль с деликатной фиброваскулярной стромой, покрытой цитологически и архитектурно нормальным уротелием. В 2004 г. появилась классификация ВОЗ, в которой неинвазивные уротелиальные опухоли подразделяются на папиллому, папиллярную уротелиальную опухоль с низким потенциалом злокачественности, карциному низкой и высокой степени злокачественности [2, 3]. Вышеописанные классификации представлены в табл. 1.

Таблица 1. Известные системы стадирования уротелиальной карциномы (Всемирная организация здравоохранения)

Table 1. Prominent grading systems for urothelial carcinoma (World Health Organization)

Классификация, год Classification, year			
1973	1998	1999	2004
Папиллома Papilloma	Папиллома Papilloma	Папиллома Papilloma	Папиллома Papilloma
Карцинома I степени Grade I carcinoma	ПУОНЗП PUNLMP	ПУОНЗП PUNLMP	ПУОНЗП PUNLMP
	Карцинома низкой степени злокачественности Low grade carcinoma	Карцинома I степени Grade I carcinoma	Карцинома низкой степени злокачественности Low grade carcinoma
Карцинома II степени Grade II carcinoma	Карцинома высокой степени злокачественности High grade carcinoma	Карцинома II степени Grade II carcinoma	Карцинома высокой степени злокачественности High grade carcinoma
Карцинома III степени Grade III carcinoma		Карцинома III степени Grade III carcinoma	

Примечание. Здесь и в табл. 2: ПУОНЗП — папиллярная уротелиальная опухоль с низким злокачественным потенциалом.

Note. Here and in table 2: PUNLMP — stands for papillary urothelial neoplasm of low malignant potential.

Классификация 1973 г. — наиболее распространенный и проверенный временем метод стадирования опухолей мочевого пузыря [3, 4]. Классификация 1998 г. и ее обновленная версия 2004 г. вызывают обсуждений и много противоречий [5, 6]. В частности, в отношении этих классификаций существует плохая согласованность среди патологов. Наиболее противоречивыми являются такие диагностические категории, как папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности и карцинома низкой степени злокачественности [6, 7]. Некоторые авторы рекомендуют использовать одновременно 2 классификации. Стандартизация системы стадирования поверхностного рака мочевого пузыря позволит валидизировать сравнение результатов лечения в различных центрах. Введение классификации 2004 г. — первый шаг в стандартизации лечения и режимов наблюдения. Тем не менее папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности является противоречивой диагностической единицей в свете высокой частоты рецидивирования, несогласованности в использовании этого термина среди патологов и морфологическим пересечением с карциномой с низким потенциалом злокачественности. К тому же клиническая тактика по отношению к папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности не отличается от таковой для карциномы с низким потенциалом злокачественности, что ставит под сомнение необходимость выделения этого диагноза (табл. 2). L. Cheng и соавт. считают нецелесообразным использование термина папиллярной уротелиальной опухоли с низкой степенью злокачественности и предлагают применять четырехступенчатую систему классификации неинвазивной карциномы мочевого пузыря [2].

Классификация 1973 г.

Гистологическая система стадирования — наиболее важный прогностический фактор рака мочевого пузыря. Классификация 1973 г. была первой принятой в мире широко распространенной классификацией, которая разделяла папиллярные уротелиальные опухоли на 4 категории: папиллома, карцинома I, II и III степеней злокачественности [1]. Гистологическое стадирование основывается на степени клеточной анаплазии. Минимальная степень клеточной анаплазии характеризует опухоли I степени злокачественности, максимальная и атипичии — опухоли III степени. Анаплазия представляет собой увеличение клеточности, нарушение полярности клеток, ядерный полиморфизм, различный размер клеток, вариации в форме ядер и расположении хроматина, наличие митотических фигур, в том числе атипичических и гигантских многоядерных клеток.

Уротелиальная папиллома. Уротелиальная папиллома — доброкачественная экзофитная опухоль, состоящая из тонких фиброваскулярных папилл, покрытых нормальным уротелием [1, 3]. Зонтичные клетки часто выражены, митозы отсутствуют, но могут определяться единичные митозы в базальном слое. Строма отечна, может наблюдаться воспалительный инфильтрат, в том числе пенистые макрофаги. Папилломы составляют менее 1 % всех опухолей мочевого пузыря [1, 3]. У мужчин папиллому выявляют в 2 раза чаще, чем у женщин. Большинство папиллом являются единичными образованиями, располагающимися около устьев мочеточников. Уротелиальные папилломы могут рецидивировать, но не прогрессируют.

Карцинома I степени злокачественности. Уротелиальная карцинома I степени злокачественности представляет собой папиллярную опухоль, состоящую

Таблица 2. Сравнение классификаций 1973 и 2004 гг.

Table 2. Comparison of the 1973 and 2004 classifications

Классификация Всемирной организации здравоохранения 1973 г. Classification of the World Health Organization, 1973	Новая классификация New classification	Классификация Всемирной организации здравоохранения 2004 г. Classification of the World Health Organization, 2004
Карцинома I степени Grade I carcinoma	Карцинома I степени Grade I carcinoma	ПУОНЗП PUNLMP
Карцинома II степени Grade II carcinoma	Карцинома II степени Grade II carcinoma	Карцинома низкой степени злокачественности Low grade carcinoma
Карцинома III степени Grade III carcinoma	Карцинома III степени Grade III carcinoma	Карцинома высокой степени злокачественности High grade carcinoma
	Карцинома IV степени Grade IV carcinoma	

из тонких папилл, покрытых уротелием с минимальным нарушением архитектоники и минимальной атипией ядер. Пациенты с этим заболеванием имеют риск развития локального рецидива, прогрессирования, летального исхода. По данным S. Holmang и соавт., в течение 20 лет 14 % пациентов с неинвазивной карциномой I степени злокачественности умирают от рака мочевого пузыря [8]. В. Leblanc и соавт. в своей работе показали, что уротелиальная карцинома I степени злокачественности рецидивирует у 55 % больных, при этом у 36 % из них отмечено прогрессирование заболевания [9]. По данным исследования L. Green и соавт., 10 (10 %) из 100 пациентов с уротелиальной карциномой I степени злокачественности умерли от рака мочевого пузыря в течение 15 лет, у 73 больных диагностировали рецидив заболевания, из них в 22 % случаев отмечено прогрессирование [10]. Средний интервал между первичным диагнозом и развитием инвазивной опухоли составил 8 лет. Таким образом, пациентам с опухолью мочевого пузыря I степени злокачественности рекомендовано длительное наблюдение.

Карцинома II степени злокачественности. Уротелиальная карцинома II степени злокачественности представляет собой группу опухолей с умеренным нарушением полярности, ядерным полиморфизмом и нарушением текстуры хроматина при малом увеличении [2, 3, 11]. Прогноз этого заболевания намного хуже, чем у карциномы I степени злокачественности. Риск его рецидивирования составляет 45–67 %. По данным различных исследований, вероятность инвазии в подслизистый слой достигает 20 %. У пациентов с инвазией в подслизистый слой риск развития рецидива составляет 67–80 %, мышечно-инвазивный рак диагностируют в последующем у 17–51 % больных [2, 3]. Некоторые авторы предлагают разделять карциному II степени злокачественности на группы ПА и ПВ на основании выраженности ядерного полиморфизма и количества митотических фигур [2, 3, 11]. Однако такая субклассификация не рекомендована, так как нет согласованности патологов в отношении этого вопроса.

Карцинома III степени злокачественности. Карцинома III степени злокачественности характеризуется наиболее тяжелыми изменениями структуры ядра из всех уротелиальных карцином по сравнению с карциномой *in situ*. Клеточная атипия представлена увеличенной клеточностью, нарушением полярности, отсутствием нормальной дифференцировки, ядерным плеоморфизмом, нерегулярностью в размерах ядер, вариацией в форме ядер, митозами, многоядерными клетками. Риск рецидивирования при отсутствии инвазии в подслизистый слой составляет 65–85 %, прогрессирования — 20–52 % [2, 3, 12]. Смертность, ассоциированная с заболеваемостью, достигает 35 %

после хирургического лечения. Все это говорит о необходимости агрессивной тактики лечения данной категории пациентов.

Таким образом, определение и диагностические критерии уротелиальной папилломы соответствуют классификации 1973 г.

Гистологическая классификация

Всемирной организации здравоохранения, 1998/2004 гг.

Папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности. Согласно классификации ВОЗ 2004 г., данная опухоль определена как папиллярная уротелиальная опухоль, напоминающая уротелиальную папиллomu, но с более высокой клеточной пролиферацией и большим количеством слоев клеток по сравнению с нормальным уротелием [6]. По классификации 1973 г. эту опухоль стадировали как уротелиальную карциному I степени злокачественности [1]. Клинически она в 3 раза чаще регистрируется у мужчин, чем у женщин; средний возраст больных составляет 65 лет [6, 7]. По данным цистоскопии эти образования имеют размер 1–2 см и расположены преимущественно на латеральных стенках мочевого пузыря или рядом с устьями мочеточников. Папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности характеризуется высоким риском рецидивирования, но низким риском прогрессирования. Однако по данным различных исследований частота рецидивирования составляет 8–60 %, прогрессирования — 2–34 % [6, 7]. J.S.R. Osterhuis и соавт. в своей работе показали отсутствие разницы в частоте рецидивирования и прогрессирования по сравнению с уротелиальной карциномой низкой степени злокачественности и сделали вывод о недостаточности данных для выделения новой диагностической категории [13]. При этом частота прогрессирования уротелиальной карциномы I степени злокачественности (ВОЗ, 1973) составляет 11 % [12]. Эти данные свидетельствуют о том, что папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности — не доброкачественное образование, а, напротив, является опухолью с высокой частотой рецидивирования и прогрессирования. Клинические исследования подтверждают необходимость длительного наблюдения таких пациентов. По данным L. Cheng, средний интервал между первичным диагнозом и развитием инвазивной карциномы составляет 13 лет.

Карцинома низкой степени злокачественности (ВОЗ, 2004) Карцинома низкой степени злокачественности имеет строение папиллярной опухоли, состоящей из тонких ветвящихся папилл, и нарушение полярности ядер. Ядра увеличены в размерах, имеют нерегулярный и везикулярный хроматин, часто видны ядрышки. Митотические фигуры могут обнаруживаться на любом уровне клеток. Эти опухоли по классифи-

кации ВОЗ 1973 г. стадировали как уротелиальные карциномы I и II степеней злокачественности. У мужчин опухоль встречается в 2,9 раза чаще, чем у женщин; средний возраст пациентов составляет 70 лет [12, 14]. Первым симптомом у большинства пациентов является гематурия. При этом опухоль чаще всего локализуется на задней или латеральных стенках мочевого пузыря. По данным различных авторов, частота рецидивирования, прогрессирования и летальных исходов, ассоциированных с заболеванием, достигает 50, 18 и 7 % соответственно [12, 14, 15].

Карцинома высокой степени злокачественности (ВОЗ, 2004). Папиллярная карцинома высокой степени злокачественности имеет строение папиллярной опухоли, состоящей из ветвящихся папилл, покрытых уротелием с выраженной атипией ядер, нарушением их полярности и митозами [6]. Согласно классификации ВОЗ 1973 г. все опухоли с Grade 3 считаются карциномами высокой степени злокачественности, при этом некоторые опухоли с Grade 2 также попадают в эту группу [14]. Архитектурная и цитологическая атипии хорошо видны уже при небольшом увеличении. Толщина уротелия может значительно варьировать. В окружающем уротелии часто определяется карцинома *in situ*. Гематурия является частым симптомом, эндоскопически опухоль может иметь папиллярное, узловое или солидное строение. Прогрессирование и летальные исходы, обусловленные заболеванием, отмечаются у 65 % пациентов [6]. По данным литературы, частота рецидивирования составляет 37 %, прогрессирования — 40 % [6, 14, 15].

Вариабельность и межнаблюдательная воспроизводимость классификаций уротелиального рака мочевого пузыря

Все системы градации имеют ту или иную степень субъективности и межнаблюдательной воспроизводимости. Опубликованные исследования воспроизводимости часто основаны на оценке работы небольших групп патологов, которые учились или работали вместе. Таким образом, воспроизводимость между патологами, незнакомыми друг с другом, будет намного больше, чем в группах. Важной задачей классификации ВОЗ 2004 г. было представить детализированное объяснение гистологических критериев для каждой диагностической категории и таким образом улучшить воспроизводимость между разными патологами.

Несмотря на детализацию критериев диагностики в классификации ВОЗ 2004 г., улучшения воспроизводимости между патологами, по сравнению с классификацией ВОЗ 1973 г., не зафиксировано [12, 14, 16]. Более того, данные литературы свидетельствуют о лучшей воспроизводимости среди патологов классифи-

кации ВОЗ 1973 г. по сравнению с классификациями ВОЗ 2004 г. и ISUP 1999 г. В исследовании K. Yurukoglu и соавт. воспроизводимость классификаций анализировали 6 уропатологов. Каждый из них независимо оценивал 30 микропрепаратов неинвазивных уротелиальных опухолей мочевого пузыря. Исследователи показали отсутствие статистически значимой разницы в воспроизводимости классификаций [17]. При этом воспроизводимость с диагнозом папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности составила всего 48 %.

Воспроизводимость классификации ВОЗ 1973 г. уротелиальных опухолей также проблематична. Наибольшую критику этой системы вызывает неопределенность критериев диагностики в разделении 3 степеней уротелиальной карциномы. Отсутствие четких и точных критериев диагностики между 3 степенями дифференцировки приводит к разногласию среди патологов в градации неинвазивных опухолей. Наибольшую трудность вызывает отличие II степени от I в одном конце спектра и II степени от III — в другом. Таким образом, имеет место широкая вариация частоты (от 13 до 69 %) диагностики уротелиальной карциномы II степени клеточной анаплазии [3, 12, 14, 15].

Таким образом, классификации ВОЗ 1973 и 2004 гг. имеют недостатки, обусловленные значительной гетерогенностью среди папиллярных уротелиальных опухолей. Согласно терминологии и системе классификации, неинвазивные папиллярные уротелиальные опухоли должны считаться заболеванием с широким спектром биологических и морфологических проявлений. Значительная межнаблюдательная воспроизводимость между папиллярной уротелиальной опухолью с низким потенциалом злокачественности и папиллярной уротелиальной карциномой низкой степени злокачественности указывает на нецелесообразность выделения отдельной диагностической категории папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности.

Гистологическая классификация уротелиальной карциномы — новое видение

Гистопатологическая классификация уротелиальных опухолей — один из лучших факторов прогноза биологического поведения опухолей. Тем не менее критерии гистологического стадирования являются дискуссионными на протяжении уже нескольких десятилетий. Было предложено много схем, но наиболее распространенной и используемой стала система классификации ВОЗ 1973 г. Наибольшей критики в ней подвергаются критерии морфологического стадирования из-за отсутствия четких критериев диагностики степеней клеточной анаплазии. В связи с этим среди морфологов нет согласованности в стадировании,

особенно опухолей со степенью дифференцировки I и II. Это является результатом различного понимания морфологами сущности Grade II и приводит к тому, что в разных лабораториях частота диагностики уротелиальной опухоли II степени клеточной анаплазии варьирует от 13 до 69 % [6, 14].

В 1998 г. ВОЗ и ISUP предложили новую классификацию, предполагающую более точные морфологические критерии стадирования и осторожное использование термина «карцинома» по отношению к опухолям с низким риском рецидивирования и прогрессирования. Для этого был введен термин «папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности» [6, 7]. В 1999 г. ВОЗ изменила классификацию, которая была близка к трехступенчатой системе 1973 г., включающей папиллярную уротелиальную опухоль с низким потенциалом злокачественности в самую низкую категорию риска [6]. Однако, по данным литературы, по биологическому поведению и молекулярным характеристикам данную опухоль следует отнести к категории карцином. Папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности имеет неблагоприятный клинический исход, который не отличается от исхода уротелиальной карциномы с низким риском рецидивирования и прогрессирования по классификации ВОЗ 2004 г. [12, 14, 15]. По данным литературы, при среднем периоде наблюдения 7,2 года 5-летняя выживаемость для пациентов с папиллярной уротелиальной опухолью с низким потенциалом злокачественности составила 94 %, с карциномой с низким риском рецидивирования и прогрессирования — 93 % [7, 12, 14].

Также причиной противоречий при стадировании опухолей мочевого пузыря является тот факт, что карциномами мочевого пузыря называют неинвазивные опухоли. Тем не менее термины «карцинома» и «аденокарцинома» используют также в отношении неинвазивных неоплазий других органов (например, тела матки и др.). Другая проблема классификации ВОЗ 1973 г. заключается в том, что неинвазивные опухоли очень низкой степени злокачественности с низким потенциалом прогрессирования стадируют как карциномы, что приводит к психологическим проблемам у пациентов, а также к увеличению финансовых затрат страховых компаний как следствие диагноза «рак». Поэтому был введен термин папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности. По данным литературы, частота возникновения рецидивов этой опухоли достигает 60 %, прогрессии — 8 % [7]. Таким образом, утверждение, что папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности является доброкачественным образованием, неправомерно, а спекуляции вокруг психологиче-

ского здоровья пациента не оправданы. С другой стороны, некоторые карциномы мочевого пузыря как низкой, так и высокой степени злокачественности могут никогда не рецидивировать после удаления. При этом стандарты лечения и динамического наблюдения для папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности и карциномы мочевого пузыря с низкой степенью рецидивирования и прогрессирования одинаковы. Поэтому целесообразность выделения отдельной диагностической категории для папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности diskutabelна. L. Cheng и соавт. предложили разделять уротелиальные опухоли на 5 категорий: папиллома, опухоли I (низкой), II (низкой), III (высокой), IV (высокой) степеней злокачественности [2].

Уротелиальная папиллома. Диагностические критерии уротелиальной папилломы идентичны в классификациях ВОЗ 1973 и 2004 гг.

Уротелиальная карцинома I степени клеточной анаплазии (низкой степени злокачественности). Диагностические критерии уротелиальной карциномы I степени клеточной анаплазии идентичны критериям папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности классификации ВОЗ 2004 г. [2]. Эти опухоли характеризуются минимальной цитологической атипией, нерезко выраженными архитектурными нарушениями и сохраненной полярностью. Митотические фигуры редкие, могут встречаться в базальном слое. Опухоли I степени клеточной анаплазии необходимо отличать от уротелиальной папилломы, которая является доброкачественным образованием, не имеет инвазивного потенциала и риска прогрессирования. Ключевой момент в дифференциальной диагностике папилломы и уротелиальной карциномы I степени клеточной анаплазии — увеличенное количество слоев уротелия, покрывающих папиллы [2]. Критерии дифференциальной диагностики уротелиальной папилломы и карциномы I степени клеточной анаплазии представлены в табл. 3.

Уротелиальная карцинома II степени клеточной анаплазии (низкой степени злокачественности). Диагностические критерии уротелиальной карциномы II степени клеточной анаплазии идентичны критериям уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности классификации ВОЗ 2004 г. [2]. Отличием от карциномы I степени клеточной полярности являются увеличение размеров ядер, ядерный плеоморфизм. Митотические фигуры встречаются нечасто, могут быть на разных уровнях уротелия.

Диагностические критерии новой классификации уротелиальной карциномы мочевого пузыря представлены в табл. 4.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика уротелиальной папилломы и карциномы I степени клеточной анаплазии (низкой степени злокачественности)

Table 3. Differential diagnostics of urothelial papilloma and urothelial carcinoma of grade I cellular anaplasia (low grade)

Характеристика Characteristic	Уротелиальная папиллома Urothelial papilloma	Уротелиальная карцинома I степени клеточной анаплазии Urothelial carcinoma of grade I cellular anaplasia
Возраст Age	Молодой Young	Пожилой Old
Мужчины:женщины Men:Women	2:1	3:1
Размер Size	Маленький, менее 2 см Small, less than 2 cm	Большой Big
Хорошо сформированные сосочки Well-formed papillae	Присутствуют Present	Присутствуют, могут быть ветвящимися Present, can be branching
Толщина уротелия Urothelium thickness	Менее 7 слоев Less than 7 layers	Более 7 слоев More than 7 layers
Поверхностные зонтичные клетки Superficial umbrella cells	Присутствуют Present	Обычно присутствуют Usually present
Цитологические признаки атипии Cytological signs of atypia	Минимальные или отсутствуют Minimal or absent	Минимальные, умеренно выраженные Minimal, moderately pronounced
Увеличение размера ядер Nuclear enlargement	Редко или нет Rare or absent	Нет или незначительно увеличены Absent or insignificant
Гиперхромазия ядер Nuclear hyperchromasia	Редко или нет Rare or absent	Умеренно или слабо выраженная Moderate or mild
Хроматин Chromatin	Обычный Normal	Обычный или немного гранулированный Normal or slightly granulated
Увеличение ядрышек Nucleolar enlargement	Нет Absent	Нет или слабо выраженное Absent or mildly pronounced
Ядерный плеоморфизм Nuclear pleomorphism	Отсутствует Absent	Отсутствует Absent
Митотические фигуры Mitotic figures	Нет Absent	Нет или единичные в базальном слое Absent or very few in the basal layer
Стромальная инвазия Stromal invasion	Нет Absent	Нет Absent

Уротелиальная карцинома III степени клеточной анаплазии (высокой степени злокачественности). Поскольку спектр опухолей высокой степени злокачественности по классификации ВОЗ 2004 г. довольно широк, назрела необходимость разделения этих опухолей на 2 подкатегории. Уротелиальная карцинома III степени клеточной анаплазии характеризуется промежуточной степенью архитектурных и цитологических нарушений между уротелиальной карциномой II и IV степеней клеточной анаплазии [2]. Архитектурные нарушения ярко выражены, характеризуются ветвящимися папиллами, но при этом еще различимы признаки

полярности [2]. Тяжелая анаплазия не характерна для этих опухолей. Все опухоли III степени клеточной анаплазии классифицируют как опухоли высокой степени злокачественности согласно системы 2004 г.

Уротелиальная карцинома IV степени клеточной анаплазии (высокой степени злокачественности). Опухоли IV степени клеточной анаплазии характеризуются тяжелой ядерной анаплазией, полным нарушением архитектурного строения с отсутствием полярности, отсутствием поверхностных зонтичных клеток, многочисленными митотическими фигурами. Тяжелая клеточная атипия присутствует во всех полях зрения.

