

ТОМ 13

№ 3

ОНКОУРОЛОГИЯ

2017

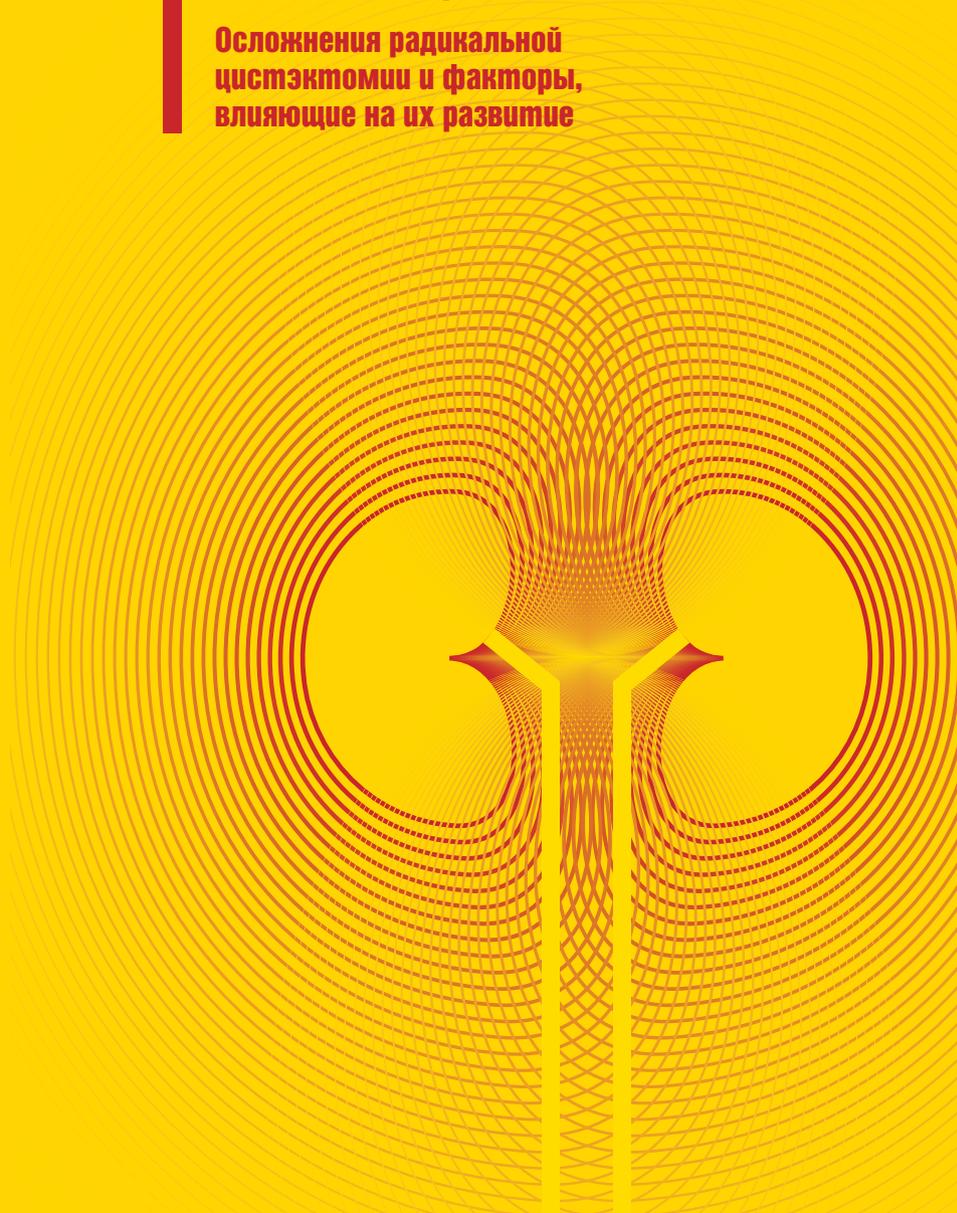
CANCER UROLOGY

**Молекулярно-генетические исследования
у больных раком почки
и предстательной железы**

Fusion-биопсия предстательной железы

**Осложнения радикальной
цистэктомии и факторы,
влияющие на их развитие**

ONCOUROLOGY



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 .

3 TOM 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 **О.В. Гончарук**
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +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. № 3. 1–162.

© 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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии 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 Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Дыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (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 г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» 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 медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», 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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии 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 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Карпунин Александр Васильевич, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Комяков Борис Кириллович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии 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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии 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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Ткачёв Сергей Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

The journal is put on the Higher Attestation Commission list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

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

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

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

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



www.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

3 VOL. 13
'17

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoe 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 O.V. Goncharuk

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

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance

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

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

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

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

Cancer urology. 2017.
Vol. 13. No 3. 1-162.
© 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 National Medical Research Oncology Center (Moscow, Russian Federation)

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Alyaev 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, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of the Russia

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), D.D. Pletnev City Clinical Hospital (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 (RostovonDon, Russian Federation)

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

Matveev Vsevolod B., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin National Medical Research Oncology 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 National Medical Research Oncology Center, 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 National Medical Research Oncology Center; Deputy Director for Scientific Affairs, Science & Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center (Moscow, Russian Federation)

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

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

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

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

Stilidi Ivan S., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Oncology 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 National Medical Research Oncology 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)

ЛЕКЦИЯ*В.Б. Матвеев***Ниволумаб – новый стандарт в лечении метастатического рака почки. 18****ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ
МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ****Рак почки***В.И. Логинов, Е.В. Береснева, Т.П. Казубская, Э.А. Брага, А.В. Карпухин***Метилирование 10 генов микроРНК при светлоклеточном раке почки
и их диагностическое значение. 27***Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук, Г.Д. Ефремов, С.И. Самойлова***Мультилокулярная кистозная почечная неоплазия низкого злокачественного
потенциала: опыт НИИ урологии и интервенционной радиологии
им. Н.А. Лопаткина. 34***Т.Р. Индароков, А.В. Серегин, О.Б. Лоран, Н.А. Шустницкий,**А.Д. Морозов, А.М. Яндиев, О.В. Бессолова***Превентивный гемостатический шов при открытой резекции почки
как один из способов сохранения почечной функции 39***М.И. Волкова, С.В. Алборов, В.А. Черняев, К.М. Фигурин,**А.Д. Панахов, В.А. Ридин, П.И. Феоктистов, И.В. Нехаев,**О.В. Жужгинова, Е.Г. Громова, Л.С. Кузнецова, В.Б. Матвеев***Функциональные результаты резекции единственной функционирующей почки
при опухолях почечной паренхимы 46****Рак предстательной железы***Д.С. Михайленко, А.А. Новиков, М.В. Григорьева, Г.Д. Ефремов,**А.В. Сивков, Н.Ю. Сафронова, К.С. Сорокин, М.Ю. Земскова,**М.В. Немцова, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн***Сравнение экспрессии гена *PCAZ* в осадках и экзосомах мочи
при раке предстательной железы 54***Ф.А. Коссов, Б.Ш. Камолов, И.И. Абдуллин, Е.О. Баранова, М.А. Шорилов,**В.О. Панов, И.Е. Тюрин, В.Б. Матвеев, Н.А. Григорьев, Б.И. Долгушин***Применение МРТ/УЗИ fusion-биопсии в диагностике
клинически значимого рака предстательной железы 61***А.В. Зырянов, А.А. Кельн, А.С. Суриков, А.В. Пономарев,**А.В. Купчин, А.В. Лебедев, И.Б. Попов***Диагностическая ценность повторной биопсии
предстательной железы под fusion-контролем. 71***Н.А. Авксентьев, М.Ю. Фролов, А.С. Макаров***Фармакоэкономическое исследование препарата энзалутамид
у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы,
ранее не получавших химиотерапию 76****Рак мочевого пузыря***Г.Ю. Кудряшов, А.В. Важенин, П.А. Карнаух, Н.Д. Мисюкевич***Оптимизация ортотопической илеоцистопластики
у больных раком мочевого пузыря после цистэктомии 87**

<i>В.А. Атдуев, В.Э. Гасраталиев, Д.С. Ледяев, З.В. Амоев, А.А. Данилов, Х.М. Мамедов, З.К. Кушаев, Ю.О. Любарская</i>	
Тридцатидневные осложнения радикальной цистэктомии и факторы, влияющие на их развитие	95
<i>Ю.В. Гуменецкая, Ю.С. Мардынский, О.Б. Карякин</i>	
Паллиативная лучевая терапия рака мочевого пузыря	103
<i>М.И. Волкова, В.А. Черняев, В.Б. Матвеев, Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, А.А. Пайчадзе, С.Ч. Майкопарова, Л.А. Рядинская, С.Н. Кабанов, А.Э. Сторожакова, Н.Ю. Саманева, А.В. Щербинин, С.А. Варламов, И.С. Варламов, Е.И. Копыльцов, А.А. Лебединец, М.В. Одинцова, С.С. Колесников, Е.В. Карабина</i>	
Винфлунин во 2-й линии терапии у больных распространенным переходно-клеточным раком мочевыводящих путей в клинической практике: результаты наблюдательного исследования.	110
АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ В ОНКОУРОЛОГИИ	
<i>Н.Ю. Пылаева, А.А. Биркун, С.А. Самарин, А.А. Макаров, Ш.Н. Салахов, А.А. Бондарев, Е.Н. Казина</i>	
Кровосберегающий эффект агонистов V₁-вазопрессиновых рецепторов в онкоурологии	119
ОБЗОРЫ	
<i>Г.М. Волгарева</i>	
Ассоциирован ли рак предстательной железы с вирусами папилломы человека? Возвращаясь к нерешенной проблеме	124
<i>А.С. Маркова, В.Б. Матвеев</i>	
Возможности оптимизации 2-й линии таргетной терапии при метастатическом почечно-клеточном раке	132
<i>В.Б. Матвеев, А.С. Маркова</i>	
Радий-223 в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы с метастазами в кости.	140
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
<i>К.М. Ньюшко, Т.В. Устинова, А.А. Пайчадзе, Б.Я. Алексеев, А.А. Крашенинников, Г.С. Геворгян, Л.В. Болотина, А.С. Калпинский, Н.В. Воробьев, А.Д. Каприн</i>	
Неoadьювантная химиогормонотерапия и радикальная простатэктомия у больного лимфогенно-диссеминированным раком предстательной железы	148
СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ	
Обзор материалов 53-го ежегодного конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO)	155
ЮБИЛЕЙ	159
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	160

LECTURE

V.B. Matveev

Nivolumab as the new standard of metastatic kidney cancer treatment 18

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

V.I. Loginov, E.V. Beresneva, T.P. Kazubskaya, E.A. Braga, A.V. Karpukhin

Methylation of 10 miRNA genes in clear cell renal cell carcinoma and their diagnostic value 27

B.Ya. Alekseev, I.M. Shevchuk, G.D. Efremov, S.I. Samoylova

Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential: experience of N.N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology 34

T.R. Indarokov, A.V. Seregin, O.B. Loran, N.A. Shustitskiy, A.D. Morozov, A.M. Yandiev, O.V. Bessolova

Preventive hemostatic suture during open kidney resection as an option to preserve the renal function. 39

M.I. Volkova, S.V. Alborov, V.A. Chernyaev, K.M. Figurin, A.D. Panakhov, V.A. Ridin, P.I. Feoktistov, I.V. Nekhaev, O.V. Zhuzhginova, E.G. Gromova, L.S. Kuznetsova, V.B. Matveev

Functional results of partial nephrectomy in solitary functioning kidney tumors 46

Prostate cancer

D.S. Mikhaylenko, A.A. Novikov, M.V. Grigor'eva, G.D. Efremov, A.V. Sivkov, N. Yu. Safronova, K.S. Sorokin, M. Yu. Zemskova, M.V. Nemtsova, B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin

Comparative analysis of the *PCA3* gene expression in sediments and exosomes isolated from urine 54

Ph.A. Kossov, B.Sh. Kamolov, I.I. Abdullin, E.O. Baranova, M.A. Shorikov, V.O. Panov, I.E. Turin, V.B. Matveev, N.A. Grigor'ev, B.I. Dolgushin

The use of MRI/ultrasound fusion biopsy in the diagnosis of clinically significant prostate cancer 61

A.V. Zyryanov, A.A. Kel'n, A.S. Surikov, A.V. Ponomarev, A.V. Kupchin, A.V. Lebedev, I.B. Popov

The prognostic value of repeated prostate fusion biopsy 71

N.A. Avxentyev, M. Yu. Frolov, A.S. Makarov

Pharmacoeconomic analysis of enzalutamide and abiraterone for treatment of chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. 76

Urinary bladder cancer

G. Yu. Kudryashov, A.V. Vazhenin, P.A. Karnaukh, N.D. Misyukevich

Optimization of ileocystoplasty in bladder cancer patients after cystectomy 87

*V.A. Atduev, V.E. Gasrataliev, D.S. Ledyayev, Z.V. Amoev, A.A. Danilov,
Kh.M. Mamedov, Z.K. Kushaev, Yu.O. Lyubarskaya*
**Thirty-day complications of radical cystectomy
and factors that influence their development** 95

Yu. V. Gumenetskaya, Yu.S. Mardynskiy, O.B. Karyakin
Palliative radiation therapy of bladder cancer 103

*M.I. Volkova, V.A. Chernyaev, V.B. Matveev, B.Ya. Alekseev,
K.M. Nyushko, L.V. Bolotina, A.L. Kornietskaya, A.A. Paichadze,
S.Ch. Maykoparova, L.A. Ryadinskaya, S.N. Kabanov, A.E. Storozhakova,
N.Yu. Samaneva, A.V. Shcherbinin, S.A. Varlamov, I.S. Varlamov, E.I. Kopyl'tsov,
A.A. Lebedinets, M.V. Odintsova, S.S. Kolesnikov, E.V. Karabina*
**Vinflunine as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma:
Russian observational study** 110

ANESTHESIOLOGICAL SUPPORT IN ONOCUROLOGY

*N.Yu. Pylaeva, A.A. Birkun, S.A. Samarin, A.A. Makarov,
Sh. N. Salakhov, A.A. Bondarev, E.N. Kazinina*
The blood-saving effect of vasopressinergic V₁ receptor agonists in urologic oncology . . . 119

REVIEWS

G.M. Volgareva
**Is there an association between prostate cancer and human papillomaviruses?
Returning to the unresolved problem** 124

A.S. Markova, V.B. Matveev
**Possibilities of optimization of the second line targeted therapy
for metastatic renal cell carcinoma** 132

V.B. Matveev, A.S. Markova
**Radium-223 in treatment of castration-resistant prostate cancer
with skeletal metastases** 140

CLINICAL NOTES

*K.M. Nyushko, T.V. Ustinova, A.A. Paychadze, B.Ya. Alekseev, A.A. Krashennikov,
G.S. Gevorgyan, L.V. Bolotina, A.S. Kalpinskiy, N.V. Vorob'ev, A.D. Kaprin*
**Neoadjuvant chemohormonal therapy and radical prostatectomy
in a patient with lymphogenic metastatic prostate cancer** 148

CONGRESS AND CONFERENS

**Review of the proceedings of the 53rd American Society of Clinical Oncology
(ASCO) Annual Meeting** 155

JUBILEE 159

INFORMATION FOR AUTHORS 160

Ниволумаб – новый стандарт в лечении метастатического рака почки

В.Б. Матвеев

*НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24*

Контакты: Всеволод Борисович Матвеев vsevolodmatveev@mail.ru

Последнее десятилетие ознаменовалось бурным развитием лекарственного лечения рака почки и появлением таргетных препаратов, направленных на блокаду ангиогенеза, имеющего ключевое значение в опухолевом росте. Несмотря на определенные успехи, таргетная антиангиогенная терапия с использованием ингибиторов тирозинкиназ, ингибиторов мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) и моноклональных антител к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) в большинстве случаев не обеспечивает длительной ремиссии, обладает высокой токсичностью и никогда не приводит к полному излечению пациентов. Появление современных иммунологических подходов с включением ингибиторов ключевых регуляторов иммунного ответа открывает новые возможности в терапии диссеминированного рака почки. В данном обзоре приведены результаты исследований препарата ниволумаб (ингибитора PD-1), первого чекпойнт-ингибитора, зарегистрированного для лечения метастатического рака почки.

Ключевые слова: рак почки, ниволумаб, иммунотерапия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-18-26

Nivolumab as the new standard of metastatic kidney cancer treatment

V.B. Matveev

*Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia*

The last decade was marked by the rapid development of kidney cancer drug treatment and advent of targeted drugs aimed at inhibition of angiogenesis which plays a crucial role in tumor growth. Despite certain success, targeted antiangiogenic therapy with tyrosine kinase inhibitors, mammalian target of rapamycin inhibitors (mTOR), and monoclonal antibodies against vascular endothelial growth factor (VEGF) in most cases do not achieve long-term remission, are highly toxic, and never lead to full cure for the patients. Development of modern immunological approaches to application of inhibitors of the crucial immune response regulators opens up new possibilities in treatment of disseminated kidney cancer. In this review, results of the studies of nivolumab (PD-1 inhibitor), first checkpoint inhibitor registered for treatment of metastatic kidney cancer are presented.

Key words: kidney cancer, nivolumab, immunotherapy

Введение

В структуре онкологической заболеваемости злокачественные новообразования почки составляют 3,6 %, занимая 9-е место. В России заболеваемость раком почки составляет 10,2 на 100 тыс. населения. По величине прироста заболеваемости данная нозология занимает 3-е место. Ежегодно от рака почки умирают около 8 тыс. россиян [1].

Несмотря на совершенствование методов диагностики и миграции стадии заболевания в сторону повышения частоты выявления локализованных форм опухоли, около трети пациентов имеют синхронные отдаленные метастазы на момент установления диагноза и у 20–25 % развиваются метастазы в разные сроки после хирургического лечения [2, 3].

Наиболее распространенным (85 %) вариантом рака почки является светлоклеточный, характеризую-

щийся мутацией гена *VHL*. Существующие достижения в терапии и рекомендации по лечению диссеминированного рака почки относятся именно к светлоклеточному типу.

Рак почки считается иммуногенной опухолью, что связано с редкими случаями спонтанных регрессий метастазов после удаления первичной опухоли и скромными успехами цитокиновой иммунотерапии – лечения с использованием интерферона альфа и интерлейкина 2. Низкая эффективность цитокиновой терапии и ее высокая токсичность послужили основанием для отказа от ее применения с появлением таргетных антиангиогенных препаратов, нацеленных на фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и сигнальный путь мишени рапамицина млекопитающих (mTOR). Использование ингибиторов тирозинкиназ и mTOR продемонстрировало

большую, чем при цитокиновой терапии частоту объективных ответов на лечение, варьирующую от 30 до 47 % у первичных больных и достигающую 23 % у пациентов, ранее получавших системную терапию [4]. В большинстве регистрационных исследований III фазы с использованием VEGF-таргетной терапии было достигнуто достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП), но отсутствовало существенное влияние на общую выживаемость (ОВ) [5–7]. К сожалению, около трети случаев рака почки обладают первичной резистентностью к антиангиогенной терапии. Медиана продолжительности ответа на таргетную терапию небольшая и составляет 8–11 мес, после чего у всех больных развивается вторичная резистентность, требующая смены схемы лечения [4]. Кроме того, выраженные побочные эффекты, характерные для таргетной терапии, часто служат причиной модификации дозы, снижающей ее эффективность, или ее полной отмены. Появление современных иммунологических подходов в терапии солидных опухолей открывает новые возможности в лечении диссеминированного рака почки.

Механизм действия ингибиторов чекпойнтов

Блокирование ключевых регуляторных точек иммунного ответа (чекпойнтов) — одно из самых многообещающих направлений научных исследований в лечении онкологических заболеваний. В настоящее время доказано, что иммунная система человека способна распознавать и ликвидировать злокачественные клетки на протяжении жизни, осуществляя так называемый иммунологический надзор. Ключевыми факторами распознавания опухоли клетками иммунной системы являются ее антигенная характеристика, наличие опухолевоспецифических и опухолевоассоциированных антигенов, определяющих ее иммуногенность. Частота возникновения мутаций в опухолях почки высока, это может способствовать высокой антигенности данного вида рака и делает его крайне привлекательным для использования методов иммунотерапии.

Регуляция активности Т-клеток обеспечивается различными костимуляторными и ингибирующими молекулами, находящимися на поверхности Т-лимфоцитов. Мишенями ингибиторов чекпойнтов являются рецепторы и связанные с ними регуляторные пути, влияющие на активность Т-лимфоцитов путем уменьшения ингибиторных сигналов и как результат активации Т-клеток для усиления противоопухолевой защиты.

Ингибирующий рецептор CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитассоциированный протеин 4) имеет сходную структуру с костимуляторным рецептором (CD28) на поверхности Т-клеток и является ключевым элементом в процессе активации Т-лимфоцитов.

Для трансформации наивных Т-клеток в зрелые эффекторы необходим дополнительный неспецифический сигнал. Костимуляторами в данном случае выступают молекулы В7. Экспрессия CTLA-4 на Т-клетках усиливается в процессе их активации и начинает конкурировать с CD28 при взаимодействии с костимуляторными молекулами В7–1 и В7–2 на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Таким образом, вместо усиления активации Т-клеток и их эффекторных функций взаимодействие В7:CTLA-4 ингибирует Т-клеточную активацию преимущественно в лимфоидной ткани [8]. Ипилимумаб, моноклональное анти-CTLA-4-антитело, блокирует взаимодействие В7:CTLA-4, таким образом сдвигая Т-клеточное равновесие в сторону повышения активности и эффекторной функции Т-лимфоцитов с последующим противоопухолевым действием [9]. Трелелимумаб, другой ингибитор CTLA-4, также нацелен на CTLA-4 и в настоящий момент изучается у больных с солидными опухолями.

Рецептор программированной клеточной смерти 1 (PD-1) и его лиганды PD-L1 и PD-L2 модулируют функцию Т-клеток. Аналогично CTLA-4 рецептор PD-1 начинает экспрессироваться на активированных Т-клетках. Взаимодействие PD-1 с лигандом приводит к ингибированию рецептора Т-лимфоцитов (TCR) и супрессии Т-клеточной эффекторной функции. В то время как активация CTLA-4 приводит к подавлению активации Т-клеток в лимфоидной ткани, активность PD-1 проявляется главным образом в опухолевом микроокружении, где стимуляция данных рецепторов ограничивает Т-клеточный лизис опухолевых клеток (рис. 1). Гиперэкспрессия PD-L1 на опухолевых клетках указывает на то, что сигнальный путь

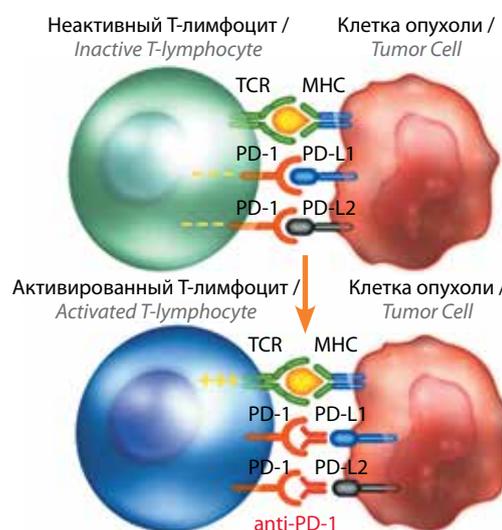


Рис. 1. Механизм действия ниволумаба. TCR — рецептор Т-лимфоцитов; MCH — главный комплекс гистосовместимости
Fig. 1. Mechanism of action of nivolumab. TCR stands for T-cell receptor; MCH — major histocompatibility complex

PD-1 является одним из механизмов уклонения опухоли от иммунного ответа [10].

Применение ингибиторов чекпойнтов иммунного ответа в лечении метастатического рака почки

Ниволумаб — человеческое моноклональное антитело к рецептору PD-1 — является единственным препаратом из этой группы, зарегистрированным для терапии метастатического рака почки. Ранее ниволумаб был одобрен для лечения метастатической меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи и болезни Ходжкина [11–13].

В I фазе клинических испытаний 34 пациента с метастатическим раком почки получали ниволумаб с эскалацией дозы в 1, 3 или 10 мг/кг каждые 2 нед. При этом более 50 % больных, включенных в исследование, ранее получали несколько линий таргетной терапии. При минимальном сроке наблюдения 50,5 мес объективный ответ был зарегистрирован у 29 % пациентов, включая одного с полным ответом в когорте больных с дозой ниволумаба 10 мг/кг. Медиана продолжительности ответа составила 12,9 (8,4–29,1) мес, в 40 % случаев ответ сохранялся на момент оценки результатов [12].

Во II фазе клинического исследования 010 ниволумаб в дозах 0,3; 2 и 10 мг/кг каждые 3 нед получали 168 ранее леченных пациентов. После минимального срока наблюдения 38 мес частота ответа составила 20–22 %, медиана ВБП — 2,7; 4,0 и 4,2 мес, медиана ОВ — 18,5; 25,5 и 24,8 мес в когортах 0,3; 2, и 10 мг/кг соответственно. Медиана продолжительности ответа

составила 22 мес. Не наблюдалось влияния дозы препарата на частоту ответов и показатели ОВ и ВБП. Преимущества от лечения отмечены вне зависимости от числа предшествующих линий антиангиогенной терапии. При этом отмечена ассоциация ОВ со статусом PD–L1+. Продолжительность ответов превысила 24 мес у 14 из 35 пациентов. [14].

CheckMate 025 — рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее препараты ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед и эверолимус в дозе 10 мг/сут у пациентов со светлоклеточным вариантом метастатического рака почки, ранее получавших 1 или более линий антиангиогенной терапии. Первичным критерием оценки эффективности в исследовании являлась ОВ [15]. Половина пациентов имели промежуточный прогноз по шкале MSKCC и 15 % больных — плохой. Около 30 % пациентов получили 2 линии предшествующей антиангиогенной терапии. Ниволумаб продемонстрировал достоверное увеличение ОВ на 6,4 мес по сравнению с эверолимусом (26,0 мес против 19,7 мес), не оказывая значимого влияния на ВБП (4,6 мес против 4,4 мес) (рис. 2). При проведении post-hoc-анализа у больных, у которых заболевание не прогрессировало или которые не умерли через 6 мес, медиана ВБП составила 15,6 и 11,7 мес при приеме ниволумаба и эверолимуса соответственно [16].

Общая частота ответов составила 26 % у больных, получавших ниволумаб (по сравнению с 5 % у пациентов, принимавших эверолимус), при медиане длительности ответа 12,0 мес и медиане до наступления

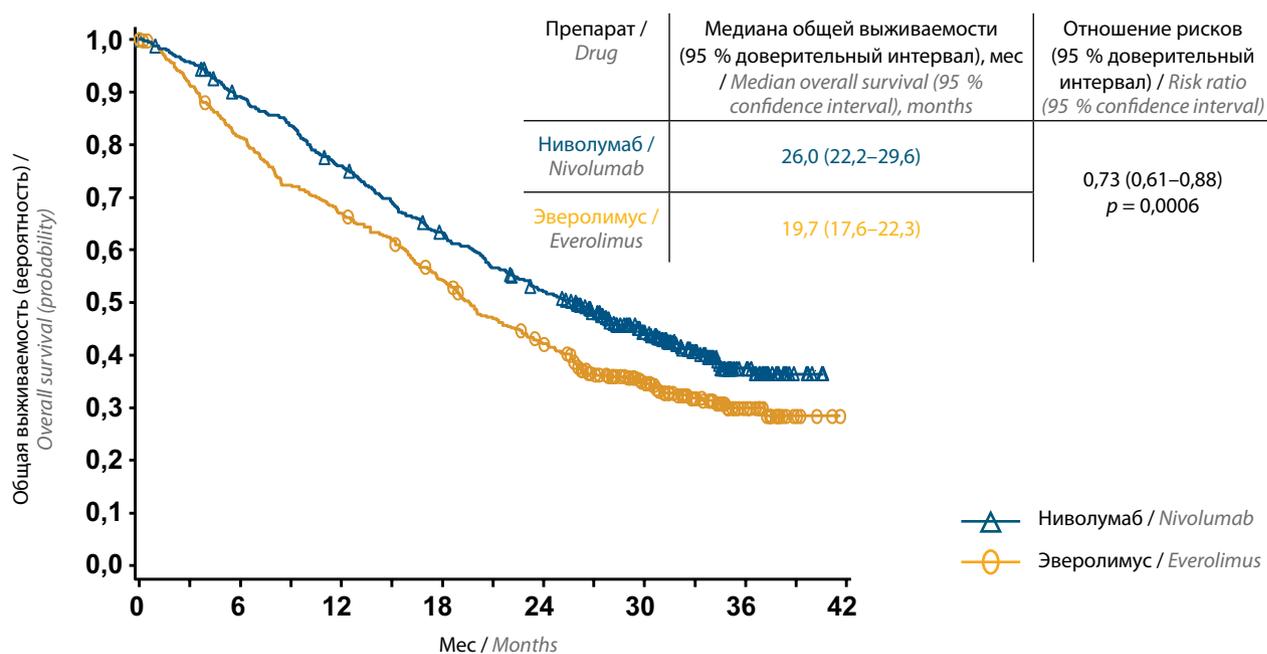


Рис. 2. Медиана общей выживаемости на терапии ниволумабом
Fig. 2. Median overall survival for nivolumab therapy

ответа 3,5 мес. Продолжающийся ответ на терапию ниволумабом имели 29 % пациентов (по сравнению с 14 % больных, получавших терапию эверолимусом). У большинства больных наблюдался ответ при первой оценке. Основной причиной прекращения лечения являлось прогрессирование заболевания, после которого 44 % больных смогли получить последующую терапию другими препаратами. Ниволумаб обеспечивал преимущество ОВ над эверолимусом во всех группах прогноза и при всех локализациях метастазов, включая метастазы в кости, печень и легкие вне зависимости от их числа. Интересен тот факт, что наибольший выигрыш от лечения получили пациенты с плохим прогнозом, т. е. та группа больных, для которой не существует препарата с доказанной эффективностью во 2-й линии терапии. Преимущество ОВ было отмечено во всех ранее леченых подгруппах пациентов вне зависимости от числа предшествующих линий терапии и их длительности. [15]. Улучшение выживаемости не зависело от экспрессии PD–L1, что позволило назначать препарат ниволумаб без определения уровня данного маркера. При последующем проведении подгруппового анализа также было показано, что эффективность терапии ниволумабом не зависит от специфики препаратов, которые получали пациенты в предшествующих линиях терапии (сунитиниб, пазопаниб, интерлейкин-2) [17].

Безопасность и переносимость

Оценка безопасности ниволумаба в I фазе клинического исследования 003 показала, что препарат хорошо переносился. Общая частота побочных эффектов составила 83 %, однако только 11 % пациентов имели нежелательные побочные явления III–IV степеней тяжести [12].

Во II фазе клинического исследования был подтвержден благоприятный профиль безопасности препарата ниволумаб. Только у 17 % больных была отмечена токсичность III–IV степеней тяжести при общей частоте всех нежелательных явлений 67 % у пациентов, получавших ниволумаб в дозе 2 мг/кг [14].

В III фазе рандомизированного исследования CheckMate 025 прием ниволумаба в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед был ассоциирован с общей частотой нежелательных явлений 79 %. Из них 18 % были III и только 1 % IV степени тяжести по сравнению с 33 и 4 % в группе больных, получавших эверолимус. Наиболее частыми нежелательными явлениями были слабость (33 %), гастроинтестинальная токсичность (тошнота – 14 %, диарея – 12 %, снижение аппетита – 12 %) и кожная токсичность (зуд – 14 %, сыпь – 10 %) [15].

Вызванные лечением иммуноопосредованные побочные эффекты включали сыпь, зуд, диарею, повышение уровня трансаминазы и гипотиреоз. Другие виды токсичности I–II степеней тяжести включали кашель (9 %), анемию (8 %), диспноэ (7 %). Ни у од-

ного пациента не отмечено развития пневмонита IV степени тяжести и летальных исходов. При оценке качества жизни, которую проводили каждые 4 нед во время лечения до 104 нед, были зарегистрированы достоверно более высокие показатели качества жизни в группе ниволумаба по сравнению с пациентами, получавшими эверолимус. Среднее различие качества жизни в баллах возрастало по мере увеличения сроков наблюдения [15].

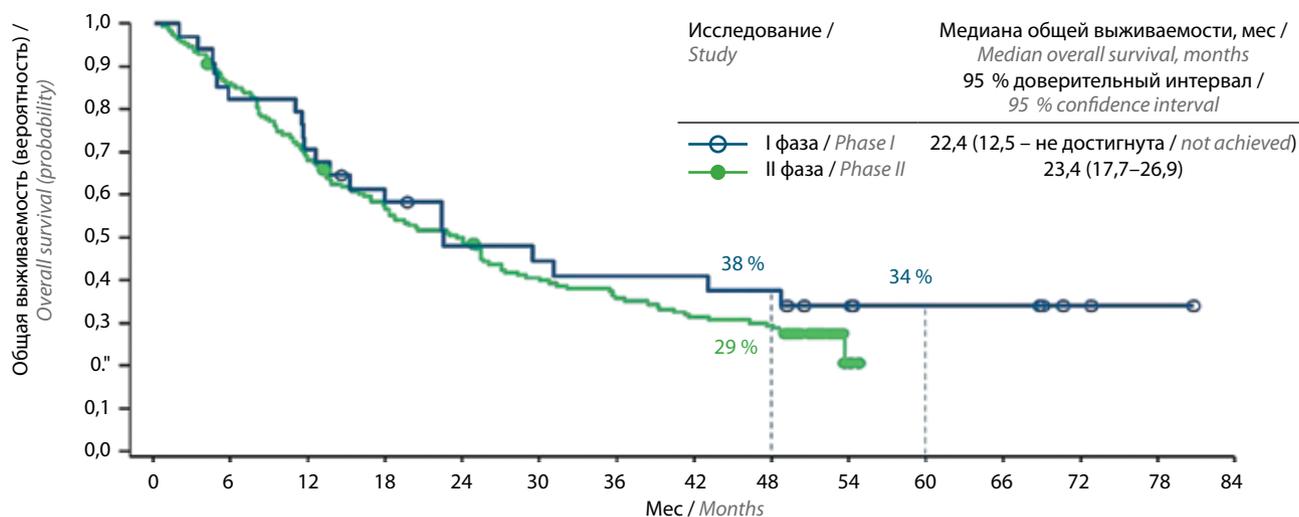
На сегодня нам доступны результаты длительной терапии ниволумабом, полученные в исследованиях I и II фаз (NCT00730639), в которых 34 % пациентов на данный момент живы и продолжают получать терапию ниволумабом. Минимальный период наблюдения для этих больных составляет 50 мес (рис. 3) [18].

Биомаркеры

Несмотря на длительный (12 мес) ответ на терапию ниволумабом, частота объективных ответов составляет 25 %, поэтому актуальным остается поиск новых и анализ существующих предикторных биомаркеров.

По данным исследования 306 образцов светлоклеточного рака почки было показано, что только 24 % из них экспрессируют PD–L1 (с пограничным уровнем 5 %). Экспрессия PD–L1 коррелировала с опухолеспецифической выживаемостью [15]. Поскольку ниволумаб блокирует взаимодействие между PD-1 и его лигандом PD–L1, можно предположить, что уровень экспрессии служит предикторным биомаркером ответа на лечение. В I фазе клинического исследования 009 частота ответов коррелировала с экспрессией PD–L1 на иммунокомпетентных клетках при пороговом значении 5 %. Однако некоторые (8 %) пациенты со статусом PD–L1– также отвечали на лечение. Напротив, в регистрационном исследовании III фазы CheckMate 025 ОВ достоверно не коррелировала со статусом PD–L1. Так, 24 % больных были расценены как PD–L1+ при пороговом значении экспрессии 1 %. ОВ составила 21,8 мес против 18,8 мес в группе эверолимуса у пациентов со статусом PD–L1+ и 27,4 мес против 21,2 мес в группе эверолимуса у больных со статусом PD–L1–. Наличие экспрессии PD–L1 показало свою прогностическую важность и корреляцию с худшим прогнозом, более высокой стадией заболевания и присутствием некрозов в опухоли [19, 20]. Однако достоверного предикторного значения в отношении ответа на терапию ниволумабом экспрессия PD–L1 не имела.