Таблица 4. Диагностические критерии новой классификации уротелиальной карциномы мочевого пузыря

Table 4. Diagnostic criteria of the new classification of urothelial carcinoma of the bladder

Характеристика Characteristic	I степень (низкая) Grade I (low)	II степень (низкая) Grade II (low)	III степень (высокая) Grade III (high)	IV степень (высокая) Grade IV (high)
Увеличение числа слоев уротелия Increase in number of urothelium layers	Да Yes	Вариабельно Variable	Вариабельно Variable	Обычно, менее 7 слоев Usually less than 7 layers
Зонтичные клетки Umbrella cells	Определяются Detectable	Обычно определяются Usually detectable	Обычно отсутствуют Usually absent	Обычно отсутствуют Usually absent
Полярность Polarity	Сохранена Preserved	Сохранена Preserved	Умеренно нарушена Moderately disrupted	Нарушена Disrupted
Размер ядер Nuclei size	Нормальный или незначительно увеличенный Normal or insignificantly increased	Умеренно увеличенный Moderately increased	Умеренно увеличенный Moderately increased	Увеличенный Increased
Ядерный плеоморфизм Nuclear pleomorphism	Ядра одной формы Nuclei of the same size	Незначительно выраженный Mildly pronounced	Умеренно выраженный Moderately pronounced	Сильно выраженный Severely pronounced
Ядерная гиперхромазия Nuclear hyperchromasia	Минимальна Minimal	Незначительно выраженная Mildly pronounced	Умеренно выраженная Moderately pronounced	Сильно выраженная Severely pronounced
Ядрышки Nucleoli	Не видны Non-observable	Не видны Non-observable	Часто видны Frequently observed	Множественные видимые ядрышки Multiple observed nucleoli
Митотические фигуры Mitotic figures	Не определяются или единичные в базальном слое Undetectable or very few in the basal layer	Могут быть на любом уровне Can be in any layer	Часто присутствуют Frequently present	Большое количество, в том числе атипические формы Multiple, including atypical
Стромальная инвазия Stromal invasion	Не определяется Undetectable	Редко определяется Rarely detectable	Может иметь место Can be present	Часто имеет место Frequently present

Опухоли IV степени клеточной анаплазии в отличие от опухолей I и II степеней имеют число слоев уротелия менее 7 [2]. Эти случаи, как правило, характеризуются стромальной инвазией.

Нетипичные агрессивные варианты уротелиальной карциномы, включая гнездный вариант, саркоматоидную карциному, мелкоклеточную карциному, крупноклеточную недифференцированную карциному, плеоморфную гигантоклеточную карциному, следует стадировать как карциномы IV степени клеточной анаплазии [2].

Заключение

Таким образом, на основании проведенного анализа литературы можно сделать вывод о том, что стандар-

тизация системы стадирования поверхностного рака мочевого пузыря позволит валидизировать сравнение результатов лечения в различных центрах. Введение классификации 2004 г. — первый шаг в стандартизации лечения и режимов наблюдения, однако все предложенные ВОЗ классификации имеют недостатки, обусловленные гетерогенностью папиллярных уротелиальных опухолей. Значительная межнаблюдательная воспроизводимость между папиллярной уротелиальной опухолью с низким потенциалом злокачественности и папиллярной уротелиальной карциномой низкой степени злокачественности указывает на нецелесообразность выделения отдельной диагностической категории папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента России МК-6070.2015.7

«Клинико-морфологическая характеристика рака мочевого пузыря.

Поиск биологических маркеров прогноза».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mostofi F.K., Sobin L.H., Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumors. Geneva: World Health Organization, 1973. 36 p. URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/41533>.
2. Cheng L., MacLennan G.T., Lopez-Beltran A. Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal. *Hum Pathol* 2012;43(12):2097–108. DOI: 10.1016/j.humpath.2012.01.008. PMID: 22542126. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542126>.
3. Cheng L., Montironi R., Davidson D.D., Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol* 2009;22(Suppl 2): S70–95. DOI: 10.1038/modpathol.2009.1. PMID: 19494855. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494855>.
4. Chaux A., Karram S., Miller J.S. et al. High-grade papillary urothelial carcinoma of the urinary tract: a clinicopathologic analysis of a post-World Health Organization/International Society of Urological Pathology classification cohort from a single academic center. *Hum Pathol* 2012;43(1):115–20. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.04.013. PMID: 21820145. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21820145>.
5. van Rhijn B.W., van Leenders G.J., Ooms B.C. et al. The pathologists mean grade is constant and individualizes the prognostic value of bladder cancer grading. *Eur Urol* 2010;57(6):1052–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.09.022. PMID: 19765886. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765886>.
6. Eble J., Sauter G., Epstein J. et al. WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: World Health Organization, 2004. 359 p. URL: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Pathology-And-Genetics-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2004>.
7. Lee T.K., Chaux A., Karram S. et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential of the urinary bladder: clinicopathologic and outcome analysis from a single academic center. *Hum Pathol* 2011;42(11):1799–803. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.03.006. PMID: 21777949. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21777949>.
8. Holmang S., Hedelin H., Anderstrom C. et al. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol* 1999;162(3 Pt 1):702–7. PMID: 10458347. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458347>.
9. Leblanc B., Duclos A.J., Benard F. et al. Long term follow-up of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of bladder. *J Urol* 1999;162(6):1946–50. PMID: 10569544. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569544>.
10. Greene L.F., Hanash K.A., Farrow G.M. Benign papilloma or papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1973;110(2):205–7. PMID: 4722612. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4722612>.
11. Pan C.C., Chang Y.H., Chen K.K. et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1515 cases. *Am J Clin Pathol* 2010;133(5):788–95. DOI: 10.1309/AJCP12MRVVHTCKEJ. PMID: 20395527. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395527>.
12. Pellucchi F., Frensch M., Ibrahim B. et al. Clinical reliability of the 2004 WHO histological system compared with the 1973 WHO system for pTa primary bladder tumors. *J Urol* 2011;186(6):2194–9. DOI: 10.1016/j.juro.2011.07.070. PMID: 22019037. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019037>.
13. Oosterhuis J.W., Schapers R.F., Janssen-Heijnen M.L. et al. Histological grading of papillary urothelial carcinoma of bladder: prognostic value of 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. *J Clin Pathol* 2002;55(12):900–5. PMID: 12461053. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1769816>.
14. May M., Brookman-Amis S., Roigas J. et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organization classification. *Eur Urol* 2010;57(5):850–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.03.052. PMID: 19346063. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346063>.
15. Otto W., Denzinger S., Fritsche H.M. et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2010;107(3):404–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09515.x. PMID: 20707791. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707791>.
16. Miyamoto H., Brimo F., Schultz L. et al. Low grade papillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of a post-World Health Organization/international Society of Urological Pathology classification cohort from a single academic center. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(8):1160–3. DOI: 10.1590/S1677-55382010000400020. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20670136>.
17. Yorukoglu K., Tuna B., Dikicioglu E. et al. Reproducibility of the 1998 WHO/ISUP classification of papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. *Virchows Arch* 2003;443(6):734–40. DOI: 10.1007/s00428-003-0905-0. PMID: 14534785. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14534785.

Особенности тканевой экспрессии ферментов протеолиза внеклеточного матрикса и их ингибиторов у больных раком мочевого пузыря

А.Н. Шевченко¹, О.И. Кит¹, Е.Ф. Комарова¹, Е.А. Никипелова¹, А.А. Демидова¹,
Д.И. Пакус², В.А. Сергань³, Е.В. Филатова¹, И.А. Хомутенко¹

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России;
Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

²МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье»; Россия, 344011 Ростов-на-Дону, Доломановский переулок, 70/3;

³AMEOS Seepark Hospital Geestland Clinic for Urology and Pediatric Urology; Germany, Geestland

Контакты: Елена Валерьевна Филатова lenafeel@mail.ru

Цель работы — определение уровня и интенсивности экспрессии матриксной металлопротеиназы 2 (ММП-2), ММП-9, ММП-14 и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (ТИМ-1) и ТИМ-2 в ткани опухоли и окружающих тканях в зависимости от характеристик основного заболевания у 73 больных поверхностным раком мочевого пузыря (РМП) стадий TaN0M0 и T1N0M0.

Результаты. Обнаружено, что у пациентов с поверхностным РМП исходно наблюдалось повышение числа опухолевых клеток, экспрессирующих как ММП-2, ММП-9 и ММП-14, так и их ТИМ, по сравнению с гистологически неизменной тканью и тканью, граничащей с опухолью. Среди изучаемых ММП число опухолевых клеток, экспрессирующих ММП-9, было наибольшим. Тканевая экспрессия ТИМ-1 и ТИМ-2 в опухолевых клетках у больных РМП была выше по сравнению с неизменной тканью и в биоптате на границе с опухолью. Соотношение выраженности экспрессии ММП и ТИМ было неодинаковым, и протеолитический потенциал ММП был выше, чем ТИМ.

Заключение. Показано, что при поверхностном РМП стадия первичного РМП (от Ta к T1), степень дифференцировки опухоли (от G₁ к G₂), прогноз прогрессирования заболевания (от благоприятного к промежуточному) сказываются на усилении экспрессии ММП-9 и ТИМ-1 в опухолевой ткани.

Ключевые слова: металлопротеиназа 2, 9, 14, тканевый ингибитор металлопротеиназы 1, 2, поверхностный рак мочевого пузыря, тканевая экспрессия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-96-103

Characteristics of tissue expression of extracellular matrix proteolytic enzymes and their inhibitors in patients with bladder cancer

A.N. Shevchenko¹, O.I. Kit¹, E.F. Komarova¹, E.A. Nikipelova¹, A.A. Demidova¹,
D.I. Pakus², V.A. Sergan³, E.V. Filatova¹, I.A. Khomutenko¹

¹Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

²Clinical and Diagnostics Center "Health"; 70/3 Dolomanovskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344011, Russia;

³AMEOS Seepark Hospital Geestland Clinic for Urology and Pediatric Urology; Germany, Geestland

Objectives. Levels and expression of matrix metalloproteases 2 (MMP-2), MMP-9, MMP-14 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1), TIMP-2 were studied by immunohistochemistry in tumor and surrounding tissues in 73 patients with superficial bladder cancer (BC) TaN0M0 and T1N0M0 depending on the disease characteristics.

Results. The study showed the initial increase in the number of tumor cells expressing MMP-2, MMP-9 and MMP-14 and their tissue inhibitors, compared to histologically unchanged tissues and tumor-adjacent tissues. The number of MMP-9 producing tumor cells was maximal. Tissue expression of TIMP-1 and TIMP-2 in tumor cells in superficial BC patients was higher than in unchanged tissues and in tumor-adjacent tissues. The ratio of MMP and TIMP expression differed, and the proteolytic potential of MMP was higher than that of TIMP.

Conclusion. The study demonstrated the influence of the primary bladder cancer stage (from Ta to T1), tumor differentiation grade (from G₁ to G₂) and prognosis of the disease course (from favorable to intermediate) on the enhancing expression of MMP-9 and TIMP-1 in tumor tissues in superficial BC.

Key words: metalloprotease 2, 9, 14, tissue inhibitor of metalloproteinase 1, 2, superficial bladder cancer, tissue expression

Введение

В процессах инвазии злокачественных новообразований значимую роль отводят протеолитическим

ферментам, и в частности матриксным металлопротеиназам (ММП) [1, 2]. При этом активность эндогенных ферментов в основном определяют в биологиче-

ских жидкостях, что удобно для проведения как скрининга, так и диагностики рака. С патогенетической стороны она проигрывает определению активности ММП в тканях [3–5].

При раке мочевого пузыря (РМП) высокая экспрессия протеиназ и их корреляция с морфологией новообразования, а также клиникой течения заболевания могут служить перспективной характеристикой потенциала к прогрессии опухоли. Л.Э. Завалишина и соавт. отметили выраженное превышение экспрессии ММП-2 и ММП-9 с понижением уровня их ингибиторов в низкодифференцированных карциномах с сосудистой инвазией, а также с метастазами в лимфатические узлы [6]. У больных РМП факт повышенной экспрессии ММП, сопровождаемой понижением экспрессии их ингибиторов, в опухолевых клетках был установлен в зонах инвазивного роста опухоли [7]. Некоторые авторы предлагают оценивать экспрессии ММП-2, ММП-14 и ТИМ-2 для прогноза выживаемости в случае инвазивного РМП [8, 9]. S.T. Reis и соавт. выявили гиперэкспрессию ММП-9 у 59 % и сниженную экспрессию ММП-14 у большинства пациентов с РМП после трансуретральной резекции [10]. Причем более высокая экспрессия ММП-9 отмечена при опухолях с высокой злокачественностью, в инвазивных раках (pT1–2) по сравнению с поверхностными (pTa).

Цель работы — определение экспрессии металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в опухоли поверхностного РМП и окружающих тканях в зависимости от клинико-морфологических показателей.

Материалы и методы

В исследование были включены данные 73 больных поверхностным РМП стадий TaN0M0 и T1N0M0. Средний возраст пациентов составил $62,4 \pm 3,4$ года.

Диагностика рака основывалась на результатах гистологического исследования в соответствии с отраслевыми стандартами и алгоритмами объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований в онкологии. Проведение данной работы было одобрено этическим комитетом РНИОИ. В каждом конкретном случае было получено добровольное информированное согласие больных на использование материалов для проведения научных исследований.

Изучали образцы ткани опухолей мочевого пузыря, взятые во время оперативного вмешательства в объеме трансуретральной резекции с последующей стандартной внутрипузырной химиотерапией, а также образцы тканей на границе от видимого края (на границе) новообразования и гистологически неизменные образцы тканей, взятые из удаленных от видимого края опухоли участков. Исследуемые ткани были заморожены для дальнейшего хранения при температуре -70°C .

Образцы тканей для иммуногистохимического исследования готовили по стандартной методике. Интенсивность тканевой экспрессии ММП-2, ММП-9 и ММП-14, ТИМ-1 и ТИМ-2 у больных РМП была оценена полуколичественно с помощью ранговых показателей, отражающих число клеток, экспрессирующих изучаемые белки по 6-балльной системе: 2 балла — $<20\%$ окрашенных клеток, 4 балла — $20\text{--}40\%$ окрашенных клеток, 6 баллов — $>40\%$ окрашенных клеток [11]. Интенсивность реакций оценивали полуколичественным способом по шкале от 0 до 3 баллов с использованием анализатора изображения Leica Q550 с учетом выраженности реакции: 0 — отсутствие реакции, 1 — слабая реакция, 2 — умеренная реакция, 3 — сильная реакция [12].

Числовые и амплитудные полуколичественные параметры экспрессии рассматривали в сопряжении с основными характеристиками РМП.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При этом использовали методы частотного анализа, описательной статистики, оценивали различие средних величин количественных параметров по параметрическим и непараметрическим критериям согласно распределению путем попарного сравнения, различие долей с применением χ^2 -критерия Пирсона с поправкой на непрерывность Мантеля—Хензеля, применяли метод построения таблиц сопряженности с расчетом относительных параметров ассоциации признаков, включающих коэффициент контингенции. Последний служил для оценки тесноты сопряжения 2 качественных признаков.

Результаты и обсуждение

У больных поверхностным РМП исходно наблюдалось повышение числа опухолевых клеток, экспрессирующих как ММП-2, ММП-9 и ММП-14, так и тканевые ингибиторы металлопротеиназ по сравнению с гистологически неизменной тканью и тканью, граничащей с опухолью (табл. 1).

Среди изучаемых ММП число опухолевых клеток, экспрессирующих ММП-9 по сравнению с ММП-2 и ММП-14, было наибольшим. Так, число опухолевых клеток с экспрессией ММП-9 $>40\%$ наблюдалось в 88 % ($n = 64$), ММП-2 — в 70 % ($n = 51$) и ММП-14 — в 63 % ($n = 46$) случаев. Таким образом, гиперэкспрессия в опухолевой ткани РМП была характерна в большей мере для ММП-9. В гистологически неизменной ткани и на границе с опухолевыми узлами число клеток с экспрессией ММП преимущественно было $<20\%$. Характеристики экспрессии ММП клетками в области неизменной ткани мочевого пузыря и на границе с опухолью различались только для ММП-9 ($p = 0,05$). Так, средний балл экспрессии

Таблица 1. Количество клеток с экспрессией ММП и ТИМ в ОТ и окружающих тканях больных поверхностным раком мочевого пузыря
Table 1. Number of cells with MMP and TIMP expression in TT and surrounding tissues in patients with superficial bladder cancer

Ткань, характеристика сопряжения Tissue, coupling characteristic	<20 % (2 балла) <20 % (2 points)	20–40 % (4 балла) 20–40 % (4 points)	>40 % (6 баллов) >40 % (6 points)	Средний балл (M ± SD) Mean score (M ± SD)	<i>p</i>
ММП-2 MMP-2					
ОТ TT	7 (10 %)	15 (20 %)	51 (70 %)	5,2 ± 0,7	<0,001* <0,001**
НТ NT	69 (95 %)	3 (4 %)	1 (1 %)	2,1 ± 0,3	
На границе с ОТ On the border with TT	67 (92 %)	4 (5 %)	2 (3 %)	2,2 ± 0,2	>0,05*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 154,9; p < 0,0001$; коэффициент контингенции 0,64 $\chi^2 = 154,9; p < 0,0001$; contingency coefficient 0,64				
ММП-9 MMP-9					
ОТ TT	4 (5 %)	5 (7 %)	64 (88 %)	5,6 ± 0,6	<0,001* <0,001**
НТ NT	64 (87 %)	7 (10 %)	2 (3 %)	2,3 ± 0,4	
На границе с ОТ On the border with TT	53 (73 %)	12 (16 %)	8 (11 %)	2,8 ± 0,2	0,05*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 148,6; p < 0,0001$; коэффициент контингенции 0,64 $\chi^2 = 148,6; p < 0,0001$; contingency coefficient 0,64				
ММП-14 MMP-14					
ОТ TT	9 (12 %)	18 (25 %)	46 (63 %)	5,0 ± 0,5	0,001* <0,001**
НТ NT	70 (96 %)	2 (3 %)	1 (1 %)	2,1 ± 0,2	
На границе с ОТ On the border with TT	65 (89 %)	6 (8 %)	2 (3 %)	2,3 ± 0,1	>0,05*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 144,6; p < 0,0001$; коэффициент контингенции 0,63 $\chi^2 = 144,6; p < 0,0001$; contingency coefficient 0,63				
ТИМ-1 TIMP-1					
ОТ TT	29 (40 %)	36 (49 %)	8 (11 %)	3,4 ± 0,5	<0,001* <0,001**
НТ NT	67 (92 %)	4 (5 %)	2 (3 %)	2,2 ± 0,3	
На границе с ОТ On the border with TT	55 (75 %)	12 (15 %)	7 (10 %)	2,7 ± 0,2	0,02*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 50,8; p < 0,0001$; коэффициент контингенции 0,43 $\chi^2 = 50,8; p < 0,0001$; contingency coefficient 0,43				
ТИМ-2 TIMP-2					
ОТ TT	39 (53 %)	29 (40 %)	5 (7 %)	3,1 ± 0,4	<0,001* <0,001**

Ткань, характеристика сопряжения Tissue, coupling characteristic	<20 % (2 балла) <20 % (2 points)	20–40 % (4 балла) 20–40 % (4 points)	>40 % (6 баллов) >40 % (6 points)	Средний балл (M ± SD) Mean score (M ± SD)	p
НТ NT	70 (96 %)	3 (4 %)	—	2,1 ± 0,1	
На границе с ОТ On the border with TT	62 (85 %)	7 (10 %)	4 (5 %)	2,1 ± 0,2	>0,05*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 43,9; p < 0,0001$; коэффициент контингенции 0,41 $\chi^2 = 43,9; p < 0,0001$; contingency coefficient 0,41				

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 и 4: ММП — матриксная металлопротеиназа; ТИМ — тканевый ингибитор металлопротеиназы; ОТ — опухолевая ткань; НТ — гистологически неизменная ткань.

Note. Here and in Tables 2, 3, and 4: MMP — matrix metalloproteinase; TIMP — tissue inhibitor of metalloproteinase; TT — tumor tissue; NT — histologically normal tissue.

*Доверительная вероятность различия с НТ.

*Confidence probability for difference from NT.

**Доверительная вероятность различия с тканью, граничащей с ОТ.

**Confidence probability for difference from the tissue bordering TT.

ММП-9 в гистологически неизменной ткани составил $2,3 \pm 0,4$, а на границе с опухолью имел более высокое значение — $2,8 \pm 0,2$.

Тканевая экспрессия ТИМ-1 и ТИМ-2 в опухолевых клетках у больных РМП была выше по сравнению с неизменной тканью и биоптатом на границе с опухолью (см. табл. 1). Число опухолевых клеток с экспрессией ТИМ-1 в количестве <20 % у больных встречалось в 40 %, в количестве от 20 до 40 % — в 49 % случаев, гиперэкспрессия ТИМ-1 наблюдалась в 11 % случаев. Такая представленность ингибитора ТИМ-1 в ткани опухоли ($3,4 \pm 0,5$ балла) была достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению с гистологически неизменной тканью ($2,2 \pm 0,3$ балла) и тканью на границе с опухолью ($2,7 \pm 0,2$ балла). Число опухолевых клеток с экспрессией ТИМ-2 в количестве <20 % у больных клинической группы встречалось в 53 %, в количестве от 20 до 40 % — в 40 % случаев, гиперэкспрессия ТИМ-1 наблюдалась в 7 % случаев. Средний балл экспрессии ТИМ-2 в ткани опухоли ($3,1 \pm 0,4$ балла) был достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению с гистологически неизменной тканью ($2,1 \pm 0,1$ балла) и тканью на границе с опухолью ($2,1 \pm 0,2$ балла).

Если частотные характеристики клеток РМП по экспрессии ММП были высокими, то амплитудные характеристики окрашивания ядер отличались невысоким рангом (табл. 2). Так, чаще всего в опухолевых узлах РМП наблюдалась слабая реакция окрашивания ядер (1 балл): для ММП-2 — в 66 %, ММП-9 — в 48 % и ММП-14 — в 52 % случаев. Средний балл интенсивности тканевой экспрессии для ММП-2, ММП-9 и ММП-14 в ткани РМП составил $1,1 \pm 0,03$, $1,53 \pm 0,02$ и $1,37 \pm 0,06$ соответ-

ственно. Статистически значимое различие интенсивности окрашивания клеток в неизменной ткани и на границе ткани с опухолевым узлом наблюдалось только для экспрессии ММП-9 ($0,19 \pm 0,001$ и $0,34 \pm 0,001$ балла соответственно; $p = 0,03$).

Значения χ^2 и коэффициента контингенции, характеризующие сопряжение между экспрессией ММП и статусом ткани от неизменной гистологически до опухолевой, были высокими и статистически значимыми, что подтверждало факт повышенной экспрессии ММП при развитии РМП.

Ранг тканевой экспрессии ТИМ-1 ($3,4 \pm 0,5$ балла) и ТИМ-2 ($3,1 \pm 0,4$ балла) в опухолевых клетках был ниже по сравнению с экспрессией ММП-2 ($5,2 \pm 0,7$ балла), ММП-9 ($5,6 \pm 0,6$ балла) и ММП-14 ($5,0 \pm 0,5$ балла). Следовательно, при поверхностном РМП возросший потенциал экспрессии ТИМ-1 и ТИМ-2 имел компенсаторную направленность в отношении ограничения протеолитической активности ММП. Однако соотношение выраженности экспрессии ММП и ТИМ было неодинаковым, протеолитический потенциал ММП был выше, чем ТИМ.

Интенсивность тканевой экспрессии ТИМ-1 и ТИМ-2 у больных РМП в опухолевой ткани была низкой (см. табл. 2). Средний балл интенсивности окрашивания опухолевых клеток с экспрессией ТИМ-1 составил $0,77 \pm 0,11$, а с экспрессией ТИМ-2 — $0,53 \pm 0,08$.

Тканевая экспрессия ММП-2 и ММП-14 в клетках опухоли, гистологически неизменной ткани и на границе с опухолью не различалась в зависимости от основных характеристик заболевания (табл. 3). Для тканевой экспрессии ММП-9 были выявлены различия в отношении стадии первичного РМП,

Таблица 2. Интенсивность тканевой экспрессии ММП и ТИМ в ОТ и окружающих тканях больных поверхностным раком мочевого пузыря
Table 2. Intensity of MMP and TIMP tissue expression in TT and surrounding tissues in patients with superficial bladder cancer

Ткань, характеристика сопряжения Tissue, coupling characteristic	Баллы Score				Средний балл (M ± SD) Mean score (M ± SD)	p
	0	1	2	3		
ММП-2 MMP-2						
ОТ TT	5 (7 %)	48 (66 %)	16 (22 %)	4 (5 %)	1,1 ± 0,03	<0,001* <0,001**
НТ NT	67 (92 %)	6 (8 %)	—	—	0,08 ± 0,001	
На границе с ОТ On the border with TT	64 (88 %)	9 (12 %)	—	—	0,12 ± 0,003	>0,05*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 146,2; p < 0,0001$; коэффициент контингенции 0,63 $\chi^2 = 146,2; p < 0,0001$; contingency coefficient 0,63					
ММП-9 MMP-9						
ОТ TT	2 (3 %)	35 (48 %)	31 (42 %)	5 (7 %)	1,53 ± 0,02	<0,001* <0,001**
НТ NT	61 (84 %)	10 (14 %)	2 (3 %)	—	0,19 ± 0,001	
На границе с ОТ On the border with TT	49 (67 %)	23 (32 %)	1 (1 %)	—	0,34 ± 0,001	0,03*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 127,1; p < 0,0001$; коэффициент контингенции 0,61 $\chi^2 = 127,1; p < 0,0001$; contingency coefficient 0,61					
ММП-14 MMP-14						
ОТ TT	5 (7 %)	38 (52 %)	28 (38 %)	2 (3 %)	1,37 ± 0,06	<0,001* <0,001**
НТ NT	67 (92 %)	5 (7 %)	1 (1 %)	—	0,1 ± 0,001	
На границе с ОТ On the border with TT	63 (86 %)	10 (14 %)	—	—	0,14 ± 0,001	>0,05*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 145,5; p < 0,0001$; коэффициент контингенции 0,63 $\chi^2 = 145,5; p < 0,0001$; contingency coefficient 0,63					
ТИМ-1 TIMP-1						
ОТ TT	22 (30 %)	46 (63 %)	5 (7 %)	—	0,77 ± 0,11	<0,05* <0,05**
НТ NT	66 (90 %)	7 (10 %)	—	—	0,1 ± 0,04	
На границе с ОТ On the border with TT	53 (73 %)	18 (25 %)	2 (3 %)	—	0,3 ± 0,001	0,05*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 61,3; p < 0,0001$; коэффициент контингенции 0,47 $\chi^2 = 61,3; p < 0,0001$; contingency coefficient 0,47					
ТИМ-2 TIMP-2						
ОТ TT	39 (53 %)	30 (41 %)	3 (4 %)	1 (1 %)	0,53 ± 0,08	<0,05* <0,05**

Окончание табл. 2

End of table 2

Ткань, характеристика сопряжения Tissue, coupling characteristic	Баллы Score				Средний балл (M ± SD) Mean score (M ± SD)	p
	0	1	2	3		
НТ NT	70 (96 %)	3 (4 %)	—	—	0,04 ± 0,001	
На границе с ОТ On the border with TT	62 (85 %)	11 (15 %)	—	—	0,15 ± 0,001	>0,05*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 53,6; p < 0,0001$; коэффициент контингенции 0,45 $\chi^2 = 53,6; p < 0,0001$; contingency coefficient 0,45					

*Доверительная вероятность различия с НТ.

*Confidence probability for difference from NT.

**Доверительная вероятность различия с тканью, граничащей с ОТ.

**Confidence probability for difference from the tissue bordering TT.

Таблица 3. Тканевая опухолевая экспрессия ММП-2, ММП-9 и ММП-14 у больных поверхностным раком мочевого пузыря в зависимости от характеристик основного заболевания

Table 3. Tumor tissue expression of MMP-2, MMP-9, and MMP-14 in patients with superficial bladder cancer depending on the characteristics of the main disease

Характеристика Characteristic	Экспрессия, баллы (p) Expression, points (p)		
	ММП-2 MMP-2	ММП-9 MMP-9	ММП-14 MMP-14
Стадия первичного рака мочевого пузыря: Stage of the primary bladder cancer: Ta T1	5,0 ± 0,2 5,3 ± 0,1 (>0,05)	4,8 ± 0,3 5,7 ± 0,2 (0,02)	4,7 ± 0,1 5,1 ± 0,3 (>0,05)
Степень дифференцировки: Differentiation grade: G ₁ G ₂	5,1 ± 0,2 5,3 ± 0,1 (>0,05)	4,9 ± 0,1 5,6 ± 0,2 (0,04)	4,8 ± 0,3 5,1 ± 0,2 (>0,05)
Количество узлов: Number of lesions: монофокальные опухоли monofocal tumors 2—3	5,1 ± 0,3 5,2 ± 0,2 (>0,05)	5,2 ± 0,2 5,6 ± 0,4 (>0,05)	4,9 ± 0,2 5,2 ± 0,1 (>0,05)
Размер узлов, см: Lesion size, cm: <1 1—3	5,2 ± 0,2 5,1 ± 0,1 (>0,05)	5,5 ± 0,4 5,6 ± 0,3 (>0,05)	4,8 ± 0,2 5,1 ± 0,3 (>0,05)
Прогноз: Prognosis: благоприятный favorable промежуточный intermediate	4,9 ± 0,3 5,3 ± 0,1 (>0,05)	4,7 ± 0,2 5,7 ± 0,3 (0,02)	4,8 ± 0,3 5,2 ± 0,2 (>0,05)

степени дифференцировки опухоли и прогноза прогрессирования заболевания (см. табл. 3).

Исходно у больных клинической группы экспрессия ММП-9 в ткани опухоли была достоверно выше при стадии T1 по сравнению со стадией Ta ($5,7 \pm 0,2$ балла против $4,8 \pm 0,3$ балла; $p = 0,02$), при степени дифференцировки G₂ по сравнению с G₁ ($5,6 \pm 0,2$ балла против $4,9 \pm 0,1$ балла; $p = 0,04$), при промежуточном прогнозе прогрессирования РМП по сравнению с благоприятным ($5,7 \pm 0,3$ балла против $4,7 \pm 0,2$ балла; $p = 0,02$).

От основных характеристик заболевания у пациентов с поверхностным РМП зависела тканевая экспрессия только в отношении ТИМ-1. Исходно у больных клинической группы экспрессия ТИМ-1 в ткани опухоли была достоверно выше при стадии T1 по сравнению со стадией Ta ($0,79 \pm 0,20$ балла против $0,68 \pm 0,40$ балла; $p < 0,05$), при степени дифференцировки G₂ по сравнению с G₁ ($0,93 \pm 0,40$ балла против $0,68 \pm 0,30$ балла; $p < 0,05$), при промежуточном прогнозе прогрессирования РМП по сравнению с благоприятным ($0,91 \pm 0,50$ балла против $0,72 \pm 0,30$ балла; $p < 0,05$) (табл. 4).

Заключение

По полученным результатам было установлено, что у больных поверхностным РМП исходно наблюдалось повышение числа опухолевых клеток, экспрессирующих как ММП-2, ММП-9 и ММП-14, так и их тканевые ингибиторы, по сравнению с гистологически неизменной тканью и тканью, граничащей с опухолью. Среди изучаемых ММП число опухолевых клеток, экспрессирующих ММП-9, было наибольшим. В гистологически неизменной ткани и на границе с опухолевыми узлами число клеток с экспрессией ММП преимущественно было < 20 %. Характеристики экспрессии ММП клетками в области неизменной ткани мочевого пузыря и на границе с опухолью различались только для ММП-9. Тканевая экспрессия ТИМ-1 и ТИМ-2 в опухолевых клетках у больных РМП была выше по сравнению с неизменной тканью и биоптатом на границе с опухолью. Соотношение выраженности экспрессии ММП и ТИМ было неодинаковым, и протеолитический потенциал ММП был выше, чем ТИМ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Таблица 4. Тканевая опухолевая экспрессия ТИМ-1 и ТИМ-2 у больных поверхностным раком мочевого пузыря в зависимости от характеристик основного заболевания

Table 4. Tumor tissue expression of TIMP-1 and TIMP-2 in patients with superficial bladder cancer depending on the characteristics of the main disease

Характеристика Characteristic	Экспрессия, баллы (p) Expression, score (p)	
	ТИМ-1 TIMP-1	ТИМ-2 TIMP-2
Стадия первичного рака мочевого пузыря: Stage of the primary bladder cancer:		
Ta	$0,68 \pm 0,40$	$0,51 \pm 0,30$
T1	$0,79 \pm 0,20$ ($< 0,05$)	$0,55 \pm 0,10$ ($> 0,05$)
Степень дифференцировки: Differentiation grade:		
G ₁	$0,68 \pm 0,30$	$0,51 \pm 0,20$
G ₂	$0,93 \pm 0,40$ ($< 0,01$)	$0,58 \pm 0,30$ ($> 0,05$)
Количество узлов: Number of lesions:		
монофокальные опухоли monofocal tumors	$0,75 \pm 0,40$	$0,54 \pm 0,20$
2–3	$0,81 \pm 0,30$ ($> 0,05$)	$0,50 \pm 0,10$ ($> 0,05$)
Размер узлов, см: Lesion size, cm:		
< 1	$0,75 \pm 0,30$	$0,55 \pm 0,40$
1–3	$0,80 \pm 0,50$ ($> 0,05$)	$0,52 \pm 0,30$ ($> 0,05$)
Прогноз: Prognosis:		
благоприятный favorable	$0,72 \pm 0,30$	$0,50 \pm 0,30$
промежуточный intermediate	$0,91 \pm 0,50$ ($< 0,05$)	$0,62 \pm 0,20$ ($> 0,05$)

Также было показано, что при поверхностном РМП стадия первичного РМП (от Ta к T1), степень дифференцировки опухоли (от G₁ к G₂), прогноз прогрессирования болезни (от благоприятного к промежуточному) сказываются на усилении экспрессии ММП-9 и ТИМ-1 в опухолевой ткани.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В. и др. Матриксные металло-протеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах

(обзор). Вестник новых медицинских технологий 2011;8(2):86–9. [Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V. et al. Matrix metalloproteinases and their role

in physiological and pathological processes (review). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies 2011;8(2):86–9. (In Russ.).]

2. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А. и др. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015;2(114):40–5. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A. et al. Changes in markers of proliferation, neoangiogenesis and plasminogen activation system in rectal cancer tissue. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology 2015;2(114):40–5. (In Russ.)].
3. Аль-Шукри А.С., Данильченко Д.И. Диагностическая и прогностическая ценность определения матрикс-металлопротеаз в моче у больных раком мочевого пузыря. Нефрология 2009;13(1):87–9. [Al'-Shukri A.S., Danil'chenko D.I. The diagnostic and prognostic value of the determination of matrix-metalloproteinases in the urine of patients with urinary bladder cancer. Nefrologiya = Nephrology 2009;13(1):87–9. (In Russ.)].
4. Кондакова И.В., Клишо Е.В., Савенкова О.В. и др. Содержание матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови и опухолях при их метастазировании. Вестник национальной Академии наук Белоруссии 2008;(2):88–92. [Kondakova I.V., Klisho E.V., Savenkova O.V. et al. Serum and tumor levels of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in metastasis. Vestnik natsionalnoy Akademii nauk Belorussii = Proceeding of the National Academy of Sciences of Belarus 2008;(2):88–92. (In Russ.)].
5. Шевченко А.Н., Пакус Д.И., Комарова Е.Ф. и др. Некоторые показатели внеклеточного протеолиза в моче больных раком мочевого пузыря. Современные проблемы науки и образования 2016;(4). Доступно по: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25031>. [Shevchenko A.N., Pakus D.I., Komarova E.F. et al. Some indicators of extracellular proteolysis in the urine of bladder cancer patients. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education 2016;(4). Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25031>. (In Russ.)].
6. Завалишина Л.Э., Франк Г.А., Андреева Ю.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы при уротелиальном раке мочевого пузыря и светлоклеточном раке почки. Материалы съезда онкологов СНГ, Баку, 26–28 сентября, 2006. С. 3. [Zavalishina L.E., Frank G.A., Andreeva Yu.Yu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in urothelial bladder cancer and clear cell renal cell carcinoma. Proceedings of the Congress of CIS Oncologists, Baku, September 26–28, 2006. P. 3. (In Russ.)].
7. Андреева Ю.Ю. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. [Andreeva Yu.Yu. Morphological and biomolecular factors in bladder cancer prognosis. Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2009. (In Russ.)].
8. Van Steenkiste M., Oltenfreiter R., Frankenne F. et al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase detection in tumors, using the iodinated endogenous tissue inhibitor 2 of metalloproteinases as imaging agent. Cancer Biother Radiopharm 2010;25(5):511–20. DOI: 10.1089/cbr.2010.0789. PMID: 20854210.
9. Wallard M.J., Pennington C.J., Veerakumarasivam A. et al. Comprehensive profiling and localisation of the matrix metalloproteinases in urothelial carcinoma. Br J Cancer 2006;94(4):569–77. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602931. PMID: 16465195.
10. Reis S.T., Leite K.R., Piovesan L.F. et al. Increased expression of MMP-9 and IL-8 are correlated with poor prognosis of Bladder Cancer. BMC Urol 2012;12:18. DOI: 10.1186/1471-2490-12-18. PMID: 22695075.
11. Камоева С.В. Ранняя диагностика развивающегося пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста при отсутствии клинических признаков. Лечение и профилактика 2013;2(6):88–93. [Kamoeva S.V. The early diagnostic of developing prolapse of pelvic organs in women of reproductive age under absence of clinical signs. Lechenie i profilaktika = Disease Treatment and Prevention 2013;2(6):88–93. (In Russ.)].
12. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю. Уточняющая диагностика рака с использованием иммуногистохимического определения маркеров. Медицинская технология. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2009. [Frank G.A., Zavalishina L.E., Andreeva Yu.Yu. Specifying cancer diagnosis using immunohistochemical marker determination. Medical technology. Moscow: FGU "MNI OI im. P.A. Gertzena Rosmedtekhologiiy", 2009. (In Russ.)].

Факторы риска развития и методики коррекции послеоперационного стеноза везикоуретрального анастомоза (обзор литературы)

И.А. Рева, А.В. Живов, А.Н. Берников, Д.Ю. Пушкарь

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

Контакты: Игорь Анатольевич Рева rewa-igor@rambler.ru

Большая ожидаемая продолжительность жизни пациентов после проведения радикальной простатэктомии диктует необходимость сохранения высокого качества их жизни. Соответственно, внимание уделяется функциональным результатам операции, под которыми подразумевают как сохранение эректильной функции, так и качество мочеиспускания пациентов. Обструктивное мочеиспускание в послеоперационном периоде, одной из главных причин которого является развитие послеоперационного стеноза везикоуретрального анастомоза, помимо отрицательного воздействия на здоровье пациентов также оказывает выраженное дезадаптирующее влияние. Основные дезадаптирующие факторы — ослабление струи мочи, частое, нередко болезненное мочеиспускание, эпизоды острой задержки мочи. Четких руководств по профилактике формирования стеноза везикоуретрального анастомоза и выбору оптимальной методики коррекции этого послеоперационного осложнения радикальной простатэктомии пока не существует.

Настоящая работа освещает основные теории развития и наиболее широко и эффективно применяемые методики/схемы лечения стеноза везикоуретрального анастомоза.

Ключевые слова: радикальная простатэктомия, функциональный результат, стеноз везикоуретрального анастомоза, фактор риска, эндоскопическая коррекция, открытая реконструкция

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-104-112

Risk factors and correction methods for postoperative vesicourethral anastomotic strictures: literature review

I.A. Reva, A.V. Zhivov, A.N. Bernikov, 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

Considerable life expectancy after radical prostatectomy dictates a necessity to preserve high quality of life of these patients. Conversely, attention is paid to functional results of the surgery, including preservation of the erectile function and quality of urination. Urinary obstruction in the postoperative period, caused primarily by postoperative vesicourethral anastomotic strictures, not only negatively impacts patients' health but also has a pronounced maladaptation effect. The main factors of maladaptation are weak urine stream; frequent, often painful urination; episodes of acute urine retention. Currently, there are no strict guidelines for prevention of vesicourethral anastomotic strictures or for selection of an optimal method of correction of this postoperative complication of radical prostatectomy.

This study highlights the main existing theories concerning development of vesicourethral anastomotic strictures and effectively used methods/regimens for its treatment.

Key words: radical prostatectomy, functional result, vesicourethral anastomotic strictures, risk factor, endoscopic correction, open reconstruction

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у пожилых мужчин (старше 70 лет), которое в странах Европы и США опережает по заболеваемости рак легких и колоректальный рак [1]. РПЖ — важная проблема здравоохранения, особенно в развитых странах с большой долей пожилых людей в общей популяции. По данным как Европейской, так и Аме-

риканской ассоциаций урологов, в течение жизни диагноз РПЖ будет поставлен каждому 7-му мужчине. При этом у 80 % заболевших будет диагностирован локализованный РПЖ (стадии T1–2N0M0) [2]. В России ситуация, к сожалению, значительно хуже, и на начальные стадии РПЖ приходится лишь 50 % случаев.

С тенденцией к увеличению продолжительности жизни мужчин и известной положительной корре-

ляцией возраста с заболеваемостью РПЖ становится ясно, что экономические затраты на диагностику и лечение этой нозологии лишь продолжают увеличиваться. По имеющимся данным, общие экономические затраты на пациентов с РПЖ в Европе уже превышают 8,43 млрд евро в год [3]. В связи с этим очевидно, что ранняя диагностика и лечение локализованных форм РПЖ — важные задачи здравоохранения.

Один из общепринятых методов терапии локализованного РПЖ в настоящее время — радикальная простатэктомия (РПЭ), которая в оптимальных условиях должна стать заключительным этапом лечения РПЖ. Европейской ассоциацией урологов рекомендовано выполнение РПЭ больным РПЖ всех групп риска.

В качестве другой лечебной опции для пациентов с локализованным РПЖ Европейской ассоциацией урологов рекомендуется дистанционная лучевая терапия. Однако она по сравнению с РПЭ отличается большим риском возникновения поздних осложнений, в частности вторичных опухолей [4].

Ранняя диагностика и широкое внедрение программ скрининга РПЖ привели к тому, что все больший процент больных РПЖ подвергаются оперативному лечению на ранних стадиях заболевания, что позволяет достичь 10-летнюю выживаемость порядка 92 %. Большая ожидаемая продолжительность жизни пациентов после проведения РПЭ диктует необходимость сохранения высокого качества их жизни. Соответственно, внимание уделяется функциональным результатам операции, под которыми подразумевают как сохранение эректильной функции, так и качество мочеиспускания пациентов.

Десоциализация, вызванная сопровождающим больного запахом мочи и необходимостью ношения гигиенических адсорбирующих прокладок или памперсов, мацерация кожных покровов — факторы, обуславливающие выраженное снижение качества жизни пациентов с послеоперационным недержанием мочи [5, 6]. Частота развития данного осложнения в среднем составляет 6–8 %, однако эта цифра может значительно колебаться.

Обструктивное мочеиспускание в послеоперационном периоде, одной из главных причин которого является развитие послеоперационного стеноза везикоуретрального анастомоза (СВУА), помимо отрицательного воздействия на здоровье пациентов также оказывает выраженное дезадаптирующее влияние. Основные дезадаптирующие факторы — ослабление струи мочи, частое, нередко болезненное мочеиспускание, эпизоды острой задержки мочи.

Стеноз везикоуретрального анастомоза. Определение

В работе D. Besarani и соавт. дано следующее определение СВУА: узкий циркулярный рубец с точечным

отверстием, располагающийся проксимальнее наружного сфинктера уретры [7]. Синоним СВУА — контрактура шейки мочевого пузыря. Отметим, что использование термина «стриктура везикоуретрального анастомоза» является некорректным. В ранее опубликованных статьях, отражающих мнение консультации Международного общества урологов (SIU) и Международной консультации по урологическим заболеваниям (ICUD), стриктурой было рекомендовано называть сужение просвета передней уретры, на всем протяжении окруженной спонгиозным телом (патогенетический механизм формирования стриктуры уретры подразумевает наличие спонгиозного фиброза), в то время как сужение задней уретры следует называть стенозом [8].

Влияние стеноза везикоуретрального анастомоза на качество жизни пациентов

Стоит отметить, что лишь незначительное количество исследований посвящено качеству жизни пациентов со СВУА. С. Y. Zhang и соавт. сообщают об изменении субъективной оценки качества жизни с «плохо» на «в общем удовлетворительно» и снижении среднего балла по Международной системе суммарной оценки заболеваний предстательной железы (IPSS) с 19 (межквартильный размах 17–24) до 7 (межквартильный размах 6–8) через 12 мес после баллонной дилатации везикоуретрального анастомоза (ВУА) [9]. R. Wang и соавт. утверждают, что у больных со СВУА через 12 мес после эндоскопической коррекции анастомоза не отмечается снижения качества жизни или усугубления степени недержания мочи по сравнению с группой пациентов без СВУА [10].

В противоположность этим данным результаты опубликованного в 2016 г. исследования нашего коллектива продемонстрировали значительно большие распространенность и выраженность сопутствующего недержания мочи, что оказывает серьезное влияние на субъективную оценку качества жизни пациентами, страдающими СВУА (недержание мочи до эндоскопической коррекции ВУА имело место в 64,3 % случаев, средний балл по шкале оценки качества жизни (QoL) 3,95 ($\sigma = 0,64$); после эндоскопической коррекции ВУА — в 82,1 % случаев, средний балл по шкале QoL 2,54 ($\sigma = 0,73$)) [11].

Заболеваемость стенозом везикоуретрального анастомоза

Первые сообщения об обструктивных осложнениях РПЭ демонстрируют достаточно высокую частоту развития послеоперационного СВУА. Так, в работе M. Kampanga и соавт. приводятся сведения о возникновении СВУА у каждого 5-го пациента, перенесшего РПЭ [12]. С развитием медицинской техники и совершенствованием методики выполнения операции

частота возникновения СВУА прогрессивно уменьшалась. На сегодняшний день, по данным разных авторов, частота развития СВУА у пациентов, перенесших РПЭ, варьирует в пределах 0,7–10,6 % [13, 14]. Отечественные авторы приводят несколько меньшие цифры – 2,80–6,47 % [11, 15]. Казалось бы, не столь высокие значения, однако все возрастающее количество выполняемых в мире РПЭ приводит к росту популяции больных СВУА. Так, если взять среднюю частоту развития СВУА за 5 %, то в течение года только в США из 80 тыс. пациентов, перенесших РПЭ, СВУА может возникнуть примерно у 5 тыс.