В целом использование экспрессии PD–L1 как предикторного биомаркера у больных раком почки имеет много ограничений, которые включают гетерогенность первичной опухоли и метастазов, динамический характер изменения уровня экспрессии PD–L1, в том числе в процессе терапии антиангиогенными препаратами, отсутствие стандартизированных методик



Число пациентов с риском / No. of patients at risk

I фаза / Phase I	34	28	24	18	14	13	12	12	11	8	6	6	2	1	0
II фаза / Phase II	167	142	113	93	80	65	58	51	47	2	0	0	0	0	0

В I и II фазах минимальное наблюдение составляло 50,5 и 49,2 мес соответственно / In phase I and II, minimum follow-up was 50.5 months and 49.2 months, respectively

Рис. 3. Долгосрочная терапия ниволумабом. Результаты исследования I и II фаз
Fig. 3. Long-term nivolumab therapy. Results of phase I and II studies

определения уровня экспрессии и выбора антител для анализа, выбора порога для определения положительной и отрицательной экспрессии PD–L1, а также клеток (опухолевых или иммунных) для иммуногистохимического анализа [21].

Таким образом, экспрессия PD–L1 не может считаться надежным предиктивным биомаркером для терапии ниволумабом у больных раком почки. Инфильтрация Т-лимфоцитами (CD3, CD8) – потенциальный биомаркер, показавший в I фазе клинического исследования 009 корреляцию с уменьшением объема опухоли. В отличие от большинства солидных опухолей, инфильтрация CD8 опухоли у больных светлоклеточным раком почки ассоциирована с худшей выживаемостью. Однако при терапии ниволумабом инфильтрация лимфоцитами CD8 коррелировала с лучшим ответом на лечение.

Сравнение профиля экспрессии 311 генов у ответивших и не ответивших на лечение пациентов, позволило выделить ряд генов, ассоциированных с лучшим ответом, включая более высокую экспрессию генов иммунной системы и более низкую экспрессию генов, ответственных за пролиферацию и сигнальные пути.

Комбинированная терапия

Антиангиогенная терапия, нацеленная на VEGF/VEGFR-сигнальные пути, может ослаблять индуцированную опухолью почки иммуносупрессию. В исследованиях сунитиниба отмечалось повышение доли интерферонпродуцирующих Т-клеток, снижение

числа и функции регуляторных Т-лимфоцитов [22]. Повышенная экспрессия PD–L1 была ассоциирована с худшей выживаемостью у больных метастатическим светлоклеточным раком почки, получающих таргетную терапию пазопанибом и сунитинибом [23].

В исследовании I фазы CheckMate 016 изучалась эффективность и безопасность комбинации ниволумаба с сунитинибом или пазопанибом, а также комбинации ниволумаба с ипилимумабом [24] у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), ранее леченых и не получавших терапии. Оценивали 2 режима с разными дозами препаратов: ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг (1-я группа) и ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг (2-я группа) у 175 пациентов с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим светлоклеточным раком почки. Объективный ответ составил 38,3 и 40,4 %, медиана ВБП – 33,3 и 47,1 нед в 1-й и 2-й группах соответственно. При этом ответ на лечение отмечали при опухолях как PD–L1+, так и PD–L1–. Медиана выживаемости не была достигнута. Наибольшую проблему представляла токсичность. Режим с дозой ниволумаба 3 мг/кг лучше переносился и ассоциировался с меньшей (34,0 %) частотой токсичности III–IV степеней тяжести и меньшей (28,6 %) частотой назначения кортикостероидной терапии для нивелирования нежелательных явлений по сравнению с пациентами 2-й группы, у которых частота токсичности III–IV степеней тяжести достигала 63,8 %, а потребность в назначении кортикостероидной терапии составила 69,0 %.

Характеристики токсических проявлений были сопоставимы с токсичностью на фоне монотерапии ниволумабом и включали слабость, кожную и гастроинтестинальную токсичность. Колиты (12,8 %) наблюдались только во 2-й группе пациентов.

С учетом данных, полученных в этом исследовании, было инициировано рандомизированное исследование III фазы CheckMate 214, оценивающее эффективность и безопасность комбинации ниволумаба с ипилимумабом по сравнению с монотерапией сунитинибом у пациентов с распространенным или мПКР, ранее не получавших терапии [25, 26].

Пациенты принимали ниволумаб в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг каждые 3 нед по достижении 4 введений ипилимумаба, после чего больных переводили на монотерапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Пациенты группы сравнения получали лечение сунитинибом в дозе 50 мг ежедневно в течение 4 нед с последующим перерывом в терапии длительностью 2 нед до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. К группам плохого и промежуточного прогноза по MSKCC были отнесены 75 % пациентов, включенных в исследование.

Первичными конечными точками являлись ОВ, ВБП и частота общего ответа. Исследование было завершено ранее предполагаемого срока в связи с досрочным достижением первичной конечной точки — ОВ у пациентов, получавших комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом. В рамках данного исследования частота общего ответа на терапию комбинацией ниволумаб + ипилимумаб составила 41,6 % против 26,5 % у пациентов промежуточного и плохого прогноза, получающих монотерапию сунитинибом. Медиана длительности ответа на терапию комбинации ниволумаб + ипилимумаб не была достигнута и составила 18,2 мес для группы сунитиниба. Медиана ВБП для пациентов, получавших комбинацию ниволумаб + ипилимумаб, составила 11,6 мес по сравнению с 8,4 мес для пациентов, принимавших сунитиниб [25, 26].

Таким образом, вероятно, комбинация ниволумаба с ипилимумабом в ближайшем будущем, скорее всего, изменит существующие стандарты терапии пациентов с мПКР в 1-й линии, а сочетание 2 ингибиторов контрольных точек представляется наиболее обещающей опцией. Однако проблема токсичности и высокой стоимости лечения остается важным аспектом данной стратегии.

Другие клеточные рецепторы на поверхности Т-клеток, функционирующие как коактиваторы, например В7-Н3 и ОХ40, также рассматриваются в качестве потенциальных мишеней для новых таргетных препаратов и изучаются в начальных фазах клинических исследований (NCT01391143, NCT02221960, NCT02219724).

Последовательность назначения препаратов у больных метастатическим раком почки

Оптимальная последовательность назначения таргетной терапии у больных раком почки неизвестна. Два исследования изучали последовательное назначение сунитиниба и сорафениба, пазопаниба и сорафениба и не показали достоверных различий в ОВ и ВБП [27, 28]. В регистрационном исследовании III фазы ниволумаб продемонстрировал свое преимущество в отношении ОВ пациентов, ранее получавших 1 или несколько линий антиангиогенной таргетной терапии. Кроме того, новый ингибитор VEGFRs, MEK и AXL, кабозантиниб, также продемонстрировал свою эффективность после 1 или нескольких линий антиангиогенной терапии [29]. Оптимальное время для перехода с таргетной терапии на ингибиторы контрольных точек в настоящий момент неизвестно. Необходимо накопление данных реальной клинической практики для того, чтобы понять, какая последовательность назначения таргетной и иммунной терапии будет являться оптимальной, а также того, какие исходные характеристики пациентов и предиктивные биомаркеры необходимо принимать во внимание для получения пациентом наибольшей выгоды от проводимого лечения. Тем не менее хорошая переносимость ниволумба и продемонстрированное им улучшение качества жизни у больных, получающих терапию, могут служить весомым аргументом в пользу назначения ниволумаба во 2-й линии. Длительность эффекта при ответе на ниволумаб наряду с хорошим профилем безопасности делает его препаратом выбора у многих пациентов. Не исключено, что раннее «пробуждение» иммунной системы в начале заболевания может оказаться более эффективным, чем назначение ниволумаба у пациентов с более запущенными стадиями.

Рекомендации NCCN и ESMO рассматривают ниволумаб как предпочтительную опцию, наравне с кабозантинибом, для назначения во 2-й линии терапии мПКР [30, 31]. Европейская ассоциация урологов рекомендует ниволумаб после 1 или >1 линий VEGF таргетной терапии у больных светлоклеточным мПКР. [21].

Лечение после прогрессирования

Подгрупповой анализ II фазы клинического исследования 010 оценил целесообразность продолжения лечения ниволумабом после регистрации прогрессирования заболевания по критериям RECIST. Из 154 пациентов с прогрессированием 36 больных продолжили лечение длительностью более 6 нед, 26 — менее 6 нед и 92 пациента прекратили лечение сразу после регистрации прогрессирования заболевания. Частота ответов по критериям RECIST составила 14 и 16 %, медиана ВБП — 4,2 и 2,6 мес у продолживших лечение ниволумабом и прекративших лечение соответственно. Примечательно, что у 69 % больных,

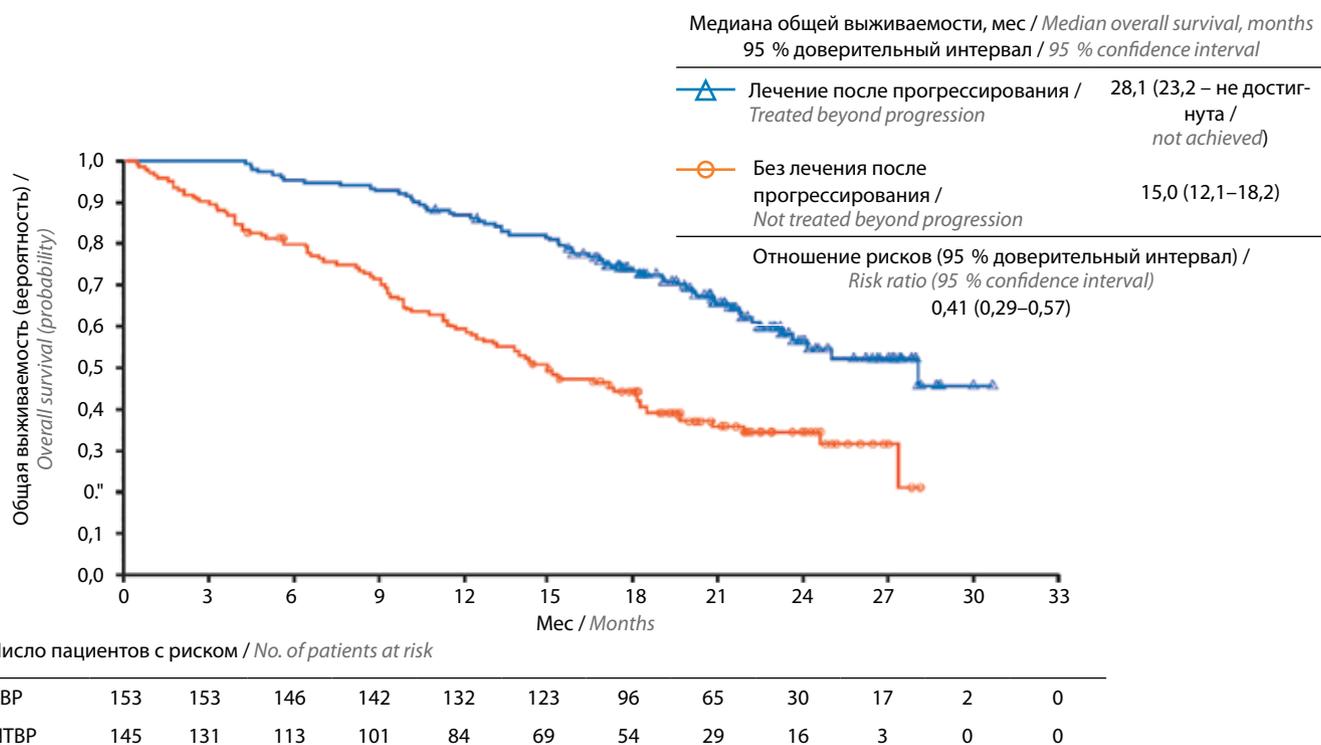


Рис. 4. Терапия ниволумабом после прогрессирования. TBP – treated beyond progression, получавшие лечение после регистрации прогрессирования
Fig. 4. Nivolumab therapy after progression. NTBP – not treated beyond progression, не получавшие лечение после регистрации прогрессирования

продолживших лечение, была отмечена стабилизация или уменьшение размеров опухоли [32]. Продолжение лечения после прогрессирования также изучалось у пациентов, получавших ниволумаб в рамках исследования III фазы CheckMate 025. Среди 316 больных с прогрессированием 153 пациента получили продолжение лечения более 4 нед, 18 – менее 4 нед и 145 больных терапия была прекращена при регистрации прогрессирования по критериям RECIST. Медиана лечения составила 8,8 и 2,3 мес у продолживших лечение после прогрессирования и прекративших терапию ниволумабом соответственно. Статус по шкале Карновского составил >90 % у 73 % пациентов, продолживших лечение ниволумабом, по сравнению с 48 % у прекративших лечение больных. Качество жизни было лучшим, а ухудшение статуса по шкале Карновского меньше у пациентов, продолживших лечение после прогрессирования. Среди 142 больных, получавших терапию после прогрессирования и имевших результаты оценки размеров опухоли до и после прогрессирования, у половины зарегистрировано уменьшение размеров опухоли, из них в 14 % случаев более чем на 30 %. Среди больных, продолживших лечение, у 31 пациента отмечен частичный или полный ответ, у 51 – стабилизация, у 70 – прогрессирование. При оценке показателей ОВ у пациентов, продолживших терапию после прогрессирования, и больных, терапия у которых была прекращена на момент регистрации прогрессирования, было показано, что ОВ в 1-й группе практически вдвое превышает данный показатель во 2-й группе (28,1 и 15,0 мес соответственно) (рис. 4) [33]. С учетом таких воодушевляющих результатов важной задачей является идентификация тех больных, у которых лечение после прогрессирования может быть наиболее эффективно.

сирования, было показано, что ОВ в 1-й группе практически вдвое превышает данный показатель во 2-й группе (28,1 и 15,0 мес соответственно) (рис. 4) [33]. С учетом таких воодушевляющих результатов важной задачей является идентификация тех больных, у которых лечение после прогрессирования может быть наиболее эффективно.

Ниволумаб у пациентов с несветлоклеточными вариантами рака почки

Несветлоклеточные варианты рака почки (папиллярный 1-го и 2-го типов, хромофобный, рак собирательных трубочек и др.) составляют около 25 % всех видов рака почки. До сих пор лечение диссеминированных форм представляет собой сложную задачу, и эффективного подхода к лечению несветлоклеточных вариантов рака почки не сегодняшний день не существует. Ингибиторы тирозинкиназ остаются стандартным вариантом лечения с низкой эффективностью. В настоящее время данные об эффективности ниволумаба у больных несветлоклеточными вариантами рака почки практически отсутствуют. Результаты исследования статуса экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках и инфильтрирующих опухоль мононуклеарах у 101 больного несветлоклеточным раком почки показали наличие экспрессии (при 5 % пороговом значении) в опухоли у 10,9 % больных, в инфильтрирующих мононуклеарах – у 56,4 %. Наличие положительной

экспрессии было ассоциировано с более высокой стадией и степенью злокачественности, особенно при экспрессии на опухолевых клетках [34]. В литературе описан случай успешного лечения ниволумабом метастатического рака собирательных трубочек с частичным (46 %) ответом после 3 мес терапии с хорошей переносимостью [35], а также быстрый частичный ответ у больного с саркоматоидной трансформацией хромофобного рака почки [36] и пациента с папиллярным раком почки 2-го типа [37]. Необходимо дальнейшее накопление данных по оценке эффективности ниволумаба у пациентов с несветлоклеточным ПКР.

Заключение

Ниволумаб на сегодняшний день остается первым и единственным ингибитором PD-1, показавшим свою эффективность у больных светлоклеточным мПКР. Ниволумаб продемонстрировал высокую (26 мес) медиану

ОВ, превосходящую на 6,4 мес выживаемость у пациентов, получавших эверолимус, в популяции больных, ранее получавших 1 или несколько линий антиангиогенной таргетной терапии. В настоящее время ниволумаб является стандартом лечения пациентов во 2-й линии терапии светлоклеточного мПКР, обладает благоприятным профилем токсичности и улучшает качество жизни больных, получающих терапию. Результаты недавно завершившегося исследования III фазы CheckMate 214 продемонстрировали эффективность ниволумаба в комбинации с ипилимумабом у пациентов с мПКР в 1-й линии. Последующие исследования позволят установить роль ниволумаба в адьювантном режиме и комбинациях с другими препаратами для лечения мПКР. Поиск достоверных предикторных маркеров ответа на терапию ниволумабом сегодня является крайне важной задачей, решение которой позволит повысить эффективность проводимого лечения.

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 FG BU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
2. Surveillance, epidemiology, and end results program. SEER stat fact sheets: kidney and renal pelvis cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
3. Dabestani S., Thorstenson A., Lindblad P. et al. Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study. *World J Urol* 2016;34(8):1081–6. DOI: 10.1007/s00345-016-1773-y. PMID: 26847337.
4. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:49–56. DOI: 10.1093/annonc/mdu259. PMID: 25210086.
5. Motzer R., Hutson T., 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.
6. Rini B., Halabi S., Rosenberg J. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137–43. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561. PMID: 20368558.
7. 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.
8. Dong H., Zhu G., Tamada K., Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, costimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med* 1999;5(12):1365–9. DOI: 10.1038/70932. PMID: 10581077.
9. Hodi F.S., O’Day S.J., McDermott D. F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466. PMID: 20525992.
10. Thompson R.H., Kuntz S.M., Leibovich B.C. et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res* 2006;66(7):3381–5. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4303. PMID: 16585157.
11. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I. et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3167–75. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7609. PMID: 20516446.
12. Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014;32(10):1020–30. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0105. PMID: 24590637.
13. OPDIVO Summary of Product Characteristics. 1506UK1600152-05 Date of preparation: May 2016.
14. Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F. et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1430–7. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.0703. PMID: 25452452.
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. Adapted from poster presented by E.R. Plimack et al. 15th International Kidney Cancer Symposium. November 4–5, 2016. Miami, FL, USA.
17. Escudier B., Sharma P., McDermott D.F. et al. CheckMate 025 Randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2017. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.010. PMID: 28262413.

18. Presented by D. McDermott at 2016 ASCO Annual Meeting.
19. Thompson R.H., Kuntz S.M., Leibovich B.C. et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res* 2006;66(7):3381–85. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4303. PMID: 16585157.
20. Xu F., Xu L., Wang Q. et al. Clinicopathological and prognostic value of programmed death ligand-1 (PD-L1) in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(9):14595–603. PMID: 26628942.
21. Powles T., Staehler M., Ljungberg B. et al. Updated EAU guidelines for clear cell renal cancer patients who fail VEGF targeted therapy. *Eur Urol* 2016;69(1):4–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.017. PMID: 26508312.
22. Heine A., Held S.A., Bringmann A. et al. Immunomodulatory effects of anti-angiogenic drugs. *Leukemia* 2011;25(6):899–905. DOI: 10.1038/leu.2011.24. PMID: 21350557.
23. Choueiri T.K., Figueroa D.J., Fay A.P. et al. Correlation of PD-L1 tumor expression and treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma receiving sunitinib or pazopanib: results from COMPARZ, a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1071–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1993. PMID: 25538263.
24. Hammers H.J., Plimack E.R., Infante J.R. et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J Clin Oncol* 2017. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1985. PMID: 28678668.
25. Bristol-Myers Squibb. Clinicaltrials.gov. Nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib in previously untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma (CheckMate 214). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02231749> (Accessed August 19, 2017).
26. Escudier B. CheckMate 214: efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma, including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. Oral presentation at the 42nd European Society of Medical Oncology (ESMO) Annual Meeting, September 8–12, 2017, Madrid, Spain.
27. Eichelberg C., Verenne W., De Santis M. 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. *Eur Urol* 2015;68(5):837–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.017. PMID: 25952317.
28. Rexer H., AUO. First-line therapy of advanced or metastasized renal cell carcinoma: phase III, open, randomized sequence study to examine efficacy and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced or metastasized renal cell carcinoma (SWITCH-2 – AN 33/11). *Urology* 2014;53(5):735–8. DOI: 10.1007/s00120-014-3459-7. PMID: 24727992.
29. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016. PMID: 26406150.
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines for Kidney Cancer®) Renal Cell Carcinoma V.2, 2017.
31. Escudier B., Porta C., Shmidinger M. et al. Renal cell carcinoma ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5): 58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328. PMID: 27664262.
32. George S., Motzer R.J., Hammers H.J. et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma treated beyond progression: a subgroup analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2(9):1179–86. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0775. PMID: 27243803.
33. Escudier B., Motzer R., Sharma P. et al. Treatment beyond progression in patients with advanced renal cell carcinoma in the phase III CheckMate 025 study of nivolumab versus everolimus. *ASCO Meeting* 2016. Abst 34: 4509.
34. Choueiri T.K., Fay A.P., Gray K.P. et al. PD-L1 expression in non clear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014;25(11): 2178–84. DOI: 10.1093/annonc/mdu445. PMID: 25193987.
35. Rimar K.J., Meeks J.J., Kuzel T.M. Antiprogrammed death receptor 1 blockade induces clinical response in a patient with metastatic collecting duct carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(4):431–4. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.02.013. PMID: 27021586.
36. Rouvinov K., Osyntsov L., Shaco-Levy R. et al. Rapid response to Nivolumab in a patient with sarcomatoid transformation of chromophobe renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017; S1558–7673(17):30165–9. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.05.028. PMID: 28673798.
37. Adrianzen Herrera D.A., Fleisig S.B., Gartrell B.A. Impressive and durable response to nivolumab in a patient with metastatic type 2 papillary renal cell carcinoma: on-label but without evidence. *Invest New Drugs* 2017. DOI: 10.1007/s10637-017-0469-5. PMID: 28466375.

Статья поступила: 05.09.2017. Принята в печать: 19.09.2017.

Article received: 05.09.2017. Accepted for publication: 19.09.2017.

Метилирование 10 генов микроРНК при светлоклеточном раке почки и их диагностическое значение

В.И. Логинов^{1, 2}, Е.В. Береснева³, Т.П. Казубская⁴, Э.А. Брага^{1, 2}, А.В. Карпукхин¹

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

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;
Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8;

³ФГБУ «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов»;
Россия, 117545 Москва, 1-й Дорожный проезд, 1;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

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

Введение. Светлоклеточный почечно-клеточный рак почки (скПКР) характеризуется высокой частотой (30–40 %) случаев летальных исходов, которая при метастазировании достигает 90 %. Отсутствие эффективной диагностики на ранних стадиях заболевания указывает на необходимость поиска новых маркеров скПКР.

Цель работы — определение роли метилирования группы генов супрессорных микроРНК (миРНК) в патогенезе и прогрессировании скПКР и идентификация маркеров для диагностики скПКР и прогноза метастазирования.

Материалы и методы. Методом бисульфитной конверсии ДНК с последующей метилспецифичной полимеразной цепной реакцией определено изменение статуса метилирования 10 генов миРНК в образцах ДНК опухоли и парных гистологически неизмененных тканях 70 больных скПКР, а также в образцах ДНК тканей почки 19 умерших от неонкологических заболеваний. Метилирование генов MIR-107, -130b и -148a при скПКР в данной работе исследовано впервые.

Результаты. Показано, что 8 генов миРНК (MIR-9-1/3, -34b/c, -124a-1/2/3, -129-2, -130b) метилированы в опухолях скПКР с достоверно более высокой частотой, чем в парной гистологически неизменной ткани почки. Установлена значимая связь метилирования 4 генов миРНК (MIR-107, -124a-3, -129-2, -130b) с показателями прогрессирования скПКР (стадия, размер опухоли, степень дифференцировки), в том числе для генов MIR-107 и -129-2 — с метастазированием в лимфатические узлы или отдаленные органы. Связь метилирования генов MIR-107 и -130b с прогрессированием заболевания показана впервые. Составлены потенциальные системы маркеров для диагностики скПКР на основе биопсийного материала; по данным ROC-анализа 2 системы маркеров из 4 и 5 генов (MIR-9-1, -34b/c, -124a-3, -129-2; и с добавлением MIR-130b) характеризуются клинической чувствительностью 90 % и специфичностью 94 % (площадь под ROC-кривой 0,93 и 0,94 соответственно).

Заключение. Полученные результаты в дальнейшем лягут в основу разработки метода неинвазивной диагностики скПКР. Таким образом, показана связь метилирования ряда генов миРНК с патогенезом и прогрессированием скПКР и их потенциальное диагностическое значение.

Ключевые слова: светлоклеточный почечно-клеточный рак, метилирование, ген микроРНК, метастазирование, система маркеров

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-27-33

Methylation of 10 miRNA genes in clear cell renal cell carcinoma and their diagnostic value

V.I. Loginov^{1, 2}, E.V. Beresneva³, T.P. Kazubskaya⁴, E.A. Braga^{1, 2}, A.V. Karpukhin¹

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

²Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

³State Research Institute for Genetics and Selection of Industrial Microorganisms; 1 Pervyy Dorozhnyy Proezd, 117545 Moscow, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Introduction. Clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) is characterized by the high (30–40 % of cases) frequency of lethal outcomes which at metastasis reaches 90 %. Lack of efficient diagnostics at early stages of a disease indicates the need of searching on new ccRCC markers.

Objective: for definition of methylation role of some tumor suppressor microRNA (miRNA) genes in ccRCC pathogenesis and progression and marker identification for ccRCC diagnostics and metastasis predictions.

Materials and methods. The alterations of methylation status of 10 miRNA genes were determined by methylation specific polymerase chain reaction in tumor DNA samples and matched histologically unchanged tissues from 70 patients with ccRCC, as well as in DNA samples of kidney tissues from 19 post-mortal individuals without cancer history. Methylation of MIR-107, -130b and -148a genes in ccRCC was studied for the first time.

Results. It was shown that 8 miRNA genes (MIR-9-1/3, -34b/c, -124a-1/2/3, -129-2, -130b) were methylated in ccRCC tumors with significantly higher frequency than in the matched histologically unchanged kidney tissues. It was established the association of methylation

of 4 miRNA genes (MIR-107, -124a-3, -129-2, -130b) with ccRCC progression (stage, tumor size, differentiation grade), including metastasis in the lymph nodes or distant organs, revealed for MIR-107 and -129-2. The association of MIR-107 and -130b methylation with progression of ccRCC is shown for the first time. Potential marker systems are made for ccRCC diagnostics using tumor biopsy; according to the ROC analysis, systems from 4 and 5 genes (MIR-9-1, -4b/c, -124a-3, -129-2/with addition of MIR-130b) are characterized by high clinical sensitivity of 90 % and specificity of 94 % (area under ROC curve 0.93 and 0.94).

Conclusion. The received results will form the basis of noninvasive ccRCC diagnostics further development. To conclude, it is shown the association of methylation of 9 miRNA genes with ccRCC pathogenesis and progression and its potential diagnostic value.

Key words: clear cell renal cell carcinoma, methylation, microRNA gene, metastasis, marker system

Введение

Почечно-клеточный рак, диагностируемый примерно у 90 % больных раком почки, характеризуется наиболее высоким уровнем смертности среди урогенитальных видов рака [1]. Ежегодно в мире выявляют 270 тыс. новых случаев почечно-клеточного рака и 116 тыс. летальных исходов [2]. Наиболее распространен (75–80 %) светлоклеточный почечно-клеточный рак (скПКР), который характеризуется более агрессивным течением, чем папиллярный и хромофобный типы, и высокой частотой (25–30 %) метастазирования, которая увеличивается после операции до 50 % [3]. Метастатический скПКР крайне устойчив к терапии — ответ на химио-, радио- и иммунотерапию отмечается не более чем у 10 % больных [4]. Показатели 5-летней выживаемости при наличии отдаленных метастазов снижаются до 9 % [4]. В России летальность спустя год после постановки диагноза составляет 16 % (по данным на 2015 г.) [5]. Отсутствие эффективной диагностики на ранних стадиях заболевания, а также повышение частоты летальных исходов и устойчивости к терапии при метастазировании показывают необходимость поиска новых биомаркеров для ранней диагностики скПКР и выявления метастазирования.

Гиперметилирование CpG-островков промоторных областей белоккодирующих генов, обладающих свойствами супрессоров опухолевого роста, часто выявляется в злокачественных опухолях и ассоциировано с подавлением экспрессии этих генов [6]. Гиперметилирование таких генов рассматривается как один из факторов развития опухоли и маркер раннего выявления онкологического заболевания.

МикроРНК (миРНК) — класс однонитевых некодирующих РНК длиной 19–25 нуклеотидов, участвует в регуляции белоккодирующих генов на посттранскрипционном уровне. Гены миРНК так же подвержены метилированию, как и гены, кодирующие белки [7]. Предполагается, что доля генов миРНК, регулируемых посредством метилирования CpG-островков, в 5–10 раз выше, чем структурных генов [8]. Гиперметилирование, инактивирующее гены супрессорных миРНК, выявлено как в гематологических, так и в солидных видах рака, включая острую миелоидную лейкемию, меланому, рак легкого, толстой кишки,

желудка, молочной железы и др. [9, 10]. Как показано ранее, в том числе авторами данной работы, профили гиперметилирования генов миРНК могут использоваться как потенциальные биомаркеры для диагностики и прогноза течения разных видов рака [11–14]. При этом анализ гиперметилирования генов миРНК при скПКР представлен единичными публикациями [14–16].

Цель исследования — определение профиля метилирования 10 генов супрессорных миРНК при скПКР с использованием представительной выборки образцов и оценка диагностических и прогностических характеристик гиперметилированных генов миРНК.

Материалы и методы

Образцы опухолей скПКР собраны и клинически охарактеризованы в НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Анализировали парные образцы опухоли и гистологически неизменной ткани почки, полученные от 70 больных скПКР, и 19 образцов ткани почки от умерших от неонкологических заболеваний (обозначенных как «доноры»). Отбор образцов проводили, как описано ранее [15]. Клинико-гистологические характеристики образцов по TNM-классификации [17] приведены в табл. 1. Высокомолекулярную ДНК выделяли из ткани методом фенол-хлороформной экстракции.

Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основными законами РФ об охране здоровья граждан», получено разрешение этического комитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, а также информированное согласие больных.

Бисульфитную конверсию ДНК и метилспецифичную полимеразную цепную реакцию (МС-ПЦР) проводили, как описано ранее [18]. Праймеры и условия МС-ПЦР для исследуемых фрагментов генов миРНК взяты из [15, 19–21]. Для каждого гена анализировали от 3 до 6 CpG-динуклеотидов. МС-ПЦР выполняли на амплификаторе T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США) по программе: 1 цикл 95 °С, 5 мин; 35 циклов {95 °С, 10 с; температура отжига, 20 с; 72 °С, 30 с}; 1 цикл 72 °С, 3 мин. Ложноположительные результаты из-за неполной бисульфитной конверсии ДНК исключали на стадии подбора праймеров по отсутствию продукта МС-ПЦР на необработанной бисульфитом

Таблица 1. Обобщенные данные по клиническим характеристикам больных светлоклеточным почечно-клеточным раком почки ($n = 70$)

Table 1. Pooled data on clinical characteristics of patients with clear cell renal cell carcinoma ($n = 70$)

Характеристика Characteristics	n	%
Клиническая стадия заболевания: Clinical stage of the disease:		
I	27	39
II	14	20
III	21	30
IV	8	11
Степень дифференцировки опухоли: Tumor grade:		
G ₁	18	26
G ₂	32	46
G ₃	20	28
Размер опухоли по TNM: Tumor size according to the TNM:		
T1	30	43
T2	18	26
T3/T4	22	36
Метаастазы: Metastases:		
N0M0	50	71
N1–2/M1	20	29

Примечание. *N* – метастазы в регионарные лимфатические узлы; *M* – отдаленные метастазы.

Note: *N* – regional lymph node metastases; *M* – distant metastases.

ДНК. Препарат метилированной ДНК человека (#SD1131, Thermo Scientific, США) использовали как контроль для метилированного аллеля, а препарат ДНК человека (#G1471, Promega, США) – как контроль для неметилированного аллеля. Продукты ПЦР от разных генов разделяли одновременно с использованием 2 % агарозного геля.

Статистический анализ проводили с применением точного критерия Фишера в программе AtteStat. Изменения считали значимыми при $p \leq 0,05$. Оптимальные системы маркеров выбирали на основании критерия Йодена по результатам ROC-анализа, проведенного с помощью ресурса <http://www.biosoft.hacettepe.edu.tr/easyROC/>.

Результаты

Профиль гиперметилирования генов миРНК при скПКР и его связь с прогрессированием заболевания. Результаты анализа метилирования 10 генов миРНК (*MIR-9-1*, *-9-3*, *-34b/c*, *-107*, *-124a-1*, *-124a-2*, *-124a-3*, *-129-2*, *-130b*, *-148a*) при скПКР, полученные с помощью МС-ПЦР, приведены в табл. 2. Повышенная частота метилирования в образцах опухолей по сравнению

с гистологически неизменной тканью (условная норма) и образцами контрольных доноров выявлена для 9 генов (кроме *MIR-148a*). Причем для 8 генов (кроме *MIR-107*, *-148a*) различия статистически значимы ($p < 0,05$; с учетом поправки Бенджамини–Хохберга на множественные сравнения (см. табл. 2)). В тканях доноров частота метилирования большинства генов составила 0–10 % (0–2 образца из 19).

Данные по метилированию 9 отобранных генов (кроме *MIR-148a*) в 70 образцах опухолей скПКР сопоставлены с клинико-гистологическими их характеристиками. Частота метилирования 5 генов (*MIR-34b/c*, *-107*, *-124a-2*, *-129-2*, *-130b*) статистически значимо ($p < 0,05$) выше в образцах больных на поздних, более тяжелых клинических стадиях, чем на I–II стадиях (рис. 1). На уровне тенденции связь с клинической стадией выявлена также для гена *MIR-124a-3* (см. рис. 1). Однако с учетом поправки Бенджамини–Хохберга на множественные сравнения значения p статистически значимы для *MIR-107*, *-129-2*, *-130b*. Таким образом, значимая ассоциация с III–IV клиническими стадиями установлена для 3 этих генов.