Факторы риска развития стеноза везикоуретрального анастомоза

Многие авторы отмечают большую частоту развития СВУА у пациентов, перенесших радикальную позадилонную простатэктомию (РППЭ), по сравнению с больными, которым выполняли робот-ассистированную РПЭ (РА-РПЭ). Так, в работе R. Wang и соавт. из 1038 пациентов, перенесших РА-РПЭ, СВУА развился в 22 (2,1 %) случаях, в то время как из 707 больных, которым была проведена РППЭ, СВУА диагностирован в 53 (7,5 %) случаях ($p < 0,001$) [10]. В качестве независимых предикторов возникновения СВУА авторы называют оперативное вмешательство открытым доступом ($p < 0,001$; отношение шансов (ОШ) 3,0; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,8–5,2), биохимический рецидив РПЖ ($p = 0,02$; ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,2–4,1), гематурию в послеоперационном периоде ($p = 0,02$; ОШ 3,7; 95 % ДИ 1,2–11,3), затек мочи в паравезикальное пространство ($p = 0,002$; ОШ 6,0; 95 % ДИ 1,9–19,2) и задержку мочи ($p = 0,004$; ОШ 3,5; 95 % ДИ 1,5–8,7).

В ряде работ одни и те же предполагаемые факторы риска развития СВУА находят как подтверждение, так и опровержение. Так, I. Ouzaid и соавт., проанализировавшие причины возникновения СВУА у 30 (1,4 %) из 2115 пациентов, перенесших РПЭ по трансабдоминальной, позадилонной или робот-ассистированной методике, пришли к выводу, что предшествующие РПЭ дистанционная лучевая терапия и трансуретральная резекция предстательной железы (трансуретральная резекция предстательной железы приводит к рубцовой трансформации шейки мочевого пузыря) являются независимыми факторами риска развития СВУА [16]. При этом в более раннем сообщении P.G. Borboroglu и соавт. отрицается роль трансуретральной резекции предстательной железы как причины риска возникновения СВУА. Изучив данные 467 пациентов, перенесших РППЭ, исследователи пришли к выводу, что основную роль в развитии СВУА играет ишемия тканей зоны ВУА, обусловленная микроваскулярной дисфункцией, ассоциированной с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, артериальная

гипертензия и сахарный диабет. Наиболее важным предиктором развития СВУА, также ассоциированным с микроциркуляторной дисфункцией, авторы назвали курение ($p < 0,001$) [17].

Значимость ишемии тканей зоны ВУА в развитии его стеноза, обусловленная методикой формирования ВУА, подчеркивается в работе D.R. Webb и соавт., где сравниваются функциональные результаты 100 РППЭ, выполненных по стандартной методике с формированием искусственной шейки мочевого пузыря (выворачивание слизистой оболочки мочевого пузыря с фиксацией отдельными узловыми швами к его серозной оболочке и, при необходимости, реконструкция шейки мочевого пузыря по типу «теннисной ракетки») и последующим наложением ВУА 4 отдельными швами, и 100 РА-РПЭ, в ходе которых ВУА был наложен непрерывным обвивным швом без предварительной реконструкции шейки мочевого пузыря. В обеих группах анастомоз накладывали полигликапроновой нитью 3–0. Герметичность анастомоза проверяли путем наполнения мочевого пузыря 200 мл стерильного физиологического раствора; случаев выраженной проницаемости анастомоза не выявлено. Тактика ведения пациентов в послеоперационном периоде и сроки удаления уретральных катетеров были одинаковы в обеих группах. СВУА развился в 9 % случаев в группе РППЭ, в группе РА-РПЭ подобное осложнение не зарегистрировано. При анализе клинических данных пациентов и технических аспектов выполненных операций авторы пришли к выводу, что единственным значимым различием является методика формирования ВУА [18].

Концепция формирования искусственной шейки мочевого пузыря путем выворачивания слизистой оболочки и ее фиксации к серозной оболочке сформулирована J. McCarthy и W.J. Catalona [19]. При этом считается, что использование такой техники реконструкции шейки мочевого пузыря улучшает удержание мочи в послеоперационном периоде [20].

Хорошо известны базовые принципы заживления хирургических анастомозов трубчатых полых органов. Эти принципы были четко обозначены J. Blandy и соавт. [21]: «Любой анастомоз мочевыводящих путей имеет тенденцию претерпевать значительное укорочение, вследствие чего анастомотический рубец сокращается примерно на треть от своей изначальной окружности. Анастомозы «конец в конец» неизменно подвергаются стенозированию с формированием точечного отверстия, в то время как широкие, эллипсовидные анастомозы, сокращаясь, сохраняют адекватный просвет».

Даже при нормальном неосложненном заживлении раны первичным натяжением, когда чистые, конгруэнтные края раны сопоставлены и удерживаются швами, возникают фиброз и некоторое склерозирование краев раны. При осложненном, или затяжном

процессе заживления, или в случае, когда края раны расходятся, репарация происходит вторичным натяжением, приводящим к выраженной пролиферации миофибробластов и агрессивному рубцеванию [22].

Выворачивание слизистой оболочки мочевого пузыря и ее фиксация к серозной оболочке могут вызывать ишемию и последующий фиброз тканей шейки мочевого пузыря, что было продемонстрировано в работе L.P. Msezane и соавт. [23]. Аналогичные выводы об отсутствии необходимости выворачивания слизистой оболочки шейки мочевого пузыря и высоком риске контрактуры искусственной шейки мочевого пузыря получены M. Srougi и соавт. [24]. То, что эверсия слизистой оболочки мочевого пузыря не является необходимым компонентом формирования герметичного ВУА, было показано еще в инициальной работе R.F. Van Velthoven — одного из авторов широко применяемой сегодня техники наложения ВУА в ходе выполнения РА-РПЭ [25].

В исследовании D.R. Webb и соавт. и ряде других публикаций сообщается, что средний период до формирования СВУА после проведения РПЭ составляет 6–8 нед, что совпадает со средним временем заживления и рубцевания анастомоза. Этот факт позволяет предположить, что причина развития СВУА — не технический дефект операции, например излишне зауженная искусственная шейка мочевого пузыря, а нарушение нормального процесса репарации тканей.

Анастомотические швы, используемые при РППЭ, одиночные и расположены соосно сосудам стенки мочевого пузыря и уретры, вследствие чего не компрометируют кровоснабжение шейки мочевого пузыря или уретры. Это предположение подтверждается анализом, проведенным L. Gallo и соавт.: при сравнении функциональных результатов, в том числе частоты развития СВУА, при формировании ВУА в ходе РППЭ 6, 4 или 2 U-образными швами различий не выявлено [26]. Нарушать кровоснабжение искусственной шейки мочевого пузыря могут швы, препятствующие растяжению шейки при его наполнении: швы, накладываемые при эверсии слизистой оболочки мочевого пузыря, реконструкции шейки по типу «теннисной ракетки», тубуляризации шейки мочевого пузыря.

При рассмотрении методик наложения ВУА при позадилонной РПЭ и РА-РПЭ логично предположить, что отдельные узловые анастомотические швы, накладываемые при РППЭ, расположены слишком широко друг от друга и не обеспечивают достаточной фиксации искусственной шейки мочевого пузыря и культы уретры, а также герметичности анастомоза. Кроме того, швы завязывают преимущественно вслепую, что может привести к их недостаточной надежности, либо к повреждению весьма тонкой стенки культы уретры при приложении чрезмерного усилия.

Следствием этого является высокий риск возникновения дефекта и расхождения краев анастомоза, развития мочевого затека при удалении или замене уретрального катетера. В такой ситуации заживление дефекта анастомоза будет происходить медленно, путем вторичного натяжения, характеризующегося агрессивным рубцеванием [22].

При наложении ВУА по методике MVAC в ходе проведения РА-РПЭ возникает так называемый «эффект парашюта» — за счет более широкого, по сравнению с культей уретры, расстояния между стежками шва на шейке мочевого пузыря при затягивании швов просвет культы уретры расширяется и несколько выворачивается. В результате ВУА представляет собой постепенно сужающуюся структуру, в отличие от анастомоза при РППЭ, где происходит резкий перепад между диаметрами просвета шейки мочевого пузыря и уретры, и можно выделить четкую границу между искусственной шейкой мочевого пузыря и культей уретры. Диаметр просвета анастомоза превышает диаметр просвета мембранозной уретры и после сокращения рубца остается достаточным для адекватного мочеиспускания [18].

При наложении MVAC-шва искусственную шейку мочевого пузыря и культю уретры фиксируют большим количеством стежков, чем при выполнении РППЭ, что позволяет достигнуть значительной прочности и герметичности анастомоза. Стежки MVAC-шва так же как и при РППЭ располагаются параллельно шейке мочевого пузыря и культе уретры и не вызывают ишемию тканей. Несмотря на то, что при проведении РА-РПЭ не производится эверсия слизистой оболочки мочевого пузыря, непрерывный обвивной шов обеспечивает четкое сопоставление слизистых оболочек мочевого пузыря и уретры, что подтверждается при визуальном осмотре внутренней поверхности анастомоза перед наложением финальных стежков шва.

D. Teber и соавт. приводят данные исследования, в ходе которого 600 пациентам была выполнена лапароскопическая РПЭ с формированием ВУА по 3 различным методикам: непрерывный MVAC-шов (1-я группа), анастомоз отдельными узловыми швами с предварительным наложением на уретру провизорного шва на 6 ч условного циферблата (2-я группа) или без такового (3-я группа). При анализе функциональных результатов через 12 мес после выполнения РПЭ в группах не наблюдалось разницы в частоте формирования СВУА — 3,0; 3,5 и 3,5 % в 1, 2 и 3-й группах соответственно [27]. Таким образом, в отсутствие эверсии слизистой оболочки мочевого пузыря не происходит увеличения частоты развития СВУА при наложении анастомоза отдельными узловыми швами. Авторы также не выявили корреляции частоты образования СВУА с локализацией и степенью затека

контрастного вещества при выполнении контрольной ретроградной цистографии на 5–7-е сутки после операции.

Имеющиеся в литературе данные касательно влияния затеков мочи в паравезикальное пространство на частоту формирования СВУА противоречивы. B. V. Surya и соавт. продемонстрировали, что СВУА развивается у 11 % больных с выявленными на ретроградных цистограммах затеками мочи, в то время как у пациентов с нормальными цистограммами СВУА зарегистрирован только в 3 % случаев [28]. Напротив, G. Schatzl и соавт. и J. W. Berlin и соавт. сообщают об отсутствии увеличения частоты развития СВУА при наличии затеков мочи в раннем послеоперационном периоде [29, 30].

Также окончательно не ясен вклад в формирование СВУА интенсивной интраоперационной кровопотери. Так, в работе A. Kostakopoulos и соавт. выявлена явная связь между интраоперационной кровопотерей >1000 мл и наличием затеков мочи в послеоперационном периоде ($p < 0,001$), а также корреляция обоих этих факторов с развитием послеоперационного СВУА ($p < 0,005$) [17, 31]. При этом в обзоре литературы, проведенном A. El-Nakim и соавт., приводится однозначное заключение, что объем интраоперационной кровопотери не влияет на риск формирования СВУА [32]. Не отмечают связи между объемом кровопотери и риском развития СВУА и ряд других авторов [26, 33].

Обсуждается роль перипростатического воспалительного процесса. Так, при патоморфологическом изучении препаратов удаленной предстательной железы у 115 пациентов с неосложненным формированием СВУА течением послеоперационного периода воспалительный инфильтрат был слабо выражен, не затрагивал зон роста опухоли и не выходил за пределы предстательной железы. В то же время в гистологических образцах 5 больных с зарегистрированным в течение 1 года после РПЭ СВУА воспалительный процесс был значительно выражен, затрагивал все зоны предстательной железы и распространялся за ее пределы [34].

Имеются отдельные сообщения о вторичном характере формирования СВУА, а также о развитии рецидивов стеноза вследствие миграции в зону ВУА сосудистых клипов, которыми осуществляется гемостаз в области перипростатических тканей, обеспечивающих кровоснабжение предстательной железы [35].

Как было сказано выше, неоадьювантная дистанционная лучевая терапия расценивается как значимый фактор риска развития послеоперационного СВУА [17]. При оценке влияния адьювантной лучевой терапии не получено данных, свидетельствующих о ее влиянии на формирование СВУА [36].

Методики коррекции стеноза везикуретрального анастомоза

На сегодняшний день не существует единого подхода к лечению СВУА. Специалисты предлагают различные методики оперативной коррекции осложнения, данные об эффективности которых разнятся и, как правило, основаны лишь на небольших сериях наблюдений. Стоит отметить, что у ряда пациентов имеется тенденция к рецидивированию СВУА.

Минимально инвазивной методикой лечения СВУА является баллонная дилатация ВУА. В работе P. Ramchandani сообщается о 59 % эффективности первичной баллонной дилатации ВУА [37]. При рецидиве заболевания авторы выполняли эндоскопическую инцизию шейки мочевого пузыря или повторную дилатацию. Отмечается, что баллонная дилатация ВУА бывает неэффективна, вероятнее всего, вследствие наличия плотной рубцовой ткани.

Об эффективности баллонной дилатации сообщает группа ученых из Таиланда. Авторы опубликовали малую серию наблюдений из 10 пациентов со СВУА (заболеваемость составила 11 %) [38]. Выбор методики коррекции ВУА проводили в зависимости от степени сужения просвета шейки мочевого пузыря и протяженности рубцового процесса: баллонная дилатация — при незначительном сужении просвета шейки мочевого пузыря ($n = 5$), эндоскопическая инцизия «холодным ножом» — при частичной обструкции и непротяженном стенозе ($n = 4$), трансуретральная электрорезекция рубцовой ткани — при протяженном рубце ($n = 1$). Как отмечают авторы, излечение достигнуто у всех пациентов, при этом после эндоскопической коррекции не выявлено случаев развития выраженного недержания мочи. Период наблюдения составил 10 (4–36) мес.

По данным B. V. Surya и соавт., выполнение только лишь баллонной дилатации ВУА малоэффективно — излечение наступило менее чем у половины из 18 больных [28]. Исследователи отмечают лучшие результаты более инвазивной методики лечения СВУА — инцизии ВУА «холодным ножом» (у 62 % пациентов не зарегистрировано рецидива заболевания).

Эндоскопическое рассечение рубцовой ткани в зоне ВУА — одна из наиболее часто встречающихся в литературе техник коррекции СВУА. О высокой эффективности инцизии ВУА «холодным ножом» свидетельствуют результаты работы C. Brede и соавт. У 46 (73,0 %) из 63 пациентов, страдающих СВУА, при периоде наблюдения в 11 (1–144) мес не выявлено рецидива заболевания [39]. При этом 91,3 % из них были удовлетворены степенью удержания мочи после проведения эндоскопической коррекции ВУА.

Помимо «холодного ножа» для рассечения рубцовой ткани в зоне ВУА применяют лазерную технику и электрокоагуляцию. J. R. LaBossiere и соавт. провели сравнительную оценку эффективности дилатации

уретры, инцизии ВУА с применением «холодного ножа», гольмиевого лазера или электрокоагуляции. Максимально эффективной оказалась эндоскопическая коррекция ВУА с применением гольмиевого лазера (эффективность первичной коррекции — 69 %, суммарная эффективность — 55 %) [40].

При наличии протяженного грубого рубца помимо рассечения ВУА для создания адекватного внутриуретрального просвета выполняют электрорезекцию рубцовой ткани [38] или вапоризацию с применением лазерной [41] или плазменной техники [42]. B.W. Lagerveld и соавт. приводят данные лечения 10 пациентов с рецидивным СВУА посредством рассечения ВУА гольмиевым лазером на 6 ч условного циферблата с последующей вапоризацией рубцовой ткани между 3 и 6 ч условного циферблата. При последующем наблюдении рецидивов заболевания не выявлено [41]. Об эффективном применении плазменной вапоризации в лечении рецидивов СВУА сообщает Н. Öztürk. Плазменная вапоризация рубцовой ткани по всей окружности анастомоза была выполнена 28 пациентам с рецидивом СВУА после баллонной дилатации анастомоза (75 %) или эндоскопической инцизии анастомоза (25 %). Через 24 (6–66) мес наблюдения эффективность процедуры составила 89,2 % [42].

Активно обсуждается роль инъекции антипролиферативных препаратов в зону ВУА для повышения эффективности его эндоскопической коррекции.

A.J. Vanni и соавт. сообщают о 18 пациентах с послеоперационным СВУА, которым была проведена трансуретральная инцизия анастомоза «холодным ножом» в форме звезды «мерседес» или на 3, 6, 9 и 12 ч условного циферблата. Инцизию выполняли под прямым визуальным контролем до появления паравезикальной жировой клетчатки. При этом в каждом случае просвет шейки мочевого пузыря после инцизии составлял более 26 Fr. В каждом случае рассечение рубцовой ткани было дополнено инъекцией в зону ВУА в нескольких точках 0,3–0,4 мг митомicina. Через 12 (4–26) мес наблюдения эффективность коррекции составила 72 % — у 13 пациентов не выявлено признаков рецидива СВУА. Трем больным потребовалось проведение по 1 повторной коррекции, 1 пациенту для достижения стабильного результата были выполнены 4 эндоскопические коррекции [43].

E. Eltahawy и соавт. приводят сведения об эффективном применении инцизии гольмиевым лазером СВУА на 3 и 9 ч условного циферблата с последующей инъекцией в зону анастомоза триамцинолона [44]. Через 6 нед всем больным проводили контрольную цистоскопию и, при необходимости, повторную лазерную инцизию. Однократная лазерная инцизия была выполнена 17 из 24 принявших участие в исследовании пациентов (в 19 случаях ранее предпринимались различные попытки коррекции ВУА), повторная

инцизия — 7 больным. После периода наблюдения в 24 (6–72) мес у 19 (83 %) пациентов не выявлено признаков рецидива СВУА. При этом 17 (71 %) больных предъявляли жалобы на недержание мочи.

Несмотря на то, что в настоящий момент применение уретральных стентов не рекомендовано для лечения стриктур уретры [45], некоторые авторы сообщают об успешном использовании этой методики для коррекции рецидивного СВУА. Так, I. Zivan и A. Stein описывают клинический пример эффективного применения стента UroLume у пациента с рецидивом СВУА после бужирования, баллонной дилатации и рассечения ВУА «холодным ножом» (период наблюдения 18 мес) [46]. J.S. Jr Magea и соавт. сообщают о 76 % эффективности использования уретральных стентов в лечении рецидивного СВУА [47]. Из 25 пациентов в описанной авторами серии в 52 % случаев излечение наступило после однократной установки стента, 24 % пациентов перенесли от 2 до 4 стентирований. При этом была отмечена высокая (92 %) частота сопутствующего выраженного недержания мочи после проведения РПЭ, что потребовало в отсроченном периоде установки искусственного мочевого сфинктера.

Имеются сведения о применении таких экзотических методик лечения рецидивного СВУА, как брахитерапия с использованием зерен иридия-192. D. Kröpl и соавт. приводят данные о 60 % эффективности указанной методики при лечении рецидивов стриктур уретры, склероза шейки мочевого пузыря и СВУА [48].

На сегодняшний день имеются сведения об успешном применении различных техник открытой реконструкции СВУА у пациентов со стенозом или полной облитерацией ВУА [49, 50]. Авторы сообщают о стабильном положительном эффекте операции, отсутствии признаков рецидива СВУА через 14–120 мес наблюдения. Отмечается, что после открытой реконструкции ВУА фактически у всех пациентов развивается тотальное недержание мочи, что в последующем требует имплантации искусственного мочевого сфинктера. Однако применительно к пациентам с уже имеющимся сопутствующим недержанием мочи имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря является не коррекцией осложнения открытой реконструкции ВУА, а запланированным этапом оперативного восстановления нормального акта мочеиспускания.

D. Nikolavsky и соавт. акцентируют внимание на том, что открытая реконструкция ВУА — технически сложная процедура, связанная со значительным риском развития осложнений, и требует от хирурга достаточного опыта и умения использовать различные оперативные доступы, а от пациента достаточной мотивации и приверженности выбранной так-

тике лечения. Авторы отмечают необходимость тщательного предоперационного обследования больных для выбора оптимальной оперативной тактики [49].

Технические трудности при выполнении открытой реконструкции ВУА связаны со значительными изменениями анатомии малого таза после проведения РПЭ, которые обуславливают необходимость применения различных методик снижения натяжения формируемого неоанастомоза — широкая мобилизация мочевого пузыря и частичная пубэктомия (при позадилоном доступе), технические элементы операции Webster (при промежностном доступе). Выраженный рубцово-склеротический процесс в зоне ВУА или лучевое поражение тканей диктуют необходимость использования различных тканевых трансплантатов и мышечных лоскутов.

Делая упор на высокой частоте развития недержания мочи после проведения открытой реконструкции ВУА, авторы не рекомендуют данную операцию пациентам, адекватно удерживающим мочу. Для больных, страдающих недержанием мочи после РПЭ, необходимость выполнения интермиттирующей аутокатетеризации или повторных эндоскопических коррекций ВУА является препятствием к установке искусственного мочевого сфинктера или слинга в связи с риском повреждения уретры и последующей эрозией протеза.

М. Coburn в обзоре, посвященном методам лечения послеоперационного СВУА, приводит алгоритм выбора тактики лечения пациентов с оговоркой, что имеющиеся данные об эффективности различных методик оперативной коррекции СВУА широко варьируют от 47 до 100 % и основаны лишь на малом количестве наблюдений. Автор отмечает, что выбор метода коррекции СВУА должен основываться на жалобах, предъявляемых конкретным пациентом, степени выраженности симптомов и индивидуальных анатомических особенностях [51].

Клинические рекомендации Американской ассоциации урологов также не отдают прерогативу тому или иному методу коррекции СВУА [45]. Экспертная группа предлагает следующие основные положения и рекомендации по его лечению.

- Эффективность различных методик при первичной коррекции СВУА сопоставима и составляет 50–80 %. Для успешного лечения может потребоваться выполнение повторных эндоскопических коррекций.
- Данные об эффективности применения антипролиферативных препаратов (митомичина) при лечении рецидивов СВУА противоречивы и требуют дальнейшего исследования.

- Открытая реконструкция является технически сложной операцией, ассоциированной с выраженным послеоперационным недержанием мочи, обеспечивающей, однако, стабильный положительный эффект в 66–80 % случаев.
- Для пациентов, желающих избежать открытую реконструкцию, применима тактика повторных эндоскопических коррекций.
- Для увеличения безрецидивных периодов возможно применение интермиттирующей аутокатетеризации. Альтернативой может служить надлобковое дренирование мочевого пузыря [45].

На сегодняшний день данные рекомендации Американской ассоциации урологов являются, по сути, уникальными в мировой урологии. Европейская ассоциация урологов таких рекомендаций не имеет. Единственное упоминание о СВУА и методиках его коррекции встречается в клинических рекомендациях по диагностике и лечению урологической травмы и ограничивается общей схемой, исходя из которой первичная коррекция ВУА должна проводиться по минимально инвазивной технологии. При рецидиве СВУА предлагается выполнять открытую реконструкцию анастомоза [52].