Значимая связь частоты метилирования с низкой степенью дифференцировки опухолей скПКР показана для генов *MIR-107*, *-124a-3* и, а также на уровне тенденции для гена *MIR-130b* (рис. 2). Определена значимая ассоциация метилирования генов *MIR-124a-2* и *-130b* с размером опухоли (рис. 3) и выявлена значимая связь с наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы или отдаленные органы для генов *MIR-107* и *-129-2*, а также на уровне тенденции для гена *MIR-130b* (рис. 4). Однако с учетом поправки Бенджамини–Хохберга на множественные сравнения ассоциация с низкой степенью дифференцировки

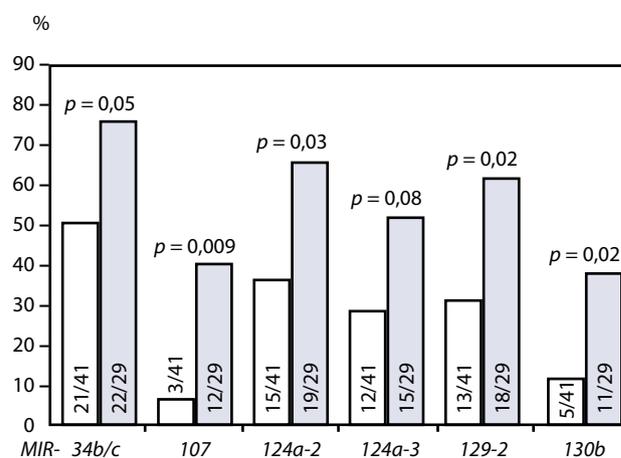


Рис. 1. Ассоциация метилирования генов микроРНК с клинической стадией светлоклеточного почечно-клеточного рака: стадии I/II – белый прямоугольник, III/IV – серый

Fig. 1. Association of microRNA gene methylation with the clinical stage of clear cell renal cell carcinoma: stage I/II is shown by a white rectangle; stage III/IV is by a gray rectangle

Таблица 2. Частота метилирования 10 генов микроРНК при светлоклеточном почечно-клеточном раке
Table 2. Frequency of methylation of 10 miRNA genes in clear cell renal cell carcinoma

Ген микроРНК MicroRNA gene	Локализация в геноме Location in genome	p	Доля (%) образцов, в которых данный ген микроРНК метилирован, от общего количества образцов Proportion (%) of samples with methylation of this MicroRNA gene of their total number		
			Опухолевая ткань (n = 70) Tumor tissue (n = 70)	Условно нормальная ткань (n = 70) Apparently intact tissue (n = 70)	Ткань почки доноров (n = 19) Kidney tissue of "donors" (n = 19)
MIR-9-1	1q22	3,2 × 10⁻⁵	29 (41)	7 (10)	0 (0)
MIR-9-3	15q26.1	0,0031	30 (43)	13 (19)	1 (5)
MIR-34b/c	11q23.1	1,1 × 10⁻⁸	43 (61)	10 (14)	1 (5)
MIR-124a-1	8p23.1	0,001	32 (46)	13 (19)	2 (10)
MIR-124a-2	8q12.3	0,0003	34 (49)	13 (19)	1 (5)
MIR-124a-3	20q13.33	3,2 × 10⁻⁶	27 (39)	4 (6)	0 (0)
MIR-148a	7p15.2	>0,05	25 (36)	37 (53)	9 (47)
MIR-129-2	11p11.2	2,6 × 10⁻¹⁰	31 (44)	1 (1)	0 (0)
MIR-130b	22q11.2	0,016	16 (23)	5 (7)	0 (0)
MIR-107	10q23.31	>0,05	15 (21)	6 (9)	1 (5)

Примечание. Условно нормальной ткани соответствует гистологически неизменная ткань почки от тех же пациентов. Доноры – умершие от неонкологических заболеваний. Статистически значимые значения p с учетом поправки Бенджамини–Хохберга на множественное сравнение выделены жирным шрифтом.

Note. Histologically unchanged kidney tissue from the same patients corresponds to apparently intact tissue. "Donors" are those dying of non-cancer diseases. The statistically significant p-values adjusted using the Benjamini–Hochberg procedure for multiple comparison are bold.

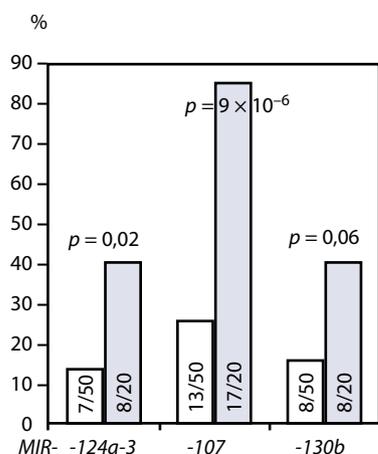


Рис. 2. Ассоциация метилирования генов микроРНК со степенью дифференцировки опухоли светлоклеточного почечно-клеточного рака: высоко- и умереннодифференцированный, G₁ + G₂ – белый прямоугольник; низкодифференцированный, G₃ – серый
Fig. 2. Association of microRNA gene methylation with clear cell renal cell carcinoma grade: low- and moderate-grades, G₁ + G₂ – a white rectangle; high-grade, G₃ – a gray rectangle

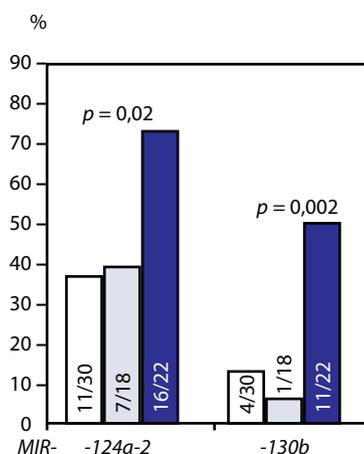


Рис. 3. Ассоциация метилирования генов микроРНК с размером опухоли светлоклеточного почечно-клеточного рака по TNM-классификации: T1 – белый прямоугольник; T2 – серый; T3/T4 – черный
Fig. 3. Association of microRNA gene methylation with the size of clear cell renal cell carcinoma according to the TNM classification: T1 – a white rectangle; T2 – a gray rectangle; T3/T4 – a black rectangle

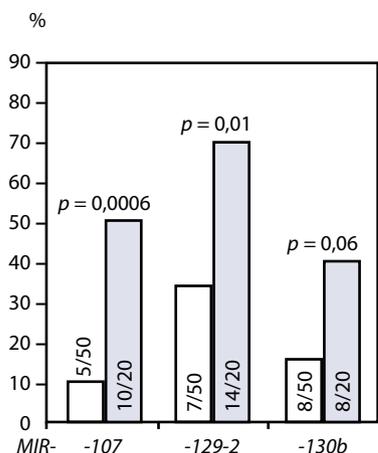


Рис. 4. Ассоциация метилирования генов микроРНК с метастазированием светлоклеточного почечно-клеточного рака: нет метастазов, *NOM0* — белый прямоугольник; *N1–2/M1* — серый (*N* — метастазы в регионарные лимфатические узлы, *M* — отдаленные метастазы)
Fig. 4. Association of microRNA gene methylation with metastases of clear cell renal cell carcinoma according to the TNM classification: *NOM0* — a white rectangle; *N1–2/M1* — a gray rectangle (*N* — regional lymph node metastases; *M* — distant metastases)

статистически значима для *MIR-124a-3*, с размером опухоли — для *MIR-130b*, с метастазированием — для *MIR-107* и *-129-2*.

Потенциальные диагностические системы маркеров скПКР. На основании полученных результатов о статусе метилирования 8 генов микроРНК в 70 образцах

опухолей при скПКР и в 19 образцах ткани почки от контрольных постмортальных лиц без онкопатологии в анамнезе нами составлены потенциальные диагностические системы маркеров для выявления скПКР из 4–5 генов микроРНК. Параметры для 4 систем, определенные методом ROC-анализа, приведены в табл. 3.

По данным ROC-анализа, эти системы позволяют диагностировать скПКР при выявлении метилирования хотя бы одного из данных генов (критерий отсеечения 1/4 или 1/5). Наборы маркеров из 4 и 5 генов (*MIR-9-1*, *-34b/c*, *-124a-3*, *-129-2*; и с добавлением *MIR-130b*) характеризуются клинической чувствительностью 90 %, специфичностью 94 % (площадь под ROC-кривой (area under ROC curve, AUC) 0,93 и 0,94 соответственно) и, по-видимому, оптимальны для диагностики скПКР среди изученных нами генов микроРНК.

Гены *MIR-107* и *-129-2*, метилирование которых значимо ассоциировано с метастазированием согласно данным ROC-анализа (не приведены), могут прогнозировать метастазирование с высокой чувствительностью, но недостаточно специфично.

Обсуждение

В данной работе изучено изменение статуса метилирования 10 генов микроРНК (*MIR-9-1*, *-9-3*, *-34b/c*, *-107*, *-124a-1*, *-124a-2*, *-124a-3*, *-129-2*, *-130b*, *-148a*) на представительной выборке парных образцов опухолей и гистологически неизмененных тканей почки

Таблица 3. Потенциальные диагностические системы маркеров на основе данных о метилировании 6 генов микроРНК

Table 3. Potential diagnostic systems of markers based on methylation of 6 miRNA genes

Система System	Набор генов микроРНК MicroRNA gene kit	Среднее значение площади под ROC-кривой (95 % доверительный интервал) The mean value of area under the ROC curve (95 % confidence interval)	Оптимальный критерий отсеечения Optimal cut-off criterion	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	Положительное предсказательное значение Positive predictive value	Отрицательное предсказательное значение Negative predictive value
№ 1 No. 1	<i>MIR-9-1</i> ; <i>-34b/c</i> ; <i>-124a-3</i> ; <i>-129-2</i>	0,93 (0,893–0,981)	1/4	0,900	0,944	0,984	0,708
№ 2 No. 2	<i>MIR-9-1</i> ; <i>-34b/c</i> ; <i>-124a-1</i> ; <i>-129-2</i>	0,90 (0,850–0,961)	1/4	0,871	0,833	0,953	0,625
№ 3 No. 3	<i>MIR-9-1</i> ; <i>-124a-3</i> ; <i>-129-2</i> ; <i>-130b</i>	0,89 (0,844–0,941)	1/4	0,786	1,000	1,000	0,545
№ 4 No. 4	<i>MIR-9-1</i> ; <i>-34b/c</i> ; <i>-124a-3</i> ; <i>-129-2</i> ; <i>-130b</i>	0,94 (0,899–0,981)	1/5	0,900	0,944	0,984	0,708

от 70 больных скПКР и тканей почки от 19 умерших от неонкологических заболеваний. Следует отметить, что метилирование 7 генов (*MIR-9-1*, *-9-3*, *-34b/c*, *-124a-1*, *-124a-2*, *-124a-3* и *-129-2*) было изучено нами ранее на меньшей выборке больных скПКР [15, 16]. Метилирование генов *MIR-107*, *-130b* и *-148a* при скПКР в данной работе исследовано впервые. Ранее для этих генов роль гиперметиличивания была показана в патогенезе некоторых других видов рака. Например, *MIR-148a* был гиперметиличиван при назофарингеальной карциноме, гепатоцеллюлярной карциноме и раке желудка [21–23]. Эпигенетическая инактивация *MIR-130b* найдена при раке яичников [20], а *MIR-107* – при раке поджелудочной железы [19], хотя не обнаружена при раке легкого и молочной железы [11, 12].

Данные о повышенной частоте метилирования большинства из 10 изученных генов миРНК, полученные в этой работе, указывают на онкосупрессорную функцию этих миРНК при скПКР. Данные по отсутствию существенных изменений статуса метилирования гена *MIR-148a* при скПКР позволяют предположить, что регуляция экспрессии этой миРНК не связана с метилированием. В пользу такого предположения свидетельствуют данные, указывающие на супрессорную роль миРНК miR-148a в патогенезе скПКР [24, 25].

Сопоставление результатов по метилированию генов миРНК с клинико-гистологическими характеристиками исследованных образцов скПКР позволило определить 4 гена миРНК, метилирование которых связано с прогрессированием скПКР: *MIR-107*, *-124a-3*, *-129-2* и *-130b*. Связь метилирования генов *MIR-124a-3* и *-129-2* с параметрами прогрессирования скПКР согласуется с нашими данными, полученными ранее [15, 16]. В данном исследовании впервые выявлена статистически значимая ассоциация метилирования гена *MIR-107* с поздней клинической стадией и метастазированием скПКР, а также гена *MIR-130b* – с поздней клинической стадией и увеличением размера опухолей.

Выявленное нами многократное повышение частоты метилирования в опухолях по сравнению с тканями почки постмортальных лиц без онкопатологии в анамнезе позволило нам составить эффективные

системы маркеров для диагностики скПКР. Две системы маркеров из 4 и 5 генов (*MIR-9-1*, *-34b/c*, *-124a-3*, *-129-2*; и с добавлением *MIR-130b*) характеризуются клинической чувствительностью 90 %, специфичностью 94 % (AUC 0,93 и 0,94 соответственно).

Ранее сообщалось о наборах гиперметиличиванных генов миРНК, ассоциированных с 11 видами рака, но не рака почки [9]. Возможность использования для диагностики последнего метилирования генов 7 миРНК (*MIR-9-1/3*, *-34b/c*, *-124a-1/2/3*, *-129-2*) рассмотрена в наших предыдущих статьях [15, 16]. Причем новая система маркеров, составленная в данной работе, охарактеризована более высокими показателями чувствительности и специфичности, чем предложенная нами ранее [16]. Другими авторами описаны системы, основанные на измерении уровня экспрессии миРНК, которые позволяют выявлять наличие опухолевых клеток, в том числе при анализе сыворотки крови пациентов при скПКР. Так, система из 2 миРНК (miR-378 и -451) позволяет обнаруживать рак почки с чувствительностью 81 % и специфичностью 83 % (AUC 0,860) [26]. Система miR-193a-3p, -362, -572, -28-5p и -378, исследованная на выборке из 79 образцов, характеризуется чувствительностью 80 % и специфичностью 71 % (AUC ~ 0,8) [27]. При использовании панели из 2 миРНК (miR-141 и -1233) показано, что скПКР может диагностироваться с чувствительностью 100 % и специфичностью 73 % [28]. В нашей работе определены 2 системы, которые характеризуются достаточно высокими показателями чувствительности и специфичности (90 и 94 % соответственно), а также величиной AUC более 0,9.

Заключение

Таким образом, эти системы могут быть рекомендованы для дальнейшей валидации на расширенных выборках образцов для разработки методов ранней диагностики скПКР на основе биопсийного материала, который уже сейчас широко используется для идентификации злокачественных опухолей почки малого размера зарубежом [29]. Полученные результаты в дальнейшем лягут в основу разработки метода неинвазивной диагностики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vasudev N.S., Selby P.J., Banks R.E. Renal cancer biomarkers: the promise of personalized care. BMC Med 2012;10:112. DOI: 10.1186/1741-7015-10-112. PMID: 23016578.
2. Cairns P. Renal cell carcinoma. Cancer Biomark 2011;9(1–6):461–73. DOI: 10.3233/CBM-2011-0176. PMID: 22112490.
3. Rydzanicz M., Wrzesinski T., Bluyssen H.A., Wesoly J. Genomics and epigenomics of clear cell renal cell carcinoma: recent developments and potential applications. Cancer Lett 2013;341(2):111–26. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.006. PMID: 23933176.

4. Randall J.M., Millard F., Kurzrock R. Molecular aberrations, targeted therapy, and renal cell carcinoma: current state-of-the-art. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33(4):1109–24. DOI: 10.1007/s10555-014-9533-1. PMID: 25365943.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. State of oncological care in Russia in 2015. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
6. Jones P.A. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet* 2012;13(7):484–92. DOI: 10.1038/nrg3230. PMID: 22641018.
7. Vrba L., Muñoz-Rodríguez J.L., Stampfer M.R., Futscher B.W. miRNA gene promoters are frequent targets of aberrant DNA methylation in human breast cancer. *PLoS One* 2013;8(1):e54398. DOI: 10.1371/journal.pone.0054398. PMID: 23342147.
8. Kunej T., Godnic I., Ferdin J. et al. Epigenetic regulation of microRNAs in cancer: an integrated review of literature. *Mutat Res* 2011;717(1–2):77–84. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.008. PMID: 21420983.
9. Piletić K., Kunej T. MicroRNA epigenetic signatures in human disease. *Arch Toxicol* 2016;90(10):2405–19. DOI: 10.1007/s00204-016-1815-7. PMID: 27557899.
10. Baylin S.B., Jones P.A. Epigenetic determinants of cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8(9):a019505. DOI: 10.1101/cshperspect.a019505. PMID: 27194046.
11. Рыков С.В., Ходырев Д.С., Пронина И.В. и др. Новые гены микроРНК, подверженные метилированию в опухолях легкого. *Генетика* 2013;49(7):896–901. [Rykov S.V., Khodyrev D.S., Pronina I.V. et al. Novel miRNA genes methylated in lung tumors. *Genetika = Genetics* 2013;49(7):896–901. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0016675813070114.
12. Логинов В.И., Бурденный А.М., Пронина И.В. и др. Идентификация новых генов микроРНК, гиперметилированных при раке молочной железы. *Молекулярная биология* 2016;50(5):797–802. [Loginov V.I., Burdenny A.M., Pronina I.V. et al. Novel miRNA genes hypermethylated in breast cancer. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2016;50(5):797–802. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0026898416050104.
13. Pronina I.V., Loginov V.I., Burdenny A.M. et al. DNA methylation contributes to deregulation of 12 cancer-associated microRNAs and breast cancer progression. *Gene* 2017;604:1–8. DOI: 10.1016/j.gene.2016.12.018. PMID: 27998789.
14. Логинов В.И., Рыков С.В., Фридман М.В., Брага Э.А. Метилирование генов микроРНК и онкогенез. *Биохимия* 2015;80(2):184–203. [Loginov V.I., Rykov S.V., Fridman M.V., Braga E.A. Methylation of miRNA genes and oncogenesis. *Biokhimiya = Biochemistry* 2015;80(2):184–203. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S0006297915020029.
15. Береснева Е.В., Рыков С.В., Ходырев Д.С. и др. Профиль метилирования группы генов микроРНК при светлоклеточном почечно-клеточном раке; связь с прогрессией рака. *Генетика* 2013;49(3):366–75. [Beresneva E.V., Rykov S.V., Khodyrev D.S. et al. Methylation profile of group of miRNA genes in clear cell renal cell carcinoma; involvement in cancer progression. *Genetika = Genetics* 2013;49(3):366–75. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S1022795413030034. PMID: 23755536.
16. Береснева Е.В., Логинов В.И., Ходырев Д.С. и др. Гиперметилированные гены микроРНК как потенциальные маркеры светлоклеточного рака почки. *Клиническая лабораторная диагностика* 2017;62(1):13–8. [Beresneva E.V., Loginov V.I., Khodyrev D.S. et al. The hyper-methylated genes microRNA as potential markers of clear-cell carcinoma of kidney. *Clinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2017;62(1):13–8. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-1-13-18.
17. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. *International Union against Cancer. TNM classification of malignant tumours*. 7th edn, 2009. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2010. Pp. 332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101511218>.
18. Loginov V.I., Dmitriev A.A., Senchenko V.N. et al. Tumor suppressor function of the *SEMA3B* gene in human lung and renal cancers. *PLoS one* 2015;10(5):e0123369. DOI: 10.1371/journal.pone.0123369. PMID: 25961819.
19. Lee K.H., Lotterman C., Karikari C. et al. Epigenetic silencing of MicroRNA miR-107 regulates cyclin-dependent kinase 6 expression in pancreatic cancer. *Pancreatology* 2009;9(3):293–301. DOI: 10.1159/000186051. PMID: 19407485.
20. Yang C., Cai J., Wang Q. et al. Epigenetic silencing of miR-130b in ovarian cancer promotes the development of multidrug resistance by targeting colony-stimulating factor 1. *Gynecol Oncol* 2012;124(2):325–34. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.10.013. PMID: 22005523.
21. Li H.P., Huang H.Y., Lai Y.R. et al. Silencing of miRNA-148a by hypermethylation activates the integrin-mediated signaling pathway in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget* 2014;5(17):7610–24. DOI: 10.18632/oncotarget.2282. PMID: 25277193.
22. Long X.R., He Y., Huang C., Li J. MicroRNA-148a is silenced by hypermethylation and interacts with DNA methyltransferase 1 in hepatocellular carcinogenesis. *Int J Oncol* 2014;44(6):1915–22. DOI: 10.3892/ijo.2014.2373. PMID: 24714841.
23. Sun J., Song Y., Wang Z. et al. Clinical significance of promoter region hypermethylation of microRNA-148a in gastrointestinal cancers. *Oncotargets Ther* 2014;7:853–63. DOI: 10.2147/OTT.S60888. PMID: 24920927.
24. Cao H., Liu Z., Wang R. et al. miR-148a suppresses human renal cell carcinoma malignancy by targeting AKT2. *Oncol Rep* 2017;37(1):147–54. DOI: 10.3892/or.2016.5257. PMID: 27878305.
25. Kim E.A., Kim T.G., Sung E.G. et al. miR-148a increases the sensitivity to cisplatin by targeting Rab14 in renal cancer cells. *Int J Oncol* 2017;50(3):984–92. DOI: 10.3892/ijo.2017.3851. PMID: 28098870.
26. Redova M., Poprach A., Nekvindova J. et al. Circulating miR-378 and miR-451 in serum are potential biomarkers for renal cell carcinoma. *J Transl Med* 2012;10:55. DOI: 10.1186/1479-5876-10-55. PMID: 22440013.
27. Wang C., Hu J., Lu M. et al. A panel of five serum miRNAs as a potential diagnostic tool for early-stage renal cell carcinoma. *Sci Rep* 2015;5:7610. DOI: 10.1038/srep07610. PMID: 25556603.
28. Yadav S., Khandelwal M., Seth A. et al. Serum microRNA expression profiling: potential diagnostic implications of a panel of serum microRNAs for clear cell renal cell cancer. *Urology* 2017;104:64–9. DOI: 10.1016/j.urology.2017.03.013. PMID: 28336290.
29. Marconi L., Dabestani S., Lam T.B. et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 2016;69:660–73. DOI: 10.1016/j.euro.2016.04.027. PMID: 27157997.

Статья поступила: 29.06.2017. Принята в печать: 21.08.2017.

Article received: 29.06.2017. Accepted for publication: 21.08.2017.

Мультилокулярная кистозная почечная неоплазия низкого злокачественного потенциала: опыт НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина

Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук, Г.Д. Ефремов, С.И. Самойлова

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

Контакты: Геннадий Дмитриевич Ефремов efremov.gen@yandex.ru

Введение. Мультилокулярная кистозная почечная неоплазия низкого злокачественного потенциала (МКПННЗП), или мультилокулярный кистозный почечно-клеточный рак (ПКР), в настоящее время выделена в отдельную нозологическую единицу. В литературе не опубликованы результаты крупных исследований, основанных на большом количестве наблюдений.

Цель исследования – систематизация клинических и патоморфологических характеристик МКПННЗП.

Материалы и методы. В период с января 2011 г. по декабрь 2015 г. в клинике НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина среди 588 больных ПКР диагностированы 32 случая МКПННЗП. Нами были изучены и продемонстрированы клинико-морфологические характеристики данного заболевания, хирургические подходы к его лечению и отдаленные результаты.

Результаты. МКПННЗП составила 5,44 % случаев среди всех гистологических форм ПКР. Большинство (75 %) больных не имели клинических проявлений заболевания. Стадия опухолевого процесса T1a соответствовала 65,6 % опухолей, стадия T1b – 28,1 % и стадия T2 – только 6,2 %. Во всех случаях неоплазия характеризовалась средней и умеренной дифференцировкой (G_{1-2}) ядерной градации Интернационального общества урологических патологов (International Society of Urological Pathology, ISUP). Отмечено, что только 25 % больных имели нормальный показатель индекса массы тела. У 31 из 32 пациентов прослежены отдаленные результаты. Медиана наблюдения составила 29 (14–66) мес. Ни у одного пациента не выявлено признаков прогрессирования заболевания.

Заключение. Больные МКПННЗП обладают наилучшим онкологическим прогнозом среди пациентов с ПКР. Необходимость классификации этой опухоли по системе TNM в настоящее время является сомнительной. В качестве хирургического лечения следует использовать только органосохраняющие операции. В случае МКПННЗП рекомендуется увеличить периоды между контрольными обследованиями, предложенные для больных ПКР, а комплекс диагностических манипуляций должен быть сведен до минимума.

Ключевые слова: мультилокулярная кистозная почечная неоплазия низкого злокачественного потенциала, опухоль почки, прогноз, стадия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-34-38

Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential: experience of N.N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology

B. Ya. Alekseev, I. M. Shevchuk, G. D. Efremov, S. I. Samoylova

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

Introduction. Multilocular cystic renal cell neoplasm of low malignant potential (MCRCNLMP) or multilocular cystic renal cell carcinoma (MCRCC) is classified as a distinct nosological unit. Currently, in literature there are no results of studies based on a large number of observations.

Objectives: to systemize clinical and pathomorphological characteristics of MCRCNLMP.

Materials and methods. In the period from January 2011 to December 2015 in the clinic of the N.N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology, 32 cases of MCRCNLMP were diagnosed among 588 patients. We have studied clinical and morphological characteristics of this disease, surgical approaches to its treatment, and long-term results, which we present in this article.

Results. MCRCNLMP comprised 5.44 % of all histological cases of RCC. The majority (75 %) of patients didn't have clinical manifestations of the disease. T1a tumor stage corresponded to 65.6 % of tumors, T1b stage to 28.1 %, and T2 stage only to 6.2 %. In all cases neoplasm was characterized by moderate and mild differentiation (G_{1-2}) per the grading system of the International Society of Urological Pathology (ISUP). Only 25 % of patients had normal body mass index. In 31 of 32 patients, long-term outcomes were observed. Median follow-up duration was 29 (14–66) months. Progression of the disease wasn't observed in any of the patients.

Conclusion. Patients with MCRCNLMP have the best oncological prognosis among patients with RCC. The necessity of classification of this tumor in accordance with the TNM system is currently dubious. Only organ-preserving surgeries should be used in treatment of the disease. For cases of MCRCNLMP, it is recommended to increase periods of control examinations proposed for patients with RCC, and diagnostic manipulations should be minimal.

Key words: multilocular cystic renal neoplasia of low malignant potential, tumor of the kidney, prognosis, stage

Введение

Заболеваемость раком почки увеличивается с каждым годом как в России, так и во всем мире [1, 2]. Почечно-клеточный рак (ПКР) — гетерогенная опухоль, включающая более десятка морфологических единиц, отличающихся по гистологическому строению, клиническим характеристикам и прогнозу. Большинство (70–80 %) случаев ПКР представлено светлоклеточным вариантом. Классификация ПКР расширяется с каждым пересмотром, что связано с обнаружением генетических различий и накоплением эпидемиологических данных. Однако среди специалистов нет единого мнения о градации ПКР: существующие варианты дискутируются, разрабатываются новые, не всегда получающие эпидемиологическое подтверждение. Постоянный пересмотр патоморфологической классификации и системы TNM значительно осложняет проведение масштабных исследований и анализ материала. Интересно, что при оценке сопоставимых по численности и клиническим характеристикам групп больных разные авторы получают противоположные данные.

Несмотря на более чем 200-летнюю историю изучения ПКР, открытие существенных звеньев патогенеза этих опухолей произошло в последние 30 лет. Каждый год исследователи продолжают описывать новые морфологические варианты. В 1981 г. классификация опухолей почки включала 9 нозологий, в 2004 г. — уже 50, в том числе был выделен в отдельную морфологическую единицу мультилокулярный кистозный ПКР, известный также как мультилокулярный светлоклеточный ПКР или мультикистозный светлоклеточный ПКР. Макроскопически опухоль представляет собой кистозное образование с перегородками, клеточный состав которых при микроскопическом исследовании характеризуется наличием комплексов высококодифференцированного (G_1) светлоклеточного ПКР [3].

Многочисленные публикации, содержащие информацию о более чем 200 больных мультилокулярным кистозным ПКР, период наблюдения за которыми превышал 5 лет, отражают индолентность течения заболевания. Нет сведений о рецидивном или метастатическом характере данной патологии [4–6]. В 1992 г. было создано интернациональное общество урологических патологов (International Society of Urological Pathology, ISUP), которое регулярно проводит конференции по основным проблемам урологии. В 2012 г. состоялась очередная встреча, посвященная раку почки, в рамках которой был рассмотрен ряд вопросов, касающихся обновления градации ПКР, существовавшей в классификации Всемирной организации здравоохранения с 2004 г. По решению экспертов мультилокулярный кистозный ПКР был отнесен к опухолям с низким потенциалом злокачественности. Таким образом, в настоящее время при описании этой

патологии следует использовать термин «мультилокулярная кистозная почечная неоплазия низкого злокачественного потенциала (МКПННЗП)». Кроме этого, было определено, что описанная морфологическая единица по степени злокачественности (ISUP) может быть оценена, как G_1 или G_2 . Однако четких диагностических критериев этой нозологии в настоящий момент не существует, а также остается нерешенным вопрос относительно необходимости классификации опухоли по системе TNM [7].

В настоящем исследовании приведены результаты исследования 32 клинических наблюдений МКПННЗП, диагностированной в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения 2004 г.

Материалы и методы

В клинике НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина в период с января 2011 г. по декабрь 2015 г. было проведено лечение 588 больным раком почки. МКПННЗП была диагностирована в 32 случаях, что составило 5,44 % наблюдений.

Всем пациентам в рамках предоперационного обследования были выполнены сбор анамнеза заболевания, осмотр онкологом и урологом, мультиспиральная компьютерная томография (КТ) и ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенография или КТ органов грудной клетки, динамическая нефросцинтиграфия, лабораторные исследования крови и мочи.

В каждом случае оперативного лечения материал был доставлен в патологоанатомическую лабораторию, где подвергнут тщательному исследованию и анализу двумя патологоанатомами, специализирующимися в области урологии-онкологии. Дифференцировку опухоли определяли в соответствии с ядерной градацией по Фурману. Стадию опухолевого процесса устанавливали по существующей системе классификации TNM (7-е издание). Размер опухоли был оценен как наибольший диаметр узлового образования до операции по данным КТ, после операции — по результатам макроскопического исследования удаленного препарата.

Все больные, подвергшиеся хирургическому вмешательству, находились под медицинским контролем. Так, в 1-й год наблюдения проводили обследование в следующем объеме: общий осмотр, КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ/рентгенография органов грудной клетки, клинический анализ крови и мочи. Биохимический анализ крови выполняли всем больным в 1-й год наблюдения — каждые 3 мес, со 2-го по 5-й год включительно — 1 раз в 6 мес и ежегодно при последующем ведении.

Результаты

Средний возраст 32 больных МКПННЗП (16 женщин и 16 мужчин) составил $48,56 \pm 4,49$ (28–74) года,

средний возраст всей популяции пациентов с ПКР ($n = 588$) – $58,12 \pm 12,47$ (18–86) года. Из 32 больных МКПННЗП у 15 (46,87 %) определялось опухолевое поражение правой почки, у 17 (53,13 %) – левой (табл. 1).

Что касается клинических проявлений болезни, большинство пациентов не предъявляли жалоб при первичном обращении. Лишь в 8 (25 %) случаях клиническая картина характеризовалась болями в пояснице на стороне опухолевого поражения (табл. 2). Семейный анамнез ПКР, а также билатеральное опухолевое поражение не прослеживались ни в одном случае.

Всем больным было проведено хирургическое лечение. В 9 (28,1 %) случаях выполнена нефрэктомия, у 7 пациентов эндовидеохирургическим способом. Органосохраняющая операция в виде резекции почки выполнена 23 (71,9 %) пациентам, в 11 (47,8 %) случаях применен лапароскопический доступ (см. табл. 2).

Средний размер опухоли составил $5,53 \pm 1,20$ (2,0–11,2) см в диаметре. Распределение больных в соответствии с классификацией TNM было следующим: опухолевое поражение, соответствующее стадии T1a, диагностировано у 21 (65,6 %), T1b – у 9 (28,1 %), T2a – у 1 (3,1 %), T2b – у 1 (3,1 %) больного.

При гистологическом исследовании удаленных образцов опухолевой ткани высокая степень дифференцировки (G_1) диагностирована у 17 (53,1 %), умеренная (G_2) – у 15 (46,9 %) пациентов.

Средний уровень клиренса креатинина до выполнения оперативного вмешательства составил 82,6 мл/мин.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту, полу и стороне опухолевого поражения

Table 1. Patient distribution by age, sex, and affected side

Характеристика Characteristic	Число пациентов Number of patients
Возраст на момент постановки диагноза, лет: Age at diagnosis, years:	
28–30	2
31–40	13
41–50	8
51–60	5
≥ 60	4
Пол: Sex:	
женский female	16 (50 %)
мужской male	16 (50 %)
Сторона опухолевого поражения: Affected side:	
правая right	15 (46,87 %)
левая left	17 (53,13 %)

Таблица 2. Распределение пациентов по клинико-морфологическим характеристикам болезни и объему проведенного лечения

Table 2. Patient distribution by clinical and morphological disease characteristics and extent of performed treatment

Характеристика Characteristic	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Клинические проявления болезни: Clinical symptoms of the disease:	
жалоб нет no complaints	24 (75)
тянущие боли в пояснице на стороне опухоли drawing pain in the lower back at the affected side	8 (25)
Выполненная операция: Performed surgery:	
открытая нефрэктомия open nephrectomy	2 (6,25)
лапароскопическая нефрэктомия laparoscopic nephrectomy	7 (21,87)
открытая резекция почки open kidney resection	12 (37,50)
лапароскопическая резекция почки laparoscopic kidney resection	11 (35,38)
Стадия по TNM: TNM stage:	
T1aN0M0	21 (65,6)
T1bN0M0	9 (28,1)
T2aN0M0	1 (3,1)
T2bN0M0	1 (3,1)
Степень дифференцировки по Фурману: Furhman nuclear grade:	
G_1	17 (53,1)
G_2	15 (46,9)

В послеоперационном периоде (5-е сутки) скорость клубочковой фильтрации соответствовала 77,1 мл/мин, причем в случае органосохраняющего лечения – 86,2 мл/мин, а у больных, перенесших нефрэктомия, – 55,0 мл/мин.

Отметим, что у 22 (68,75 %) пациентов при обследовании наряду с опухолевыми изменениями наблюдались простые кисты почек (билатеральные – 8, одной почки – 8, печени – 3), а также камни в почках ($n = 9$) и желчном пузыре ($n = 2$), опухоль надпочечника ($n = 1$), очаговые изменения в легких ($n = 1$).

У 1 больного 29 лет было диагностировано синхронное опухолевое поражение левой почки и левого надпочечника, причем 24 мес назад он перенес адrenaлэктомию справа по поводу феохромоцитомы правого надпочечника. В нашей клинике пациенту выполнены адrenaлэктомия слева и резекция левой почки лапароскопическим доступом. При гистологическом исследовании операционного материала диагностированы феохромоцитома надпочечника и МКПННЗП.

В этом случае было проведено молекулярно-генетическое исследование. Выявлена гетерозиготная мутация pR167W. Таким образом, у больного диагностирован синдром Von Hippel–Lindau (VHL), что косвенно может говорить о схожести МКПННЗП и светлоклеточного ПКР.

У 1 пациента по данным КТ органов грудной полости обнаружены очаговые изменения в легких, расцененные как метастатические. Они представляли собой 2 мягкотканых образования в базальных отделах правого легкого размером 0,3 и 0,8 см в диаметре. С учетом неоднозначности в интерпретации выявленных изменений, а также полученного результата гистологического исследования – МКПННЗП, для которой не описаны случаи метастатической болезни, – пациент после проведения нефрэктомии был оставлен под строгий динамический контроль. Срок наблюдения за больным составил 64 мес. По данным КТ динамика обнаруженных изменений в легких не зарегистрирована. Таким образом, диагноз метастатического поражения (T1bN0M1) был изменен в пользу локализованного опухолевого процесса (T1bN0M0).

Из 32 пациентов в клинике наблюдался 31 (98,88 %). Судьба 1 больного в настоящее время неизвестна. Медиана времени наблюдения составила 29 (13–66) мес. Все пациенты живы без признаков прогрессирования опухолевого процесса в виде метастазов и рецидива МКПННЗП.

Обсуждение

Согласно проведенным исследованиям случаи кистозного поражения почек выявляются более чем у 27 % обследуемых лиц старше 50 лет [8]. Большинство обнаруженных очагов – простые паренхиматозные кисты почки. МКПННЗП составляют от 4 до 15 % всех случаев ПКР [9]. В настоящем исследовании она зарегистрирована в 32 (5,44 %) из 588 случаев ПКР. Установить диагноз МКПННЗП до проведения хирургического лечения представляет определенные трудности. Эту нозологию следует дифференцировать с поликистозом почек, простыми кистами почек и ПКР, ассоциированным с кистой. Благодаря применению КТ и магнитно-резонансной томографии возможно выделить группу больных с наличием кистозного поражения почек, представляющих интерес в соответствии с системой классификации по Bosniak и требующих немедленного или отсроченного хирургического лечения [10, 11]. Кроме того, отметим, что в настоящем исследовании прослежена тенденция к наличию сопутствующего кистозного поражения паренхиматозных органов (19 (59,4 %) из 32 больных). Возможно, этот фактор может служить дополнительным диагностическим критерием в пользу МКПННЗП.