Заключение

РПЭ — «золотой стандарт» лечения локализованного РПЖ, который приводит к хорошим онкологическим результатам и обеспечивает большую ожидаемую продолжительность жизни пациентов, что диктует необходимость сохранения высокого качества их жизни, залогом чего считается восстановление после операции нормального акта мочеиспускания. Для достижения этой цели необходимы профилактика и адекватное лечение как послеоперационного недержания мочи, так и обструктивных осложнений вмешательства, одним из которых является послеоперационный СВУА.

Частота развития СВУА у пациентов, перенесших РПЭ, широко варьирует в пределах 0,7–10,6 %. Все возрастающее количество выполняемых в мире РПЭ объясняет тот факт, что, невзирая на относительно низкую частоту развития СВУА, абсолютное число пациентов с данным послеоперационным осложнением достаточно велико.

Несмотря на множество печатных работ, посвященных этой проблеме, их количество продолжает увеличиваться, однако четких руководств по профилактике развития СВУА и выбору оптимальной методики коррекции этого послеоперационного осложнения РПЭ пока не существует, и решение по каждому конкретному случаю принимается индивидуально.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16(3):481–8. DOI: 10.1093/annonc/mdi098. PMID: 15718248.
- <http://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detailedguide/prostate-cancer-survival-rates>.
- Luengo-Fernandez R., Leal J., Gray A., Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1165–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70442-X. PMID: 24131614.
- Wallis C.J., Herschorn S., Saskin R. et al. Complications after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results of a population-based, propensity score-matched analysis. *Urology* 2015;85(3):621–7. DOI: 10.1016/j.urology.2014.11.037. PMID: 25733275.
- Пушкар Д.Ю., Раснер П.И. Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 320 с. [Pushkar D.Yu., Rasner P.I. Diagnosis and treatment of localized prostate cancer. Moscow: MEDpress-inform, 2008. 320 p. (In Russ.)].
- Stanford J.L., Feng Z., Hamilton A.S. et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000;283(3):354–60. PMID: 10647798.
- Besarani D., Amoroso P., Kirby R. Bladder neck contracture after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2004;94(9):1245–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05151.x. PMID: 15610098.
- Latini J.M., McAninch J.W., Brandes S.B. et al. SIU/ICUD consultation on urethral strictures: epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology* 2014;83(3 Suppl):1–7. DOI: 10.1016/j.urology.2013.09.009. PMID: 24210733.
- Zhang C.Y., Zhu Y., Li K. et al. Outcome of nephrostomy balloon dilation for vesicourethral anastomotic strictures following radical prostatectomy: a retrospective study. *Asian J Androl* 2014;16(1):115–9. DOI: 10.4103/1008-682X.122348. PMID: 24369143.
- Wang R., Wood D.P. Jr, Hollenbeck B.K. et al. 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.
- Рева И.В., Живов А.В., Окишев А.В. и др. Стеноз везикоуретрального анастомоза и недержание мочи после радикальной простатэктомии: взаимосвязь и влияние на качество жизни до и после эндоскопической коррекции. *Урология* 2016;(5):70–8. [Reva I.V., Zhivov A.V., Okishev A.V. et al. Vesicourethral anastomotic strictures and urinary incontinence following radical prostatectomy: relationship and impact on patients' quality of life before and after endoscopic correction. *Urologiya = Urology* 2016;(5):70–8. (In Russ.)].
- Kampanga M., Dahmani F., Hakami F. et al. Stenosis of the vesico-urethral anastomosis. Our experience with 114 radical prostatectomies. *Prog Urol* 1994;4(5):683–7. PMID: 7858629.
- Maffezzini M., Seveso M., Taverna G. et al. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 2003;61(5):982–6. PMID: 12736020.
- Augustin H., Pummer K., Daghofer F. et al. Patient self-reporting questionnaire on urological morbidity and bother after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2002;42(2):112–7. PMID: 12160580.
- Лоран О.Б., Велиев Е.И., Петров С.Б., Соколов Е.А. Стриктура уретровезикального анастомоза после радикальной позадилоной простатэктомии: распространенность и факторы прогноза. *Медицинский альманах* 2014;33(3):146–9. [Loran O.B., Veliev E.I., Petrov S.B. et al. Stricture of urethrovessical anastomosis after curative retropubic prostatectomy: prevalence rate and prognosis factors. *Meditinskiy al'manakh = Medical Almanac* 2014;33(3):146–9. (In Russ.)].
- 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.
- Borboroglu P.G., Sands J.P., Roberts J.L., Amling C.L. Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Urology* 2000;56(1):96–100. PMID: 10869633.
- Webb D.R., Sethi K., Gee K. An analysis of the causes of bladder neck contracture after open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2009;103(7):957–63. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08278.x. PMID: 19076148.
- McCarthy J., Catalona W.J. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. Ed.: F. Marshall. In: *Textbook of Operative Urology*. Chapt. 65. Philadelphia: WB Saunders, 1996. Pp. 537–44.
- Catalona W.J., Carvalhal G.F., Mager D.E., Smith D.S. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999;162(2):433–8. PMID: 10411052.
- Operative Urology. 2nd edn. Chapt. 4. Ed.: J. Blandy. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1978. P. 55.
- Tissue renewal and repair: regeneration, healing and fibrosis. Eds.: V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. In book: *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 7th edn. Chapt. 3. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. Pp. 111–5.
- Msezane L.P., Reynolds W.S., Gofrit O.N. et al. Bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: evaluation of incidence, risk factors, and impact on urinary function. *J Endourol* 2008;22:377–83. DOI: 10.1089/end.2006.0460. PMID: 18095861.
- Srougi M., Paranhos M., Leite K.M. et al. The influence of bladder neck mucosal eversion and early urinary extravasation on patient outcome after radical retropubic prostatectomy: a prospective controlled trial. *BJU Int* 2005;95(6):757–60. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05395.x. PMID: 15794777.
- Van Velthoven R.F., Ahlering T.E., Peltier A. et al. Technique for laparoscopic running urethrovessical anastomosis: the single knot method. *Urology* 2003;61(4):699–702. PMID: 12670546.
- Gallo L., Perdonà S., Autorino R. et al. Vesicourethral anastomosis during radical retropubic prostatectomy: does the number of sutures matter? *Urology* 2007;69(3):547–51. DOI: 10.1016/j.urology.2006.12.016. PMID: 17382162.
- Teber D., Erdogru T., Cresswell J. et al. Analysis of three different vesicourethral anastomotic techniques in laparoscopic radical prostatectomy. *World J Urol* 2008;26(6):617–22. DOI: 10.1007/s00345-008-0281-0. PMID: 18594833.
- Surya B.V., Provet J., Johanson K.E., Brown J. Anastomotic strictures following radical retropubic prostatectomy: risk factors and management. *J Urol* 1990;143(4):755–8. PMID: 2313800.
- Schatzl G., Madersbacher S., Hofbauer J. et al. The impact of urinary extravasation

- after radical retropubic prostatectomy on urinary incontinence and anastomotic strictures. *Eur Urol* 1999;36(3):187–90. DOI: 67995. PMID: 10450000.
30. Berlin J.W., Ramchandani P., Banner M.P. et al. Voiding cystography after radical prostatectomy: normal findings and correlation between contrast extravasation and anastomotic strictures. *Am J Roentgenol* 1994;162:87–91.
 31. Kostakopoulos A., Argiropoulos V., Protergerou V. et al. Vesicourethral anastomotic strictures after radical retropubic prostatectomy: the experience of a single institution. *Urol Int* 2004;72(1):17–20. DOI: 10.1159/000075267. PMID: 14730160.
 32. El-Hakim A., Leung R.A., Tewari A. Robotic prostatectomy: a pooled analysis of published literature. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(1):11–20. DOI: 10.1586/14737140.6.1.11. PMID: 16375639.
 33. Sano T., Iguchi R., Asaki S. et al. Relationship between type of suture and anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Hinyokika Kyo* 2010;56(2):95–8. PMID: 20185994.
 34. Чибичян М.Б., Коган М.И., Лаптева Т.О. и др. Перипростатическое воспаление как фактор риска развития стеноза везикоуретрального анастомоза после радикальной простатэктомии. *Урология* 2015;(6):52–7. [Chibichyan M.B., Kogan M.I., Lapteva T.O. et al. Periprostatic inflammation as a risk factor for the development of vesicourethral stenosis after radical prostatectomy. *Urologiya = Urology* 2015;(6):52–7. (In Russ.)].
 35. Long B., Bou S., Bruyere F., Lanson Y. Vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy secondary to migration of a metal clip. *Prog Urol* 2006;16(3):384–5. PMID: 16821359.
 36. Muñoz D., Vicens A., García-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. PMID: 21392853.
 37. Ramchandani P., Banner M.P., Berlin J.W. et al. Vesicourethral anastomotic strictures after radical prostatectomy: efficacy of transurethral balloon dilation. *Radiology* 1994;193(2):345–9. DOI: 10.1148/radiology.193.2.7972741. PMID: 7972741.
 38. Kochakarn W., Ratana-Olarn K., Viseshsindh V. Vesicourethral strictures after radical prostatectomy: review of treatment and outcome. *J Med Assoc Thai* 2002;85(1):63–6. PMID: 12075722.
 39. Brede C., Angermeier K., Wood H. Continence outcomes after treatment of recalcitrant postprostatectomy bladder neck contracture and review of the literature. *Urology* 2014;83(3):648–52. DOI: 10.1016/j.urology.2013.10.042. PMID: 24365088.
 40. LaBossiere J.R., Cheung D., Rourke K. Endoscopic treatment of vesicourethral stenosis after radical prostatectomy: outcomes and predictors of success. *J Urol* 2016;195(5):1495–500. DOI: 10.1016/j.juro.2015.12.073. PMID: 26719028.
 41. Lagerveld B.W., Laguna M.P., Debruyne F.M. et al. Holmium: YAG laser for treatment of strictures of vesicourethral anastomosis after radical prostatectomy. *J Endourol* 2005;19(4):497–501. DOI: 10.1089/end.2005.19.497. PMID: 15910265.
 42. Öztürk H. Treatment of recurrent vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy using plasma-button vaporization. *Scand J Urol* 2015;19(5):1–6. DOI: 10.3109/21681805.2015.1012115. PMID: 25697282.
 43. Vanni A.J., Zinman L.N., Buckley J.C. Radial urethrotomy and intralesional mitomycin C for the management of recurrent bladder neck contractures. *J Urol* 2011;186(1):156–60. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.019. PMID: 21575962.
 44. Eltahawy E., Gur U., Virasoro R. et al. Management of recurrent anastomotic stenosis following radical prostatectomy using holmium laser and steroid injection. *BJU Int* 2008;102(7):796–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07919.x. PMID: 18671784.
 45. <https://www.auanet.org/education/guidelines/male-urethral-stricture.cfm>.
 46. Zivan I., Stein A. New modality for treatment of resistant anastomotic strictures after radical prostatectomy: UroLume urethral stent. *J Endourol* 2001;15(8):869–71. DOI: 10.1089/089277901753205924. PMID: 11724132.
 47. Magera J.S. Jr, Inman B.A., Elliott D.S. Outcome analysis of urethral wall stent insertion with artificial urinary sphincter placement for severe recurrent bladder neck contracture following radical prostatectomy. *J Urol* 2009;181(3):1236–41. DOI: 10.1016/j.juro.2008.11.011. PMID: 19152938.
 48. Kröpl D., Olschewski T., Seegen-schmiedt M.H. Endourethral brachytherapy for the prevention of recurrent strictures following internal urethrotomy. *Urologe A* 2004;43(10):1254–61. DOI: 10.1007/s00120-004-0630-6. PMID: 15278200.
 49. Nikolavsky D., Blakely S.A., Hadley D.A. et al. Open reconstruction of recurrent vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol* 2014;46(11):2147–52. DOI: 10.1007/s11255-014-0816-9. PMID: 25134944.
 50. Simonato A., Gregori A., Lissiani A., Carmignani G. 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.
 51. 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.
 52. <http://uroweb.org/guideline/urological-trauma/>.

Меланома полового члена и уретры: обзор литературы и наблюдения из практики

А.К. Носов¹, С.Б. Петров^{1, 2}, Г.И. Гафтон¹, С.А. Проценко¹, М.Ю. Мяснянкин¹,
А.В. Воробьев³, Э.М. Мамижев¹, И.Б. Джалилов¹, К.А. Хаширов¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России;
Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, 4/2;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский государственный университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Эльдар Мухамедович Мамижев matijev@mail.ru

Одной из клинко-анатомических разновидностей меланобластомы является меланома головки полового члена, возникающая на коже полового члена или на слизистой оболочке (наружном отверстии мочеиспускательного канала или уретры, внутреннем или наружном листке крайней плоти). Это редкое заболевание, малоизвестное широкому кругу специалистов, в том числе онкологам и урологам, поэтому выполненная работа имеет большое практическое значение, так как позволит улучшить диагностику и лечение больных данной онкопатологией.

Ключевые слова: меланома, меланома головки полового члена, лечение, прогноз, клинический пример

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-113-120

Melanoma of the penis and urethra: literature review and observations from clinical practice

A.K. Nosov¹, S.B. Petrov^{1, 2}, G.I. Gafton¹, S.A. Protsenko¹, M.Yu. Myasnyankin¹,
A.V. Vorob'ev³, E.M. Mamizhev¹, I.B. Dzhaliylov¹, K.A. Khashirov¹

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradsкая St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Russia for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters; 4/2 Akad. Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

One of clinical and anatomical types of melanoblastoma is melanoma of the glans penis appearing on the skin or mucosa of the penis (external opening of the urethra or ureter, internal or external layer of the foreskin). It's a rare disease, and most of specialists are unfamiliar with it, including oncologists and urologists. Thus, the conducted research has practical importance as it may improve diagnostics and treatment of patients with this oncological pathology.

Key words: melanoma, melanoma of the glans penis, treatment, prognosis, clinical case

Введение

Меланома кожи — опухоль нейроэктодермального происхождения, возникающая в результате злокачественной трансформации меланоцитов кожи. Общепризнанный этиологический фактор меланомы — избыточное ультрафиолетовое излучение, повреждающее меланоциты кожи. К факторам риска возникновения меланомы относятся фототип кожи и уровень солнечной экспозиции в регионе, где проживают или регулярно бывают индивиды. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый год в мире регистрируют в среднем 132 тыс. новых случаев данной онкопатологии. В России за послед-

ние 10 лет распространенность меланомы кожи выросла на 52 % — с 36,1 случая на 100 тыс. населения в 2004 г. до 54,8 случая в 2014 г. [1]. В 2014 г. было выявлено 9390 новых случаев меланомы кожи, при этом почти 12 % заболевших умерли в течение 1-го года после постановки диагноза. В структуре заболеваемости раком кожи меланома занимает последнее место по числу первично выявленных пациентов. Но этот показатель растет с каждым годом: если в начале 2000-х годов заболеваемость меланомой кожи в России составляла 2,3–2,5 случая на 100 тыс. населения, то сейчас — 6,5 [1]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, в ближайшие 10 лет

заболеваемость меланомой кожи в мире увеличится на 25 % [2]. Заболеваемость данной патологией в России в целом остается ниже, чем в странах Евросоюза, США и Австралии и составляет 6,5 случая на 100 тыс. населения (для сравнения в Германии — 20,0 случая, в Австралии — 54,5 случая на 100 тыс. населения) [3]. Однако, если в Евросоюзе, США и Австралии меланоме кожи, как правило, выявляют на I и II стадиях, и доля пациентов с метастатическими стадиями (III, IV) заболевания не превышает 13,0 %, то в России доля таких пациентов составляет 25,8 % [4, 5]. В течение 5-летнего периода (2008—2012 гг.) прирост заболеваемости меланомой кожи составил 5,7 % среди мужчин и 18,4 % среди женщин. В 2012 г. в России от данной патологии умерли 3495 человек. Стандартизованные показатели смертности оказались равными 1,9 (мужчины) и 1,4 (женщины) на 100 тыс. населения. Прирост смертности за 5-летний период (2008—2012 гг.) составил 11,8 и 7,7 % для мужчин и женщин соответственно [1]. Особую социальную значимость меланоме кожи придает высокая смертность: на долю заболевания приходится всего 4 % злокачественных новообразований кожи, но до 80 % летальных исходов. Такой высокий уровень смертности обусловлен высоким метастатическим потенциалом опухоли и низкой эффективностью системной терапии диссеминированных форм заболевания. И если на ранних стадиях заболевания 5-летняя выживаемость превышает 90 %, то при II стадии она составляет около 65 %, при локально-регионарной (III стадия) снижается до 45 %, а при метастатической (IV стадия) не превышает 10 %.

Известно, что ранняя диагностика меланомы кожи и адекватная терапия позволяют добиться стойкого излечения у 90 % больных [5, 6]. Несмотря на то, что меланома кожи — опухоль визуальной локализации, более трети пациентов обращаются к онкологам на поздних стадиях заболевания [5, 7]. Разнообразие анатомических локализаций первичных меланом, их клинико-морфологические и биологические особенности, агрессивность течения определяют необходимость и трудности морфологической диагностики. Одной из клинико-анатомических разновидностей заболевания является меланома головки полового члена, возникающая на коже или на слизистой оболочке (наружном отверстии мочеиспускательного канала или уретры, внутреннем или наружном листке крайней плоти).

Впервые Muchnison в 1859 г. описал клинический случай меланомы полового члена, а первое сообщение о меланоме мочеиспускательного канала пришло в 1871 г. от Tyrell.

Меланома кожи головки полового члена — достаточно редкое злокачественное заболевание, которое

составляет около 1 % всех случаев меланомы кожи и <4 % злокачественных опухолей мочеиспускательного тракта [3, 8]. По данным Американского общества онкологов, ежегодно диагностируют примерно 1500 новых случаев рака полового члена, среди них меланома составляет <2 % и около 20 новых случаев в год. При обзоре литературы обнаружены 129 статей с общим числом пациентов 220. Средний возраст составил 65 лет. Медиана выживаемости — 28 мес, 5-летняя выживаемость — всего 10 %. У всех пациентов, которые прожили 5 лет, была зарегистрирована I стадия заболевания с глубиной инвазии <3,0—3,5 мм [3, 8].

Основные известные причины меланомы кожи — травматизация и воздействие ультрафиолетового света на пигментные пятна. На сегодня этиология возникновения меланомы слизистой оболочки неизвестна. Ряд авторов видят причину в дисонтогенезе или миграции меланоцитов в область головки полового члена [9]. Следует признать, что по причине малого числа пациентов и отсутствия данных рандомизированных исследований до сих пор нет стандартов диагностики и хирургического лечения и рекомендаций по лекарственной терапии такого агрессивно текущего злокачественного заболевания. На настоящий момент для пациентов с начальной стадией заболевания «золотым стандартом» является радикальное удаление первичной опухоли [5, 10].

Факторы риска развития меланомы головки полового члена не выявлены. При обзоре доступной нам литературы не обнаружено ни одной статьи, указывающей на взаимосвязь данного заболевания с генетической предрасположенностью. Также не выявлено влияния циркумцизии на возникновение меланомы [11].

Меланома мочеиспускательного тракта чаще всего встречается у женщин, приблизительное соотношение мужчин и женщин — 1:3 [6, 10].

Клиническая картина меланомы головки полового члена

В зависимости от локализации меланомы головки полового члена различают меланому кожи и меланому слизистой оболочки. Они имеют принципиальные отличия молекулярно-генетической картины и клинического течения (табл. 1) [11].

Меланома головки полового члена представляет собой пигментированное пятно неправильной формы с нечеткими контурами. Цвет опухоли обычно варьирует от черного, синего, коричневого до бесцветного. Опухоль может сопровождаться изъязвлением. Меланома, расположенная на наружном отверстии мочеиспускательного канала, представляет собой бессимптомное выступающее над кожей полиповидное образование. Меланома уретры характеризуется отсутствием видимых признаков заболевания на ранних

Таблица 1. Различия меланомы головки полового члена по клиническим признакам

Table 1. Differences in clinical symptoms of melanoma of the penis glans

Признак Characteristic	Меланома кожи Melanoma of the skin	Меланома слизистой оболочки Mucosal melanoma
Локализация первичной опухоли Location of the primary tumor	Кожа головки полового члена Skin of the glans	Слизистая оболочки уретры Mucosa of the urethra
Средний возраст пациентов, лет Mean patient age, years	55	67
Частота прогрессирования заболевания, % Rate of disease progression, %	30	50
Наличие факторов риска: Presence of risk factors: повышенная инсоляция increased insolation травма injury	Не установлено Not determined Не установлено Not determined	
Наличие мутации <i>c-KIT</i> , % Presence of the <i>c-KIT</i> mutation, %	5	15–20
Наличие мутации <i>Braf V600E</i> , % Presence of the <i>Braf V600E</i> mutation, %	50–60	Редко Rare

стадиях развития. При более поздних стадиях симптомы могут проявляться в виде уретроррагии, гематурии, обструкции мочеиспускательного канала, распыления мочевого потока, дизурии и, наконец, боли в области полового члена.

Меланома мочеиспускательного канала иногда бывает случайной находкой при трансуретральной резекции. При цистоскопии она может выглядеть желтым пятном или полиповидным образованием размером от нескольких миллиметров до 5 см. Около 20 % больных имеют метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов [8].

Локализация меланомы головки полового члена

По данным литературы, доля меланом головки полового члена распределяется следующим образом: наружное отверстие мочеиспускательного канала — 28 %, венечная борозда — 9 %, остальные 63 % расположены на передней и дорзальной поверхностях головки полового члена [6, 9]. Меланома мочеиспускательного канала чаще (73 %) располагается у ладьевидной ямки, реже — в железе уретры (11 %), луковичной части мочеиспускательного канала (8 %) и на половом члене (8 %). У женщин примерно 80 % меланом приходится на наружное отверстие мочеиспускательного канала [12].

На сегодняшний день нет клинических рекомендаций по стадированию меланомы полового члена. При обзоре литературы в большинстве исследований используют 3-этапную систему [6, 13, 14]. Отметим, что как стандартная система оценки глубины инвазии

по Бреслоу, так и определение уровня инвазии по Кларку не используются. Проводят исследование распространения опухолевого процесса: 1) опухоль ограничена половым членом; 2) распространение на лимфатические узлы; 3) отдаленное метастазирование.

В 1980 г. R.L. Levine предложил стадирование для меланомы уретры (A, B, C, D), которое до сих пор актуально (табл. 2) [10, 15].

Для оценки распространенности процесса используют следующие методы: компьютерная томография органов грудной и брюшной полости, магнитно-резонансная томография головного мозга и органов малого таза; в качестве фактора прогноза оценивают уровень лактатдегидрогеназы; для определения лечебной

Таблица 2. Стадирование меланомы головки полового члена

Table 2. Staging of melanoma of the glans

Стадия Stage	Инвазия Invasion
A	Ограничена подслизистым слоем Confined in the submucosal layer
B	Опухоль проникает в губчатое тело Tumor invades the corpus spongiosum
C	Выход за пределы губчатого тела Tumor extends beyond the corpus spongiosum
D	Метастазирование в лимфатические узлы Metastases in lymph nodes

тактики при распространении опухолевого процесса выявляют мутации *c-Kit*, *Braf* и *Nras* [5, 10, 11].

Лечение и прогноз заболевания

Меланома полового члена и уретры имеет худший прогноз по сравнению с другими локализациями данной опухоли. Это может быть связано с несколькими причинами: стремление мужчин скрывать проблемы в области наружных половых органов, что приводит к поздней диагностике; агрессивность самой опухоли и глубина инвазии ($>3,5$ мм); наличие изъязвления поверхности как самостоятельный прогностический критерий, а также диаметр меланомы >15 мм [11, 16].

Стандартом лечения меланомы в случае ее расположения на коже туловища и конечностей является широкое иссечение опухоли [5]. При локализации на головке полового члена и наружном отверстии мочеиспускательного канала у пациентов с I стадией заболевания возможна органосохраняющая тактика: резекция головки полового члена, местное иссечение, уретерэктомия, частичная пенэктомия [8]. В других научных публикациях приводится более агрессивная тактика лечения — тотальная пенэктомия с пахово-бедренной лимфаденэктомией, не влияющая на показатели общей выживаемости в качественно лучшую сторону [17].

Местные рецидивы, составляющие всего 5 % при расположении первичной опухоли на коже туловища, головы и конечностей, в случае с меланомой головки полового члена и уретры выявляют в 15–30 % случаев [8]. К факторам возникновения местных рецидивов можно отнести глубину инвазии, мультифокальную опухоль и нерадикальное иссечение. Оптимальным отступом является 2,0 см от края опухоли при ее удалении [10].

Выполнение рутинной пахово-бедренно-тазовой лимфаденэктомии у больных, не имеющих метастазы в лимфатические узлы, нецелесообразно. Пациенты со II стадией заболевания изначально имеют худший прогноз и показатели 2-летней выживаемости, не превышающие 1 % [2, 10].

Адъювантная терапия распространенных форм меланомы головки полового члена

За последние 5 лет существенно улучшились результаты лечения метастатической меланомы, что подтверждает увеличение медианы ожидаемой выживаемости с 9 до примерно 25–30 мес и частоты стойких ответов без дальнейшего лечения с 10 до 50 % за достаточно короткий промежуток времени [10]. В связи с этим следует обратить внимание на регистрацию ряда новых препаратов для применения как в виде монотерапии, так и в составе комбинаций. С учетом продолжающегося изучения новых лекарственных средств и быстрого углубления понимания молекуляр-

ных основ резистентности как к таргетной терапии, так и к иммунотерапевтическим препаратам, наряду с пониманием возможных путей решения этой проблемы имеются большие ожидания дальнейшего улучшения результатов лечения.

Результаты разработки методов адъювантной терапии меланомы на сегодняшний день были гораздо менее впечатляющими, чем успехи, достигнутые в лечении метастатической меланомы. Несмотря на регистрацию новых препаратов (ипилимумаба и пегилированного интерферона (PEG-IFN)), за последние 5 лет ни в одном исследовании не наблюдалось увеличения показателей общей выживаемости. Вместе с тем рано делать выводы о возможностях применения таргетных препаратов или ингибиторов иммунных контрольных точек в качестве адъювантной терапии, поскольку либо продолжается набор в соответствующие исследования, либо еще не представлены полные отчеты по ним.

В настоящее время отмечается интерес к изучению еще более многообещающих ингибиторов иммунных контрольных точек — препаратов, блокирующих сигнальный путь PD-1. Доказано, что ингибиторы PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб) менее токсичны, чем ипилимумаб, при этом превосходят его по активности в лечении пациентов с установленным диагнозом нерезектабельной метастатической меланомы [18].

Установлено, что селективные ингибиторы мутантной BRAF-киназы (вемурафениб, дабрафениб) превосходят дакарбазин у пациентов с IV стадией меланомы при наличии мутаций BRAFV600, на основании чего эти препараты были зарегистрированы Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов [18]. Позже было показано превосходство применения комбинации дабрафениба с ингибитором MEK траметинибом по частоте ответов, медиане выживаемости без прогрессирования и медиане общей выживаемости по сравнению с монотерапией вемурафенибом или дабрафенибом в этой популяции [18].

Приводим собственные наблюдения больных меланомой головки полового члена.

Клинический случай 1

Пациент В., 57 лет, в сентябре 2014 г. обратился в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Из анамнеза известно, что в январе 2014 г. больной обнаружил пигментное пятно на головке полового члена размером 10×15 мм. За медицинской помощью не обращался. В июле 2014 г. в связи с появлением зуда в области пигментного пятна в частной клинике врачом-урологом образование расценено как опухоль головки полового члена. Больному 27 июля 2014 г. была выполнена операция в объеме циркумцизии и резекции головки полового члена. Данные гистологического заключения: пигментный невус. Пациенту рекомендовано наблюдение и самоконтроль.



Рис. 1. Внешний вид меланомы головки полового члена
Fig. 1. Melanoma of the penis glans

В середине августа 2014 г. больной отметил наличие пигментации в области послеоперационного рубца на наружном отверстии мочеиспускательного канала, самостоятельно обратился в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

При пересмотре гистологического материала в патоморфологической лаборатории НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова диагностирована пигментная меланнома кожи головки полового члена с глубиной инвазии по Кларку IV, толщиной опухоли по Бреслоу не менее 2,0 мм.

При осмотре на головке полового члена по дорзальному контуру наружного отверстия уретры на границе со слизистой оболочкой уретры визуализируется пигментное образование, которое при разведении краев

мочеиспускательного канала распространяется вглубь уретры по дорзальной поверхности, с неровными нечеткими краями, темно-синего цвета, не выступающее над слизистой оболочкой, без очагов уплотнения и изъязвления (рис. 1).

Данные лабораторно-инструментального исследования: уровень S-100 в норме. Результаты анализов мочи и крови: без патологических изменений. При магнитно-резонансной томографии органов малого таза данные о наличии метастатического распространения не получены. Пациенту поставлен клинический диагноз: меланнома кожи полового члена; состояние после нерадикального хирургического лечения: циркумцизии, резекции головки полового члена от 27 июля 2014 г.; местный рецидив.

Больному 2 сентября 2014 г. была выполнена ампутация головки полового члена с реконструктивно-пластическим компонентом местными тканями.

Результаты гистологического исследования: рецидив эпителиоидноклеточной меланомы головки полового члена размером 6 мм в наибольшем измерении с толщиной опухоли до 3 мм, инвазией в губчатое тело, край резекции вне опухоли (рис. 2).

Пациент был выписан на 8-е сутки после операции.

При амбулаторном приеме в декабре 2014 г. местных проявлений рецидива в области резекции не обнаружено. При магнитно-резонансной томографии органов малого таза данные о наличии метастатического поражения лимфатических узлов не получены. Больному рекомендованы контрольные осмотры каждые 3 мес.

При осмотре в ноябре 2015 г. после выполнения контрольной уретероскопии выявлен местно-распространенный опухолевый процесс в эпителии мочеиспускательного канала бульбозного отдела уретры в виде 3 очагов с экзофитным ростом (рис. 3).

Клинико-лучевые данные о поражении лимфатических узлов подвздошно-пахово-бедренной группы не выявлены, уровень S-100 в норме. С учетом прогрессирования заболевания и отсутствия данных о наличии

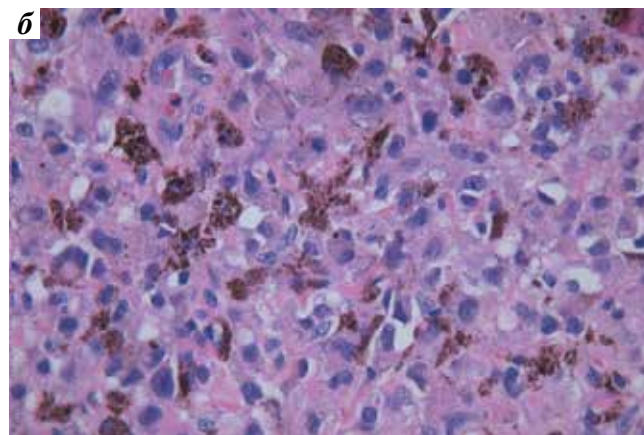
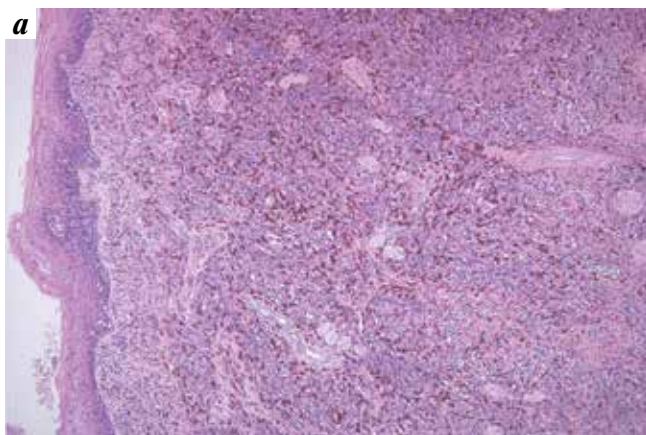


Рис. 2. Патоморфологическая картина операционного материала, цитоплазматическое окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 20$ (а), $\times 200$ (б)
Fig. 2. Pathomorphological picture of the surgical material, cytoplasmic hematoxylin-eosin staining, $\times 20$ (a), $\times 200$ (b)



Рис. 3. Рецидив меланомы в дистальном отделе уретры (эндоскопическая картина)

Fig. 3. Melanoma recurrence in the distal urethra (endoscopic image)

отдаленных метастазов пациенту было проведено хирургическое лечение в объеме ампутации полового члена с уретроперинеостомией. Рекомендовано наблюдение каждые 3 мес. На январь 2017 г. у больного клиническая ремиссия.

Клинический случай 2

Пациент Ц., 33 лет, в июле 2014 г. обратился в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова для определения лечебной тактики. Из анамнеза: считает себя больным с февраля 2014 г., когда после посещения солярия обнаружил пигментное пятно на коже полового члена размером 5×5 мм. В июле 2014 г. в частной клинике врачом-урологом произведены инцизионная биопсия и лазерное удаление опухоли. При гистологическом исследовании диагностирована меланома кожи.

При пересмотре гистологического материала в патоморфологической лаборатории НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова сделано заключение: в данном материале оценка толщины опухоли, глубины инвазии и краев резекции не представляется возможной. Поставлен диагноз: поверхностно распространяющаяся меланома

полового члена с преобладанием веретеновидно-клеточного строения, толщиной по Бреслоу не менее 0,9 мм (рис. 4)

При осмотре на коже головки полового члена наблюдается рубец размером до 5 мм. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза данные о регионарном и отдаленном метастазировании не получены. С учетом нерадикального лечения 28 июля 2014 г. пациенту выполнено иссечение послеоперационного рубца с пластикой дефекта местными тканями.

При гистологическом исследовании операционного материала данные о наличии рецидива опухоли не получены.

Пациент был выписан на 6-е сутки после операции.

При амбулаторном приеме в январе 2015 г. местных проявлений рецидива в области резекции не обнаружено. При компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза данных о метастатическом распространении не зарегистрировано. Пациенту рекомендованы контрольные осмотры каждые 3 мес. На конец января 2017 г. у больного отсутствуют данные о наличии рецидива и отдаленных метастазов.

Клинический случай 3

Пациентка Х., 64 лет, впервые обратилась к гинекологу с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, дизурические расстройства. Считает себя больной в течение 2 мес. Была направлена к урологу в связи с подозрением на карункул наружного отверстия уретры. В апреле 2016 г. пациентке была выполнена нерадикальная эксцизионная биопсия образования в целях верификации процесса. При исследовании патогистологического материала установлен диагноз первичной меланомы уретры. Пациентке рекомендовано лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

При проведении уретероцистоскопии были выявлены изменения в уретре за счет отграниченных пятен, подозрительных на меланому. Специфических изменений

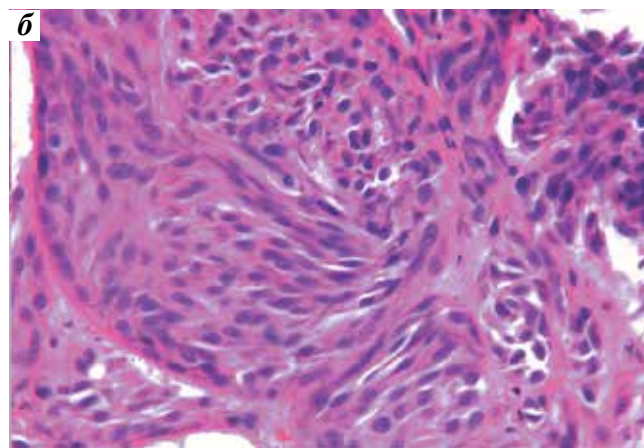
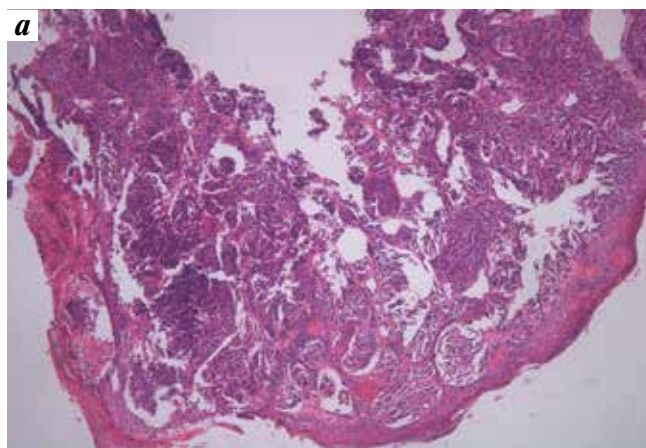


Рис. 4. Патоморфологическая картина операционного материала, цитоплазматическое окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 20$ (а), $\times 200$ (б)
Fig. 4. Pathomorphological picture of the surgical material, cytoplasmic hematoxylin-eosin staining, $\times 20$ (a), $\times 200$ (b)



Рис. 5. Пациентка Х.: меланома уретры
Fig. 5. Female patient H.: melanoma of the urethra

мочевого пузыря не обнаружено. При осмотре пациентки определяется образование в области наружного отверстия уретры, распространяющееся по задней ее поверхности в сторону шейки мочевого пузыря. На передней стенке влагалища — отграниченные пятна коричневого цвета неправильной формы с четкими краями (рис. 5).

По результатам клиничко-лучевого обследования данные о наличии отдаленных метастазов не получены.

Пациентке 11 мая 2016 г. выполнена лапароскопическая радикальная цистуретерэктомия, вульвэктомия, резекция передней стенки влагалища с формированием гетеротопического мочевого пузыря Mainz pouch (отводящий механизм по Mitrofanoff).

Результаты гистологического исследования: пигментная злокачественная меланома с поражением влагалища с переходом на дистальный отдел уретры (наиболее вероятно первичная меланома слизистой оболочки влагалища), с инвазией в подслизистый слой влагалища и уретры; максимальная горизонтальная протяженность — 30 мм (прерывистое поражение в виде нескольких очагов),

максимальная толщина опухоли — 5 мм. Больной рекомендованы контрольные осмотры каждые 3 мес.

В начале сентября 2016 г. при контрольном осмотре на задней стенке влагалища (представляющей дно малого таза) выявлен пигментный очаг размером до 30 мм, контактно не кровоточащий. Для исключения наличия отдаленных метастазов пациентке выполнена позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой. Полученные данные свидетельствовали о прогрессировании опухолевого процесса только в области задней стенки влагалища. В октябре 2016 г. проведена повторная вульвэктомия с эндоскопической билатеральной пахово-бедренной лимфодиссекцией. При микроскопическом исследовании в операционном материале найден локорегионарный очаг рецидива меланомы по задней стенке влагалища 2 × 4 мм с инвазией в собственную пластинку слизистой оболочки. Выявлены метастазы в 1 из 7 паховом лимфатическом узле размером 1,6 см в наибольшем измерении, 21 митоз на 1 мм². Пациентке рекомендована иммунотерапия интерфероном-альфа в течение 12 мес.

Заключение

Меланома головки полового члена и уретры — редкое заболевание с высоким показателем смертности. По причине малого числа пациентов и отсутствия результатов рандомизированных исследований до сих пор не существует стандартов хирургического лечения и рекомендаций по лекарственной терапии данной группы больных. По данным литературы, на сегодня для пациентов с начальной стадией заболевания «золотым стандартом» является радикальное удаление первичной опухоли с сентинельной биопсией лимфатических узлов пахово-бедренной области. При поздних стадиях радикальная операция существенно не улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости. Прогноз главным образом зависит от стадии заболевания, что свидетельствует о значимости ранней диагностики, а также от радикальности хирургического лечения и своевременности лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2015. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
- World Health Organization. Skin cancers. Available at: www.who.int. (last accessed September 15, 2011).
- Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893–917. DOI: 10.1002/ijc.25516. PMID: 21351269.
- Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с. [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Eds.: M.I. Davydov, E.M. Aksel'. Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTs, 2014. 226 p. (In Russ.)].
- Мяснянкин М.Ю., Гафтон Г.И., Анисимов В.В. и др. Акральная лентигозная меланома: современное состояние проблемы. *Вопросы онкологии* 2015;61(4):563–70. [Myasnyankin M.Yu., Gafton G.I., Anisimov V.V. et al. Acral lentiginous melanoma: the current state of the problem. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2015;61(4):563–70. (In Russ.)].

6. El-Safadi S., Estel R., Mayser P., Muenstedt K. Primary malignant melanoma of the urethra: a systematic analysis of the current literature. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(5):935–43. DOI: 10.1007/s00404-013-3130-3. PMID: 24370958.
7. Oliva E., Quinn T.R., Amin M.B. et al. Primary malignant melanoma of the urethra: a clinicopathologic analysis of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24(6):785–96. PMID: 10843280.
8. van Geel A.N., den Bakker M.A., Kirkels W. et al. Prognosis of primary mucosal penile melanoma: a series of 19 Dutch patients and 47 patients from the literature. *Urology* 2007;70(1):143–7. DOI: 10.1016/j.urology.2007.03.039. PMID: 17656225.
9. Seetharamu N., Ott P.A., Pavlick A.C. Mucosal melanomas: a case-based review of the literature. *Oncologist* 2010;15(7):772–81. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0067. PMID: 20571149.
10. Garbe C., Peris K., Hauschild A. et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. *Eur J Cancer* 2016;63:201–17. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.05.005. PMID: 27367293.
11. Stillwell T.J., Zincke H., Gaffey T.A., Woods J.E. Malignant melanoma of the penis. *J Urol* 1988;140(1):72–5. PMID: 3379702.
12. Papeš D., Altarac S. Melanoma of the female urethra. *Med Oncol* 2013;30(1):329. DOI: 10.1007/s12032-012-0329-2. PMID: 23254965.
13. Bracken R.B., Diokno A.C. Melanoma of the penis and the urethra: 2 case reports and review of the literature. *J Urol* 1974;111(2):198–200. PMID: 4810764.
14. Oldbring J., Mikulowski P. Malignant melanoma of the penis and male urethra. Report of nine cases and review of the literature. *Cancer* 1987;59(3):581–7. PMID: 3791167.
15. Levine R.L. Urethral cancer. *Cancer* 1980;45(7 Suppl):1965–72. PMID: 7370946.
16. Sugaya K., Yataki T., Yshikawa S., Kanoh S. A case of amelanotic malignant melanoma of the female urethra. *Jap J Cein Oncol* 1983;13(2):435–9. PMID: 6887560.
17. Pow-Sang J.M., Klimberg I.W., Hackett R.L., Wajzman Z. Primary malignant melanoma of the male urethra. *J Urol* 1988;139(6):1304–6. PMID: 3286893.
18. Robert C., Schachter J., Long G.V. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;375(26):2521–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093. PMID: 25891173.

Лапароскопическая адреналэктомия при миелолипоме надпочечника (2 клинических случая)

В.Н. Дубровин, А.В. Егошин, А.Ю. Зуев, Н.Ю. Новоселов

ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница»; Россия, 424037 Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 33

Контакты: Василий Николаевич Дубровин vndubrovin@mail.ru

Миелолипома надпочечника — редкое доброкачественное заболевание, имеющее особенности гистологической картины и в лучевой диагностике. Значительные размеры опухоли, подозрение на малигнизацию и угроза кровотечения служат показаниями для лапароскопической адреналэктомии. В настоящей статье представлены 2 клинических случая лапароскопической адреналэктомии при миелолипоме надпочечника.

Ключевые слова: опухоль надпочечника, миелолипома надпочечника, лапароскопическая адреналэктомия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-121-123

Laparoscopic adrenalectomy for adrenal myelolipoma (2 clinical cases)

V.N. Dubrovin, A.V. Egoshin, A.Yu. Zuev, N.Yu. Novoselov

Republican Clinical Hospital; 33 Osipenko St., Yoshkar-Ola 424037, Russia

Adrenal myelolipoma is a rare benign tumor with characteristic histological and radiological picture. Significant tumor size, suspicion of malignancy, and danger of bleeding are indications for laparoscopic adrenalectomy. In this article, we present 2 clinical cases of laparoscopic adrenalectomy for adrenal myelolipoma.

Key words: adrenal tumor, adrenal myelolipoma, laparoscopic adrenalectomy

Введение

Миелолипома — доброкачественное новообразование, которое чаще всего локализуется в надпочечнике, хотя отдельные очаги миелолипоматозной ткани могут встречаться и в других органах. Обычно при гистологическом исследовании опухоль представлена нормальной кроветворной тканью и зрелыми адипоцитами. Миелолипома не является источником кроветворения, но может содержать мегакариоциты, предшественники лейкоцитов и эритроцитов, и считается очагом экстрамедулярного кроветворения. Миелолипома надпочечника чаще встречается у женщин, в соотношении достигает 3–5 % всех опухолей надпочечников [1, 2]. При аутопсии миелолипома обнаруживается в 1 % случаев [3]. Заболевание часто протекает бессимптомно, может проявляться спонтанными кровоизлияниями в надпочечник и забрюшинное пространство.

Мы сообщаем о 2 случаях миелолипомы надпочечника, для лечения которых была выполнена лапароскопическая адреналэктомия.

Описание случаев

В 2016 г. в урологическое отделение Республиканской клинической больницы обратились 2 женщины: **пациентка С.** 24 лет и **пациентка Е.** 59 лет с жалобами

на боли в поясничной области. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек, забрюшинного пространства и надпочечников у обеих пациенток выявлена опухоль правого надпочечника. По данным анамнеза отягощенной наследственности и других патологических состояний не обнаружено.

Лабораторные исследования проводили по стандартной методике, определяли уровень кортизола, альдостерона и ренина в плазме крови, уровень метанефрина и норметанефрина в суточной моче. Полученные результаты лабораторных исследований не выявили отклонений от нормальных показателей у обеих пациенток.

Проведена мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием (Philips Brilliance), по данным которой у пациентки С. обнаружено опухолевое образование, не накапливающее контраст, размером 61,5 × 52,0 мм, с четким контуром, неоднородной структуры. Окружающая клетчатка не изменена. Почки расположены в обычном месте, нормальных размеров и формы, правая почка смещена книзу за счет опухоли надпочечника (рис. 1). У пациентки Е. выявлена опухоль надпочечника размером 56,9 × 51,5 мм, которая также смещала почку книзу, изменений окружающей клетчатки не обнаружено (рис. 2).