Наряду с другими авторами в нашей работе показано, что МКПННЗП подвергнуты лица более моло-

дого возраста, чем в популяции ПКР в целом [4, 5]. Так, средний возраст 32 больных МКПННЗП составил 48,56 года, тогда как среди 588 пациентов с ПКР – 58,12 года. Проведенные исследования показали, что число случаев обнаружения простых кист почек увеличивается с возрастом, а риск наличия МКПННЗП возрастает у более молодых больных с мультикистозным поражением почек [12, 13].

Большинство случаев МКПННЗП диагностируют случайно при профилактическом обследовании, так как симптомы, характерные для других неоплазий ПКР (боль, гематурия и артериальная гипертензия), описаны в литературе довольно редко [4, 5, 9]. В настоящем исследовании только 8 (25 %) больных имели клинические симптомы в виде тянущей боли в пояснице на стороне опухолевого поражения, что могло быть связано с проявлением сопутствующей мочекаменной болезни, которую нам удалось диагностировать у 9 (28,12 %) пациентов.

МКПННЗП выделена в отдельную нозологическую единицу. Однако ряд авторов показали отсутствие различий в случае обнаружения делеции в коротком плече хромосомы 3p между МКПННЗП и светлоклеточным ПКР. Мутация гена *VHL* была выявлена у 25 % больных МКПННЗП, что еще раз свидетельствует в пользу аналогичности этих неоплазий [14]. В нашем исследовании синдром VHL диагностирован в 1 случае.

У 31 пациента при сроках наблюдения от 13 до 66 мес (медиана 29 мес) признаков прогрессирования опухолевого процесса не зарегистрировано. В литературе не описаны случаи развития рецидива или метастазов МКПННЗП [15]. Кроме того, при анализе гистологического материала не обнаруживаются сосудистая или экстракапсулярная инвазия, саркоматоидные изменения, низкая дифференцировка опухоли, что подтверждается и в нашем исследовании [9].

Заключение

Таким образом, больные МКПННЗП обладают наилучшим онкологическим прогнозом среди пациентов с ПКР. Следовательно, необходимость классификации этой опухоли по системе TNM в настоящее время сомнительна. В качестве хирургического лечения по возможности следует применять только органосохраняющие операции, поскольку большинство больных, требующих обращения к специалисту в процессе наблюдения, – лица, перенесшие нефрэктомии и страдающие вследствие развившейся хронической болезни почек [16, 17]. Такие пациенты в большей степени нуждаются в наблюдении нефрологом, чем онкологом.

Обоснованным является мнение, что периоды контрольных обследований, рекомендованных для больных ПКР, должны быть увеличены в случае МКПННЗП, а комплекс диагностических манипуляций сведен до минимума [4, 5].

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, 2016. 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, 2016. 250 p. (In Russ.)].
2. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027. PMID: 23485231.
3. Lopez-Beltran A., Scarpelli M., Montironi R., Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006;49(5):798–805. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.11.035. PMID: 16442207.
4. Bhatt J.R., Jewett M.A., Richard P.O. et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: pathological T staging makes no difference to favorable outcomes and should be reclassified. *J Urol* 2016;196(5):1350–5. DOI: 10.1016/j.juro.2016.05.118. PMID: 27341751.
5. Li T., Chen J., Jiang Y. et al. Multilocular cystic renal cell neoplasm of low malignant potential: a series of 76 cases. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(6):553–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.03.017. PMID: 27108004.
6. Mazzucchelli R., Scarpelli M., Montironi R. et al. Multilocular cystic renal cell neoplasms of low malignant potential. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2012;34(5):235–8. PMID: 23301382.
7. Strigley 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. PMID: 24025519.
8. Montironi R., Lopez-Beltran A., Cheng L., Scarpelli M. Multilocular cystic renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Eur Urol* 2013;63:400–1.
9. Kuroda N., Ohe C., Mikami S. et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2012;27(8):969–74. DOI: 10.14670/HH-27.969. PMID: 22763870.
10. You D., Shim M., Jeong I.G. et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: clinicopathological features and preoperative prediction using multiphase computed tomography. *BJU Int* 2011;108(9):1444–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10247.x. PMID: 21722289.
11. Israel G.M., Hindman N., Bosniak M.A. et al. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. *Radiology* 2004;231(2):365–71. DOI: 10.1148/radiol.2312031025. PMID: 15128983.
12. Pedersen J.F., Emamian S.A., Nielsen M.B. Simple renal cyst: relations to age and arterial blood pressure. *Br J Radiol* 1993;66(787):581–4. DOI: 10.1259/0007-1285-66-787-581. PMID: 8374720.
13. Gong K., Zhang N., He Z. et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: an experience of clinical management for 31 cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134(4):433–7. DOI: 10.1007/s00432-007-0302-1. PMID: 17846788.
14. Halat S., Eble J.N., Grignon D.J. et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma is a subtype of clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2010;23(7):931–6. DOI: 10.1038/modpathol.2010.78. PMID: 20348877.
15. Jhaveri K., Gupta P., Elmi A. et al. Cystic renal cell carcinomas: do they grow, metastasize, or recur? *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(2): 292–6. DOI: 10.2214/AJR.12.9414. PMID: 23883243.
16. Webster W.S., Thompson R.H., Cheville J.C. et al. Surgical resection provides excellent outcomes for patients with cystic clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2007;70(5):900–4. DOI: 10.1016/j.urology.2007.05.029. PMID: 18068445.
17. Koga S., Nishikida M., Hayashi T. et al. Outcome of surgery in cystic renal cell carcinoma. *Urology* 2000;56(1):67–70. PMID: 10869626.

Статья поступила: 10.02.2017. Принята в печать: 03.04.2017.
 Article received: 10.02.2017. Accepted for publication: 03.04.2017.

Превентивный гемостатический шов при открытой резекции почки как один из способов сохранения почечной функции

Т.Р. Индароков^{1, 2}, А.В. Серегин^{1, 2}, О.Б. Лоран¹, Н.А. Шуститский², А.Д. Морозов²,
А.М. Яндиев³, О.В. Бессолова⁴

¹Кафедра урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

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

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115446 Москва, Коломенский проезд, 4;

⁴Клиника ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 7, корп. 1

Контакты: Тембулат Русланович Индароков tembulat03@rambler.ru

Введение. Рак почки является одной из наиболее важных проблем онкоурологии в связи с ежегодно возрастающей заболеваемостью и смертностью от данного новообразования.

Цель исследования — доказательство эффективности резекции почки с превентивным гемостатическим швом для максимального сохранения функционирующего объема почечной ткани у пациентов с почечно-клеточным раком.

Материалы и методы. В урологической клинике ГКБ им. С.П. Боткина разработана и внедрена методика выполнения резекции почки с применением превентивных гемостатических швов. Она позволяет проводить операции без пережатия почечной ножки, в том числе при центрально расположенных опухолях. В исследование были включены 150 больных раком почки стадий pT1a–T2bN0M0. У 64 пациентов опухоль располагалась в центральном сегменте, у 45 — в верхнем и у 41 — в нижнем. Стадия T1a была установлена у 74 больных, стадия T1b — у 53, стадия T2a — у 4. У 19 пациентов диагностирована кистозная форма рака. В целях оценки почечной функции проводили динамическую нефросцинтиграфию, а также расчет объемных показателей по данным компьютерной томографии.

Результаты. Всем пациентам выполнены органосохраняющие операции. Продолжительность хирургического вмешательства составила 180 ± 40 мин, среднее время общей анестезии — $190,5 \pm 15,0$ мин. Объем средней кровопотери составил 250 ± 70 мл. Ни в одном из случаев почечную ножку не пережимали. Также не было конверсии в нефрэктомию. Перфузионный индекс для оперированной почки до вмешательства составил $54,13 \pm 2,00$ %, после — $46,23 \pm 3,00$ %, ренальный индекс до операции — $53,24 \pm 4,00$ %, после — $46,82 \pm 2,39$ %. Полагаем, что некоторое снижение значений указанных показателей в раннем послеоперационном периоде связано с уменьшением объема почечной паренхимы. Средний объем почки, пораженной опухолью, был 140 ± 30 см³, из них объем функционирующей паренхимы составил в среднем 120 ± 20 см³, объем опухолевого поражения — 40 ± 20 см³. После операции объем функционирующей паренхимы составил 115 ± 20 см³.

Заключение. Таким образом, резекция почки с превентивным швом позволяет удалять опухоль из практически любого отдела почки. Отсутствие пережатия почечной ножки в ходе операции позволяет свести к минимуму постишемические изменения в почечной паренхиме.

Ключевые слова: рак почки, резекция почки, превентивный гемостатический шов

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-39-45

Preventive hemostatic suture during open kidney resection as an option to preserve the renal function

T.R. Indarokov^{1, 2}, A.V. Seregin^{1, 2}, O.B. Loran¹, N.A. Shustitskiy², A.D. Morozov², A.M. Yandiev³, O.V. Bessolova⁴

¹Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²Department of Urology, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 4 Kolomenskiy Proezd, Moscow 115446, Russia;

⁴Clinic, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 7 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Introduction. Renal cancer is one of the leading urological cancers due to annually increasing morbidity and mortality rates.

Objective: to prove the efficiency of preventive hemostatic sutures during partial nephrectomy for maximal preservation of functional renal parenchyma in patients with renal cell carcinoma.

Materials and methods. We developed and implemented a new technique of partial nephrectomy with preventive hemostatic suture, that allows not to clamp the renal pedicle, even in case of central tumor location. Main benefit of this technique is minimization of kidney function loss after the operation, which is the major aim of nephron sparing surgery. Study included 150 patients with pT1a–pT2bN0M0 kidney cancers. Central tumor location was in 64 patients, 45 patients had upper segment tumors and 41 lower segment tumors. 74 patients had T1a tumor stage, T1b and T2a stage observed in 53 and 4 patients respectively. Nineteen patients were diagnosed with cystic carcinoma. To evaluate renal function, dynamic nephroscintigraphy was carried out and volume indices were calculated by computed tomography data.

Results. All patients underwent nephron sparing surgery using preventive hemostatic sutures. Mean operative time was 180 ± 40 minutes, mean anesthesia time was 190.5 ± 15.0 minutes. Mean blood loss was 250 ± 70 ml. We didn't used arteria clamping and warm ischemia and there was no conversions to nephrectomy during all partial nephrectomies. Perfusion index of the kidney before the surgery was 54.13 ± 2.00 %, after the surgery 46.23 ± 3.00 %, renal index was 53.24 ± 4.00 % and 46.82 ± 2.39 %, respectfully. In our opinion decreasing of renal indexes in early postoperative period is associated with loss of kidney parenchyma due to the surgery. Mean kidney volume was 140 ± 30 cm³ with 120 ± 20 cm³ functional parenchyma volume and mean tumor volume 40 ± 20 cm³. Functional parenchyma volume after surgery insignificantly decreased to 115 ± 20 cm³.

Conclusion. Preventive hemostatic sutures during partial nephrectomy allows to remove the tumor in almost any part of the kidney. Rejection of renal hilum clamping minimizes ischemical damages of renal parenchyma.

Key words: renal cancer, kidney resection, preventive hemostatic suture

Введение

По темпам прироста заболеваемости за последние 10 лет почечно-клеточный рак (ПКР) по-прежнему занимает одно из ведущих мест в нашей стране (29,39 %). Абсолютное число умерших от ПКР в России в 2014 г. составило 8430, причем в последние 3 года впервые отмечено снижение смертности от данного заболевания на 7,08 %, которое, вероятно, обусловлено ранней диагностикой и радикальным лечением [1]. Диагностика рака почки в последние годы претерпела существенные изменения, что связано главным образом с прогрессом методов лучевой диагностики [2]. Основной целью диагностического процесса при различных заболеваниях является получение исчерпывающей информации, позволяющей в конечном итоге выбрать оптимальный вариант лечения [3]. В связи с развитием и широким внедрением в клиническую практику высокоэффективных и относительно безопасных лучевых методов обследования (компьютерной томографии (КТ), спиральной КТ, магнитно-резонансной томографии (МРТ)) с каждым годом растет число больных с локализованным опухолевым процессом, при котором возможно выполнение органосохраняющей операции [4]. Несмотря на совершенствование и разработку новых оперативных и абляционных методик лечения рака почки, остается открытым вопрос о функциональном состоянии почки после хирургического лечения. Наряду с достижением онкологических результатов сохранение почечной функции является основной задачей в лечении рака почки. Исследования последних десятилетий показали значительное распространение хронических заболеваний почек (ХЗП), при этом традиционные методы оценки функции почек часто занижают частоту ХЗП, имеющих более серьезные последствия, чем это признавалось в прошлом. Известно, что ХЗП приводят к нарушению почечной функции с исходом в почечную

недостаточность [5]. Время ишемии при выполнении резекции почки является одним из основных показателей успешности оперативного лечения, так как доказано увеличение повреждения почек пропорционально продолжительности ишемии [6–8]. Безопасное время согласно современным исследованиям составляет 15–20 мин для тепловой ишемии и >2 ч для холодной [9]. Вместе с тем другие исследования свидетельствуют о том, что даже кратковременная ишемия почки может привести к необратимым изменениям в почечной паренхиме [10].

В ГКБ им. С.П. Боткина с 2011 г. внедрена собственная методика выполнения органосохраняющих операций с применением превентивных гемостатических швов, которые в большинстве случаев позволяют избежать пережатие почечной ножки, что предотвращает ишемические повреждения почечной функции после хирургического лечения (патент РФ № 2543280 от 07.08.2012).

Цель исследования – доказать эффективность резекции почки с применением превентивных гемостатических швов для максимального сохранения функционирующего объема почечной ткани у пациентов с ПКР.

Материалы и методы

В основу настоящей работы положен анализ результатов обследования и лечения 150 (89 (59 %) мужчин и 61 (41 %) женщина) больных раком почки стадий pT1a–T2aN0M0, а также с кистозными формами рака. Медиана возраста составила $53,0 \pm 12,1$ года. Всем пациентам в период с 2013 по 2016 г. была выполнена резекция почки с применением превентивного шва. Средний срок наблюдения за больными составил 20 (3–36) мес.

На этапе предоперационной подготовки всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование

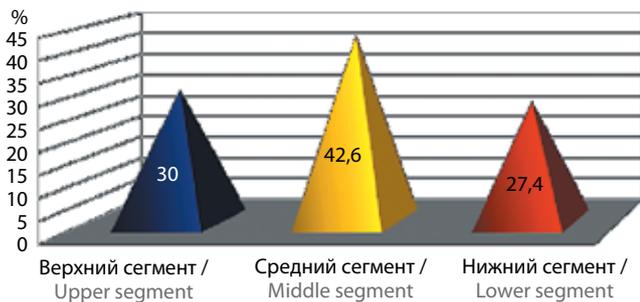


Рис. 1. Расположение опухолей в сегментах почки
Fig. 1. Tumor location in the renal segments

(УЗИ) почек и КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием. В нативную фазу сканирования средний показатель плотности опухоли составил $25,4 \pm 9,0$ ед. Н, в артериальную фазу — $90,0 \pm 20,7$ ед. Н, в венозную фазу — $70,8 \pm 15,2$ ед. Н и в отсроченную фазу — $52,0 \pm 10,1$ ед. Н. Поражение правой почки выявлено у 90 (60 %) больных, левой — у 60 (40 %).

По нашему мнению, основным показателем, затрудняющим выполнение органосохраняющих операций при ПКР, является локализация опухолевого узла, а именно его центральное расположение, так как согласно данным литературы именно при центральном расположении опухоли возникает наибольшее число как интра-, так и послеоперационных осложнений. В нашем исследовании у большинства ($n = 64$ (42,6 %)) пациентов опухоль располагалась в центральном сегменте, у 45 (30,0 %) — в верхнем и у 41 (27,4 %) — в нижнем (рис. 1).

Средний диаметр опухоли составил 46 ± 25 мм. По стадиям опухолевого процесса распределение было следующим: стадия T1a установлена у 74 пациентов, T1b — у 53, T2a — у 4, также в наше исследование вошли 19 больных с кистозными опухолями почек.

Показания к выполнению органосохраняющих операций при раке почки могут быть абсолютными, относительными и elective. В настоящее время грань между относительными и elective показаниями к органосохраняющим операциям на почке практически стерлась. По абсолютным показаниям мы выполняли резекцию почки в 8,8 % случаев и по относительным — в 91,2 %.

В целях определения тяжести опухолевого процесса по результатам КТ и МРТ использовали нефрометрическую шкалу RENAL. По данным этой шкалы пациенты были распределены на 3 группы риска: низкую ($n = 78$), среднюю ($n = 53$) и тяжелую ($n = 19$).

Поскольку одной из основных задач при выполнении оперативного вмешательства являлось сохранение максимального количества почечной паренхимы, для оценки функции почки проводили динамическую нефросцинтиграфию (ДНСГ) с непрямой изотопной

ангиографией до операции и через 1 мес после нее. Также оценивали объем функционирующей паренхимы по данным КТ, выполняемой до операции и при контрольном обследовании через 6 мес после хирургического лечения. ДНСГ проводили на гамма-камере Infinia Hawkeye 4 GE по стандартной методике с использованием радиофармацевтического препарата (РФП) технеций-99m (^{99m}Tc) — диэтилтриаминопентоацетат (Пентатех, Диамед) с объемной активностью 370 МБк, внутривенно болюсно. Выполняли визуальную оценку распределения РФП на паренхиматозной и сосудистой фазах исследования. Главными показателями, которые оценивали для почки, пораженной опухолью, являлись перфузионный индекс, составляющий $54,13 \pm 2,00$ %, ренальный индекс — $53,24 \pm 4,00$ %, скорость клубочковой фильтрации — $33,84 \pm 2,00$ мл/мин, а также время максимального накопления РФП в паренхиме, значения которого в среднем составили $3,3 \pm 1,0$ мин. Результат ДНСГ с дефектом накопления РФП в проекции среднего полюса правой почки, выявленном в паренхиматозной фазе исследования, обусловленном опухолью, представлен на рис. 2.

Расчет объемных показателей в дооперационном периоде по данным КТ показал, что средний объем почки, пораженной опухолью, составил 140 ± 30 см³, из них объем функционирующей паренхимы — в среднем 120 ± 20 см³, что соответствовало возрастным показателям пациентов. Объем опухолевого поражения составил в среднем 40 ± 20 см³.

Общая характеристика всех пациентов представлена в табл. 1. Всем 150 больным выполнены органосохраняющие операции с применением превентивных гемостатических швов. Схема данной методики представлена на рис. 3.

Операция выполняется внебрюшинным доступом. После выделения почки по всей окружности опухоли, отступая от ее границы на 0,5–1,0 см, накладывают превентивные гемостатические швы, которые завязывают

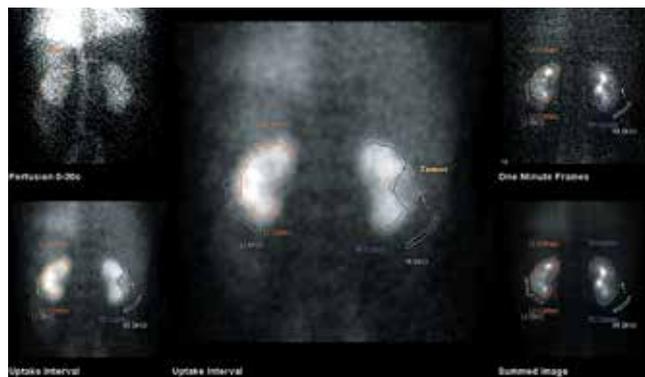


Рис. 2. Динамическая нефросцинтиграфия: опухоль среднего сегмента правой почки
Fig. 2. Dynamic nephrosцинтиграфия: tumor in the middle segment of the right kidney

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n = 150)

Table 1. General characteristics of patients (n = 150)

Показатель Index	n (%)
Пол: Sex:	
мужской male	89 (59,0)
женский female	61 (41,0)
Сторона поражения: Side of injury:	
правая right kidney	90 (60,0)
левая left kidney	60 (40,0)
Локализация опухоли: Tumor location:	
верхний сегмент upper segment	45 (30,0)
средний сегмент middle segment	64 (42,6)
нижний сегмент lower segment	41 (27,4)
Стадия опухолевого процесса по системе TNM: TNM stage:	
T1a	74
T1b	53
T2a	4
Кистозные опухоли Cystic tumors	19

непосредственно над паренхимой. Для предотвращения прорезывания паренхимы длина стяжки должна быть не менее 1,5 см. Для этого же целесообразно использовать синтетический плетёный шовный материал Vicryl толщиной не менее 1,5 (2–0) мм. Также возможно применение шовного материала Gore-tex. Такие материалы способствуют профилактике прорезывания тканей. Толщина паренхимы почки составляет 1,5–2,5 см. При интрапаренхиматозном расположении опухоли максимальная глубина наложения швов составляет около 2,0 см, при поверхностном расположении глубина швов не превышает глубину эндофитной части опухоли. В целях уточнения взаимоотношений опухоли с чашечно-лоханочной системой почки для предотвращения ее повреждения проводится предоперационный анализ КТ, а при необходимости интраоперационное УЗИ.

На следующем этапе проводят резекцию почки с опухолью в пределах ранее наложенных швов. Одним из основных преимуществ данной методики является то, что она позволяет выполнять резекцию почки с минимальной кровопотерей, так как большинство сосудов, питающих опухоль, блокированы превентив-

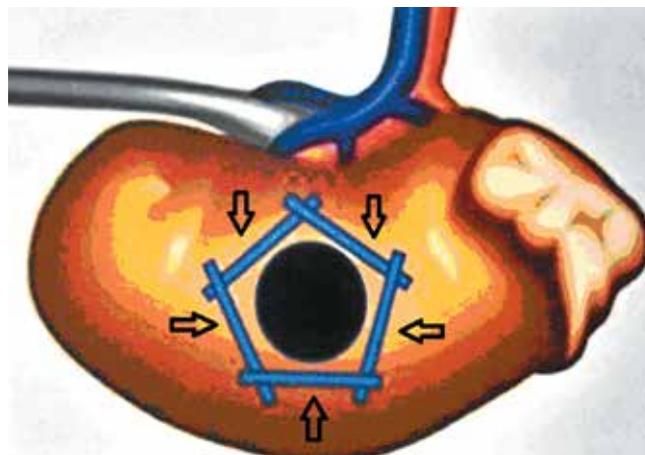


Рис. 3. Схема органосохраняющей операции с применением превентивных гемостатических швов. Стрелками указано наложение превентивных швов вокруг опухоли

Fig. 3. Scheme of organ-sparing surgery using preventive hemostatic sutures. Arrows indicate the application of preventive sutures around the tumor

ными швами. Нельзя не отметить, что созданная превентивными швами ишемия дает возможность лучше визуализировать операционное поле, обеспечивая отрицательные хирургические края, что подтверждается данными гистологического исследования. Предварительно наложенные превентивные швы позволяют избежать прорезывания нитей при ушивании ложа опухоли, обеспечивая надежный гемостаз.

Результаты

Продолжительность операций составила в среднем $180,0 \pm 40,0$ мин, среднее время общей анестезии – $190,5 \pm 15,0$ мин. Интраоперационных осложнений не выявлено ни у одного пациента. Средний объем кровопотери при выполнении резекции составил 250 ± 70 мл. Ни в одном случае не было конверсии в нефрэктомиию. В послеоперационном периоде у 7 (4,6 %) пациентов отмечено кровотечение, которое было купировано консервативно. Других осложнений не зафиксировано.

Как указано выше, основным фактором, затрудняющим выполнение органосохраняющих операций при раке почки, является расположение опухолевого процесса в среднем сегменте почки. Следует отметить, что в каком бы сегменте почки ни располагалась опухоль, пережатия почечной ножки не производили, что положительным образом влияло на функциональные результаты лечения. В послеоперационном периоде всем больным на 3-и и 7-е сутки выполняли УЗИ брюшного пространства и органов малого таза для оценки зоны резекции на предмет наличия свободной жидкости. Свободной жидкости, а также гематом в области резекции не выявлено ни в одном случае. При лабораторном обследовании в послеоперационном периоде средний уровень гемоглобина составил

114 ± 10 г/л, средний уровень креатинина – 86 ± 15 мкмоль/л, мочевины – 5,4 ± 2,0 ммоль/л. Среднее число койко-дней после операции составило 7 ± 2 дня.

Через 1 мес после хирургического вмешательства по данным ДНСГ отмечено незначительное снижение основных показателей функционального вклада и перфузии пораженной почки. Так, перфузионный индекс составил 46,23 ± 3,00 %, ренальный индекс – 46,82 ± 2,39 %, скорость клубочковой фильтрации – 25,84 ± 1,7 мл/мин, что не выходит за пределы допустимых значений, связанных с ослаблением гамма-излучения ^{99m}Tc в мягких тканях при разной глубине залегания РФП в почках. Время максимального накопления РФП в среднем составило 3,6 ± 1,5 мин. Этот показатель также находится в пределах нормальных значений. Одними из основных показателей являются площадь и объем функционирующей паренхимы, которые оценивали по данным ДНСГ и КТ в дооперационном и послеоперационном периодах. Средняя площадь функционирующей паренхимы по результатам ДНСГ до операции составила 58 ± 10 см², после операции – 52 ± 10 см² (табл. 2).

Необходимо отметить, что при расчете объема функционирующей паренхимы по результатам

контрольной КТ через 6 мес после оперативного лечения отмечено минимальное снижение объемных показателей до 115 ± 20 см³, что также свидетельствует о преимуществах применения разработанной нами методики.

Клинический случай 1

Пациент К., 66 лет, госпитализирован в клинику с диагнозом опухоли правой почки стадии T1bN0M0, расположенной в нижнем полюсе почки. По нефрометрической шкале RENAL пациент относится к тяжелой группе риска (сумма баллов 10). По данным ДНСГ площадь функционирующей паренхимы составила 58,04 см² (рис. 4).

Через 1 мес после операции выполнена контрольная ДНСГ, по данным которой отмечено незначительное

Таблица 2. Динамика показателей динамической нефросцинтиграфии до и после операции

Table 2. Time course of dynamic nephrosцинтиgraphic changes before and after surgery

Показатель Index	До операции Before surgery	После операции After surgery
Ренальный индекс, % Renal index, %	53,24 ± 4,00	44,82 ± 2,39
Перфузионный индекс, % Perfusion index, %	54,13 ± 2,00	45,23 ± 3,00
Время максимального накопления радиофармацевтического препарата в паренхиме, мин Time of maximum parenchymal radiopharmaceutical accumulation, min	3,3 ± 1,0	3,6 ± 1,5
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин Glomerular filtration rate, ml/min	33,84 ± 2,00	25,84 ± 1,70
Площадь функционирующей паренхимы, см ² Area of the functioning parenchyma, cm ²	58 ± 10	52 ± 10

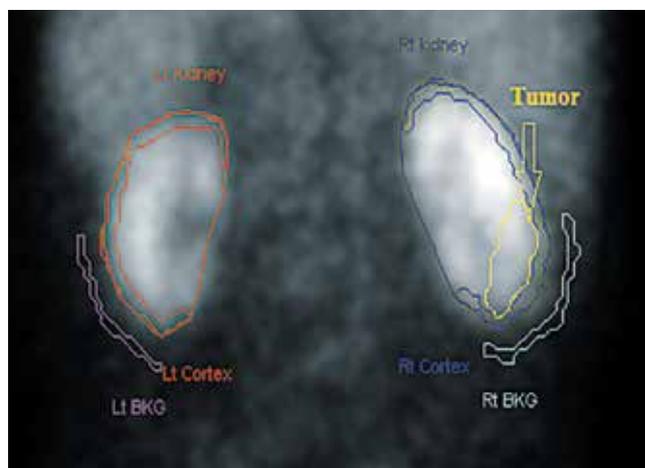


Рис. 4. Динамическая нефросцинтиграфия пациента с опухолью правой почки (стрелкой указана опухоль)

Fig. 4. Dynamic nephrosцинтиgraphy of a patient with the right kidney tumor indicated by the arrow

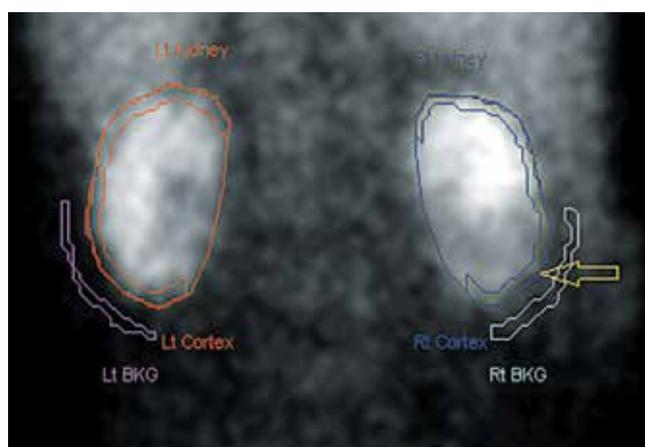


Рис. 5. Динамическая нефросцинтиграфия через 1 мес после оперативного лечения (стрелкой указана зона резекции)

Fig. 5. Dynamic nephrosцинтиgraphy at 1 month after surgery. The resection area is indicated by the arrow

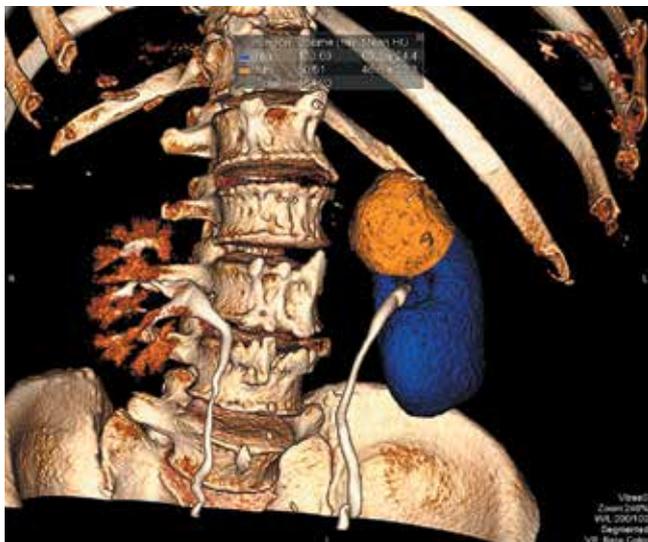


Рис. 6. Компьютерная томограмма с расчетом объемных показателей до оперативного лечения

Fig. 6. Computed tomography with calculation of volume indicators before surgery

снижение площади функционирующей паренхимы до 50 см^2 за счет удаления опухолевого узла из нижнего сегмента почки (рис. 5).

Возможность расчета объемных показателей функционирующей паренхимы с помощью КТ иллюстрирует следующее клиническое наблюдение.

Клинический случай 2

Пациент Б., 63 лет, госпитализирован в клинику с диагнозом опухоли левой почки с T1bN0M0. По данным КТ с расчетом объемных показателей установлено, что объем опухолевого процесса составляет $50,51 \text{ см}^3$, объем функционирующей паренхимы пораженной почки – $133,69 \text{ см}^3$, общий объем – $184,20 \text{ см}^3$ (рис. 6).

Пациенту была выполнена резекция левой почки с опухолью с применением превентивных гемостатических швов. Продолжительность операции составила в 150 мин, время общей анестезии – 165 мин. Объем кровопотери при выполнении резекции составил 120 мл. Почечная ножка при этом не пережималась. Интраоперационных осложнений не зафиксировано.

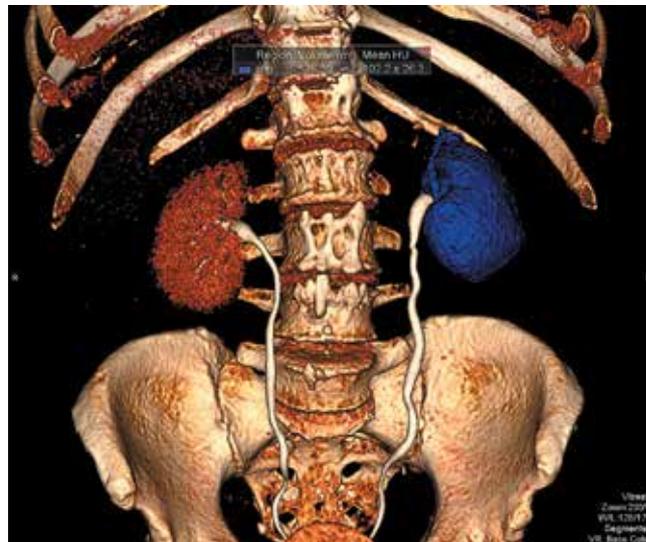


Рис. 7. Компьютерная томограмма с расчетом объемных показателей через 6 мес после оперативного лечения

Fig. 7. Computed tomography with calculation of volume indicators at 6 months after surgery

Через 6 мес после хирургического лечения выполнена контрольная КТ, по данным которой объем функционирующей паренхимы составил $128,59 \text{ см}^3$ (рис. 7).

Заключение

С широким внедрением в практику современных методов диагностики, таких как ультразвуковая томография (SonoCT), КТ и МРТ с трехмерной реконструкцией, значительно возросла выявляемость бессимптомных опухолей почек различных размеров. В связи с этим сегодня резекция почки является стандартом лечения не только маленьких опухолей. Один из критериев эффективности органосохраняющих операций – радикальность вмешательства, а также максимальное сохранение объема функционирующей паренхимы. Применение превентивных гемостатических швов, позволяющих обходиться в ходе резекции без пережатия сосудов почечной ножки, дает возможность минимизировать ишемические повреждения почечной паренхимы. Кроме того, использование данной методики дает возможность выполнять органосохраняющие операции у больных с центрально расположенными опухолями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Калпинский А.С. Применение сунитиниба в реальной клинической практике у больных метастатическим раком почки. Онкоурология 2016;12(1):14–20. [Alekshev B.Ya.,

Nyushko K.M., Kalpinskiy A.S. Use of sunitinib in patients with metastatic kidney cancer in real clinical practice. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(1):14–20. (In Russ.)]. DOI: 10.17 650/1726-9776-2016-12-1-14-20.

2. Аляев Ю.Г., Ахвледяни Н.Д., Фиев Д.Н., Петровский Н.В. Возможности методов визуализации в диагностике и мониторинге опухоли почки. Экспериментальная и клиническая урология 2011;(2–3):96–7.

- [Alyaev Yu.G., Akhvlediani N.D., Fiev D.N., Petrovskiy N.V. Possibilities of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of kidney tumors. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2011;(2–3):96–7. (In Russ.)].
3. Серегин А.В. Органосохраняющие операции при раке почки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. [Seregin A.V. Organ-preserving surgery for kidney cancer. Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2002. (In Russ.)].
 4. Иванов А.П., Чернышев И.В., Тюзиков И.А. Оптимизация протокола спиральной компьютерной томографии при диагностике опухолей почки. *Онкоурология* 2011;7(2):18–21. [Ivanov A.P., Chernyshev I.V., Tyuzikov I.A. Optimization of spiral computed tomography protocol in the diagnosis of renal tumors. *Onkourologiya = Onkourology* 2011;7(2):18–21. (In Russ.)].
 5. Гусев А.А., Евсеев С.В., Коган М.И. Оценка почечных функций и оперативное лечение почечно-клеточного рака. *Онкоурология* 2013;9(1):17–23. [Gusev A.A., Evseev S.V., Kogan M.I. Evaluation of renal functions and surgical treatment for renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2013;9(1):17–23. (In Russ.)]. DOI:10.17650/1726-9776-2013-9-1-17-23.
 6. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M. et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010;58(3):340–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.047. PMID: 20825756.
 7. Capitanio U., Terrone C., Antonelli A. et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a–T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur Urol* 2015;67(4):683–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.027. PMID: 25282367.
 8. Kaczmarek B.F., Tanagho Y.S., Hillyer S.P. et al. Off-clamp robot-assisted partial nephrectomy preserves renal function: a multi-institutional propensity score analysis. *Eur Urol* 2013;64(6):988–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.009. PMID: 23122834.
 9. Дряженков И.Г., Комлев Д.Л., Лось М.С. Факторы ишемического повреждения почки при ее резекции. *Клиническая медицина* 2013;91(6):21–5. [Dryazhenkov I.G., Komlev D.L., Los' M.S. Factors of ischemic injury of the kidney when it is resected. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine* 2013;91(6):21–5. (In Russ.)].
 10. Becker F., Van Poppel H., Hakenberg O.W. et al. Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2009;56(4):625–35. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.016. PMID: 19656615.