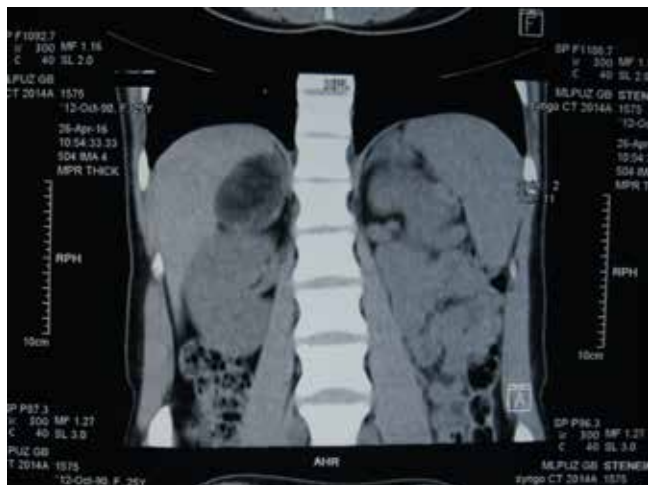


Рис. 1. Пациентка С.: томограмма
Fig. 1. Female patient S.: tomography image

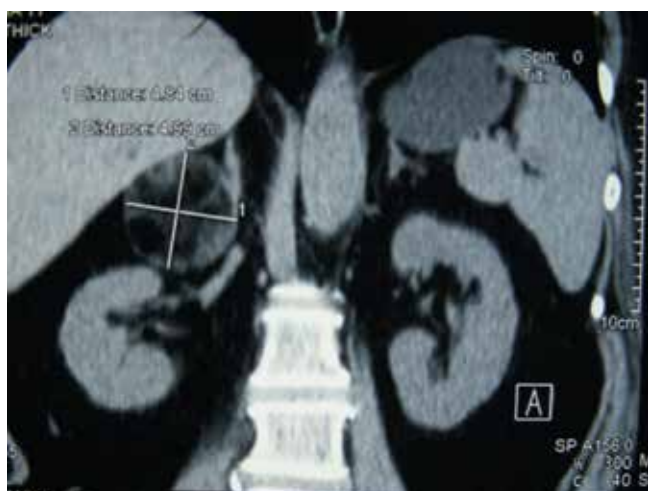


Рис. 2. Пациентка Е.: томограмма
Fig. 2. Female patient E.: tomography image

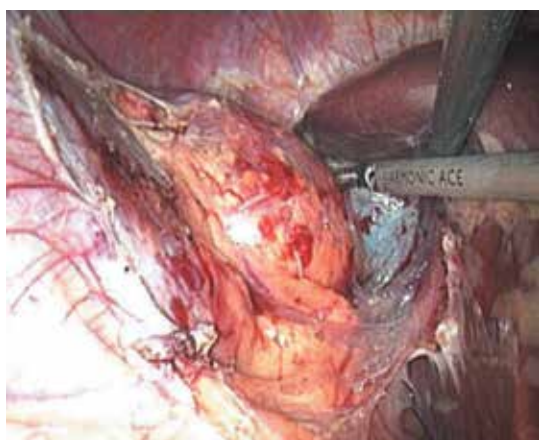


Рис. 3. Пациентка С.: этап лапароскопической адреналэктомии. Мобилизация надпочечника с опухолью
Fig. 3. Female patient S.: a stage of laparoscopic adrenalectomy. Mobilization of the adrenal gland with tumor

С учетом больших размеров опухолей, наличия болевого синдрома и смещения почек обеим пациенткам выполнили лапароскопическую адреналэктомию по классической методике (рис. 3).

Результаты и обсуждение

Длительность операции составила 75 (60–90) мин, кровопотеря – 15 (10–20) мл. Период послеоперационного восстановления протекал без осложнений. Дренаж был удален через 24 ч. Обе пациентки были выписаны из стационара на 6-й день после операции. Морфологическое заключение в обоих случаях однотипно: в препаратах из надпочечника на фоне атрофии его паренхимы определяется зрелая жировая ткань и клеточные элементы различных ростков гемопоэтической ткани: гранулоцитарный, моноцитарный, лимфоидный, эритроцитарный (рис. 4, 5). Дифференциальную диагностику проводили между гетеротопным и экстрamedулярным кроветворениями и лимфопролиферативными заболеваниями, однако с учетом характерной гистологической картины (наличие зрелой жировой ткани и гранулоцитарных, моноцитарных, эритроцитарных, лимфоидных ростков кроветворения), клинических данных и результатов дополнительных методов исследования (общего анализа крови, УЗИ, компьютерной томографии) установлен диагноз миелолипомы надпочечника.

Миелолипома надпочечника – редкое заболевание, которое встречается, как правило, в одном из надпочечников, образование обычно не достигает размеров >5 см [4]. Опухоль состоит из зрелой жировой и кроветворной тканей [5].

Впервые элементы красного костного мозга в ткани надпочечника в виде опухолевого образования описал E. Girke в 1905 г. Термин «миелолипома» был

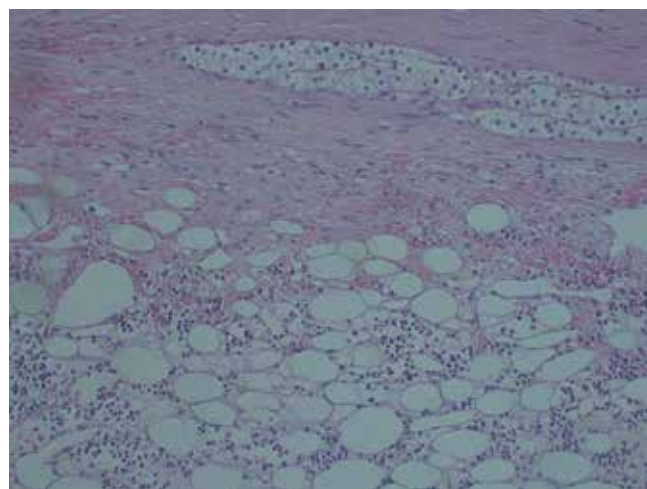


Рис. 4. Пациентка С.: миелолипома надпочечника (окраска гематоксилином и эозином, ×100)
Fig. 4. Female patient S.: adrenal myelolipoma (hematoxylin-eosin staining, ×100)

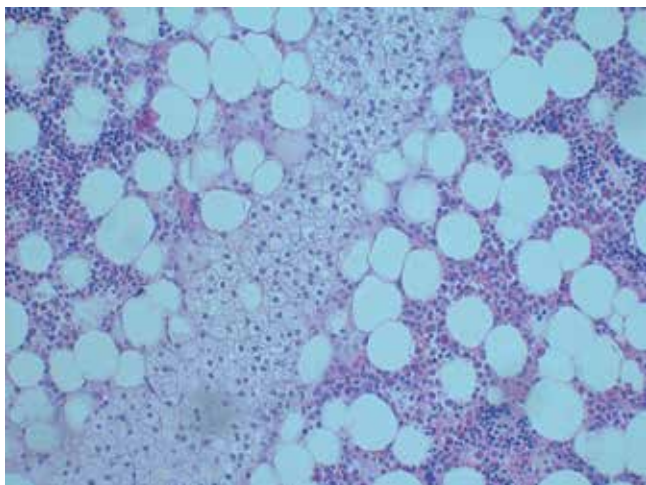


Рис. 5. Пациентка Е.: миелолипома надпочечника (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Fig. 5. Female patient E.: adrenal myelolipoma (hematoxylin-eosin staining, $\times 100$)

предложен в 1929 г. С. Oberling, который предположил, что возникновение заболевания связано с метаплазией клеток-предшественников, находящихся в стромальной ткани надпочечника. Согласно современным представлениям это может быть результатом деления клеток, сохранившихся в надпочечнике с эмбрионального периода развития под влиянием различных стимулирующих факторов, в том числе связанных со стрессовыми ситуациями [6].

Как правило, миелолипома является гормонально-неактивной опухолью надпочечника, обнаруживается при случайном обследовании и нередко трактуется

как инциденталом. Однако были описаны случаи, когда опухоль вызывает гипертонию и различные эндокринные нарушения [7, 8]. Миелолипому размером >10 см встречаются крайне редко, всего описано около 10 случаев [9].

Одно из известных осложнений заболевания — внутриопухолевое кровоизлияние, которое может распространяться в забрюшинное пространство и вызывать угрожающее для жизни состояние, гемодинамический шок. В некоторых случаях показанием к хирургическому лечению служит подозрение на злокачественную опухоль надпочечника с явлением кровоизлияния по данным предоперационного обследования [10, 11]. Как правило, заболевание обнаруживается при УЗИ, однако для более точной диагностики применяют спиральную компьютерную томографию, с помощью которой можно четко определить размеры, расположение опухоли, ее плотность, которая в некоторых участках может соответствовать жировой ткани, что требует дифференциальной диагностики с липосаркомой [12].

Оперативное лечение предпринимают при значительных размерах опухоли, угрозе внутреннего кровотечения и подозрении на злокачественный процесс. Как правило, лапароскопическая адреналэктомия является операцией выбора [13].

Заключение

Таким образом, миелолипома надпочечника — редкая доброкачественная опухоль, имеющая особенности гистологического строения, клинического течения, диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dan D., Bahadursingh S., Harinaran S. et al. Extra-adrenal perirenal myelolipoma. A case report and review literature. *G Chir* 2012;33(3):62–5. DOI: 10.11138/2012.33.5.62-5. PMID: 22525547.
2. Sanders R., Bissada N., Curry N., Gordon B. Clinical spectrum of adrenal myelolipoma: analysis of 8 tumors in 7 patients. *J Urol* 1995;153(6):1791–3. DOI: 10.4103/0970-1591.152807. PMID: 7752318.
3. Han M., Burnett A.L., Fishman E.K., Marshall F.F. The natural history and treatment of adrenal myelolipoma. *J Urol* 1997;157(4):1213–6. PMID: 9120904.
4. Bhansali A., Dash R.J., Singh S.K. et al. Adrenal myelolipoma: profile of six patients with a brief review of literature. *Int J Endocrinol Metab* 2003;1:33–40.
5. Clark O.H., Duh Q.Y., Perriet N.D., Jahan T.M. Endocrine tumors. *Atlas of Clinical Oncology*. BC Decker, 2003.
6. Бондаренко В.О., Дэпюи Т.И., Бондаренко Е.В. и др. Миелолипома надпочечников. Эндокринная хирургия 2013;(4):25–38. [Bondarenko V.O., Depyui T.I., Bondarenko E.V. et al. Adrenal myelolipoma. *Endokrinnyaya khirurgiya = Endocrine Surgery* 2013;(4):25–38. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg2013425-38.
7. Lin P., Yang F. Bilateral giant adrenal myelolipomas: a case report and literature review. *Chin J Radiol* 2008;33:261–4.
8. Wrightson W.R., Hahm T.X., Hutchinson J.R., Cheadle W. Bilateral giant adrenal myelolipomas: a case report. *Am Surg* 2002;68(6):588–9. DOI: 10.1159/000078383. PMID: 12079144.
9. Fernandes G.C., Gupta R.K., Kandalkar B.M. Giant adrenal myelolipoma. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53(2):325–6. DOI: 10.4103/0377-4929.64314. PMID: 20551546.
10. Chung H., Luo F., Wu T., Tsai Y. Adrenal myelolipoma with spontaneous hemorrhage. *Urol Sci* 2010;21(3):152–4.
11. Chakrabati I., Ghosh N., Das V. Giant adrenal myelolipoma with hemorrhage masquerading as retroperitoneal sarcoma. *J Midlife Health* 2012;3(1):42–4. DOI: 10.4103/0976-7800.98818. PMID: 22923980.
12. Gerson G., Bêco M. Giant retroperitoneal myelolipoma: case report and literature review. *J Bras Patol Med Lab* 2015;48–51. DOI: 10.5935/1676-2444.20150010.
13. Al Hatthi B., Riaz M.M., Al Khalaf A.H. et al. Adrenal myelolipoma a rare benign tumour managed laparoscopically: report of two cases. *J Minim Access Surg* 2009;5(4):118–20. DOI: 10.4103/0972-9941.59312. PMID: 20407573.

Клинический опыт применения препарата сорафениб у пациентов с распространенным раком почки

А.В. Зырянов, В.Н. Ощепков, Л.А. Бурханова

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54

Контакты: Лилия Адиповна Бурханова lilya8913@mail.ru

В эру таргетной терапии внимание исследователей сосредоточилось на роли неоадъювантной таргетной терапии в лечении больных. К ее преимуществам при распространенном почечно-клеточном раке относят: выявление пациентов с первично-рефрактерными опухолями, уменьшение размеров опухолей, быстрое начало системной терапии. Сорафениб — один из исследованных и подходящих для неоадъювантной таргетной терапии препаратов. Его применение, по нашему мнению, сможет существенно улучшить результаты лечения больных почечно-клеточным раком и имеет потенциал изменить существующую клиническую практику. В статье описаны 3 клинических наблюдения за пациентами с распространенным раком почки, получавших лечение препаратом сорафениб в неоадъювантном режиме в рамках международного клинического исследования SANE.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, паллиативная нефрэктомия, сорафениб, неоадъювантная таргетная терапия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-124-127

Clinical experience in using sorafenib in patients with advanced kidney cancer

A.V. Zyryanov, V.N. Oshchepkov, L.A. Burkhanova

Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen' 625023, Russia

In the era of targeted therapy, the attention of researchers is focused on the role of neoadjuvant targeted therapy in the treatment of patients with renal cell carcinoma. The advantages of neoadjuvant therapy for advanced renal cell carcinoma include: detection of patients with primary refractory tumors, recurring tumors, simple onset of systemic therapy. One of the most popular and suitable for neoadjuvant targeted therapy is sorafenib. The use of this drug, in our opinion, can significantly improve the results of treatment of such patients. The article describes the description of 3 clinical observations of a widespread cancer of the kidneys treated in a somatic mode in the neoadjuvant mode. Range of therapeutic effects from progressive diseases to stabilization.

Key words: renal cell carcinoma, palliative nephrectomy, sorafenib, neoadjuvant targeted therapy

Введение

В общей структуре онкологических заболеваний в России злокачественные новообразования почек являются наиболее частыми опухолями. Около 95 % всех случаев рака почки представлены почечно-клеточными карциномами, остальные 5 % — опухолями почечной лоханки и мочеточника. В России в 2015 г. зарегистрировано 22 846 новых случаев заболевания почечно-клеточным раком (ПКР). От данной патологии в России в 2015 г. умерли 5302 человека [1, 2]. Известно, что почечно-клеточная карцинома представляет собой гетерогенную группу опухолей эпителия почечных канальцев. Выделяют следующие ее морфологические типы: светлоклеточную (75 % всех случаев), папиллярную (15 %) и хромофобную (5 %) карциномы, а также редкие формы и неклассифицируемые варианты (суммарно около 5 %). По данным литературы, отдаленные метастазы выявляют приблизительно у трети больных раком почки на момент установки диагноза. Еще у 50 %

пациентов с первичным локализованным и местно-распространенным ПКР после хирургического вмешательства в дальнейшем развивается диссеминация опухолевого процесса. На момент начала лечения у трети больных раком почки с отдаленными метастазами имеются жизнеугрожающие клинические проявления первичной опухоли, у 16 % диагностируется опухолевый венозный тромбоз, у 29 % — регионарные метастазы. Наиболее распространенными локализациями метастатического поражения являются легкие (60 %), кости (30 %), надпочечник (12 %) и печень (9 %) [3]. Лечение метастатических форм рака почки осложнено низкой эффективностью стандартной химиотерапии и иммунотерапии интерлейкином. Основной подход к лечению распространенного рака почки — таргетная терапия антиангиогенными препаратами и ингибиторами мишени рапамицина млекопитающих. Паллиативная нефрэктомия, долгие годы являвшаяся стандартом лечения пациентов с диссеминированным раком почки,

не оставляет своих позиций и после коренного пересмотра режимов системной терапии этого заболевания. К положительным моментам удаления первичной опухоли можно отнести уменьшение интенсивности клинических симптомов и профилактику осложнений. Однако наиболее очевидное преимущество — улучшение результатов системной терапии после паллиативной нефрэктомии. Внимание многих исследователей сосредоточилось на роли неоадьювантной таргетной терапии в лечении больных диссеминированным ПКР. Отмечено, что использование индукционной терапии в сочетании с хирургическим удалением опухоли снижает риск возникновения местного рецидива заболевания. Первым зарегистрированным в мире таргетным препаратом в лечении метастатического ПКР стал сорафениб.

Сорафениб является мультикиназным ингибитором. Показано, что препарат подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (с-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR- β) [4]. Безопасность и эффективность этого лекарственного средства в качестве предоперационной неоадьювантной терапии оценили C.L. Cowey и соавт. в одном из первых проспективных рандомизированных исследований. По мнению авторов, применение сорафениба в качестве неоадьювантной таргетной терапии возможно и безопасно, однако необходимо проведение проспективных исследований, направленных на оценку частоты прогрессирования и выживаемости больных [5]. К преимуществам неоадьювантной таргетной терапии можно отнести: незамедлительную системную терапию, выявление пациентов с первично-рефрактерными опухолями, уменьшение размеров первичных опухолей, вероятность выполнения органосохраняющего лечения. Недостатки неоадьювантной таргетной терапии связаны с возможным влиянием отсроченности нефрэктомии в ответ на системное лечение и прогрессированием заболевания в перерыве между окончанием терапии и выполнением операции.

Цель работы — анализ собственного клинического опыта применения препарата сорафениб в неоадьювантном режиме у пациентов с распространенным раком почки, полученного в рамках международного клинического исследования SANE.

Материалы и методы

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании SANE, соответствовали критериям включения, имели верифицированный диагноз распространенного рака почки хотя бы с 1 опухолевым очагом, поддающимся измерению при мультиспиральной компьютерной рентгеновской томографии (МСКРТ). Проводили оценку основных факторов прогноза

метастатического ПКР согласно модели MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Определяли следующие признаки: интервал от постановки диагноза до начала системной терапии <12 мес, уровень альбуминкорригированного кальция сыворотки >2,5 ммоль/л, уровень гемоглобина менее нормы, уровень лактатдегидрогеназы более чем в 1,5 раза превышающий норму, статус по шкале Карновского <70, метастатическое поражение >1 органа, каждому из которых присваивается 1 балл. По сумме баллов судили о прогнозе для конкретного пациента. Также оценивали степень ядерной градации по Фурману [6]. При I степени ядра округлые, около 10 мкм в диаметре, правильной формы, ядрышки не определяются. Для II степени характерны неправильные контуры ядер с большим (около 15 мкм) диаметром; определяются ядрышки. При III степени наблюдается умеренная или выраженная неравномерность контуров ядер, их диаметр еще больше (около 20 мкм); определяются крупные ядрышки. При IV степени ядра примерно такие же, как при III степени, но часто мультилобулярные, уродливые, с крупными зернами или глыбками хроматина. После проведения 3 неоадьювантных курсов таргетной терапии пациентам показано выполнение паллиативной нефрэктомии с последующим приемом сорафениба до момента прогрессирования заболевания. Препарат отменяли либо его дозу уменьшали при развитии клинически значимых гематологических и других неблагоприятных событий, которые считали связанными с приемом сорафениба, что устанавливалось с помощью NCI CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 4.0. В таких случаях дозы сокращали до 400 мг/сут. Если побочные эффекты уменьшались до I-го класса или менее, доза могла быть увеличена до прежнего уровня на усмотрение исследователя. Оценку эффективности осуществляли через 90 дней. Интерпретацию результатов проводили по системе RECIST 1.1.

Клинический случай 1

Больная А., 35 лет. В ноябре 2015 г. был установлен клинический диагноз: рак правой почки, метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, печень, сT3aN1M1 (her.), IV стадия. При МСКРТ в том же месяце была визуализирована опухоль правой почки с метастатическим поражением печени и ее ворот, а также лимфатических узлов забрюшинного пространства, помимо этого констатированы асцит и гепатомегалии (рис. 1а). Под ультразвуковым контролем была выполнена пункционная биопсия правой почки, в результате которой подтвержден диагноз ПКР.

С декабря 2015 г. пациентка включена в клиническое исследование, в рамках которого получала лечение препаратом сорафениб в дозе 800 мг/сут в неоадьювантном режиме. Согласно шкале MSKCC больная была

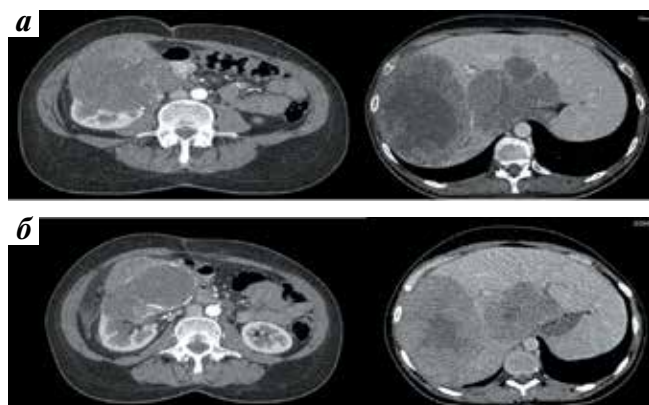


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная рентгеновская томография: а — опухоль правой почки с метастатическим поражением печени и ее ворот; б — после 3 курсов терапии сорафенибом

Fig. 1. Spiral computed X-ray tomography: a — tumor of the right kidney with metastatic lesions in the liver and porta hepatis; б — after 3 courses of sorafenib therapy

отнесена в группу неблагоприятного прогноза. Сумма таргетных опухолевых очагов на момент включения составляла 249 мм. На фоне проводимой терапии в течение 90 дней отмечена стабилизация опухолевых очагов (рис. 1б). Нежелательных явлений на фоне лечения не наблюдалось.

В апреле 2016 г. выполнена паллиативная нефрэктомия с лимфаденэктомией. В ходе операции обнаружено: в брюшной полости асцит объемом до 500 мл, в печени в обеих долях 2 метастаза размером до 15 см. Почка справа представлена опухолевым конгломератом размером до 15 см, масса увеличенных плотных лимфатических узлов была расположена паракавально, межаортокавально, а также в воротах печени, размером от 2 до 7 см в диаметре. Правая почечная артерия была перевязана в межаортокавальном промежутке. После этого почку мобилизовали вместе с паранефрием и лимфатическими узлами и выполнили нефрэктомия. Вторым этапом удалили все видимые мобильные лимфатические узлы. Послеоперационный период протекал без особенностей, дренаж был удален в стандартные сроки. Морфологическое заключение констатировало картину ПКР светлоклеточного типа с инвазивным ростом в окружающую почечную ткань, капсулу почки и инвазией в окружающую жировую клетчатку до 3 мм, с III–IV степенью дифференцировки по Фурману. Также выявлено тотальное метастатическое поражение 4 из 11 лимфатических узлов. Длительность лечения составила 4 мес.