Функциональные результаты резекции единственной функционирующей почки при опухолях почечной паренхимы

М.И. Волкова, С.В. Алборов, В.А. Черняев, К.М. Фигурин, А.Д. Панахов, В.А. Ридин, П.И. Феоктистов, И.В. Нехаев, О.В. Жужгинова, Е.Г. Громова, Л.С. Кузнецова, В.Б. Матвеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

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

Цель работы – оценка ранних и поздних функциональных результатов резекции единственной функционирующей почки.

Материалы и методы. В исследование отобраны данные 131 пациента с опухолью паренхимы единственной почки, подвергнутой резекции *in situ* в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Медиана возраста составила 57 (26–75) лет. У всех больных была диагностирована опухоль единственной почки (медиана суммы баллов по нефрометрической шкале RENAL – $7,0 \pm 2,4$, по шкале PADUA – $9,0 \pm 2,2$). Медиана исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 74 (33–159) мл/мин/1,73 м² (хроническая болезнь почек (ХБП) III стадии – 30 (22,9 %), IV–V стадий – 0 (0 %)). Всем пациентам выполнена резекция единственной почки (с ишемией – 98 (74,8 %), в том числе холодовой – 59 (45,1 %)). Медиана времени ишемии составила 24 (7–80) мин. Медиана кровопотери – 800 (20–4500) мл.

Результаты. Острое снижение почечной функции зарегистрировано в 69 (52,7 %) случаях, показания к острому диализу имелись у 6 (4,6 %) больных. Независимыми факторами риска острого снижения почечной функции являлись: инвазия синуса (отношение рисков (ОР) 0,08; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,03–0,22; $p = 0,051$), исходная СКФ <80 мл/мин/1,73 м² (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,22–0,92; $p = 0,021$), ишемия паренхимы (ОР 0,13; 95 % ДИ 0,05–0,33; $p = 0,032$) и кровопотеря >500 мл (ОР 0,24; 95 % ДИ 0,12–0,51; $p = 0,005$). Прогрессирование ранее диагностированной ХБП зарегистрировано у 58 (44,6 %) больных, программный диализ потребовался 2 (1,5 %) пациентам. Независимыми факторами риска прогрессирования ХБП являлись: инвазия синуса (ОР 0,38; 95 % ДИ 0,18–0,81; $p = 0,002$), опухоль медиальной поверхности (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,09–0,41; $p = 0,001$), исходная СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (ОР 0,24; 95 % ДИ 0,10–0,56; $p < 0,0001$), тепловая ишемия (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,17–1,00; $p = 0,052$).

Заключение. Резекция единственной почки ассоциирована с низким риском утраты почечной функции. Для достижения оптимальных функциональных результатов желательно соблюдать баланс между показаниями к пережатию почечных сосудов и необходимостью избежать кровопотери >500 мл, а также использовать наружное охлаждение почки при выполнении резекции в условиях ишемии.

Ключевые слова: функция почки, скорость клубочковой фильтрации, резекция единственной почки

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-46-53

Functional results of partial nephrectomy in solitary functioning kidney tumors

M.I. Volkova, S.V. Alborov, V.A. Chernyaev, K.M. Figurin, A.D. Panakhov, V.A. Ridin, P.I. Feoktistov, I.V. Nekhaev, O.V. Zhuzhginova, E.G. Gromova, L.S. Kuznetsova, V.B. Matveev

N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to assess the early and late functional results of partial nephrectomy in patients with solitary functioning kidney tumors.

Materials and methods. Medical data of 131 consecutive patients with solitary kidney parenchymal tumor, who had undergone partial nephrectomy at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, were analyzed. The median age was 57 (26–75) years. All the patients were diagnosed with solitary kidney tumor (median RENAL score was 7.0 ± 2.4 and median PADUA score was 9.0 ± 2.2). The median baseline glomerular filtration rate (GFR) was 74 (33–159) ml/min/1.73 m² (30 (22.9 %) – stage III chronic kidney disease (CKD) and 0 (0 %) – stages IV–V CKD). All the patients underwent partial nephrectomy (with ischemia in 98 (74.8 %) patients, including cold ischemia in 59 (45.1 %)). The median time of ischemia was 24 (7–80) min. The median blood loss was 800 (20–4500) ml.

Results. Acute renal injury was recorded in 69 (52.7 %) cases; 6 patients (4.6 %) had indications for acute dialysis. The independent risk factors of acute renal injury were sinus invasion (hazard ratio (HR) 0.08; 95 % confidence interval (CI) 0.03–0.22; $p = 0.051$), baseline GFR <80 ml/min/1.73 m² (HR 0.45; 95 % CI 0.22–0.92; $p = 0.021$), parenchymal ischemia (HR 0.13; 95 % CI 0.05–0.33; $p = 0.032$), and >500-ml blood loss (HR 0.24; 95 % CI 0.12–0.51; $p = 0.005$). Progression of previously diagnosed CKD was recorded in 58 (44.6 %) patients; chronic dialysis was required in 2 (1.5 %) patients. The independent risk factors of CKD progression were sinus invasion (HR 0.38; 95 % CI 0.18–0.81; $p = 0.002$), medial location of the tumor (HR 0.19; 95 % CI 0.09–0.41; $p = 0.001$), baseline GFR, <60 ml/min/1.73 m² (HR 0.24; 95 % CI 0.10–0.56; $p < 0.0001$), warm ischemia (HR 0.41; 95 % CI 0.17–1.00; $p = 0.052$).

Conclusion. Solitary kidney resection is associated with a low risk for renal function loss. To achieve optimal functional results, it is desirable to follow the balance between the indications for renal vessel ligation and the need to avoid >500-ml blood loss and cold ischemia.

Key words: kidney function, glomerular filtration rate, solitary kidney, partial nephrectomy

Введение

Несмотря на отсутствие доказательств I уровня, в течение последнего десятилетия органосохраняющее хирургическое лечение уверенно заняло место стандарта лечения клинически локализованных опухолей почечной паренхимы, вытеснив радикальную нефрэктомия в нишу узких показаний, ограниченных новообразованиями, размеры и локализация которых технически не позволяют выполнить резекцию почки [1]. Несомненно, высокая популярность органосохраняющих операций обусловлена возможностью сохранить почечную функцию, не нанося ущерба выживаемости [2]. Многочисленные исследования, посвященные функциональным результатам резекции почечной паренхимы, как правило, базируются на данных пациентов, имеющих нормальную контралатеральную почку [3]. В связи с этим влияние органосохраняющего хирургического лечения на почечную функцию до конца не ясно. Пациенты с опухолями единственной почки — уникальная модель, позволяющая оценить функциональные последствия резекции почки *in vivo*. Наша работа представляет собой попытку выявления закономерностей изменения почечной функции после органосохраняющего хирургического лечения новообразований почечной паренхимы.

Материалы и методы

В исследование отобраны данные 131 пациента с опухолью паренхимы единственной функционирующей почки, подвергнутого резекции *in situ* в отделении урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1980 по 2015 г.

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 — в 62 (47,3 %), левой — в 69 (52,7 %) случаях. У большинства (123 (93,9 %)) пациентов имел место 1, у 8 (6,1 %) — >1 опухолевого узла. При мультифокальном поражении нефрометрические параметры оценивали у опухоли, наиболее неудобной для резекции. Медиана размеров опухолевого узла составила 4 (1–12) см, при этом опухоли размером ≤4 см отмечены у 71 (54,2 %), 4,1–7,0 см — у 50 (38,2 %), >7 см — у 10 (7,6 %) пациентов. В 2/3 случаев имела место полюсная локализация новообразования (опухоль верхнего полюса — 37 (28,2 %), нижнего полюса — 38 (29,0 %)), у 56 (42,8 %) больных

было поражение среднего сегмента почки. Доминировали опухоли, расположенные по латеральной поверхности органа (78 (59,5 %)), однако у 53 (40,5 %) пациентов было выявлено новообразование по медиальной поверхности почки. Около половины (61 (46,6 %)) опухолей располагались преимущественно экзофитно, 60 (45,8 %) распространялись в толщу паренхимы не более чем на 50 %, 10 (7,6 %) были полностью эндофитными. Почечный синус был деформирован или инвазирован опухолью у 43 (32,8 %) больных, собирательная система почки была вовлечена в опухоль или сдавлена ею в 35 (26,7 %) случаях. Расстояние от края опухоли до чашечно-лоханочной системы или синуса было ≥7 мм в 40 (30,5 %), 4,0–6,9 мм — в 48 (36,7 %), <4 мм — в 43 (32,8 %) наблюдениях.

Медиана суммы баллов по нефрометрической шкале RENAL [4] составила $7,0 \pm 2,4$, по шкале PADUA [5] — $9,0 \pm 2,2$. При разделении пациентов на группы хирургического риска по шкале RENAL в группу благоприятного прогноза (4–6 баллов) отнесены лишь около 1/3 больных (46 (35,1 %)), тогда как в группу промежуточного прогноза (7–9 баллов) попали 1/4 пациентов (32 (24,4 %)), и 53 (40,5 %) больных имели высокий расчетный риск операционных осложнений (≥10 баллов). Сходная картина наблюдалась при использовании шкалы PADUA: благоприятный прогноз (6–7 баллов) — в 45 (34,4 %), промежуточный прогноз (8–9 баллов) — в 39 (29,8 %), неблагоприятный прогноз (≥10 баллов) — в 47 (35,8 %) случаях.

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.

Медиана индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона составила 4 (0–10) балла. Клинически значимые сопутствующие заболевания диагностированы у 97 (74,0 %) пациентов. Медиана индекса массы тела (ИМТ) равнялась 28 (15–49), при этом ИМТ ≥30 (ожирение) имел место в 50 (38,2 %) наблюдениях. Помимо ожирения наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями явились гипертоническая болезнь (43 (32,8 %)), ишемическая болезнь сердца (39 (29,8 %)) и бронхиальная астма (12 (9,3 %)). Сопутствующие заболевания, потенциально способные неблагоприятно влиять на функцию почек (распространенный атеросклероз с поражением почечной артерии, сахарный диабет, гипертоническая болезнь), выявлены у 60 (45,8 %) больных.

По классификации American Association of Anesthesiologists (ASA) операционный риск II класса имел

место у 69 (52,70 %), III класса – у 59 (45,0 %), IV класса – у 3 (2,35) больных.

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 (пережатие сегментарной почечной артерии – 1 (0,8 %), почечной артерии – 73 (55,7 %), почечных артерий и вен – 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, холодной – 25 (7–80) мин). В большинстве (123 (93,9 %)) наблюдений произведено удаление одного опухолевого узла, у 6 (4,5 %) пациентов удалены две, у 1 (0,8 %) – три, у 1 (0,8 %) – четыре опухоли почечной паренхимы. В 1 (0,8 %) случае из-за ранения почечной артерии выполнена нефрэктомия. Медиана доли удаленного объема почки составила 22 % (1–91 %).

Интраоперационно в целях обеспечения потенциальной противоишемической защиты, помимо поддержания адекватного перфузионного давления, в 78 (59,5 %) случаях использовали введение осмодиуретиков за 10–15 мин до пережатия элементов почечной ножки (маннитол с фуросемидом или без него).

Медиана кровопотери составила 800 (20–4500) мл. Гемотрансфузия понадобилась во время 33 (25,1 %) операций, при этом в среднем переливали 1,6 (1–5) дозы эритроцитарной массы.

В раннем послеоперационном периоде умер 1 (0,8 %) пациент, причина смерти – инфаркт миокарда. Медиана наблюдения за остальными больными составила 55 (6–386) мес.

Исходную почечную функцию оценивали с помощью вычисления расчетной СКФ по формуле the Modification of Diet in Renal Disease study и классифицировали по модифицированной системе National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative classification [6]. Почечную функцию после резекции единственной функционирующей почки оценивали в раннем (≤ 28 сут) и позднем (> 28 сут) послеоперационном периодах. Изменения почечной функции в раннем послеоперационном периоде классифицировали по системе RIFLE (риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), утрата функции (Loss), стойкая утрата функции (End stage renal disease)) [7]. 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 Statistics SPSS 13.0 для Windows.

Результаты

Медиана СКФ в раннем (≤ 28 сут) послеоперационном периоде составила 45 (8–114) мл/мин/1,73 м². Медиана снижения СКФ по сравнению с исходной в группе равнялась 15,5 (0–54) %. 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 (табл. 1). Показания к острому диализу имелись у 6 (4,6 %) больных, при этом проводилось в среднем 6 (3–16) сеансов гемодиализа.

Таблица 1. Острое снижение функции резецированной почки в раннем послеоперационном периоде ($n = 131$)

Table 1. Acute renal injury in the early postoperative period ($n = 131$)

Острое снижение функции почки Dramatic kidney function decrease	<i>n</i>	%
R (риск) R (risk)	34	26,0
I (повреждение) I (injury)	22	16,8
F (недостаточность) F (failure)	10	7,6
L (утрата функции) L (loss of function)	1	0,8
E (стойкая утрата функции) E (End stage renal disease)	2	1,5
<i>Всего</i> <i>Total</i>	69	52,7

Проведен анализ, направленный на выделение потенциальных факторов риска острого снижения почечной функции после 130 операций (из анализа исключена 1 пациентка, подвергнутая нефрэктомии из-за ранения почечной артерии). В качестве возможных факторов риска оценивали: возраст, индекс Чарльсона, сопутствующие заболевания, влияющие на функцию почек, ИМТ, риск по классификации ASA, исходную СКФ, нефрометрические показатели, включая сумму баллов по шкалам RENAL и PADUA, доступ, ишемию, ее вид и длительность, долю удаленной паренхимы, применение осмодиуретиков и кровопотерю. Отмечена корреляция развития острого снижения почечной функции в раннем послеоперационном периоде с низкой исходной СКФ ($r = -0,246$; $p = 0,008$), вовлечением синуса почки в опухолевый процесс

($r = 0,214$; $p = 0,019$), ишемией почечной паренхимы на резекционном этапе ($r = 0,262$; $p = 0,002$), ее временем ($r = 0,334$; $p = 0,015$) и объемом кровопотери ($r = 0,188$; $p = 0,036$).

Путем построения ROC-кривых выделены пограничные для прогнозирования острого снижения почечной функции значения непрерывных признаков: исходная СКФ – 80 мл/мин/1,73 м² (площадь под ROC-кривой (area under curve, AUC) 0,624; $p = 0,028$), время ишемии – 25 мин (AUC 0,614; $p = 0,094$), кровопотеря – 500 мл (AUC 0,641; $p = 0,035$).

Регрессионный анализ подтвердил независимую неблагоприятную прогностическую значимость опухолевой инвазии синуса почки (отношение рисков (ОР) 0,08; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,03–0,22; $p = 0,051$), исходной СКФ <80 мл/мин/1,73 м² (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,22–0,92; $p = 0,021$), ишемии паренхимы во время резекции (ОР 0,13; 95 % ДИ 0,05–0,33; $p = 0,032$) и кровопотери >500 мл (ОР 0,24; 95 % ДИ 0,12–0,51; $p = 0,005$). Время ишемии не являлось независимым фактором прогноза ($p = 0,111$) (рис. 1).

Поздние функциональные результаты резекции единственной функционирующей почки оценены для 130 пациентов, из анализа исключен 1 умерший в раннем послеоперационном периоде больной. Из анализа динамики СКФ и факторов риска ухудшения почечной функции по истечении 28 сут после операции также исключена 1 пациентка, подвергнутая нефрэктомии.

При динамическом наблюдении за больными медиана скорости изменения СКФ была положительной и составила +9,1 (от –12,8 до +32,8) мл/мин/1,73 м² в год. По сравнению с ранним послеоперационным периодом в дальнейшем увеличение СКФ отмечено у 20 (15,4 %), стабилизация СКФ – у 108 (83,1 %) пациентов. Быстрое продолжающееся снижение СКФ на ≥ 4 мл/мин/1,73 м² в год имело место только в 1 (0,7 %) случае и привело

к развитию терминальной стадии ХБП, потребовавшей проведения программного гемодиализа.

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 имела место 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 (табл. 2). Программный гемодиализ был показан 2 (1,5 %) пациентам, включая 1 больную, подвергнутую нефрэктомии.

Корреляционный анализ, включивший изучение признаков, перечисленных выше, продемонстрировал значимую взаимосвязь частоты прогрессирования ХБП с исходно низкой СКФ ($r = 0,373$; $p = 0,001$), локализацией опухоли медиально по отношению к средней линии ($r = 0,264$; $p = 0,014$), вовлечением синуса в опухоль ($r = 0,258$; $p = 0,016$) и тепловой ишемией ($r = -0,206$; $p = 0,049$).

Проведен поиск пограничного значения непрерывного признака, прогностически значимого для прогрессирования ХБП в позднем послеоперационном периоде, путем построения ROC-кривой: СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (AUC 0,724; $p = 0,001$).

В регрессионном анализе независимое неблагоприятное влияние на прогрессирование ХБП оказывали: опухолевая инвазия синуса (ОР 0,38; 95 % ДИ 0,18–0,81; $p = 0,002$), расположение опухоли по медиальной поверхности почки (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,09–0,41; $p = 0,001$) и исходная СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (ОР 0,24; 95 % ДИ 0,10–0,56; $p < 0,0001$). Отмечена строгая тенденция к увеличению риска прогрессирования ХБП после выполнения резекции единственной функционирующей почки в условиях тепловой ишемии (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,17–1,00; $p = 0,052$) (рис. 2).

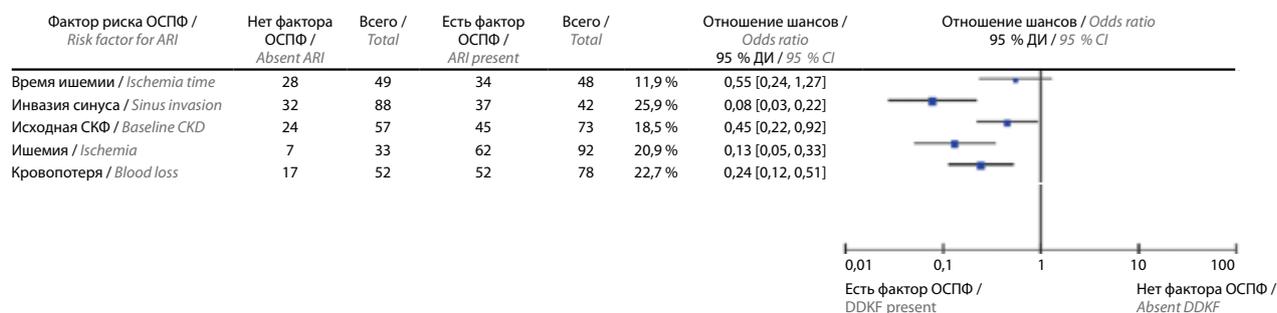


Рис. 1. Независимые факторы риска острого снижения почечной функции в раннем послеоперационном периоде у пациентов, подвергнутых резекции единственной функционирующей почки. ОСПФ – острое снижение почечной функции; ДИ – доверительный интервал; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Fig. 1. Independent risk factors of acute renal injury following partial nephrectomy in solitary kidney tumors. ARF – acute renal injury; CI – confidence interval; GFR – glomerular filtration rate

Таблица 2. Поздние функциональные результаты резекции единственной функционирующей почки (n = 131)
Table 2. Late functional results of partial nephrectomy in solitary kidney tumors

Поздние функциональные результаты Late functional results	n	%
Медиана СКФ (min–max), мл/мин/1,73 м ² * Median GFR (min–max), ml/min/1.73 m ² *	64 (8–96)	
Скорость изменения СКФ, медиана (min–max), мл/мин/1,73 м ² в год* Rate of GFR changes, median (min–max), ml/min/1.73 m ² per year*	+9,1 (–12,8...+32,8)	
Быстрое снижение СКФ (≥4 мл/мин/1,73 м ² в год) Rapid GFR decline (≥4 ml/min/1.73 m ² per year)	1	0,7
Стабилизация СКФ Stabilization of GFR	108	83,1
Увеличение СКФ Increase of GFR	20	15,4
Прогрессирование ранее имевшейся ХБП Progression of preexisting CKD	58	44,6
Стадия ХБП: Stage of CKD:		
I (СКФ >90 мл/мин/1,73 м ²) Stage I (GFR >90 ml/min/1.73 m ²)	12	9,2
II (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м ²) II (GFR 60–89 ml/min/1.73 m ²)	31	23,8
III (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ²) III (GFR 30–59 ml/min/1.73 m ²)	76	58,6
IV (СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²) IV (GFR <30 ml/min/1.73 m ²)	9	6,9
V (СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² или диализ) V (GFR <30 ml/min/1.73 m ² or dialysis)	2	1,5

*Из анализа исключены данные 1 больной, подвергнутой нефрэктомии.

*The data of one patient undergoing nephrectomy are excluded from analysis.

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Note. CKD – chronic kidney disease; GFR – glomerular filtration rate.

Обсуждение

Понимание закономерностей изменения почечной функции у больных, подвергнутых резекции почки, потенциально может повлиять на технические аспекты хирургического лечения и специфику периоперационного ведения пациентов с опухолями почечной паренхимы, подвергнутых органосохраняющим операциям. Оптимальной моделью для изучения факторов риска неблагоприятного функционального исхода являются кандидаты для резекции единственной почки. В исследованиях, посвященных изучению почечной функции у оперированных больных, в качестве критериев оценки функциональных результатов в раннем и позднем послеоперационном периодах исследовались: категории RIFLE, стадии ХБП, частота применения острого и программного диализа, а также динамика СКФ. Конечно, не во всех работах приведены стандартизированные результаты резекции единственной почки по всем перечисленным критериям, однако при использовании некоторых допущений опубликованные данные можно сравнивать между собой.

Согласно определению наличие опухоли единственной или единственной функционирующей почки подразумевает диагноз ХБП. Действительно, еще на дооперационном этапе многие пациенты имеют сниженную почечную функцию. В нашем исследовании медиана исходной СКФ составила 74 мл/мин/1,73 м². Клинически значимое исходное снижение СКФ, соответствующее ХБП III стадии (<60 мл/мин/1,73 м²), было выявлено у 22,9 % больных. В работе белорусских авторов, включившей 136 пациентов с единственной почкой, медиана исходной СКФ была меньше и составила 58 мл/мин/1,73 м², при этом ХБП III стадии имела место у 54 %, IV стадии – у 1,4 % пациентов [8]. В серии из 76 наблюдений А.Ф. Fergany и соавт. (2006) любое дооперационное снижение почечной функции было диагностировано в 46 % случаев [2].

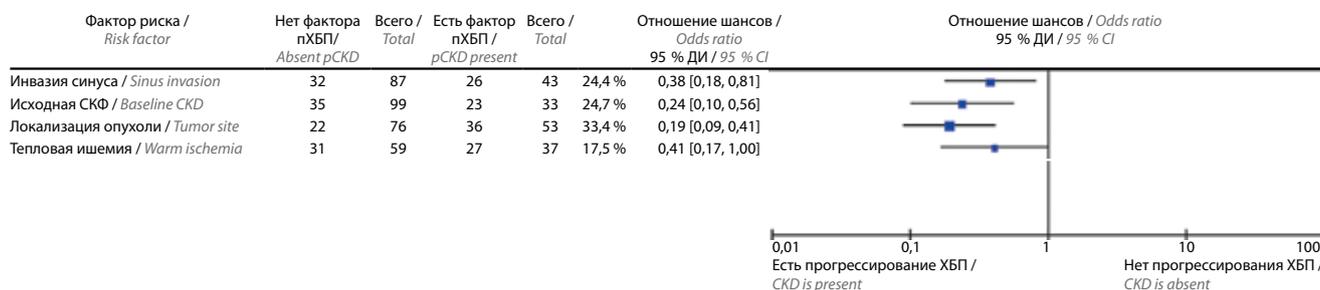


Рис. 2. Независимые факторы риска прогрессирования ХБП в позднем послеоперационном периоде у пациентов, подвергнутых резекции единственной функционирующей почки. ХБП – хроническая болезнь почек; пХБП – прогрессирующая ХБП; ДИ – доверительный интервал; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Fig. 2. Independent risk factors of late CKD progression following partial nephrectomy in solitary kidney tumors. CKD – chronic kidney disease; pCKD – progressive CKD; CI – confidence interval; GFR – glomerular filtration rate

В группе наших пациентов медиана снижения СКФ в раннем послеоперационном периоде по сравнению с исходной составила 15,5 %. Любое острое снижение почечной функции было зарегистрировано в 52,7 % случаев, но являлось клинически значимым (F, L, E по категориям системы RIFLE) только у 9,9 % больных. Показания к острому диализу имелись у 4,6 % пациентов (в том числе у 1 больной, подвергнутой нефрэктомии). В доступной нам литературе мы обнаружили единственное исследование, в котором для оценки ранних функциональных результатов резекции единственной функционирующей почки использовалась система RIFLE. Л.Н. Суслов и соавт. (2017) приводят данные, согласно которым снижение почечной функции, соответствующее категориям F, L, E, развилось у 20,6 % из 136 оперированных больных, при этом острый диализ понадобился 6,6 % пациентов, а постоянный — 1 больному, которому из-за неконтролируемого кровотечения в раннем послеоперационном периоде была выполнена нефрэктомия [8]. Существенные расхождения в частоте клинически значимого снижения почечной функции в нашей серии наблюдений и работе белорусских авторов могут быть связаны с худшими исходными показателями почечной функции в исследовании Л.Н. Суслова и соавт. (2017); косвенным подтверждением этому факту служит меньшая частота функционального ухудшения классов F, L, E в подгруппе минских пациентов с нормальной функцией почки до операции (11 %) [8]. Результаты других исследователей доложены более лапидарно. В работе А.Ф. Fergany и соавт. (2006) транзиторная почечная недостаточность в раннем послеоперационном периоде, определяемая авторами как повышение уровня креатинина более чем до 1,5 мг/дл (т. е. как минимум категория R по системе RIFLE), имела место у 21 % больных [2]. В крупном многоцентровом исследовании, включившем 660 пациентов, подвергнутых открытой резекции единственной почки, частота показаний к острому гемодиализу в течение 90 сут после операции составила 18 % [9]. При этом частота острого гемодиализа в серии наблюдений из одного центра с большим опытом выполнения резекции почки (MSKCC) была в 10 раз ниже (1,85 %) [10], что, на наш взгляд, подчеркивает необходимость концентрации пациентов с опухолями единственной почки в специализированных стационарах.

По нашим данным, независимыми факторами риска острого снижения почечной функции после резекции единственной функционирующей почки являлись опухолевая инвазия синуса почки, исходная СКФ <80 мл/мин/1,73 м², ишемия паренхимы во время резекции и кровопотеря >500 мл. В белорусском исследовании анализировались факторы риска снижения почечной функции классов F, L, E, при этом была продемонстрирована независимая прогностическая

значимость размеров и количества опухолей, гемотрансфузии и длительности ишемии [8]. Несмотря на некоторые различия результатов регрессионных анализов в нашей работе и исследовании Л.Н. Суслова и соавт. (2017), общая направленность неблагоприятного влияния технической сложности резекции и кровопотери как независимого от травматизма операции фактора прослеживается в обеих сериях наблюдений. Несомненно, удаление части функционирующих нефронов, а также необратимые постишемические изменения почечной паренхимы, находящейся в зоне гемостатических швов, особенно локализующихся в области богато васкуляризованного почечного синуса, приводит к немедленному снижению почечной функции. Механическое повреждение нефронов усугубляется ишемией почечной паренхимы, ассоциированной с выбросом вазоконстрикторов, вазоспазмом и гипоперфузией в ответ на отсутствие притока артериальной крови, и реперфузионным синдромом, включающим реактивацию кислородного окисления, повреждение клеток эндотелия и обструкцию микрососудов [11]. Можно предположить, что перечисленные патофизиологические изменения имеют большую вероятность клинически значимой реализации у пациентов с исходным дефицитом количества и низким качеством нефронов, т. е. при исходно низкой СКФ. Кровопотеря, на наш взгляд, может способствовать дальнейшей ишемизации почечной ткани, усугубляя запущенный каскад патофизиологических реакций. Неблагоприятное влияние кровопотери на функциональные результаты резекции почки является аргументом против рутинного использования методики органосохраняющего лечения без ишемии почечной паренхимы во всех случаях.

У наших пациентов медиана СКФ в позднем послеоперационном периоде составила 64 мл/мин/1,73 м². При этом ХБП III стадии была диагностирована у 58,6 %, IV стадии — у 6,9 %, V стадии — у 1,5 % пациентов, перенесших резекцию единственной функционирующей почки. Прогрессирование ХБП, диагностированной до операции, зарегистрировано у 44,6 % больных. Хотелось бы отметить, что по истечении раннего послеоперационного периода медиана СКФ в группе имела положительную скорость прироста, при этом увеличение СКФ отмечено у 15,4 %, а стабилизация — у 83,1 % пациентов. Быстрое продолжающееся снижение СКФ было зарегистрировано только в 1 (0,7 %) случае и привело к развитию терминальной стадии ХБП.

Поздние функциональные результаты в нашей работе как минимум не уступают данным, полученным в других клиниках. В исследовании А.Ф. Fergany и соавт. (2006) при среднем сроке наблюдения за пациентами 3,6 года прогрессирование ХБП до V стадии (программный диализ) выявлено в 5 % случаев. У пациентов

со сроком наблюдения не менее 10 лет ХБП \geq III стадии имела место в 89,6 % случаев, а 6 % больных имели показания к программному диализу или были подвергнуты трансплантации донорской почки [2]. Частота постоянного гемодиализа в серии наблюдений MSKCC составила 3,7 % [10]. 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 % [12].

В регрессионном анализе мы выявили независимое неблагоприятное влияние на прогрессирование ХБП опухолевой инвазии синуса, расположения опухоли по медиальной поверхности почки и исходной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Нами отмечена строгая тенденция к увеличению риска прогрессирования ХБП после выполнения резекции единственной функционирующей почки в условиях тепловой ишемии. Наши результаты не подлежат сравнению с другими работами из-за существенных методологических различий. Тем не менее необходимо упомянуть, что в многоцентровом исследовании независимыми факторами риска развития ХБП V стадии являлись предсуществующая болезнь почек и послеоперационные осложнения резекции единственной почки [12]. D. D. Vuethe и соавт. (2012) не выявили влияния суммы баллов по шкале RENAL и отдельных компонентов этой нефрометрической шкалы на функциональные результаты резекции единственной почки у 42 больных [13].

Мы полагаем, что неблагоприятное влияние центральной и медиальной локализации опухоли на отдаленные результаты резекции почки связано с необходимостью пересечения, прошивания или сдавливания (за счет стягивания краев дефекта) многочисленных сосудов, проходящих в этих зонах к другим сегментам почечной паренхимы, что фактически существенно увеличивает реальное число утраченных после операции нефронов. Исходная почечная дисфункция за счет снижения количества и/или качества почечной паренхимы, ассоциированного с низкой СКФ до операции, в дальнейшем усугубляется в связи с механическим повреждением почки во время резекции, а также за счет каскада патофизиологических реакций, связанных с особенностями техники операции, включая ишемию. Вероятнее всего, пережатие почечных сосудов в нашей модели имело меньшую независимость в качестве фактора прогноза, так как абсолютно все резекции почки при опухолях синуса и новообразованиях медиальной локализации были выполнены в условиях ишемии, что могло повлиять на результаты статистического анализа. Нам не удалось выделить пограничного значения времени ишемии, влияющего на функциональный исход. Мы полагаем, что это может быть связано с относительно малым разбросом

показателей длительности ишемии в группе, за исключением 1 выброса до 80 мин.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о низком риске утраты почечной функции после резекции единственной почки. Ожидаемо, что высока вероятность неблагоприятного функционального исхода у пациентов, имеющих исходное снижение СКФ, с опухолями центральной локализации. Тем не менее складывается впечатление, что индивидуальный подход к выбору хирургической тактики может улучшить функциональный прогноз. Выполнение резекции единственной почки без пережатия почечной артерии в случаях, когда ожидаемая кровопотеря не превышает 500 мл, может улучшить исход для почечной функции. При планировании технически сложной операции с прогнозируемым объемом кровопотери > 500 мл безопаснее выполнение резекционного этапа в условиях ишемии почечной паренхимы, при этом желательна мера противоишемической защиты.

Многие авторы подчеркивают необходимость адекватной гидратации и поддержания нормального артериального давления во время резекции почки для сохранения ее функции [14], что подтверждается нашим клиническим опытом. К сожалению, ни в одном из исследований, направленных на поиск потенциальных ренопротекторов, включая диуретики, антикоагулянты и агонисты рецепторов дофамина (допамин, фенол-допамин), не получено положительных результатов [15–17]. Мы не смогли обнаружить влияния осмодиуретиков на функциональные результаты резекции единственной функционирующей почки, в связи с чем в нашей клинике использование маннитола в качестве потенциального ренопротектора прекращено.

Заключение

Резекция — эффективный метод лечения больных с опухолями паренхимы единственной почки, позволяющий добиться полного удаления всей опухолевой ткани и сохранения почечной функции у 98,5 % пациентов. Острое снижение почечной функции в раннем послеоперационном периоде развивается в 52,7 % случаев и является клинически значимым у 9,9 % пациентов. Острый диализ требуется в 4,6 % наблюдений. Прогрессирование исходной ХБП у больных, подвергнутых резекции единственной функционирующей почки, имеет место в 44,6 % случаев, однако программный гемодиализ показан только 1,5 % пациентов. Факторами риска неблагоприятного функционального исхода являются опухолевая инвазия почечного синуса, расположение опухоли по медиальной поверхности почки, исходно низкая СКФ, тепловая ишемия паренхимы на резекционном этапе и кровопотеря > 500 мл.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Vol. 13. KID 1.
2. 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.
3. Gill I. S., Matin S. F., Desai M. M. et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumours in 200 patients. *J Urol* 2003;170(1):64–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000072272.02322.ff. PMID: 12796646.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.)].
9. Lane B. R., Russo P., Uzzo R. G. et al. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. *J Urol* 2011;185(2):421–7. DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.131. PMID: 21167524.
10. 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.
11. Knight S., Johns E. J. Renal functional responses to ischaemia-reperfusion injury in normotensive and hypertensive rats following non-selective and selective cyclo-oxygenase inhibition with nitric oxide donation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35(1):11–6. DOI: 10.1111/j.1440–1681.2007.04739.x. PMID: 18047621.
12. 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):e21–6. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.10.003. PMID: 23428536.
13. Buethe D. D., Moussly S., Lin H. Y. et al. Is the R. E. N. A. L. nephrometry scoring system predictive of the functional efficacy of nephron sparing surgery in the solitary kidney? *J Urol* 2012;188(3):729–35. DOI: 10.1016/j.juro.2012.04.115. PMID: 22819418.
14. Secin F. P. Importance and limits of ischemia in renal partial surgery: experimental and clinical research. *Adv Urol* 2008;2008:102461. DOI: 10.1155/2008/102461. PMID: 18645616.
15. Omae K., Kondo T., Takagi T. et al. Mannitol has no impact on renal function after open partial nephrectomy in solitary kidneys. *Int J Urol* 2014;21(2): 200–3. DOI: 10.1111/iju.12213. PMID: 23819791.
16. O'Hara J. F. Jr, Hsu T. H., Sprung J. et al. The effect of dopamine on renal function in solitary partial nephrectomy surgery. *J Urol* 2002;167(1):24–8. PMID: 11743267.
17. Wein A. J., Kavoussi L. R., Campbell A. C. *Walsh Urology*. 9th edn. Philadelphia, Pa, USA: Saunders Elsevier, 2007. P. 1176.

Сравнение экспрессии гена *PCA3* в осадках и экзосомах мочи при раке предстательной железы

Д.С. Михайленко¹⁻³, А.А. Новиков¹, М.В. Григорьева¹, Г.Д. Ефремов¹, А.В. Сивков¹, Н.Ю. Сафронова¹, К.С. Сорокин⁴, М.Ю. Земскова^{4,5}, М.В. Немцова², Б.Я. Алексеев¹, А.Д. Каприн¹

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

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

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴ООО «Простагност»; Россия, 143026 Москва, ИЦ Сколково, ул. Нобеля, 7;

⁵ФГБУН «Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрябина» РАН; Россия, 142290 Московская обл., Пушкино, просп. Науки, 5

Контакты: Дмитрий Сергеевич Михайленко dimsERG@mail.ru

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее частых онкологических заболеваний у мужчин. В качестве молекулярно-генетического маркера РПЖ в настоящее время используют определение экспрессии гена *PCA3* в моче.

Цель работы – сравнительный анализ экспрессии гена *PCA3* в осадках и в экзосомах мочи для определения биоматериала, позволяющего более эффективно проводить определение экспрессии этого гена.

Материалы и методы. Были исследованы данные 12 пациентов с различными стадиями РПЖ и 8 контрольных образцов.

Результаты. Диагностическая точность анализа экспрессии *PCA3* в этой выборке превысила 90 %. Не выявлено достоверных различий чувствительности и специфичности гиперэкспрессии *PCA3* при анализе осадков по сравнению с экзосомами мочи. Это указывает на целесообразность использования осадков мочи для анализа *PCA3* как биоматериала с менее трудоемкой пробоподготовкой, однако возможные преимущества экзосом для анализа панелей экспрессионных маркеров требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: *PCA3*, экспрессия, экзосома, неинвазивная диагностика

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-54-60

Comparative analysis of the *PCA3* gene expression in sediments and exosomes isolated from urine

D.S. Mikhaylenko¹⁻³, A.A. Novikov¹, M.V. Grigor'eva¹, G.D. Efremov¹, A.V. Sivkov¹, N.Yu. Safronova¹, K.S. Sorokin⁴, M.Yu. Zemskova^{4,5}, M.V. Nemtsova², B.Ya. Alekseev¹, A.D. Kaprin¹

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;

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

³Research Center for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;

⁴Prostagnost Company; 7 Nobelya St., Skolkovo district, Moscow 143026, Russia;

⁵G.K. Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms; 5 Prospekt Nauki, Pushchino, Moscow region 142290, Russia

Introduction. Prostate cancer (PCa) is one of the common oncological diseases in men. Expression of the *PCA3* gene in urine is currently used as a molecular genetic marker of PCa.

Objective: to comparative analysis of the *PCA3* expression in urine sediments and exosomes for the determination of the biomaterial, which allows detecting the *PCA3* expression in more efficient manner.

Materials and methods. The 12 patients with different stages of PCa and 8 control samples were examined.

Results. The diagnostic accuracy of the *PCA3* gene expression analysis in this cohort exceeded 90 %. We had not obtained significant differences in the sensitivity and specificity of the *PCA3* hyperexpression in the urine sediments compared with exosomes. This result indicates in favor to using urine sediment for the *PCA3* analysis as a biomaterial with less time-consuming sample preparation, although the possible advantage of exosomes for the analysis of the expression marker panels requires further studies.

Key words: *PCA3*, gene expression, exosome, non-invasive diagnostics

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее частых онкологических заболеваний у мужчин и представляет собой актуальную проблему современной онкоурологии. В России заболеваемость РПЖ за последние 10 лет выросла с 25,61 до 57,22 на 100 тыс. населения [1]. Измерение концентрации простатического специфического антигена (ПСА) в крови – основной лабораторный тест в диагностике РПЖ, положительный результат которого может служить одним из показаний к проведению биопсии. Морфологическое исследование вследствие гетерогенности и мультифокальности опухолей не всегда позволяет выявить РПЖ в биоптатах предстательной железы (ПЖ) и требует высокой квалификации патолога [2]. Остается актуальным поиск новых молекулярных маркеров РПЖ, имеющих диагностическое значение и определяемых неинвазивными методами, например в моче. В качестве такого молекулярно-генетического маркера РПЖ в настоящее время используют определение экспрессии гена *PCSA3* относительно гена с простатспецифической экспрессией – *KLK3*. Ген *PCSA3* кодирует регуляторную РНК и гиперэкспрессируется в РПЖ относительно нормы или других патологических изменений – простатита, доброкачественной гиперплазии ПЖ (ДГПЖ) [3]. Анализ экспрессии *PCSA3* в моче одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для решения вопроса о целесообразности проведения повторной биопсии у пациентов с повышающимся уровнем ПСА и отрицательным результатом 1-й биопсии [4]. Чувствительность и специфичность теста *PCSA3* варьируют в широких пределах по данным разных авторов – от 60 до 95 % – со средними значениями этих показателей около 80 %, по данным метаанализа [5–7]. На диагностическую точность метода может влиять, во-первых, метод анализа экспрессии генов: в оригинальной тест-системе анализа экспрессии *PCSA3* ProgenSA (Hologic) используется транскрипционноопосредованная амплификация, другие авторы применяют обратную транскрипцию и полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени (ПЦР-РВ) [8, 9]. Во-вторых, немаловажным фактором является этап пробоподготовки, т. е. способ получения того биоматериала, из которого непосредственно выделяют РНК. Набор ProgenSA предполагает анализ мочи без предварительной подготовки, ее забирают в среду, где проводят лизис клеток и сорбцию исследуемых матричных РНК (мРНК) со специфичными олигонуклеотидами, иммобилизованными на магнитных шариках [8]. При другом подходе РНК выделяют из осадка мочи после центрифугирования [9], ряд авторов перед взятием мочи проводят массаж ПЖ в целях увеличения доли клеток из ПЖ в осадке мочи [10, 11].

В последние годы в качестве объекта исследования при канцерогенезе часто выступают экзосомы – мембранные структуры, секретируемые из клеток посредством слияния мультивезикулярных эндосом с плазматической мембраной. Экзосомы участвуют в межклеточной коммуникации, причем злокачественные клетки продуцируют больше экзосом, чем нормальные, показана их роль в ремоделировании опухолевого микроокружения, формировании премеастатических ниш [12]. При РПЖ в моче обнаруживают экзосомы, содержащие РНК опухолевых клеток, причем сохранность РНК внутри этих мембранных везикул выше, чем непосредственно в моче. Ряд авторов высказывают предположение о том, что выделение и концентрирование экзосом из мочи у больных РПЖ позволяют получить препарат, анализ экспрессии генов в котором даст более воспроизводимые результаты за счет обогащения полученной тотальной РНК молекулами мРНК опухолевого происхождения. Сравнение уровней экспрессии *PCSA3* в цельной моче, осадке и экзосомах у разных авторов показывает противоречивые результаты: в одних диагностическая точность выявления РПЖ выше при анализе мочи, в других – при анализе экзосом, полученных из мочи [11, 13, 14].

Цель работы – сравнительный анализ экспрессии *PCSA3* в осадке и в экзосомах мочи у пациентов с РПЖ и группы контроля для определения биоматериала, позволяющего более эффективно проводить неинвазивную диагностику РПЖ.

Материалы и методы

Выборка пациентов. В исследование вошли 12 больных РПЖ, 5 пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) и 3 – с ДГПЖ. В дальнейшем пациенты с МКБ и ДГПЖ были объединены в группу контроля. Возраст пациентов составил 53–80 лет (средний возраст 63,8 года). Всем пациентам с РПЖ и ДГПЖ был выполнен необходимый объем диагностических тестов, включая ультразвуковое исследование нижних мочевыводящих путей, урофлоуметрию, общий анализ мочи (в том числе постмассажной порции), определение креатинина в плазме, а также измерение концентрации общего ПСА в крови.

Осадок мочи получали центрифугированием со скоростью 3000 об/мин в течение 15 мин из объема 15–30 мл мочи, взятой после массажа ПЖ.

Экзосомы выделяли из того же образца мочи, что и осадок методом последовательного центрифугирования: сначала 50 мл постмассажной мочи с ускорением 10 тыс. g в течение 15 мин, затем – супернатанта с ускорением 100 тыс. g в течение 3 ч. Полученный осадок промывали 3 мл PBS (phosphate-buffered saline), осаждавая кратковременным центрифугированием, после этого экзосомы ресуспендировали в 200 мкл PBS.

Выделение тотальной РНК из осадков мочи проводили с помощью набора «АмплиПрайм РИБО-сорб» (НекстБио, Россия) по протоколу фирмы-производителя. Полученный препарат РНК затем обрабатывали 6 ед. активности ДНКазы для удаления примеси геномной ДНК.

Обратную транскрипцию для получения комплементарной ДНК на 10 мкл выделенного из осадка мочи на предыдущем этапе препарата тотальной РНК осуществляли с применением набора РЕВЕРТА-Л (Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора).

ПЦР-РВ проводили для сравнительной оценки экспрессии генов. В качестве эндогенного контроля использовали ген *GAPDH*, присутствие транскриптов из клеток ПЖ и относительную экспрессию целевого гена *PCSA3* определяли по гену *KLK3*. Реакцию осуществляли с применением 2,5-кратной реакционной смеси для проведения ПЦР-РВ в присутствии референсного красителя ROX (Синтол, Россия) на детектирующем термоциклере StepOnePlus (Applied Biosystems, США) с комбинацией праймеров и зондов собственного дизайна. Температурные параметры ПЦР-РВ: начальная денатурация 95 °С 5 мин, затем 45 циклов: 95 °С – 15 с, 60 °С – 50 с (детекция). Алгоритм относительного определения экспрессии *PCSA3* и расчет показателя $\Delta\Delta Ct$ ($PCSA3-KLK3$) – далее $\Delta\Delta Ct$ – опубликованы нами ранее [15].

Статистическая обработка результатов включала сравнительный анализ $\Delta\Delta Ct$ в группах РПЖ и контроля, построение ROC-кривых, определение оптимальных пороговых уровней этого показателя, вычисление чувствительности и специфичности теста. Уровень значимости α был принят равным 0,05. Использовали программы Microsoft Excel и GraphPad Prism (<https://www.graphpad.com/scientific-software/prism>).

Результаты и обсуждение

В настоящей работе определяли показатель $\Delta\Delta Ct$, отражающий экспрессию гена *PCSA3*, в 12 случаях РПЖ и 8 контрольных (ДГПЖ и МКБ) методом ПЦР-РВ в парных аликвотах осадка и экзосом, выделенных из одного и того же исходного образца мочи. Средние значения и стандартные отклонения $\Delta\Delta Ct$ у пациентов с РПЖ, ДГПЖ и МКБ при анализе осадка мочи составили $0,68 \pm 0,96$; $4,22 \pm 1,98$ и $5,82 \pm 2,17$; при анализе экзосом эти показатели были равны $-0,31 \pm 1,25$; $3,38 \pm 0,99$ и $2,24 \pm 2,01$ соответственно. Отметим, что меньшее значение $\Delta\Delta Ct$ соответствует более высокому уровню мРНК анализируемого гена *PCSA3* по сравнению с калибровочным геном *KLK3* в образце [15]. С помощью двустороннего критерия Манна–Уитни показано, что различия $\Delta\Delta Ct$ между РПЖ и контролем были достоверными как при анализе осадков, так и при анализе экзосом мочи: $p = 0,0003/$

медиана 0,81 (РПЖ) против 5,50 (контроль) при анализе осадков и $p = 0,001/$ медиана $-0,36$ (РПЖ) против 2,88 (контроль) при анализе экзосом мочи (см. таблицу).

Основной целью работы было сравнение экспрессии гена *PCSA3* в осадках и экзосомах мочи. На 1-м этапе с помощью критерия Вилкоксона было проведено попарное сравнение осадков и экзосом, полученных от одного пациента. Показано, что $\Delta\Delta Ct$ коррелирует при анализе экспрессии *PCSA3* в этих 2 типах биоматериала (коэффициент Спирмена $r = 0,83$) и достоверно смещен в сторону более низких значений ($p < 0,0001$) при анализе экзосом относительно осадков мочи. На 2-м этапе были построены ROC-кривые и определены параметры теста *PCSA3* для 2 типов биоматериала (см. рисунок, а). При анализе осадков мочи различия экспрессии *PCSA3* между РПЖ и контролем были достоверны ($p = 0,0002$). Пороговый уровень 1,86 позволил корректно отнести все случаи к клиническим группам РПЖ и контроля (чувствительность и специфичность равны 1,00; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,63–1,00 и 0,74–1,00 соответственно). При анализе экзосом мочи различия экспрессии *PCSA3* между РПЖ и контролем также были достоверны ($p = 0,002$), площадь под ROC-кривой составила 0,92 (95 % ДИ 0,76–1,08). При оптимальном пороговом уровне 1,48 чувствительность составила 0,88, специфичность – 1,00; 95 % ДИ 0,48–0,99 и 0,74–1,00 соответственно. С учетом доли пациентов с РПЖ в исследуемой выборке диагностическая точность, прогностическая ценность отрицательного и положительного результатов для осадков мочи были близки к 1,00, аналогичные показатели для экзосом составили 0,95; 1,00 и 0,97. Не обнаружено достоверных различий в указанных выше диагностических характеристиках анализа экспрессии *PCSA3* между осадками и экзосомами мочи ($p > 0,05$). В предшествующих работах по анализу экспрессии *PCSA3* с помощью $\Delta\Delta Ct$ в биоптатах ПЖ и осадках мочи были предложены пороговые уровни этого показателя 3,22 и 1,23 соответственно, а также обсуждено наличие серой зоны $\Delta\Delta Ct$ [15, 16]. С учетом полученных данных можно предложить пороговый уровень $\Delta\Delta Ct$ для осадков мочи равным 2,00, что не изменит достоверно диагностической точности при исследовании экспрессии гена *PCSA3* в когорте из настоящей выборки 20 образцов и ранее сформированной выборки 56 осадков мочи [15]. Вместе с тем этот уровень представляет собой целочисленное значение, более удобное для рутинной интерпретации анализа относительного уровня экспрессии *PCSA3*.

Наибольший интерес вызывают диагностические характеристики новых маркеров РПЖ в «серой» зоне уровня ПСА 2–10 нг/мл. На основе данных мультицентровых исследований в настоящее время пороговое значение уровня ПСА определено Европейской ассоциацией урологов как 2,5 нг/мл со скоростью прироста

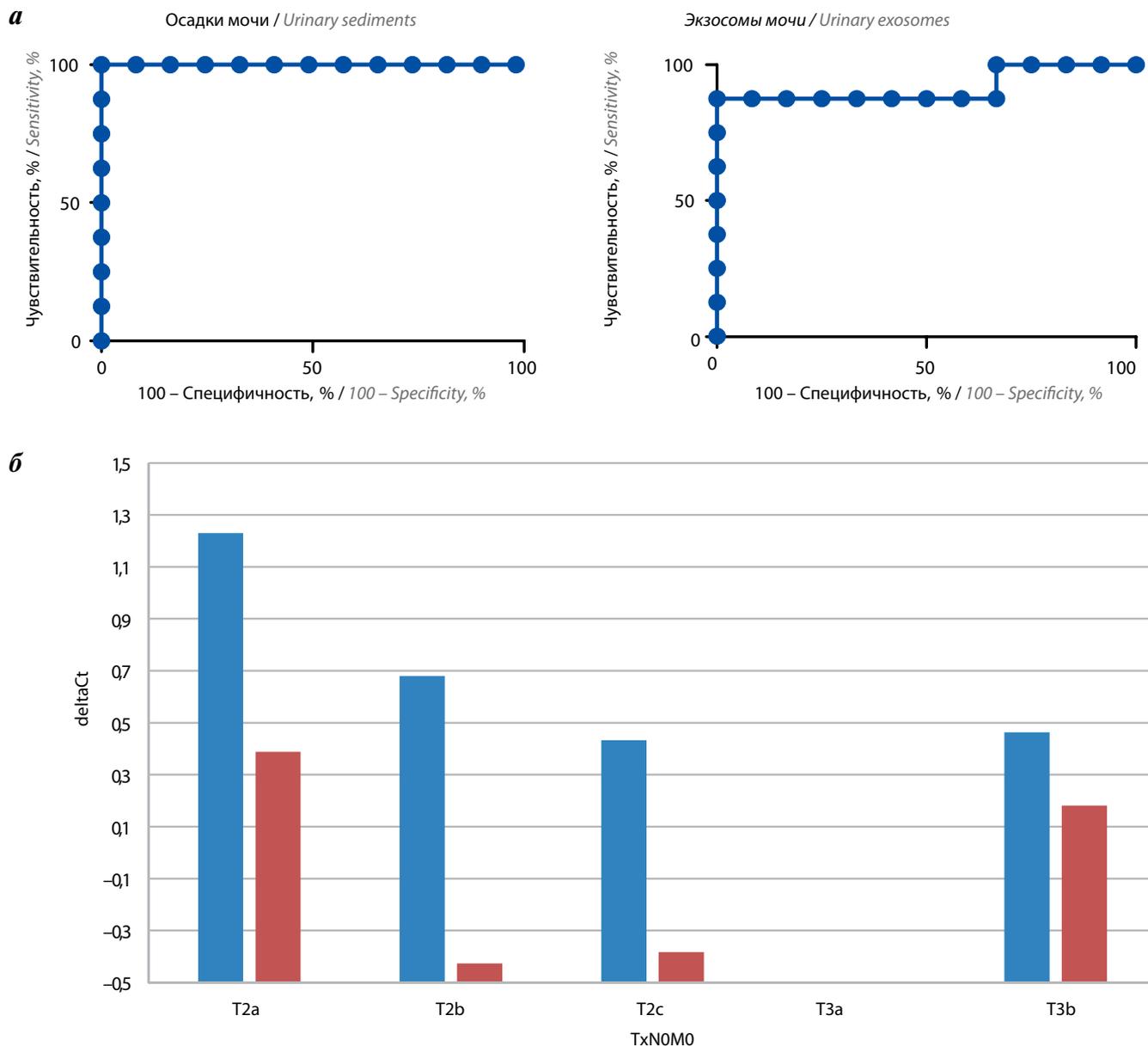
Характеристика пациентов и результаты анализа РСА3

Characteristics of patients and results of PCA3 tests

№ пациента Patient	Диагноз Diagnosis	Стадия РПЖ PC stage	Общий ПСА, нг/мл Total PSA, ng/ml	deltaCt (PCA3–KLK3)	
				Осадок мочи Urinary sediment	Экзосомы Exosomes
1	МКБ UL	—	1,6	5,19	2,35
2	МКБ UL	—	0,85	2,51	−0,86
3	МКБ UL	—	1,04	6,45	1,69
4	МКБ UL	—	1,19	8,37	4,19
5	МКБ UL	—	<i>2,33</i>	<i>6,60</i>	<i>3,81</i>
6	ДГПЖ ВРН	—	1,57	4,87	3,35
7	ДГПЖ ВРН	—	1,47	5,80	4,38
8	ДГПЖ ВРН	—	2,93	<i>2,00</i>	<i>2,41</i>
9	РПЖ PC	T3bN0M0	23,00	0,04	−0,79
10	РПЖ PC	T2cN0M0	11,00	−1,17	−2,22
11	РПЖ PC	T2cN0M0	48,40	1,72	0,03
12	РПЖ PC	T2bN0M0	<i>9,00</i>	<i>1,61</i>	<i>−0,50</i>
13	РПЖ PC	T2aN0M0	0,90	0,45	−1,71
14	РПЖ PC	T2aN0M0	20,00	1,53	0,86
15	РПЖ PC	T2cN0M0	<i>9,47</i>	<i>−0,19</i>	<i>−1,43</i>
16	РПЖ PC	T2bN0M0	15,6	−0,25	−1,46
17	РПЖ PC	T3bN0M0	20,65	0,18	−0,21
18	РПЖ PC	T2aN0M0	<i>8,60</i>	<i>1,71</i>	<i>1,17</i>
19	РПЖ PC	T3bN0M0	56,60	1,17	1,26
20	РПЖ PC	T2cN0M0	1,49	1,37	1,27

Примечание. Полужирным шрифтом отмечены ложноположительные и ложноотрицательные случаи, курсивом — образцы в «серой» зоне ПСА. РПЖ — рак предстательной железы; ПСА — простатический специфический антиген; МКБ — мочекаменная болезнь; ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Note. False-positive and false-negative cases are shown in bold; samples within the gray zone of PSA are in italics. PC — prostate cancer; PSA — prostatic specific antigen; UL — urolithiasis; BPH — benign prostatic hyperplasia.



Сравнительный анализ экспрессии гена *PCA3*: а – ROC-анализ экспрессии в осадках мочи и экзосомах; б – средние значения показателя *deltaCt* у пациентов с разной стадией РПЖ (синие – для осадков мочи, красные – для экзосом)
 Comparative analysis of *PCA3* gene expression: а – ROC analysis of the expression in urinary sediments and exosomes; б – average *deltaCt* values in patients with different stages of prostate cancer (urinary sediments (blue), exosomes (red))

0,6 нг/мл в год. При этом сложно интерпретировать повышение уровня ПСА в диапазоне 2–10 нг/мл, называемом «серой зоной», так как эти концентрации равновероятно могут соответствовать РПЖ, ДГПЖ, простатиту; результаты около 70 % биопсий у мужчин в данной группе показывают отсутствие РПЖ [2]. В исследованной выборке было 5 образцов в «серой зоне» ПСА они были корректно классифицированы при установленных на предыдущем этапе ROC-анализа оптимальных пороговых уровнях 1,86 и 1,48 для осадков и экзосом мочи соответственно (за исключением

1 ложноположительного случая при анализе экзосом). Это согласуется с тем, что *PCA3* охарактеризован рядом авторов как маркер с диагностической точностью выше, чем у общего и отношения свободного к общему ПСА, особенно в «серой зоне» 2–10 нг/мл [17, 18], в том числе и при первичной диагностике РПЖ [19, 20]. Вместе с тем необходимо иметь в виду малый объем выборки и наличие «серой зоны» *deltaCt*, описанной нами ранее при анализе экспрессии *PCA3* в РПЖ [16].

Ранее было показано, что высокие значения уровня ПСА коррелируют со стадией РПЖ, что связано

с увеличением размера опухоли, продуцирующей ПСА, деструктивными изменениями в ПЖ и повышением сосудистой проницаемости. Увеличение концентрации ПСА >50 нг/мл ассоциировано с прорастанием капсулы и инвазией в семенные пузырьки, >100 нг/мл — с регионарным и отдаленным метастазированием [2]. Нами было проведено сравнение показателя deltaCt у пациентов с различными TNM-параметрами (см. рисунок, б). Не выявлено достоверных различий в ряду T2a–T3b, как и ассоциации deltaCt с увеличением стадии РПЖ ($p > 0,05$); однако при анализе этого результата следует иметь в виду малый ($n = 20$) объем выборки. Другие авторы показали ассоциацию уровня *PCSA3* со стадией РПЖ [13, 21], а также противоречивые ассоциации гиперэкспрессии *PCSA3* с суммой баллов по шкале Глисона [22, 23].

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, которые анализировали экспрессию гена *PCSA3* наряду с другими генами с простатспецифичной экспрессией и не обнаружили различий частоты гиперэкспрессии *PCSA3* в экзосомах по сравнению с цельной мочой или осадком мочи, указывая лишь на увеличение чувствительности анализа при использовании постмассажной мочи [11, 13, 24]. Можно предположить, что более дешевый и менее трудоемкий способ получения осадка мочи по сравнению с экзосомами является наиболее предпочтительным для анализа экспрессионных маркеров при неинвазивной диагностике РПЖ. Вместе с тем целесообразно проведение более масштабных исследований для решения вопроса о существовании преимущества экзосом

как источника не только анализируемых опухолеспецифичных мРНК или микроРНК, но и белковых онкомаркеров [14, 25]. Следует отметить, что в последние годы опубликованы работы, в которых для определения РПЖ по РНК-маркерам в моче используют анализ экспрессии не одного *PCSA3*, а панели генов, гиперэкспрессия которых ассоциирована с РПЖ. Одна из них включала гены *PCSA3*, *ELF3*, *SPP1* и *HIST1H2BG*, другая — *PCSA3* и *TMPRSS2: ERG* с использованием ProgenSA и новой тест-системы T2ERG (Hologic), еще в одной работе анализировали экспрессию 12 генов [26–28]. Опубликованы панели экспрессионных маркеров без *PCSA3*, также направленные на диагностику РПЖ по осадку мочи, которые включают гены *DLX1* и *HOXC6* [29–31].

Заключение

Таким образом, нами проведено исследование экспрессии гена *PCSA3* в парных образцах осадка мочи и выделенных из нее экзосом, полученных от 12 пациентов с различными стадиями РПЖ, и 8 контрольных образцах. Диагностическая точность анализа экспрессии *PCSA3* в этой выборке превысила 90 %. Не выявлено достоверных различий чувствительности и специфичности гиперэкспрессии *PCSA3* при анализе осадков по сравнению с экзосомами мочи, хотя эти результаты целесообразно валидировать на большей выборке пациентов. Полученные данные способствуют более оптимальному выбору биоматериала для последующего анализа экспрессии генов при неинвазивной молекулярно-генетической диагностике РПЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

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. Онкоурология: национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, Б.Я. Алексеева, И.Г. Русакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 688 с. [Oncourology: National Guideline. Eds.: V.I. Chissov, B.Ya. Alekseev, I.G. Rusakov. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 688 p. (In Russ.)].
3. Михайленко Д.С., Перепечин Д.В., Аполихин О.И. и др. Маркеры для неинвазивной молекулярно-генетической диагностики онкоурологических заболеваний. Урология 2014;(5):116–20. [Mikhaylenko D.S., Perepechin D.V., Apolikhin O.I. et al. Markers for non-invasive molecular genetic diagnosis of oncurological diseases. Urologiya = Urology 2014;(5):116–20. (In Russ.)].
4. Tombal B., Andriole G.L., de la Taille A. et al. Clinical judgment versus biomarker prostate cancer gene 3: which is best when determining the need for repeat prostate biopsy? Urology 2013;81(5):998–1004. DOI: 10.1016/j.urology.2012.11.069. PMID: 23523291.
5. Cui Y., Cao W., Li Q. et al. Evaluation of prostate cancer antigen 3 for detecting prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2016;6:25776. DOI: 10.1038/srep25776. PMID: 27161545.
6. Bradley L.A., Palomaki G.E., Gutman S. et al. Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. J Urol 2013;190(2):389–98. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.005. PMID: 23545099.
7. Ramos C.G., Valdevenito R., Vergara I. et al. *PCSA3* sensitivity and specificity for prostate cancer detection in patients with abnormal PSA and/or suspicious digital rectal examination. First Latin American experience. Urol Oncol 2013;31(8):1522–6.

- DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.05.002.
PMID: 22687565.
8. Durand X., Moutereau S., Xylinas E., de la Taille A. Progenesa™ *PCA3* test for prostate cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2011;11(2):137–44. DOI: 10.1586/erm.10.122. PMID: 21405964.
 9. Wang T., Qu X., Jiang J. et al. Diagnostic significance of urinary long non-coding *PCA3* RNA in prostate cancer. *Oncotarget* 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.17272. PMID: 28489592.
 10. Quek S.I., Wong O.M., Chen A. et al. Processing of voided urine for prostate cancer RNA biomarker analysis. *Prostate* 2015;75(16):1886–95. DOI: 10.1002/pros.23066. PMID: 26306723.
 11. Hendriks R.J., Dijkstra S., Jannink S.A. et al. Comparative analysis of prostate cancer specific biomarkers *PCA3* and *ERG* in whole urine, urinary sediments and exosomes. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(3):483–92. DOI: 10.1515/ccm-2015–0599.
 12. Молекулярный канцерогенез. Под ред. М.А. Красильникова, И.Б. Зборовской. М.: ООО ИД «АБВ-пресс», 2016. 418 с. [Molecular carcinogenesis. Eds.: M.A. Krasil'nikov, I.B. Zborovskaya. Moscow: ООО ИД «АБВ-пресс», 2016. 418 p. (In Russ.)].
 13. Donovan M.J., Noerholm M., Bentink S. et al. A molecular signature of *PCA3* and *ERG* exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18(4):370–5. DOI: 10.1038/pcan.2015.40.
 14. Filella X., Foj L. Prostate cancer detection and prognosis: from prostate specific antigen (PSA) to exosomal biomarkers. *Int J Mol Sci* 2016;17(11):E1784. DOI: 10.3390/ijms17111784. PMID: 27792187.
 15. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д. и др. *PCA3* и *TMPRSS2:ERG* в диагностике рака предстательной железы: первый опыт применения комбинации маркеров в России. *Экспериментальная клиническая урология* 2015;(2):30–5. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Efremov G.D. et al. The first Russian experience of using *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* for prostate cancer diagnosis. *Experimental'naya klinicheskaya urologiya = Experimental Clinical Urology* 2015;(2):30–5. (In Russ.)].
 16. Михайленко Д.С., Перепечин Д.В., Григорьева М.В. и др. Экспрессия генов *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в биоптатах при доброкачественной гиперплазии, интраэпителиальной неоплазии и раке предстательной железы. *Урология* 2015;(5):46–50. [Mikhaylenko D.S., Perepechin D.V., Grigor'eva M.V. et al. *PCA3* and *TMPRSS2:ERG* genes expression in biopsies of benign prostate hyperplasia, intraepithelial neoplasia, and prostate cancer. *Urologiya = Urology* 2015;(5):46–50. (In Russ.)].
 17. Goode R.R., Marshall S.J., Duff M. et al. Use of *PCA3* in detecting prostate cancer in initial and repeat prostate biopsy patients. *Prostate* 2013;73(1):48–53. DOI: 10.1002/pros.22538. PMID: 22585386.
 18. Ferro M., Bruzzese D., Perdoni S. et al. Prostate health index (Phi) and prostate cancer antigen 3 (*PCA3*) significantly improve prostate cancer detection at initial biopsy in a total PSA range of 2–10 ng/ml. *PLoS One* 2013;8(7):e67687. DOI: 10.1371/journal.pone.0067687.
 19. Zhou Y., Li Y., Li X., Jiang M. Urinary biomarker panel to improve accuracy in predicting prostate biopsy result in Chinese men with PSA 4–10 ng/ml. *Biomed Res Int* 2017;2512536. DOI: 10.1155/2017/2512536. PMID: 28293631.
 20. Chevli K.K., Duff M., Walter P. et al. Urinary *PCA3* as a predictor of prostate cancer in a cohort of 3,073 men undergoing initial prostate biopsy. *J Urol* 2014;191(6):1743–8. DOI: 10.1016/j.juro.2013.12.005. PMID: 24333241.
 21. Vlaeminck-Guillem V., Devonec M., Champetier D. et al. Urinary *PCA3* to predict prostate cancer in a cohort of 1015 patients. *Prog Urol* 2015;25(16):1160–8. DOI: 10.1016/j.purol.2015.08.005. PMID: 26376283.
 22. Wei W., Leng J., Shao H., Wang W. High *PCA3* scores in urine correlate with poor-prognosis factors in prostate cancer patients. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(9):16606–12. PMID: 26629191.
 23. Tosoian J.J., Patel H.D., Mamawala M. et al. Longitudinal assessment of urinary *PCA3* for predicting prostate cancer grade reclassification in favorable-risk men during active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017. DOI: 10.1038/pcan.2017.16. PMID: 28417979.
 24. Alshalalfa M., Verhaegh G.W., Gibb E.A. et al. Low *PCA3* expression is a marker of poor differentiation in localized prostate tumors: exploratory analysis from 12,076 patients. *Oncotarget* 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.15133. PMID: 28187449.
 25. Motamedinia P., Scott A.N., Bate K.L. et al. Urine exosomes for non-invasive assessment of gene expression and mutations of prostate cancer. *PLoS One* 2016;11(5):e0154507. DOI: 10.1371/journal.pone.0154507. PMID: 27144529.
 26. Dijkstra S., Birker I.L., Smit F.P. et al. Prostate cancer biomarker profiles in urinary sediments and exosomes. *J Urol* 2014;191(4):1132–8. DOI: 10.1016/j.juro.2013.11.001. PMID: 24211598.
 27. Mengual L., Lozano J.J., Ingelmo-Torres M. et al. Using gene expression from urine sediment to diagnose prostate cancer: development of a new multiplex mRNA urine test and validation of current biomarkers. *BMC Cancer* 2016;16:76. DOI: 10.1186/s12885-016-2127-2.
 28. O'Malley P.G., Nguyen D.P., Al Hussein Al Awamlh B. et al. Racial variation in the utility of urinary biomarkers *PCA3* and *T2ERG* in a large multicenter study. *J Urol* 2017;198(1):42–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.01.058. PMID: 28115190.
 29. Albitar M., Ma W., Lund L. et al. Predicting prostate biopsy results using a panel of plasma and urine biomarkers combined in a scoring system. *J Cancer* 2016;7(3):297–303. DOI: 10.7150/jca.12771. PMID: 26918043.
 30. Leyten G.H., Hessels D., Smit F.P. et al. Identification of a candidate gene panel for the early diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(13):3061–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14–3334. PMID: 25788493.
 31. Van Neste L., Hendriks R.J., Dijkstra S. et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur Urol* 2016;70(5):740–8. DOI: 10.1016/j.euro.2016.04.012. PMID: 27108162.

Статья поступила: 15.06.2017. Принята в печать: 05.07.2017.

Article received: 15.06.2017. Accepted for publication: 05.07.2017.

Применение МРТ/УЗИ fusion-биопсии в диагностике клинически значимого рака предстательной железы

Ф.А. Коссов¹, Б.Ш. Камолов², И.И. Абдуллин², Е.О. Баранова², М.А. Шориков³,
В.О. Панов^{1,3}, И.Е. Тюрин¹, В.Б. Матвеев³, Н.А. Григорьев², Б.И. Долгушин³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²АО «Европейский медицинский центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Филипп Андреевич Коссов fil-doc@yandex.ru

Введение. Стандартная биопсия предстательной железы (ПЖ) с последующей гистологической верификацией в настоящее время является неотъемлемой частью диагностики рака ПЖ (РПЖ), однако число ложноотрицательных результатов и случаев недооценки степени агрессивности опухоли остается чрезмерно высоким. Активное и массовое внедрение в клиническую практику мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) в сочетании с использованием гибридной технологии, такой как МРТ/УЗИ fusion-биопсия, может существенно повысить выявляемость опухолей среднего и высокого риска.

Материалы и методы. В рамках настоящей работы были обследованы 33 пациента с подозрением на РПЖ. Всем пациентам выполнена прицельная МРТ/УЗИ fusion-биопсия и стандартная биопсия ПЖ.

Результаты. РПЖ был выявлен у 69,7 % больных. Сравнительные результаты гистологического материала, полученного при выполнении прицельной и стандартной биопсии ПЖ, показали выявляемость клинически значимого рака (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7), равную 86,7 и 66,7 % соответственно. Результаты прицельной биопсии статистически достоверно (коэффициент корреляции 0,8; $p < 0,0001$) не уступают стандартной биопсии по степени выявления узлов с наибольшим потенциалом злокачественности, при этом по данным регрессионного анализа точность обнаружения рака высокого риска при прицельной биопсии оказалась выше по сравнению со стандартной ($p < 0,0001$). Прицельная МРТ/УЗИ fusion-биопсия продемонстрировала меньшую чувствительность в выявлении клинически незначимого РПЖ по сравнению со стандартной биопсией. Данные мпМРТ с градициями по системе отчетности PI-RADSv2 показали статистически достоверную корреляцию с результатами прицельной биопсии ($p < 0,02$, коэффициент корреляции 0,7).

Заключение. Вероятнее всего, дальнейший вектор развития выполнения биопсии ПЖ будет сведен к концепции прицельной, или «зрячей», биопсии, что, в свою очередь, может существенно повысить обнаружение клинически значимых форм РПЖ, правильно выставить клиническую стадию заболевания, верно стратифицировать риски.