Клинический случай 2

Больной М., 66 лет. Клинически диагноз: рак левой почки, сТ3аN1M1 (pulm.), IV стадия. По данным МСКРТ от декабря 2015 г. определялись метастазы в легкие, опухоль левой почки размером 90 × 60 × 105 мм, инфильтрация в паранефральной клетчатке, расширения левой

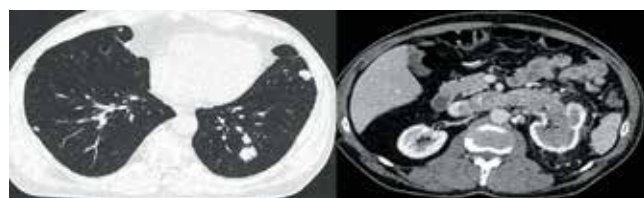


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная рентгеновская томография: метастазы в легкие, опухоль левой почки размером 90 × 60 × 105 мм, тромбоз левой почечной вены и нижней полой вены

Fig. 2. Spiral computed X-ray tomography: metastases in the lungs, tumor of the left kidney 90 × 60 × 105 mm in size, thrombosis of the left renal vein and inferior vena cava

почечной вены и нижней полой вены за счет тромбоза (рис. 2).

С декабря 2015 г. пациент был включен в клиническое исследование SANE. Сумма целевых очагов на момент исследования составляла 522 мм. На фоне проводимого лечения у больного диагностированы симптомы ладонно-подошвенной эритродизестезии II степени. Были даны рекомендации по лечению и проведена редукция дозы препарата до 400 мг/сут в сутки. Для купирования симптомов ладонно-подошвенной эритродизестезии назначено наружное лечение. На фоне проводимой терапии в течение 90 дней отмечалась стабилизация маркерных очагов. За 2 недели до оперативного вмешательства прием сорафениба был отменен.

В марте 2016 г. больному выполнена паллиативная нефрадренэктомия с одновременной резекцией нижней полой вены. При исследовании материала выявлена морфологическая картина ПКР светлоклеточного типа. С апреля 2016 г. был возобновлен прием сорафениба в дозе 400 мг/сут, которую пациент получает по настоящее время.

Клинический случай 3

Больной К., 60 лет. Клинически диагноз: рак левой почки, метастатическое поражение легких и поясничного отдела позвоночника L2–L5 крестец, IV стадия. В мае 2015 г. при проведении МСКРТ в верхнем сегменте левой почки выявлено образование размером 84 × 112 × 85 мм с неровными контурами. Помимо этого в боковой массе крестца слева визуализирован очаг деструкции размером 54 × 59 мм с мягкотканым компонентом. С симптоматической целью была проведена лучевая терапия на очаги поражения костного скелета из 5 фракций по 5 Гр (суммарная очаговая доза 40 изоГр).

Поскольку пациент полностью соответствовал критериям включения в исследование SANE, с декабря 2015 г. в рамках данного протокола он начал получать лечение препаратом сорафениб в дозе 800 мг/сут в неoadъювантном режиме. По шкале MSKCC больной был отнесен в группу неблагоприятного прогноза. Сумма измерений таргетных опухолевых очагов на момент включения составляла 2740 мм. На фоне проводимой терапии

в течении 3 мес отмечено прогрессирование целевых очагов. Нежелательных явлений не наблюдалось. В связи с прогрессированием на фоне лечения сорафенибом пациенту была предложена терапия 2-й линии т-TOR-ингибитором (эверолимус в дозе 5 мг/сут). Решено воздержаться от операции из-за прогрессирования процесса.

Заключение

Наш скромный опыт использования препарата сорафениб в неоадьювантном режиме у 3 пациентов с распространенным ПКР соответствует данным, опубликованным в мировой литературе. Сорафениб продемонстрировал эффективность применения у 2 пациентов, у которых наблюдалась стабилизация

злокачественного процесса длительностью более 6 мес, в 1 случае отмечено прогрессирование. Побочные эффекты были обратимыми и хорошо управлялись благодаря возможности корректировать дозу препарата и назначению сопутствующей терапии. Таким образом, неоадьювантная таргетная терапия у больных местно-распространенным ПКР оправдана и хорошо переносится, а хирургическое лечение после нее безопасно. Наш положительный опыт свидетельствует о способности неоадьювантной таргетной терапии препаратом сорафениб к изменению парадигмы общепринятой клинической практики ведения больных местно-распространенным ПКР и существенно увеличить продолжительность жизни пациентов этой группы при удовлетворительном качестве жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Зырянов А.В., Федоров Н.М., Зотов П.Б., Ощепков В.Н. Анализ показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения Тюменской области. Академический журнал Западной Сибири 2016;12(3): 86–88. [Zyryanov A.V., Fedorov N.M., Zotov P.B., Oshchepkov V.N. Cancer incidence and mortality in the Tyumen Region. Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal Siberia 2016;12(3):86–88. (In Russ.)].
3. Волкова М.И., Климов А.В., Черняев В.А. Паллиативная нефрэктомия: все ли больные нуждаются в операции? Злокачественные опухоли 2016;(4, спецвыпуск 1):115–8. [Volkova M.I., Klimov A.V., Chernyaev V.A. Palliative nephrectomy: do all patients require the surgery? Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2016;(4, special edition 1):115–8. (In Russ.)].
4. Wilhelm S.M., Carter C., Tang L. et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res 2004;64(19):7099–109. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1443. PMID: 15466206.
5. Cowey C.L., Amin C., Pruthi R.S. et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2010;28(9):1502–7. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.7759. PMID: 20159822.
6. Fuhrman S.A., Lasky L.S., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6(7):655–63. PMID: 7180965.

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

Уважаемые коллеги!

В журнале «Онкоурология» 2017, том 13, № 1 была опубликована наша статья «Клинико-экономический анализ эффективности применения препарата ниволумаб (Опдиво®) в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии» (авторы работы М.Ю. Фролов, И.С. Крысанов, В.С. Крысанова).

В данной работе не была учтена планируемая цена регистрации без НДС на препарат сравнения ленватиниб при использовании цены с НДС на препарат эверолимус при расчете модели влияния на бюджет.

В табл. 1, 2 представлены выявленные данные затрат на лекарственные препараты.

В итоге вывод в рамках проведенного анализа будет следующим.

Комбинированная терапия по схеме ленватиниб + эверолимус не превосходит по цене монотерапию препаратом ниволумаб в рамках предшествующего системного лечения почечно-клеточного рака. Лечение препаратом ниволумаб не позволяет снизить затраты в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака и не превосходит комбинацию ленватиниб + эверолимус по критериям «затраты—эффективность» и «затраты—полезность».

В связи с вышеизложенным считаем, что применение монотерапии препаратом ниволумаб и комбинации ленватиниб + эверолимус после предшествующего системного лечения представляется одинаково клинически эффективным и экономически обоснованным.

М.Ю. Фролов

Таблица 1. Затраты на лекарственные препараты
Table 1. Costs of medications

Лекарственный препарат Medication	Форма выпуска Dosage form	Количество в упаковке Number of units in package	Путь введения Route of administration	Дозировка Dose	Режим дозирования Dosing regimen	Количество в единицах на 1 цикл, шт Number of units per cycle, pcs.	Стоимость 1 упаковки с НДС, руб. Cost of 1 pack with VAT, rubles	Стоимость 1 цикла терапии, руб. Cost of 1 therapy cycle, rubles	Продол- житель- ность терапии, мес Therapy duration, month	Стоимость курса терапии, руб. Cost of therapy course, rubles
Ниволумаб Nivolumab	100 мг 100 mg	1	Внутривен- но Intravenously	3 мг/кг 3 mg/kg	1 раз в 2 недели Once in 2 weeks	4	104 268,44.	437 940,95	5,5	2 408 675,22
	40 мг 40 mg	1				0,5	41 734,39			
Ленватиниб + эверолимус Lenvatinib + everolimus	10 мг 10 mg	30	Внутрь Oral	18 мг 18 mg	Ежедневно Daily	28	108 900,00	302 430,57	7,6	2 298 472,33
	4 мг 4 mg	30				56	43 560,00			
	5 мг 5 mg	30				28	128 012,75			

Примечание. Здесь и в табл. 2: НДС – налог на добавленную стоимость.
Note. Here and in Table. 2: VAT – value added tax.

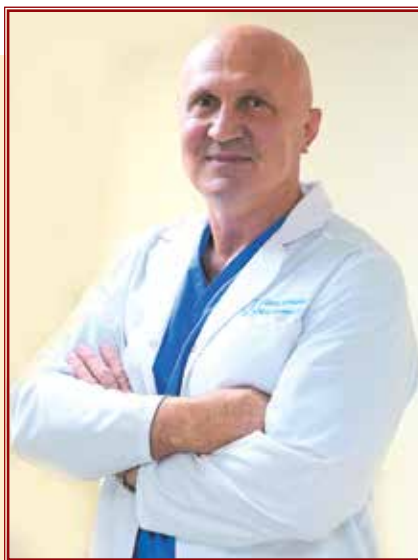
Таблица 2. Сравнительные данные стоимости 1 упаковки лекарственных препаратов (с НДС и без НДС)
Table 2. Comparative data for the cost of 1 pack of medications (with VAT and without VAT)

Лекарственный препарат Medication	Торговое наименование Commercial name	Форма выпуска Dosage form	Стоимость 1 упаковки без НДС, руб. Cost of 1 pack without VAT, rubles	Стоимость 1 упаковки с НДС, руб. Cost of 1 pack with VAT, rubles	Источник данных Data source
Ниволумаб Nivolumab	Опдиво® Opdivo®	100 мг 100 mg	94 789	104 268,44	Заказчик Purchaser
	Опдиво® Opdivo®	40 мг 40 mg	37 940	41 734,39	Заказчик Purchaser
Эверолимус Everolimus	Афинитор® Afinitor®	5 мг 5 mg	116 375	128 012,75	Государственный реестр лекарственных средств State Register of Medicinal Remedies
Ленватиниб Lenvatinib	Ленвима® Lenvima®	10 мг 10 mg	99 000	108 900,00	Компания-производитель Ленватиниба Lenvatinib manufacturer
			99 000	108 900,00	Компания-производитель Ленватиниба Lenvatinib manufacturer
		4 мг 4 mg	39 600	43 560,00	Компания-производитель Ленватиниба Lenvatinib manufacturer

Профессору Сергею Петровичу Даренкову – 60 лет

Даренков Сергей Петрович родился в г. Омске 15 июня 1957 г. После окончания в 1980 г. Второго Московского ордена Ленина Государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова (2-й МОЛГМИ) С.П. Даренков работал младшим научным сотрудником отдела экспериментальной хирургии Центральной научно-исследовательской лаборатории 2-го МОЛГМИ, проходил интернатуру в ГКБ № 31 г. Москвы по специальности «хирургия». В 1984 г. Сергей Петрович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Экспериментально-клиническое обоснование применения дуоденопластик в сочетании с селективной проксимальной ваготомией в лечении язвенного стеноза двенадцатиперстной кишки». С 1985 г. работал в НИИ урологии Минздрава России сначала в должности старшего, затем ведущего научного сотрудника отдела эфферентных методов лечения. С 1995 по 2003 г. Сергей Петрович заведовал отделением реконструктивной уронефрологии, с 2003 г. был заместителем директора НИИ урологии Минздрава России.

В 1999 г. С.П. Даренков защитил докторскую диссертацию на тему «Современные методы диагностики и лечения вазоренальной гипертензии». Неоднократно проходил стажировку в ведущих клиниках Германии, США, Италии, Австрии, Египта, Франции, изучая проблемы реконструктивной урологии, оперативной андрологии, деривации мочи, реконструкции уретры, трансплантации



почки, недержания мочи, лапароскопии в урологии. По теме докторской диссертации стажировался в отделении сосудистой хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского и в урологическом отделении Клиники г. Кливленда (США). Прошел курсы усовершенствования по программе «Концепция развития здравоохранения и медицинской науки в России. Проблемы реформирования здравоохранения в России».

Сергей Петрович принимал активное участие в научно-педагогической работе института по подготовке молодых специалистов-урологов по вопросам реконструктивной урологии.

С 2008 по 2014 г. занимал должность заведующего кафедрой урологии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

С.П. Даренков – руководитель коллектива ведущей научной школы, победителя конкурса на право получения средств для государственной поддержки

ведущих научных школ Российской Федерации 2010 и 2012 гг.

Сергей Петрович – автор более 300 научных работ, опубликованных в отечественной и зарубежной печати, в том числе методических рекомендаций, глав в руководствах, учебниках и монографиях по урологии. Он активно участвовал в работе Московского и Российского обществ урологов, является членом Президиума Российского общества урологов и членом Правления Российского общества онкоурологов, членом Европейской и Американской ассоциаций урологов.

С 2005 по 2016 г. был главным урологом Главного медицинского управления Управления делами Президента Российской Федерации (УДП РФ). С 2014 г. – заведующий кафедрой урологии Центральной государственной медицинской академии УДП РФ и руководитель Центра урологии при Клинической больнице УДП РФ.

Проф. С.П. Даренков – президент ежегодной Всероссийской урологической видеоконференции с международным участием «Оперативное лечение заболеваний органов мочеполовой системы».

Сергей Петрович награжден медалью «В память 850-летия Москвы» (26.02.1997), медалью «За взаимодействие с ФСБ России» (14.06.2007), орденом «90 лет Федеральной службе безопасности», орденом Почета (24.09.2007). Является мастером спорта СССР по дзюдо и самбо.

Российское общество онкоурологов и редакция журнала «Онкоурология» искренне поздравляют Сергея Петровича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, профессиональных успехов, благополучия и тепла семейного очага.



Издательский дом
«АБВ-пресс»

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

Ж У Р Н А Л Ы

ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.oncurology.abvpress.ru

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
колоректального рака

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://ek.abvpress.ru>

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.rjcn.ru

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

Российский Биотерапевтический Журнал

Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogh.abvpress.ru

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.oncohematology.abvpress.ru

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЦИСТ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://umo.abvpress.ru/jour>

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb-efpb.ru

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня

специализированное издание для урологов

www.urology.abvpress.ru

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

www.cardio.expert

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

Наши издания доступны в печатной форме, на сайтах издательства,
а также в мобильных приложениях



iOS

Уважаемые коллеги!

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкоурология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. Общие правила

- Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первом направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2). Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- Название статьи.
 - Инициалы и фамилии всех авторов.
 - Ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов.
 - Полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа.
 - Адрес учреждения с указанием индекса.
- Последняя страница должна содержать:
- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - Фамилия, имя, отчество полностью.
 - Занимаемая должность.
 - Ученая степень, ученое звание.
 - Персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>).
 - Персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp).
 - Контактный телефон.
 - Рабочий адрес с указанием индекса.
 - Адрес электронной почты.
 - Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в формате doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, размер 14, междустрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- Введение.
- Цели.
- Материалы и методы.
- Результаты.
- Обсуждение.
- Заключение (выводы).
- Конфликт интересов.
- При наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.).
- Благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративным материалом являются фотографии, рисунки, схемы, графики, диаграммы, таблицы.

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в формате TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы представляются в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0 или Office Excel.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер.

Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании. Например, рак предстательной железы (РПЖ).

9. Список литературы

На следующей странице после текста статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Литература приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по мере цитирования в тексте статьи, но не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

Количество цитируемых работ: желательно в оригинальных статьях не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать один обзор, где они упомянуты.

Ссылки на тезисы возможны исключительно на зарубежные издания, опубликованные на английском языке.

Ссылки на авторефераты диссертаций, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из Интернета, не допускаются.

Ссылки на источники литературы должны быть оформлены следующим образом.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском тексте).

Обязательным для статей является указание индексов DOI и PMID (уникальный код статьи в PubMed) при их наличии.

Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

Например:

- Михайленко Д.С., Алексеев Б.Я., Ефремов Г.Д., Каприн А.Д. Генетические особенности несветлоклеточного рака почки. Онкоурология 2016;12(3):14–21. DOI: 10.17 650/1726-9776-2016-12-3-14-21.

- Srigley J.R., Delahunt B., Eble J.N. et al. The International society of urological pathology (ISUP). Vancouver classification of renal neoplasia. Am J Surg Pathol 2013;37(10):1469–89. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318299f2d1.

- Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Калинин С.А. Лечение гормоно-резистентного рака предстательной железы. В кн.: Материалы конференции «Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки)». М., 2004. С. 28–31.

- Каприн А.Д., Нестеров П.В., Костин А.А. и др. Особенности хирургического этапа лечения пациентов, страдающих раком мочевого пузыря с синдромом нижних мочевых путей. Материалы I конгресса Рос. общества онкоурологов: Тез. докл. М., 2006. С. 87–88.

10. Конфликт интересов

В конце статьи необходимо указать наличие конфликта интересов для всех авторов. В случае отсутствия конфликта интересов в конце статьи следует констатировать следующее: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»/«Authors declare no conflict of interest».

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.

- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.

- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу roou@roou.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Онкоурология».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

Торизел® – препарат выбора для пациентов с мПР неблагоприятного прогноза, доказано увеличивающий продолжительность жизни¹⁻⁵

Торизел® включен в стандарт оказания медицинской помощи при мПР неблагоприятного прогноза в качестве единственной таргетной терапии⁶



ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123312, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Торизел®

Регистрационный номер: ЛРС-001305/10

Международное непатентованное название: темсиролимус

Лекарственная форма: Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

Концентрат

1 мл концентрата содержит:

Активное вещество: темсиролимус 25,00 мг

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

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

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство — протенингикиназы ингибитор

Код АТХ: L01XE09

Показания к применению

• Распространенный почечно-клеточный рак;

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

Противопоказания

• Гиперчувствительность к темсиролимусу, его метаболитам (в том числе сиролимусу), полисорбату-80 и/или другим компонентам препарата;

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

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

• Беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

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

Способ применения и дозы

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

Рецидивирующая и/или рефрактерная лимфома из клеток мантийной зоны. Внутривенно капельно 175 мг в течение 30–60 мин 1 раз в неделю в течение трех недель, затем по 75 мг внутривенно капельно в течение 30–60 мин 1 раз в неделю.

Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

Пол: коррекция дозы не требуется.

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

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

Побочное действие

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

Передозировка

Специфические рекомендации при передозировке препарата Торизел® отсутствуют.

Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Торизел®⁷

Список литературы: 1. B. Jungberg, K. Bensalah, A. Bex et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. EAU Guidelines (ISBN: 978-90-79754-98-0), available at website: <http://www.uroweb.org/guidelines/>; 2. B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v59-v68, 2016; 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer: Version 1. 2017 – September 26, 2016; 4. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечно-клеточного рака. Версия 2015. RUSSCO (<http://www.rusoncology.ru/standards/RUSSCO>); 5. Hudes G et al. N Engl J Med 2007;356:2271–81; 6. ПРИКАЗ от 20 декабря 2012 г. N 1148н об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях почки IV стадии при неблагоприятном прогнозе (таргетная терапия, группа неблагоприятного прогноза); 7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Торизел® (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛРС-001305/10 от 24.02.2010. Дата переоформления регистрационного удостоверения 18.08.2014 г.).

СИЛА ДВИЖЕНИЯ ВПЕРЕД

Эффективная терапия первой линии* при уровне качества жизни, предпочтительном для пациентов¹



РЕКОМЕНДОВАННАЯ
ПЕРВАЯ ЛИНИЯ*, 2-4
ESMO | EAU | NCCN | RUSSCO

¹ По данным двойного слепого перекрестного исследования IIIb фазы, ВОТРИЕНТ® является более предпочтительным выбором для пациентов, по сравнению с сунитинибом

ВОТРИЕНТ® (пазопаниб) показан для лечения распространённого и/или метастатического почечноклеточного рака (ПКР).

ВОТРИЕНТ®: Пазопаниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, 400 мг, РУ № ЛСР-008805/10

Примечание: перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению!

ПОКАЗАНИЯ: Лечение распространённого почечно-клеточного рака (ПКР). Лечение распространённой саркомы мягких тканей (СМТ) (кроме гастроинтестинальных стромальных опухолей и липосаркомы) у пациентов, ранее получавших химиотерапию.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к пазопанибу или любому другому компоненту препарата. Нарушение функции печени тяжелой степени (в связи с недостаточностью данных). Нарушение функции почек тяжелой степени (в связи с недостаточностью данных). Одновременное применение с другими противоопухолевыми препаратами. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (в связи с недостаточностью данных).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Рекомендуемая доза препарата Вотриент® составляет 800 мг внутрь один раз в сутки.

Особые группы пациентов: *Пожилые пациенты:* коррекции дозы не требуется. *Пациенты с нарушением функции почек:* коррекции режима дозирования у пациентов с КК > 30 мл/мин не требуется. Опыт применения пазопаниба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе или гемодиализе, отсутствует, в связи с чем, применение пазопаниба у таких пациентов противопоказано. *Пациенты с нарушением функции печени:* легкой степени: коррекция дозы не требуется; средней степени: снизить дозу до 200 мг в сутки; тяжелой степени: противопоказано.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ: *Влияние на функцию печени:* необходим контроль активности печеночных ферментов. Одновременное применение пазопаниба с симвастатином увеличивает риск повышения активности АЛТ. *Артериальная гипертензия:* прекратить применение препарата при возникновении гипертонического криза или в случае тяжелой артериальной гипертензии, которая не купируется, несмотря на антигипертензивную терапию и снижение дозы пазопаниба. *Синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ) / синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ):* применение пазопаниба у пациентов с СОЗЭ/СОЗЛ необходимо прекратить. *Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) / пневмонит:* необходимо прекратить применение пазопаниба у пациентов с ИБЛ или пневмонитом. *Нарушения функции сердца:* контроль АД и клинических признаков или симптомов хронической сердечной недостаточности. У пациентов с риском нарушения функции сердца следует оценить фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) перед началом терапии препаратом, и периодически проводить повторную оценку. *Удлинение интервала QT и полиморфная желудочковая тахикардия:* соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, у пациентов, получающих антиаритмические средства или препараты, удлиняющие интервал QT, или у пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе. Контроль показателей ЭКГ и содержания электролитов следует проводить перед началом терапии и повторять периодически во время лечения препаратом. *Вяжущая трибоэзия артерий/вен:* с осторожностью у пациентов с высоким риском развития кровотечения. *Перфорации и свищи органов ЖКТ:* с осторожностью у пациентов с риском развития перфораций или свищей. *Заживление ран:* прекратить применение препарата у пациентов с расхождением краев раны. *Гипотиреоз:* профилактический контроль функции щитовидной железы. *Протромбин:* контроль результатов анализа мочи для выявления увеличения степени протромбина необходимо проводить перед началом терапии и повторять периодически на фоне лечения препаратом. Прекратить применение препарата при развитии нефротического синдрома. *Инфекционные заболевания:* имеются сообщения о случаях серьезных инфекционных осложнений. *Комбинированное лечение с другой системной противоопухолевой терапией:* применение в комбинации с другими лекарственными средствами противопоказано.

* При применении препарата по показанию распространённый почечно-клеточный рак

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. J Clin Oncol. 2014;32(14):1412-1418.
2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(suppl 3):iii49-iii56.
3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology. Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. Accessed September 12, 2016.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Kidney Cancer. V.2.2016. © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc. <http://www.nccn.org>. Updated 2015. Accessed July 20, 2016.
5. VOTRIENT [summary of product characteristics]. Camberley, UK: Novartis Europharm Limited; April 2016.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

NOVARTIS

000 «Новartis Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-кт, д. 72, корп. 3,
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru,
768395/VOT RCB/А/06.2017/3000

СИЛА ПЕРВОЙ ЛИНИИ*

Вотриент®
пазопаниб