Ключевые слова: рак предстательной железы, МРТ/УЗИ fusion-биопсия предстательной железы, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, стандартная биопсия предстательной железы, клинически значимый рак предстательной железы

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-61-70

The use of MRI/ultrasound fusion biopsy in the diagnosis of clinically significant prostate cancer

Ph.A. Kossov¹, B.Sh. Kamolov², I.I. Abdullin², E.O. Baranova², M.A. Shorikov³, V.O. Panov^{1,3},
I.E. Turin¹, V.B. Matveev³, N.A. Grigor'ev², B.I. Dolgushin³

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow 129090, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Introduction. Standard prostate biopsy with subsequent histological verification is now an integral part of the diagnosis of prostate cancer (PC); however, the number of false-negative results and cases of underestimation of the degree of tumor aggressiveness remain excessively high. The active and massive clinical introduction of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in combination with hybrid technologies, such as MRI/ultrasound fusion biopsy, can significantly increase the detection rate of moderate- and high-risk cancers.

Materials and methods. This investigation covered 33 patients with suspected PC that was detected in 69.7 % of the patients.

Results. The comparative histological results from targeted and standard prostate biopsies showed the detection rate of clinically significant cancer (a total Gleason score of ≥ 7), which was equal to 86.7 and 66.7 %, respectively. The results of targeted biopsy were statistically significantly (correlation coefficient $r = 0.8$; $p < 0.0001$) similar to those of standard biopsy in terms of the degree of identifying nodules with the highest malignancy potential; at the same time a regression analysis revealed that the accuracy of high-risk cancer detection in the target

biopsy was higher than that of standard biopsy ($p < 0.0001$). Thus, MRI/ultrasound fusion-targeted biopsy demonstrated a lower sensitivity in detecting clinically insignificant PC than standard biopsy. Data of mpMRT with grading in accordance with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADSv2) showed a statistically significant correlation with the results of the targeted biopsy (correlation coefficient $r = 0.7$; $p < 0.02$).

Conclusion. The further vector of development of prostate biopsy will most likely be reduced to the concept of targeted, or "sighted", biopsy, which in turn can significantly increase the detection rate of clinically significant forms of PC, rightly define the clinical stage of the disease, and correctly stratify risks.

Key words: prostate cancer, MRI/ultrasound fusion prostate biopsy, multiparametric magnetic resonance imaging, standard prostate biopsy, clinically significant prostate cancer

Введение

Стандартная биопсия предстательной железы (ПЖ), состоящая из 10–12 точек, с последующей гистологической верификацией в настоящее время является неотъемлемой частью диагностики рака ПЖ (РПЖ) [1]. Частота обнаружения РПЖ при стандартной биопсии колеблется от 31 до 42 %, однако число ложноотрицательных результатов остается чрезмерно высоким [2].

По данным М.А. Vjurlin и соавт., число ложноотрицательных результатов при применении стандартной биопсии ПЖ достигает 30 %, при этом часто «пропускается» клинически значимый рак, что приводит к выставлению ошибочной группы риска в 30 % случаев и необходимости выполнения повторных биопсий, однако при повторных биопсиях количество обнаруженных очагов РПЖ еще меньше [3]. В проведенных исследованиях В. Djavan и соавт. с выборкой 1051 мужчины, выявляемость РПЖ при первичной составила 22 % (253/1051), при повторной – 10 % (83/820), при 3-й – 5 % (36/737), при 4-й – 4 % (4/94) [4].

Результаты исследований, направленных на улучшение выявляемости РПЖ путем увеличения количества точек при выполнении биопсии (расширенной и сатурационной), показали, что использование данной методики существенно не улучшило обнаружение рака среднего и высокого риска (клинически значимого), при этом выявляемость клинически незначимого рака значительно возросла [5, 6].

В 2015 г. Американская урологическая ассоциация опубликовала результаты многолетних рандомизированных исследований, направленных на оценку эффективности различных подходов ведения пациентов с РПЖ низкого риска [7]. В состав исследования входили 3 группы пациентов: после проведенного радикального хирургического лечения (радикальной простатэктомии); после проведенной лучевой терапии; пациенты, находящиеся в состоянии активного наблюдения (симптоматическая терапия, регулярные осмотры урологом, контроль уровня простатического специфического антигена (ПСА), проведение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) для оценки динамических изменений). Согласно полученным данным 5-летняя выживаемость

у пациентов всех 3 групп была сопоставима между собой [7]. Исходя из этих результатов и данных ряда других схожих работ была предложена концепция клинически значимого РПЖ, т. е. обязательно требующего применения радикальных методов лечения, и клинически незначимого РПЖ, для терапии которого целесообразнее активное наблюдение.

Активное и массовое внедрение в рутинную клиническую практику мпМРТ в сочетании с использованием гибридных технологий с совмещением изображений различной модальности, таких как fusion-биопсия, при проведении прицельной биопсии могут существенно повысить выявляемость рака среднего и высокого риска как при первичной биопсии ПЖ, так и у пациентов с отрицательными биопсиями в анамнезе [8, 9], с более четкой дифференциацией клинически значимых и незначимых форм РПЖ.

В настоящей работе представлены методические аспекты проведения fusion-биопсии и сравнительные результаты собственных исследований в выявлении клинически значимых форм РПЖ.

Материалы и методы

Были обследованы 33 больных с подозрением на РПЖ. Анализ данных включал пациентов с первичной биопсией и ранее отрицательной стандартной биопсией (от 1 до 3 в анамнезе). Исследуемую популяцию составляли мужчины в возрасте 44–71 год (средний возраст 62 года). Все пациенты дали письменное информированное согласие на проведение биопсии, сбор данных и дальнейший анализ результатов.

Критериями включения в исследование являлись: 1) изменения лабораторных показателей (повышение уровня ПСА и индекса здоровья ПЖ (prostate health index, PHI)); 2) изменения в структуре ПЖ, выявленные в ходе мпМРТ (балл по системе PI-RADS ≥ 3); 3) положительные/сомнительные результаты пальцевого ректального исследования.

В свою очередь, критериями для направления на мпМРТ ПЖ были повышенный уровень ПСА и/или наличие положительных/подозрительных результатов пальцевого ректального исследования. По результатам мпМРТ ПЖ у всех включенных в настоящее

исследование пациентов был выявлен по крайней мере один подозрительный очаг с показателем PI-RADS ≥ 3 согласно системе унифицированного подхода к интерпретации мпМРТ ПЖ (PI-RADSV2) [10].

Исследования выполняли в 4 этапа: 1) проведение мпМРТ ПЖ; 2) процедура совмещения ультразвуковых (УЗ) и магнитно-резонансных (МР) изображений; 3) выполнение прицельной биопсии ПЖ по методике fusion; 4) выполнение стандартной биопсии ПЖ.

Исследования мпМРТ ПЖ были проведены на аппарате Magnetom Aera 1.5 T (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приемной катушки для «тела». Длительность МРТ-исследования ПЖ составляла около 40 мин и состояла из получения T2-взвешенных изображений (ВИ), диффузионно-взвешенных изображений с вычислением карты измеряемого коэффициента диффузии и серии динамических T1-ВИ с использованием внутривенного введения гадолинийсодержащего контрастного агента (динамическая МРТ с контрастным усилением) с временным разрешением < 9 с. Протокол сканирования полностью соответствовал требованиям к техническим параметрам, рекомендованным Европейским обществом урогенитальной радиологии (ESUR) [11], главными из которых являлись: соблюдение парной геометрии срезов, одинаковая толщина срезов и отсутствие расстояния между срезами. Каждое МР-исследование было интерпретировано 2 независимыми врачами МРТ. Характеристика и стратификация выявленных очаговых изменений были оценены согласно системе отчетности PI-RADSV2. Радикальное хирургическое лечение (радикальная простатэктомия) было проведено 7 пациентам.

Техника выполнения fusion-биопсии. Технология fusion позволяет совмещать 2 модальности изображения, в том числе в режиме реального времени. Данные мпМРТ в формате DICOM передавали (экспортировали) в базу данных УЗ-аппарата, где с помощью сенсора положения, встроенного в датчик, происходила процедура сопоставления УЗ-изображений ПЖ пациента и T2-ВИ, полученных ранее при мпМРТ. В результате этого стало возможным одновременное отображение с помощью наложения (или совмещения) УЗ- и МР-изображений на мониторе УЗ-сканера. Далее проводили процедуру прицельного взятия гистологического материала под контролем УЗ-исследования (УЗИ) из узлов, выявленных при мпМРТ (МРТ/УЗИ fusion-биопсия). Из каждого такого узла выполняли по 3 пункции. Гистологические препараты помечали как «прицельные». На следующем этапе проводили стандартную биопсию ПЖ из 12 точек согласно установленной стандартной схеме.

При использовании системы fusion-биопсии были поставлены следующие задачи:

- добиться при слиянии двух модальностей изображений максимального сопоставления анатомических структур и контуров ПЖ;
- улучшить картографию точек взятия биопсии ПЖ;
- контролировать ход биопсийной иглы и процедуру прицельного взятия материала из подозрительного на РПЖ узла, выявленного при мпМРТ.

Статистический анализ. Для анализа взаимной корреляции методов выполнения биопсии, их взаимосвязи с результатами мпМРТ использовали коэффициент корреляции Спирмена. Для сравнения выявляемой при стандартной и прицельной биопсии степени злокачественности (по шкале Глисона) гистологического материала применяли регрессионный анализ. При сравнении числа вколов, количества собранного материала при разных методах биопсии и результатов биопсии с послеоперационными данными гистологического анализа использовали критерий Вилкоксона для связанных выборок.

Результаты

Процедура проведения прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии начиналась с выполнения совмещения УЗ- и МР-изображений. Первоначально происходило совмещение в аксиальной плоскости, в том числе с применением функции наслаивания изображений ПЖ overlay (рис. 1). Далее проводили «подстройку» ранее совмещенных изображений в сагиттальной плоскости (рис. 2). В результате удавалось получить полное совмещение 2 модальностей изображений (МРТ и УЗИ) (рис. 3) и выполнить прицельную биопсию ПЖ (рис. 4).

В 30,3 % случаев была диагностирована железистая или смешанная доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ) в активной фазе, иногда в сочетании с лимфоидной инфильтрацией, в 69,7 % случаев – РПЖ.

В целом данные мпМРТ с грациями по системе отчетности PI-RADSV2 показали статистически достоверную корреляцию с результатами прицельной биопсии ($p < 0,02$; коэффициент корреляции Спирмена 0,7) (табл. 1).

Сравнительные результаты гистологического материала, полученного при выполнении прицельной и стандартной биопсий ПЖ показаны в табл. 2, и более наглядно представлены на гистограмме (рис. 5). Результаты прицельной биопсии статистически достоверно ($p < 0,0001$; коэффициент корреляции Спирмена 0,8) не уступают стандартной биопсии по степени выявления узлов с наибольшим потенциалом злокачественности, при этом по результатам регрессионного анализа точность обнаружения рака высокого риска при прицельной биопсии оказалась выше по сравнению со стандартной биопсией ($p < 0,0001$). При проведении прицельной биопсии в 100 % случаев полученный материал содержал опухолевую ткань (положительные столбики) по сравнению с 37 % при стандартной

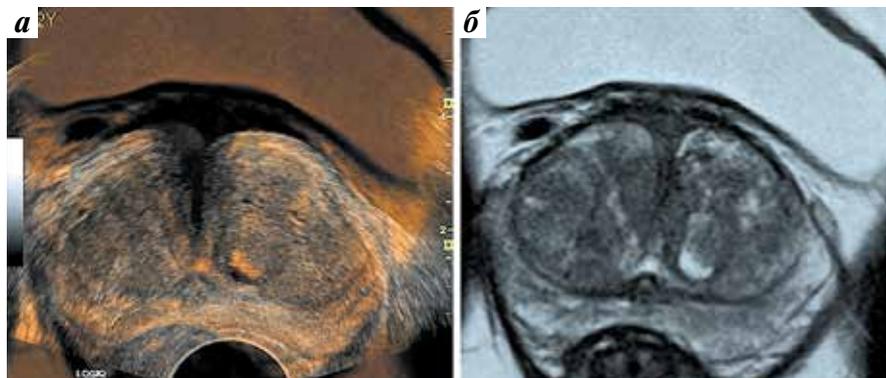


Рис. 1. Процедура совмещения T2-взвешенных изображений (ВИ) и ультразвуковых изображений в режиме overlay (наслаивание T2-ВИ на ультразвуковые изображения): а – ультразвуковое изображение при поперечном сканировании и T2-ВИ в аксиальной проекции, полученное с применением функции overlay; б – исходное T2-ВИ предстательной железы в аксиальной плоскости

Fig. 1. The procedure of overlapping the T2-weighted images (WI) onto the ultrasound images in the overlay mode (overlying T2-WI onto the ultrasound images): а – the ultrasound image of transverse scanning and the T2-WI in the axial projection, obtained using the overlay function; б – baseline T2-WI for the prostate in the axial plane

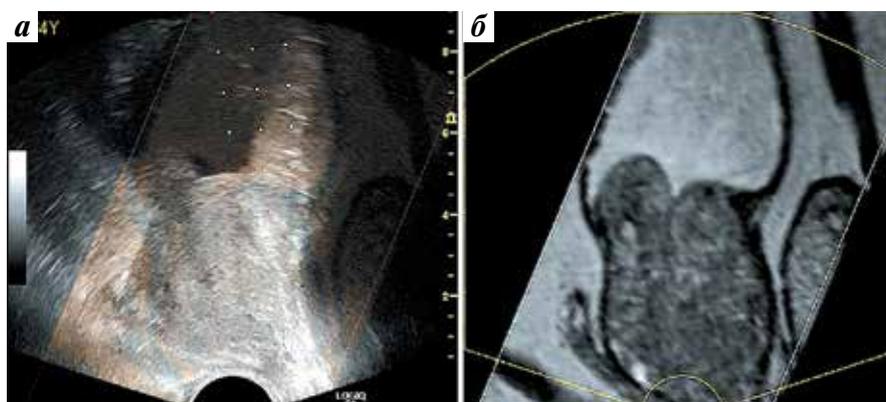


Рис. 2. Процедура совмещения T2-взвешенных изображений (ВИ) и ультразвуковых изображений в сагиттальной плоскости: а – ультразвуковое изображение при продольном сканировании с наложением на T2-ВИ в сагиттальной проекции с применением функции overlay; б – мультипланарная реконструкция T2-ВИ предстательной железы в сагиттальной плоскости

Fig. 2. The procedure of overlapping the T2-weighted images (WI) onto the ultrasound images in the sagittal plane: а – the ultrasound image of longitudinal scanning, by overlapping onto the T2-WI in the sagittal projection, using the overlay function; б – multiplanar reconstruction of T2-WI for the prostate in the sagittal plane

биопсии (различия достоверны, $p < 0,03$) при меньшем числе вколов (среднее число вколов 3 и 12 соответственно).

Полученные данные у 7 пациентов с клинически значимым РПЖ были дополнительно подтверждены результатами постоперационного гистологического исследования (достоверных статистических различий с результатами биопсии не обнаружено, $p = 0,05$).

Таким образом, прицельная МРТ/УЗИ fusion-биопсия показала меньшую чувствительность в выявлении клинически незначимого РПЖ по сравнению со стандартной биопсией. Однако важно то, что использование методики МРТ/УЗИ fusion-биопсии позволяет выполнять меньшее количество вколов для получения гистологического материала с наибольшим потенциалом злокачественности, т. е. более эффективна в диагностике клинически значимого РПЖ, что

делает ее решающим этапом при выборе стратегии и тактики ведения пациентов с РПЖ.

Клинический случай 1

Пациент А., 49 лет, с уровнем общего ПСА 6,4 нг/мл. По данным трансректального УЗИ (ТРУЗИ) выявлена ДГПЖ; РН1 25 %. Пациенту была проведена мпМРТ, по результатам которой обнаружено узловое образование в периферической зоне на уровне средней трети ПЖ справа размером до 8 мм, без признаков активного раннего накопления контрастного препарата (PI-RADS 3) (рис. 6).

Пациент Б., 53 года, с уровнем общего ПСА 7,18 нг/мл. По данным ТРУЗИ выявлена ДГПЖ; РН1 44 %. Пациенту была проведена мпМРТ, по результатам которой обнаружен подозрительный очаг в периферической зоне на уровне средней трети ПЖ слева размером до 10 мм,

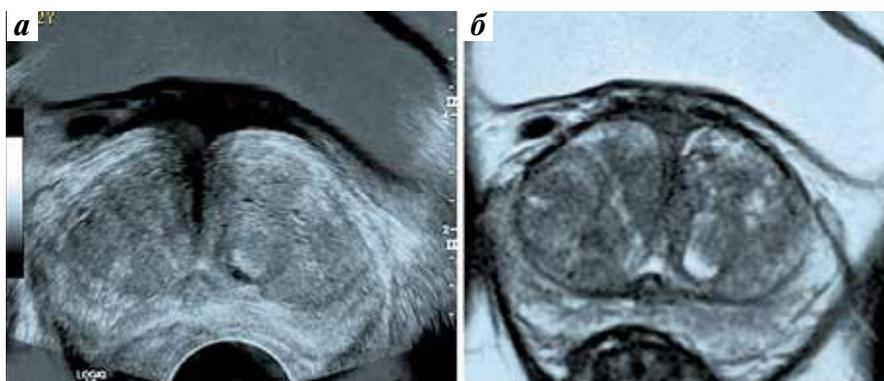


Рис. 3. Полностью совмещенные T2-взвешенные изображения в аксиальной проекции и ультразвуковые изображения слева (а); исходное T2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости справа (б)
Fig. 3. Completely overlapped T2-weighted images in axial projection and the ultrasound images (a) and the baseline T2-weighted image in the axial plane (b)



Рис. 4. Выполнение прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии из узлового образования в переходной зоне предстательной железы (указано стрелкой): а – ультразвуковое исследование при поперечном сканировании; б – T2-взвешенное изображение предстательной железы в аксиальной плоскости
Fig. 4. Target fusion-biopsy of nodules in the transition zone of the prostate (arrow): а – ultrasound examination by transverse scanning; б – T2-weighted image of the prostate in the axial plane

Таблица 1. Распределение пациентов (в проценте от общего числа больных раком предстательной железы) по данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии при оценке по системе PI-RADSv2 в соответствии с результатами гистологического исследования по шкале Глисона, полученными при выполнении прицельной fusion-биопсии предстательной железы, %

Table 1. Distribution of the number of patients (in percent of the total number of patients with prostate cancer) by multiparametric magnetic resonance imaging data in the evaluation of PI-RADSv2 in accordance with the results of histological examination using Gleason scores, obtained by target fusion biopsy of the prostate, %

Градация PI-RADSv2 PI-RADSv2 grade	Сумма баллов по шкале Глисона Total Gleason score			
	6	7	8	9
2	0	0	0	0
3	82	38	0	0
4	18	42	23	54
5	0	20	77	46
Итого Total	100	100	100	100

Таблица 2. Распределение пациентов (в проценте от общего числа больных раком предстательной железы) с различным по типу риска раком предстательной железы в соответствии с результатами гистологического исследования при выполнении прицельной и стандартной биопсий, %

Table 2. Distribution of the number of patients (in percent of the total number of patients with prostate cancer) by the type of prostate cancer risk in accordance with the results of histological examination by target and standard biopsy, %

Тип выявленного рака предстательной железы (сумма баллов по шкале Глисона) Type of detected prostate cancer (total Gleason score)	Прицельная биопсия Target biopsy	Стандартная биопсия Standard biopsy
Рак предстательной железы высокого риска (≥8) High risk (≥8)	53,2	27,8
Рак предстательной железы среднего риска (7) Moderate risk (7)	33,5	38,9
Клинически незначимый рак предстательной железы (6) Clinically insignificant cancer (6)	13,3	27,8

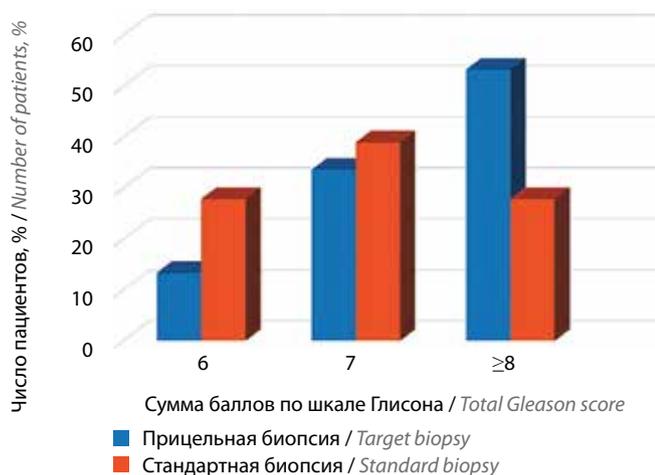


Рис. 5. Гистограмма распределения пациентов (в проценте от общего числа больных раком предстательной железы) с различной степенью злокачественности рака предстательной железы в соответствии с результатами гистологического исследования при выполнении прицельной и стандартной биопсий

Fig. 5. Histogram of distribution of the number of patients (in percent of the total number of patients with prostate cancer) with the varying grade of cancer risk in accordance with the results of histological examination by target and standard biopsy

с активным ранним накоплением МР-контрастного препарата (PI-RADS 4) (рис. 7).

В ходе проведения стандартной биопсии ПЖ у обоих больных был получен информативный гистологический материал с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 3 + 3. Таким образом, на основании вышеописанных данных согласно классификации TNM пациентам была выставлена одна и та же стадия заболевания – T2a. При выполнении прицельной биопсии из описанных очагов на мпМРТ с использованием fusion-технологии у пациента А. обнаружена ацинарная аденокарцинома с индексом

Глисона 6 (3 + 3) Grade 1 с содержанием в столбике опухолей ткани не более 20 %. У пациента Б. выявлена ацинарная аденокарцинома с индексом Глисона 9 (5 + 4) Grade 4. Таким образом, пациенту А. может быть показано активное наблюдение, пациенту Б. – радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией.

Клинический случай 2

Пациент Р., 59 лет, с уровнем общего ПСА 3,68 нг/мл. По данным ТРУЗИ выявлена ДППЖ. Больной был направлен на мпМРТ, по результатам которой обнаружен подозрительный очаг в периферической зоне ПЖ слева размером >15 мм, с МР-признаками, соответствующими неопластическому процессу (PI-RADS 5). При проведении стандартной биопсии получен гистологический материал с индексом Глисона 3 + 4. При выполнении МРТ/УЗИ fusion-биопсии из описанного очага на мпМРТ индекс Глисона составил 4 + 4 (рис. 8).

Клинический случай 3

Пациент Г., 44 года, с уровнем общего ПСА 14,5 нг/мл. По данным ТРУЗИ выявлена ДППЖ. Больной был направлен на мпМРТ, по результатам которой обнаружен подозрительный очаг в периферической зоне ПЖ слева размером <15 мм, с МР-признаками, соответствующими неопластическому процессу (PI-RADS 4). При проведении стандартной биопсии получен информативный гистологический материал без признаков опухолевого роста. При выполнении МРТ/УЗИ fusion-биопсии из описанного очага на мпМРТ индекс Глисона составил 3 + 4 (рис. 9).

Клинический случай 4

Пациент Д., 59 лет, с уровнем общего ПСА 6,5 нг/мл был направлен на мпМРТ, по результатам которой обнаружен подозрительный очаг в передних отделах

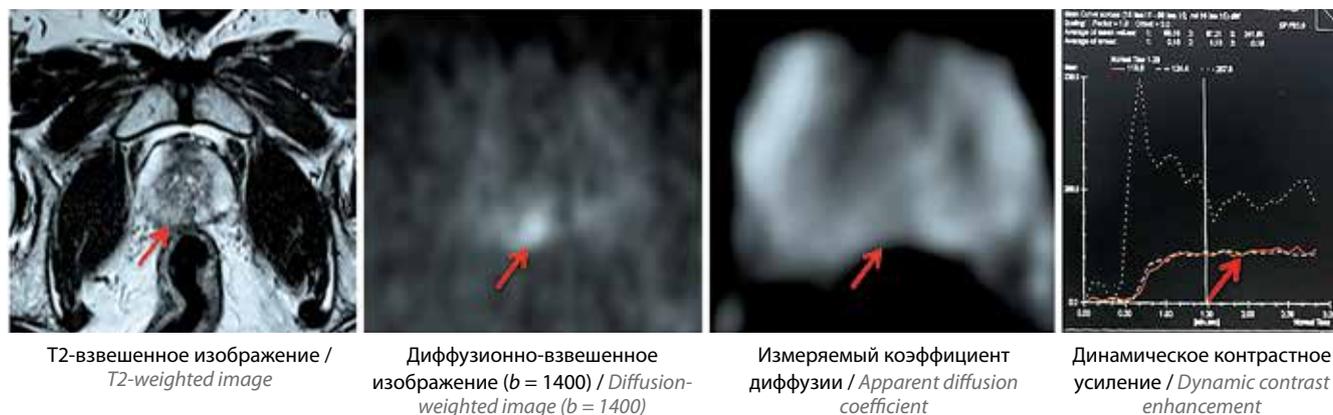


Рис. 6. Магнитно-резонансные изображения предстательной железы в аксиальной плоскости: в периферической зоне предстательной железы справа, на уровне средней трети (на 6–7 ч условного циферблата в аксиальной проекции) определяется плотное узловое образование (указано стрелкой) с нечеткими, неровными контурами, размером до 8 мм, без признаков раннего и активного накопления контрастного препарата

Fig. 6. Magnetic resonance images of the prostate in the axial plane: a dense nodule (arrow) with indistinct and uneven contours, up to 8 mm in size, with no signs of early and active contrast agent accumulation, is detectable in the right peripheral zone of the prostate, at its middle third level (at 6–7 o'clock position in the axial projection)

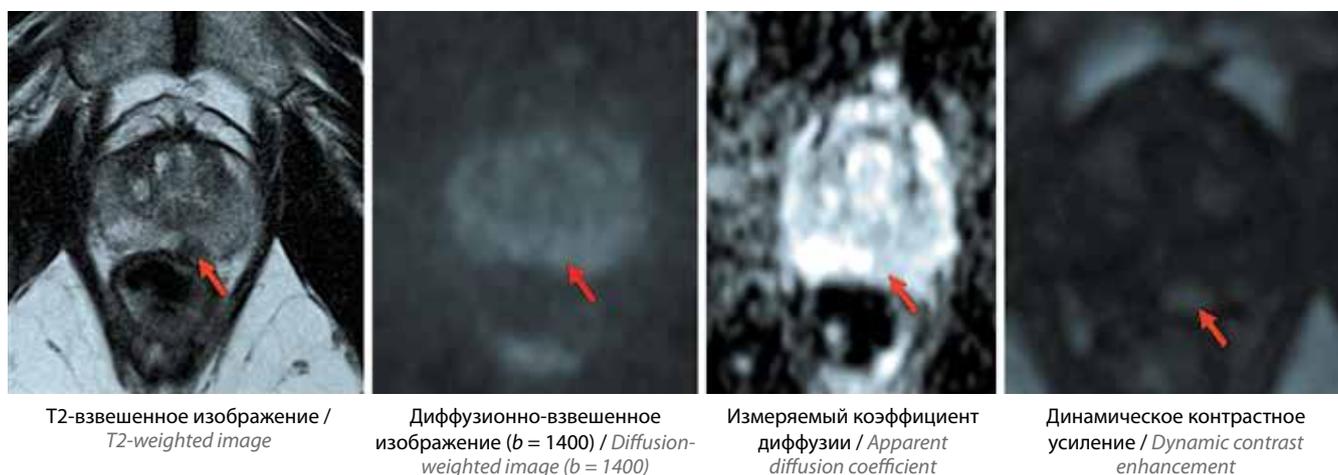


Рис. 7. Магнитно-резонансные изображения предстательной железы в аксиальной плоскости: в периферической зоне предстательной железы слева, на уровне средней трети (на 5–6 ч условного циферблата в аксиальной проекции) определяется плотное узловое образование (указано стрелкой) с нечеткими, неровными контурами, размером до 10 мм, с ранним и активным накоплением контрастного препарата, без признаков экстрапростатического распространения

Fig. 7. Magnetic resonance images of the prostate in the axial plane: a dense nodule (arrow) with indistinct and uneven contours, up to 10 mm in size, with early and active contrast agent accumulation, with no signs of extraprostatic tumor spread, is detectable in the left peripheral zone of the prostate, at its middle third level (at 5–6 o'clock position in the axial projection)

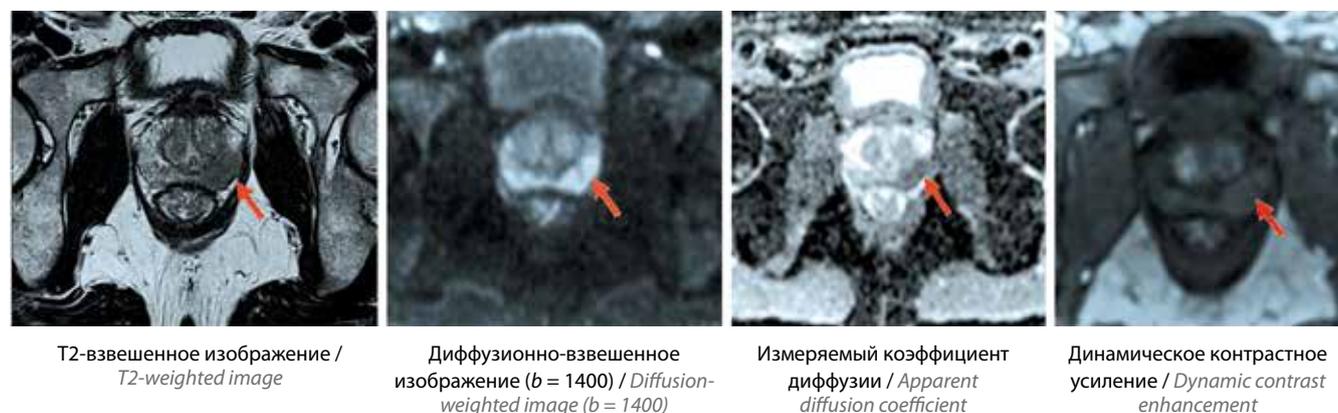


Рис. 8. Магнитно-резонансные изображения предстательной железы в аксиальной плоскости: в периферической зоне предстательной железы слева (на протяжении от 3–5 ч условного циферблата в аксиальной проекции) определяется плотное узловое образование (указано стрелкой) с нечеткими, неровными контурами, размером >15 мм, с признаками раннего и активного накопления контрастного препарата

Fig. 8. Magnetic resonance images of the prostate in the axial plane: a dense nodule (arrow) with indistinct and uneven contours, up to >15 mm in size, with signs of early and active contrast agent accumulation, is detectable in the left peripheral zone of the prostate (throughout 5–6-o'clock position in the axial projection)

периферической зоны ПЖ слева размером 7 × 5 мм, с МР-признаками, соответствующими неопластическому процессу (PI-RADS 4). При выполнении стандартной биопсии был получен гистологический материал с индексом Глисона 3 + 4. При проведении МРТ/УЗИ fusion-биопсии из описанного очага на мМРТ индекс Глисона составил 4 + 5. Пациенту была выполнена робот-ассистированная простатэктомия. По данным послеоперационного гистологического исследования выявлена ацинарная аденокардиома ПЖ различной степени дифференцировки, в том числе с градацией по шкале Глисона 4 + 5 (Grade 5), занимающая <5 % всей железы. Таким образом, применение технологии МРТ/УЗИ fusion-биопсии

позволило обнаружить рак высокого риска даже при наличии единичного мелкого фокуса, что дало возможность верно стратифицировать риски и корректно определить тактику лечения для данного конкретного больного.

Обсуждение

Благодаря совершенствованию технологий медицинской визуализации, техническому прогрессу и развитию гибридных технологий в последнее время появилась возможность взятия гистологического материала из конкретных анатомических областей, так называемая концепция прицельной, или «зрячей», биопсии. Главная ее задача — выявление рака высокого и среднего

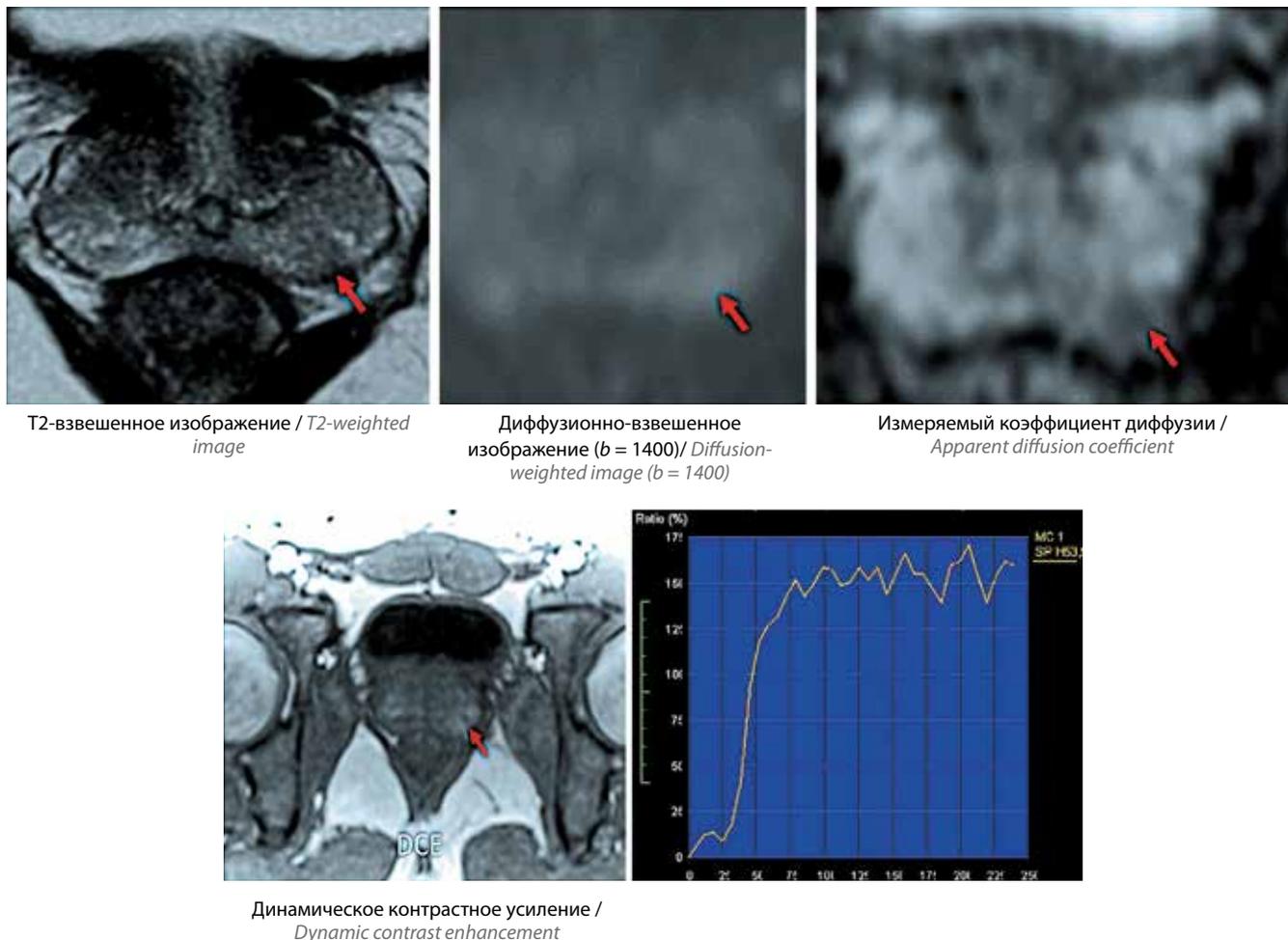


Рис. 9. Магнитно-резонансные изображения предстательной железы в аксиальной плоскости: в периферической зоне предстательной железы слева (на 5 ч условного циферблата в аксиальной проекции) определяется плотное узловое образование (указано стрелкой) с нечеткими, неровными контурами, размером <15 мм, с ранним и активным накоплением контрастного препарата, без признаков экстрапростатического распространения
 Fig. 9. Magnetic resonance images of the prostate in the axial plane: a dense nodule (arrow) with indistinct and uneven contours, up to <15 mm in size, with early and active contrast agent accumulation, with no signs of extraprostatic tumor spread, is detectable in the left peripheral zone of the prostate (at 5 o'clock position in the axial projection)

рисков, или клинически значимого РПЖ. Данная проблема является чрезвычайно актуальной, так как помогает разработать четкие дифференциальные критерии и рандомизировать группы больных для проведения радикальных методик лечения (радикальной простатэктомии, лучевой терапии) или для активного наблюдения, что может позволить своевременно остановить распространение процесса уже на ранних этапах его развития.

В настоящее время в периодической литературе опубликовано множество работ, посвященных техническим параметрам проведения мпМРТ, методикам сканирования и сравнению этих методик (сравнению эффективности использования МР-систем с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл и 3 Тл, использования протоколов сканирования с применением эндоректальной катушки и без нее) [12–14]. Однако следует отметить, что существуют официальные реко-

мендации, выпущенные ESUR, в которых подробнейшим образом изложены все основополагающие принципы, протоколы и методики сканирования, определенные в ходе множественных рандомизированных исследований на большой выборке пациентов [11].

Внедрение и последующее массовое распространение методики оценки ПЖ по PI-RADSv2 дают возможность значительно расширить междисциплинарную коммуникацию, помогая урологам и лучевым диагностам «говорить на одном языке».

Применение стандартной биопсии под ТРУЗИ-наведением обладает низкой чувствительностью в выявлении РПЖ ввиду большого риска получения ложноотрицательных результатов и/или недооценки степени злокачественности неопластического процесса [15].

В настоящее время внедряются все новые технологии прицельного взятия гистологического материала:

МРТ/УЗИ fusion-биопсия, таргетная биопсия под контролем МРТ, когнитивная fusion-биопсия и др. Каждая из этих методик имеет свои объективные преимущества и недостатки, тем не менее еще только предстоит определить показания к применению и место каждой из них в рутинной клинической практике.

Одной из наиболее перспективных технологий является МРТ/УЗИ fusion-биопсия. По данным Н. Cash и соавт., ее использование совместно с мпМРТ показывает высокую выявляемость РПЖ среднего и высокого рисков [16]. Были обследованы 408 пациентов в период с 2012 по 2015 г. Распределение согласно градации PI-RADS: PI-RADS 2 – 8 % ($n = 32$), PI-RADS 3 – 28 % ($n = 113$), PI-RADS 4 – 37 % ($n = 152$) и PI-RADS 5 – 27 % ($n = 111$). Частота обнаружения клинически значимого рака составила 56 % (227/408). Частота обнаружения клинически значимого рака при совместном использовании прицельной и стандартной биопсий – 74 (60/81) и 51 % (167/327) у пациентов с первичной биопсией и отрицательной биопсией в анамнезе соответственно. Распределение полученного гистологического материала согласно классификации Глисона: индекс Глисона 6 – 34 % (78/227), индекс Глисона 7a (3 + 4) – 23 % (52/227), индекс Глисона 7b (4 + 3) – 13 % (29/227) и индекс Глисона >8 – 30 % (68/227).

Как показывают результаты нашего исследования, несмотря на относительно небольшую выборку больных, использование методики МРТ/УЗИ fusion-биопсии в сочетании со стандартной биопсией ПЖ показывает существенное увеличение выявляемости клинически значимого рака у пациентов как с первичной биопсией, так и с отрицательными биопсиями под контролем ТРУЗИ в анамнезе.

Заключение

Данные мпМРТ показали статистически достоверную корреляцию с результатами прицельной биопсии. Применение МРТ/УЗИ fusion-биопсии позволяет выявлять большое число случаев рака высокого риска по сравнению с использованием методики стандартной биопсии ПЖ.

Вероятнее всего, дальнейший вектор развития выполнения биопсии ПЖ будет сведен к концепции прицельной биопсии (фактически к индивидуализации диагностического процесса). Это, в свою очередь, может существенно повысить обнаружение клинически значимых форм РПЖ, правильно выставить клиническую стадию заболевания и верно стратифицировать риски, что является существенно важным для каждого конкретного больного.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Scattoni V., Maccagnano C., Capitanio U. et al. Random biopsy: when, how many and where to take the cores? *World J Urol* 2014;32(4):859–69. DOI: 10.1007/s00345-014-1335-0. PMID: 24908067.
- Presti J.C. Prostate biopsy: how many cores are enough? *Urol Oncol* 2003;21(2):135–40. PMID: 12856642.
- Bjurlin M.A., Wysock J.S., Taneja S.S. Optimization of prostate biopsy: review of technique and complications. *Urol Clin North Am* 2014;41(2):299–313. DOI: 10.1016/j.ucl.2014.01.011. PMID: 24725491.
- Djavan B., Milani S., Remzi M. Prostate biopsy: who, how and when. An update. *Can J Urol* 2005;12(Suppl 1):44–8. PMID: 15780165.
- Rodríguez-Covarrubias F., González-Ramírez A., Aguilar-Davidov B. et al. Extended sampling at first biopsy improves cancer detection rate: results of a prospective, randomized trial comparing 12 versus 18-core prostate biopsy. *J Urol* 2011;185(6):2132–6. DOI: 10.1016/j.juro.2011.02.010. PMID: 21496851.
- Ploussard G., Nicolaiew N., Marchand C. et al. Prospective evaluation of an extended 21-core biopsy scheme as initial prostate cancer diagnostic strategy. *Eur Urol* 2014;65(1):154–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.049. PMID: 22698576.
- Weiner A.B., Patel S.G., Etzioni R. et al. National trends in the management of low and intermediate risk prostate cancer in the United States. *J Urol* 2015;193(1):95–102. DOI: 10.1016/j.juro.2014.07.111. PMID: 25106900.
- Pokorny M.R., De Rooij M., Duncan E. et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol* 2014;66(1):22–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.03.002. PMID: 24666839.
- Sonn G.A., Chang E., Natarajan S. et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2014;65(4):809–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.025. PMID: 23523537.
- Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L. et al. PI-RADS prostate imaging – reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol* 2016;69(1):16–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.052. PMID: 26427566.
- Barentsz J.O., Richenberg J., Clements R. et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22(4):746–57. DOI: 10.1007/s00330-011-2377-y. PMID: 22322308.
- Somford D.M., Hamoen E.H., Fütterer J.J. et al. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol* 2013;190(5):1728–34. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.021. PMID: 23680307.
- Delongchamps N.B., Zerbib M. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *Eur Urol* 2012;61(3):622–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.12.038. PMID: 22289974.
- Hoeks C.M., Schouten M.G., Bomers J.G. et al. Three-tesla magnetic resonance-

guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012;62(5):902–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.01.047. PMID: 22325447.

15. Rosenkrantz A.B., Verma S., Choyke P. et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. *J Urol* 2016;196(6):1613–8. DOI: 10.1016/j.juro.2016.06.079. PMID: 27320841.

16. Cash H., Maxeiner A., Stephan C. et al. The detection of significant prostate cancer is correlated with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) in MRI/transrectal ultrasound fusion biopsy. *World J Urol* 2016;34(4): 525–32. DOI: 10.1007/s00345-015-1671-8. PMID: 26293117.

Статья поступила: 11.07.2017. Принята в печать: 27.07.2017.
Article received: 11.07.2017. Accepted for publication: 27.07.2017.

Диагностическая ценность повторной биопсии предстательной железы под fusion-контролем

А. В. Зырянов, А. А. Кельн, А. С. Суриков, А. В. Пономарев, А. В. Купчин, А. В. Лебедев, И. Б. Попов

Областной урологический центр, АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник»;
Россия, 625000 Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8, стр. 1

Контакты: Артем Александрович Кельн artyom-keln@yandex.ru

Цель исследования – раскрытие основных преимуществ совмещенной биопсии предстательной железы под магнитно-резонансным томографическим (МРТ) и ультразвуковым контролем, рассмотрение технических аспектов выполнения МРТ.

Материалы и методы. Достижения в области мультипараметрической МРТ привели к улучшению обнаружения опухолей предстательной железы. Слияние данных МРТ и трансректального ультразвукового исследования позволяет выполнить целенаправленную биопсию подозрительных областей. В работе проанализированы результаты fusion-биопсии 38 пациентов. Средний возраст больных составил 61,3 (44–70) года. Всем была выполнена как минимум 1 трансректальная биопсия предстательной железы. Среднее число биоптатов – 24,3 (17–30), среднее значение общего простатического специфического антигена перед проведением биопсии – 10,4 (0,20–34,16) нг/мл.

Результаты. Рак предстательной железы был диагностирован у 20 (52,7 %) пациентов. Лучшая выявляемость данного заболевания при повторной fusion-биопсии происходит из-за его локализованных форм (93,3 %).

Заключение. Fusion-биопсия позволяет точно определить патологическую стадию рака предстательной железы, сумму баллов по шкале Глисона и локализацию опухоли. Большинство опухолей, выявленных с помощью fusion-биопсии, были клинически значимыми, что дает возможность рекомендовать ее для пациентов с высоким риском развития рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, магнитно-резонансная томография, таргетная биопсия, совмещенное изображение

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-71-75

The prognostic value of repeated prostate fusion biopsy

A. V. Zyryanov, A. A. Kel'n, A. S. Surikov, A. V. Ponomarev, A. V. Kupchin, A. V. Lebedev, I. B. Popov
Regional Urological Center "Neftyanik"; Build 1, 8 Yuriya Semovskikh St., Tyumen' 625000, Russia

Objective – disclosure of the main advantages of prostate biopsy under the magnetic resonance imaging (MRI) control, consideration of technical aspects of its implementation.

Materials and methods. Advances in multiparametric MRI have lead to improved detection of prostate tumors. The fusion of MRI data with transrectal ultrasound enables the targeted biopsy of suspicious areas. The results of fusion-biopsy were analyzed in 38 patients. The mean age of patients was 61.3 (44–70) years. All the patients underwent at least 1 transrectal prostate biopsies. The average number of biopsy cores was 24.3 (17–30), the average value of total prostate-specific antigen before saturation biopsy was 10,4 (0.20 to 34.16) ng/ml.

Results. Prostate cancer was diagnosed in 52.7 % of cases (20/38). Better prostate cancer detectability during repeated saturation biopsy generally occurred due to the localized forms of the disease (93.3 %).

Conclusion. Fusion biopsy allows prediction of a pathological stage of prostate cancer, Gleason grade of a tumor and its site localization with a greater probability. Most tumors detectable by saturation biopsy were clinically significant, which makes it possible to recommend fusion biopsy to some cohort of high prostate cancer risk patients.

Key words: prostate cancer, magnetic resonance imaging, targeted biopsy, fusion image

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто диагностируемое злокачественное новообразование органов мочевой системы, занимающее 4-е место в структуре онкологической заболеваемости в нашей стране и 1-е место по темпам ее прироста в последние годы [1]. Основная проблема диагностики РПЖ – трудность выявления клинически значимых опухолей с помощью стандартных методов визуализации. Биопсия предстательной железы (ПЖ) под контролем

трансректального ультразвукового (ТРУЗ) исследования обычно проводится по причине высокого уровня простатического специфического антигена (ПСА) и зачастую выполняется из стандартных зон, в связи с чем порой не удается дифференцировать подозрительные участки. Однако из-за имеющихся мультифокальных форм роста РПЖ, сложности визуализации фокусов опухоли в органе, относительно невысокой специфичности ультразвукового метода и чувствительности стандартной биопсии ведется поиск

способов улучшения результативности последней. Кроме того, в мире возрастает число органосохраняющих операций в группах пациентов умеренного и низкого риска, вмешательства которым выполнены с применением фокальных методов лечения РПЖ и позволяют сохранить высокое качество жизни. В то же время на сегодняшний день отсутствуют надежные методы картирования ПЖ при планировании фокальной терапии РПЖ. Биопсия под магнитно-резонансным томографическим (МРТ)/ТРУЗ-контролем зачастую является референсным методом диагностики, при котором, несмотря на наличие клинических подозрений на РПЖ, стандартная биопсия или другие методики не позволяют подтвердить или исключить неопластический процесс. Данный вид биопсии дает возможность топографически точно локализовать процесс в пораженном органе и оценить степень его распространения.

Цель работы — раскрытие основных преимуществ совмещенной биопсии ПЖ под МРТ- и ультразвуковым контролем, рассмотрение технических аспектов ее выполнения, анализ литературных данных.

Материалы и методы

В период с сентября 2016 г. по март 2017 г. в отделении онкоурологии Областного урологического центра МСЧ «Нефтяник» 38 пациентам с повышенным содержанием в сыворотке крови ПСА и/или патологическими изменениями по данным мультипараметрической МРТ (мпМРТ) (по классификации PIRADS ≥ 3) была выполнена fusion-биопсия ПЖ. Ранее все больные были подвергнуты стандартной биопсии под ТРУЗ-контролем. Возраст пациентов составил 44–70 лет (средний возраст $61,3 \pm 6,5$ года). Уровень ПСА у данной группы больных — 0,20–34,16 нг/мл (в среднем $10,4 \pm 9,6$ нг/мл), средний объем ПЖ — 50,8 (29,2–98,0) см³. У 26 (68,2 %) пациентов диагностирован уровень ПСА в «серой зоне» — 4–10 нг/мл. Показаниями для проведения fusion-биопсии явились: отрицательные биопсии в анамнезе, но стойкое подозрение на РПЖ ($n = 12$ (31,5 %)); предраковые состояния после первичной биопсии — атипичная мелкоацинарная пролиферация ($n = 10$ (26,4 %)); простатическая интраэпителиальная неоплазия ($n = 16$ (42,1 %)).

На подготовительном этапе помимо стандартных процедур пациентам выполняли мпМРТ с внутривенным болюсным усилением, позволяющую выявлять участки патологического накопления контрастного препарата, подозрительные в отношении РПЖ. Принципиальным моментом в оценке МРТ-исследования считается срок его проведения после первичной биопсии. Для исключения ложных результатов необходимо придерживаться стандартных сроков — 1,0–1,5 мес. Именно в этот период явления геморрагического пропитывания ткани купируются полностью [2]. По дан-

ным литературы, обобщенная чувствительность и специфичность мпМРТ в диагностике РПЖ составляют 78–82 и 79–82 % соответственно [3]. Основная цель мпМРТ — определение и локализация изменений, которые соответствуют клинически значимому РПЖ. Результаты последних исследований показали, что в зависимости от локализации и степени изменения ткани ПЖ мпМРТ способна выявить среднюю и высокую степень аплазии при размере опухоли <5 мм [4]. Данный метод включает комплекс T1- и T2-взвешенных изображений, изображений с динамическим контрастным усилением и диффузионно-взвешенных изображений, и является важным методом в визуализации РПЖ, что обеспечивает выполнение прицельной биопсии из подозрительных участков. Развитие целевых методов, включающих fusion-биопсию и программное обеспечение на основе МРТ-ТРУЗ, привело к улучшению диагностики рака по сравнению с предыдущими методами. Проведение этих диагностических процедур значительно упростило выявление клинически значимого рака по сравнению с систематическими повторными биопсиями под ТРУЗ-контролем [5].

При оценке томограмм и интерпретации данных МРТ используют унифицированную классификацию PIRADS. В PIRADSV2 клинически значимый РПЖ определяется при патоморфологическом исследовании как участок с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) ≥ 7 (включая 3 + 4 с явной, но не доминирующей частью баллов по шкале Глисона 4), и/или с объемом ПЖ >0,5 см³, и/или с экстрапростатической инвазией [6].

Очаги клинически значимого рака в периферической зоне определяются в виде отграниченных очагов сниженного сигнала интенсивности, размером >1,5 см и признаками инвазивного роста [7]. Очаги клинически значимого рака в транзитной зоне характеризуются схожими магнитно-резонансными (МР) признаками. Для клинически значимого рака центральных отделов ПЖ характерно специфическое изменение структуры МР-сигнала по типу «растертого угля», при размере очагов >1,5 см, с признаками интра- и экстракапсулярного инвазивного роста [8, 9]. В соответствии с опубликованным руководством PIRADSV2 следует помнить, что целесообразность проведения таргетной биопсии ПЖ может рассматриваться при категории PIRADS не менее 3. При категориях PIRADS 1 или PIRADS 2 биопсия признается нецелесообразной. В случаях с установленной категорией PIRADS 3 вопрос о назначении биопсии решается не только по данным мпМРТ, но и по показателям лабораторных исследований, результатам пальцевого ректального исследования, анамнезу и т. д. [10].

В нашем исследовании МРТ проведено с помощью высокопольного томографа Philips Achieva 1,5–3,0 ТХ без эндоректальной катушки, оснащенном

спектроскопическим модулем. Массив МР-спектров, полученных в результате сканирования, интерпретируются как подозрительные на опухоль или неподозрительные на основании превышения соотношения суммы уровней холина и креатина к цитрату медианы нормы в пределах 2 стандартных отклонений $(Cho + Cr)/Cit \geq 0,48 \pm 0,11$. В целях объективизации оценка МРТ-изображений проводится врачом-рентгенологом по общепринятой системе отчета и информации при визуализации ПЖ (PIRADS): изменения 3 балла выявлены у 23 (60,5 %) пациентов, 4 – у 8 (21,1 %), 5 – у 7 (18,4 %). В дальнейшем на основании этой информации генерируется карта изображения, на которой изменения ПЖ визуализируются в виде гипотенсивного участка. Это позволяет с максимальной точностью определить направление биопсии.

Техника fusion-биопсии ПЖ отличается от стандартной, является более сложной, травматичной и продолжительной, требует специального оборудования и анестезии, поэтому чаще ее выполняют пациентам, перенесшим ранее несколько стандартных отрицательных биопсий или больным, изначально выбравшим тактику фокального лечения. Пациента укладывают в дорзальное литотомическое положение, ему устанавливают уретральный катетер, который служит надежным анатомическим ориентиром. Проведение процедуры начинается с настройки программного обеспечения на рабочем компьютере и загрузки МРТ-изображений. Далее выбирают серию наиболее подходящих для исследования срезов, на которых выполняется разметка границ интересующих анатомических объектов: ПЖ, семенных пузырьков, уретры, прямой кишки, а также очаговых образований, подозрительных в плане РПЖ (рис. 1).



Рис. 1. Разметка границ анатомических структур на серии магнитно-резонансных сканов. Зеленой линией обозначен контур предстательной железы, желтой – контур уретры. Красной и фиолетовой линиями выделены гипохогенные участки, подозрительные в плане рака предстательной железы

Fig. 1. Boundaries of anatomical structures on a series of magnetic resonance scans. The green and yellow lines denote the contours of the prostate and urethra, respectively. The red and violet lines show the hypoechoic areas that are suspicious for prostate cancer

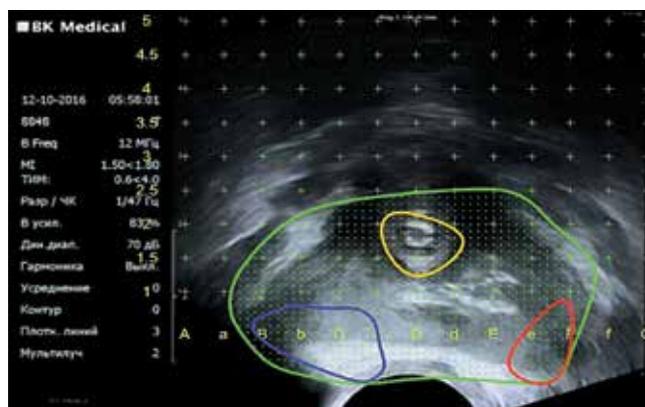


Рис. 2. Наложение ориентиров определенных магнитно-резонансных томограмм на online ультразвуковую модель визуального контроля
Fig. 2. Overlapping the landmarks detected by magnetic resonance tomograms on the online ultrasound model of visual control

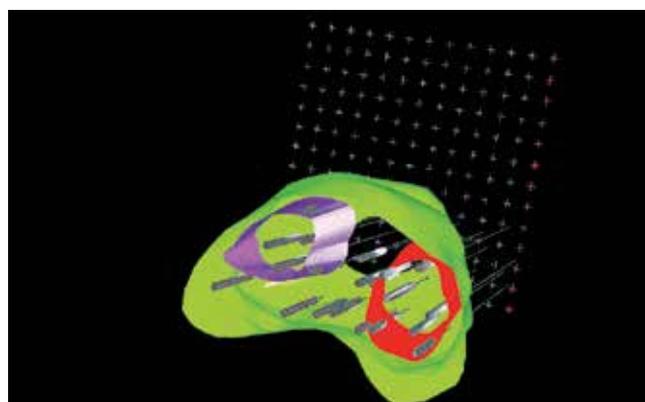


Рис. 3. Формат трехмерной визуализации: определены точки биопсии и объем забранного материала (зависимость от диаметра пункционной иглы) по отношению к выделенным очагам и предстательной железе
Fig. 3. Three-dimensional visualization: the biopsy points and sample volume (dependence of the puncture needle diameter) are determined in reference to the found foci and the prostate gland

Для формирования УЗ-визуализации в 2 плоскостях используют биплановый датчик, который устанавливают на рабочую платформу с подключением к ней степпера. После введения датчика в прямую кишку производят измерение размеров ПЖ, устанавливают решетку координат с последующей ее калибровкой. На следующем этапе выполняют сопряжение УЗ- и МР-изображений посредством компьютерной программы Biojet, так что в online-УЗ-режиме на обоих срезах мы можем распознавать «зоны интереса» (рис. 2).

Число и топика точек пункции определяет врач. Помимо очаговых образований, также выполняют биопсию нескольких неизмененных участков ПЖ. В ходе процедуры можно использовать как двухмерный, так и трехмерный режим (рис. 3).

Каждый забор материала регистрируется в программе с точными координатами места. По окончании формируется протокол, в котором сохраняется вся информация о проведенной диагностической процедуре.

Выявляемость рака предстательной железы методом fusion-биопсии

Detection of prostate cancer by fusion biopsy

Автор, год, ссылка Number, year, reference	Число пациентов Number of patients	Выявляемость клинически значимого рака предстательной железы при стандартной биопсии, % Detection of clinically significant prostate cancer by standard biopsy, %	Выявляемость клинически значимого рака предстательной железы при fusion-биопсии, % Detection of clinically significant prostate cancer by fusion biopsy, %
N. Mendhiratta и соавт., 2015 [19] N. Mendhiratta et al., 2015 [19]	210	9	16
C. Arsovet и соавт., 2015 [20] C. Arsovet et al., 2015 [20]	104	25	26
S.S. Salamiet и соавт., 2015 [21] S.S. Salamiet et al., 2015 [21]	140	31	48
G.A. Sonn и соавт., 2014 [22] G.A. Sonn et al., 2014 [22]	105	15	21

Результаты и обсуждение

По результатам fusion-биопсии аденокарцинома ПЖ была диагностирована у 20 (52,7 %) пациентов, высокая простатическая интраэпителиальная неоплазия – у 12 (31,5 %) и доброкачественная гиперплазия в сочетании с хроническим воспалительным процессом – у 6 (15,8 %). Наибольший процент выявленного РПЖ отмечали при использовании схемы биопсии, состоящей из 24 точек. При увеличении числа полученных столбиков ткани с 24 до 26 и 39 выявляемость аденокарциномы составила 21,0; 21,0 и 10,5 % соответственно. Анализ полученных результатов показал, что у 4 (20 %) пациентов аденокарцинома локализовалась изолированно в 1 фрагменте ткани и у 3 (15 %) опухоль занимала ≤10 % ткани биоптата, у 7 (35 %) больных – в 2 фрагментах, у 3 (15 %) – в 3 фрагментах, у 3 (15 %) – в 4 фрагментах, у 2 (10 %) – в 5 фрагментах и у 1 (5 %) – в 7 фрагментах. Благодаря раздельному размещению получаемых фрагментов ткани было установлено, что наиболее часто (60 %) встречаемая локализация РПЖ отмечена в периферических отделах ПЖ. По результатам выполнения fusion-биопсии РПЖ с индексом Глисона 6, 7 и 8–10 диагностирован у 11 (55 %), 7 (35 %) и 2 (10 %) пациентов соответственно. Индекс Глисона 7 подразделялся на 2 группы: у 2 (10 %) пациентов были паттерны 3 + 4, у 5 (25 %) – 4 + 3. Выявляемость аденокарциномы по данным МРТ-изображений, соответствующим PIRADS 3, составила 25 % (n = 5), PIRADS 4 – 40 % (n = 8), PIRADS 5 – 35 % (n = 7).

По результатам исследований, в том числе проспективных рандомизированных, определены

позиции, обоснованные результатами выполнения fusion-биопсии у групп пациентов.

- Прицельная промежностная биопсия позволяет выявить клинически значимый РПЖ чаще, чем стандартная трансректальная методика [11–13].
- Fusion-биопсия имеет высокую эффективность при обнаружении опухолей передней зоны ПЖ, которые при классическом подходе не диагностируются в 77 % случаев [14].
- Fusion-биопсия является оптимальным диагностическим исследованием у пациентов с большим объемом ПЖ (>40 см³) [15, 16].
- Таргетная биопсия позволяет производить качественный отбор пациентов для возможного фокального лечения [17, 18].

Эффективность fusion-биопсии ПЖ, по данным литературы, представлена в таблице.

Из достигнутого консенсуса Европейской ассоциации урологов (EAU) и группы экспертов, специализирующихся на заболеваниях рака предстательной железы в области абдоминальной радиологии (SAR), следует, что при выполнении повторной таргетной биопсии частота обнаружения РПЖ составляет 16–54 %, а клинически значимого РПЖ (индекс Глисона ≥7) – 16–40 %.

Заключение

Выполнение повторной fusion-биопсии ПЖ позволяет диагностировать РПЖ у 52,7 % пациентов, перенесших ранее 1 стандартную трансректальную биопсию. Улучшение выявляемости РПЖ при проведении повторной fusion-биопсии происходит в основном за счет локализованных форм 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: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Latifoltojar A., Dikaos N., Ridout A. et al. Evolution of multi-parametric MRI quantitative parameters following transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18(4):343–51.
3. Vargas H.A., Hötter A.M., Goldman D.A. et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PI-RADSv2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol* 2016;26(6):1606–12. DOI: 10.1007/s00330-015-4015-6. PMID: 26396111.
4. Зырянов А.В., Пономарев А.В., Кельн А.А. и др. Таргетная биопсия предстательной железы под fusion-MPT-УЗ контролем. Вестник Российской науки научного центра рентгенрадиологии Минздрава России 2016;16(4). [Zyryanov A.V., Ponomarev A.V., Kel'n A.A. et al. Target biopsy of the prostate gland under fusion MRT-US control. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenradiologii Minzdrava Rossii* = Bulletin of the Russian Research Center of X-ray Radiology of the Ministry of Health of Russia 2016;16(4). (In Russ.)].
5. Le J.D., Huang J., Marks L.S. Targeted prostate biopsy: value of multiparametric magnetic resonance imaging in detection of localized cancer *Asian J Androl* 2014;16(4):522–9. DOI: 10.4103/1008-682X.122864. PMID: 24589455.
6. Somford D.M., Hamoen E.H., Futterer J.J. et al. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol* 2013;190(5):1728–34. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.021. PMID: 23680307.
7. Ren J., Yang Y., Zhang J. et al. T(2) – weighted combined with diffusion-weighted images for evaluating prostatic transition zone tumors at 3 Tesla. *Future Oncol* 2013;9(4):585–93. DOI:10.2217/fon.13.14. PMID: 23560380.
8. Akin O., Sala E., Moskowitz C.S. et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology* 2006;239(3):784–92. DOI: 10.1148/radiol.2392050949. PMID: 16569788.
9. Мищенко А.В., Рубцова Н.А., Алексеев Б.Я. и др. Система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной томографии предстательной железы согласно руководству PI-RADSv2. *Онкоурология* 2016;12(1):81–9. [Mishchenko A.V., Rubtsova N.A., Alekseev B.Ya. et al. A system of a unified approach to interpreting prostate magnetic resonance imaging according to the PI-RADSv2 guidelines. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2016;12(1):81–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-81-89.
10. D'Amico A.V., Tempany C.M., Cormack R. et al. Transperineal magnetic resonance image guided prostate biopsy. *J Urol* 2000;164(2):385–7. PMID: 10893591.
11. Boesen L., Noergaard N., Chabanova E. et al. Early experience with multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsies under visual transrectal ultrasound guidance in patients suspicious for prostate cancer undergoing repeated biopsy. *Scand J Urol* 2015;49(1):25–34. DOI: 10.3109/21681805.2014.925497. PMID: 24922550.
12. Cool D.W., Zhang X., Romagnoli C. et al. Evaluation of MRI-TRUS fusion versus cognitive registration accuracy for MRI-targeted, TRUS-guided prostate biopsy. *AJR* 2015;204(1):83–91. DOI: 10.2214/AJR.14.12681. PMID: 25539241.
13. Salami S.S., Ben-Levi E., Yaskiv O. et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU international* 2015;115(4):562–70. DOI: 10.1111/bju.12938. PMID: 25252133.
14. Penzkofer T., Tuncali K., Fedorov A. et al. Transperineal in-bore 3-T MR imaging-guided prostate biopsy: a prospective clinical observational study. *Radiology* 2015;274(1):170–80. DOI: 10.1148/radiol.14140221. PMID: 25222067.
15. De Gorski A., Mozer P., Rouprêt M. et al. En cas de première série de biopsies de prostate, les biopsies prostatiques ciblées par voie transrectale avec fusion écho/IRM ont un meilleur rendement que les biopsies standard pour la détection de cancer significatif dans les prostatites >40 mL. *Progrès en Urologie* 2014;11:108.
16. Diaz W.A., Hoang A.N., Turkbey B. Can magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy improve cancer detection in enlarged prostates? *J Urol* 2015;193(4):1444–6. DOI: 10.1016/j.juro.2014.10.122. PMID: 25582380.
17. Matsuoka Y., Numao N., Saito K. Combination of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and extended prostate biopsy predicts lobes without significant cancer: application in patient selection for hemiablativ focal therapy. *Eur Urol* 2014;65(1):186–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.010. PMID: 23084330.
18. Rosenkrantz A.B., Verma S., Choyke P. et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. *J Urol* 2016;196(6):1613–8. DOI: 10.1016/j.juro.2016.06.079. PMID: 27320841.
19. Mendhiratta N., Meng X., Rosenkrantz A.B. et al. Pre-biopsy MRI and MRI-ultrasound fusion-targeted prostate biopsy in men with previous negative biopsies: impact on repeat biopsy strategies. *Urology* 2015;31. PMID: 26335497.
20. Arsov C., Rabenalt R., Blondin D. et al. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI) – guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol* 2015;23. PMID: 26116294.
21. Rosenkrantz A.B., Verma S., Choyke P. et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement of the american urological association and the society of abdominal radiology's prostate cancer disease focused panel. *J Urol* 2016;16.
22. Sonn G.A., Chang E., Natarajan S. et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2014;65(4):809–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.025. PMID: 23523537.

Статья поступила: 10.04.2017. Принята в печать: 04.07.2017.

Article received: 10.04.2017. Accepted for publication: 04.07.2017.

Фармакоэкономическое исследование препарата энзалутамид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию

Н.А. Авксентьев^{1, 2}, М.Ю. Фролов^{3, 4}, А.С. Макаров⁴

¹ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт»; Россия, 127006 Москва, Настасьинский переулок, 3, стр. 2;

²Институт социального анализа и прогнозирования ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1;

³ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

⁴МОО «Ассоциация клинических фармакологов»; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Контакты: Николай Александрович Авксентьев na@nifi.ru

Введение. Энзалутамид и абиратерон – гормональные противоопухолевые препараты для лечения кастрационно-резистентной формы рака предстательной железы (КРПЖ), доказавшие свою эффективность в рандомизированных клинических исследованиях.

Цель исследования – проведение фармакоэкономического анализа применения данных альтернатив у больных КРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, с позиции российского здравоохранения.

Материалы и методы. На основе результатов клинических исследований мы предложили математическую модель развития КРПЖ. Далее были определены средние затраты на 1 пациента, а также проведен анализ «затраты–эффективность», «затраты–полезность» и «влияние на бюджет».

Результаты. Установлено, что стоимость месячного курса энзалутамида ниже на 29 478 руб. (11,7 %) по сравнению с применением абиратерона в комбинации с преднизолоном. В среднем применение энзалутамида приводит к сокращению затрат по сравнению с абиратероном на 318 тыс. руб. (5,0 %) в расчете на 1 пациента за 4 года. Кроме того, энзалутамид обладает меньшими соотношениями «затраты/эффективность» и «затраты/полезность» по сравнению с абиратероном.

Выводы. Применение энзалутамида является целесообразным.

Ключевые слова: рак предстательной железы, энзалутамид, абиратерон, фармакоэкономический анализ

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-76-86

Pharmacoeconomic analysis of enzalutamide and abiraterone for treatment of chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

N.A. Avxentyev^{1, 2}, M. Yu. Frolov^{3, 4}, A.S. Makarov⁴

¹Research Institute of Finance; Build 2, 3 Nastas'inskiy Pereulok, Moscow 127006, Russia;

²Institute of Social Analysis and Prognosis, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; Build. 1, 82 Vernadskogo Prospekt, Moscow 119571, Russia;

³Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshikh Bortsov Ploshchad', Volgograd 400131, Russia;

⁴Association of Clinical Pharmacologists; 1 Pavshikh Bortsov Ploshchad', Volgograd 400131, Russia

Introduction. Enzalutamide and abiraterone are used for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Both drugs were proved to be effective in randomized control trials.

Objective. This pharmacoeconomic evaluation compared enzalutamide and abiraterone used prior to chemotherapy in patients with mCRPC from the Russian healthcare system perspective.

Materials and methods. Based on clinical trials results we proposed an mCRPC Markov chain stochastic process model and calculated medical costs per 1 mCRPC patient. We also conducted cost – effectiveness, cost – utility and budget impact analysis.

Results. Monthly medication costs for enzalutamide was 29 478 rubles (11.7 %) less than for abiraterone + prednisolone. The 4-year total medical costs for enzalutamide was 318 thousand rubles (5.0 %) less than for abiraterone + prednisolone. Enzalutamide was also found to be cost – effective compared to abiraterone.

Conclusions. Enzalutamide is a rational option for mCRPC treatment.

Key words: prostate cancer, enzalutamide, abiraterone, pharmacoeconomic evaluation

Введение

В 2015 г. рак предстательной железы (РПЖ) занимал 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужского населения России (14,4 %), лишь незначительно уступая раку трахеи, бронхов и легкого (17,8 %) [1]. Всего за 2015 г. было выявлено 38 812 новых случаев РПЖ, а на конец года на учете состояли 187 552 больных РПЖ [2]. При этом у 55 % пациентов был диагностирован РПЖ I–II стадий, у 27 % – III стадии и у 16 % – IV стадии. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составил 69,6 года [1].

За последние 10 лет стандартизированная по возрасту заболеваемость РПЖ у мужчин возросла более чем в 2 раза (105,65 %), что существенно отличается от динамики заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями в целом (4,54 %). Это отчасти объясняет наблюдаемую динамику смертности от РПЖ: за 10 лет соответствующий стандартизированный коэффициент вырос на 22,7 %, в то время как коэффициент смертности от всех новообразований за тот же период снизился на 12,6 % [1]. Таким образом, медико-социальное бремя РПЖ следует признать существенным.

В случае развития кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) в качестве 2-й линии гормонотерапии клинические рекомендации RUSSCO [3] предусматривают использование абиратерона (1000 мг/сут в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут) или энзалутамида (160 мг/сут) на фоне продолжения андрогенной депривации. При прогрессировании заболевания рекомендуется применение химиотерапии: доцетаксела, а в случае дальнейшего прогрессирования – кабазитаксела. Альтернативными опциями терапии после доцетаксела являются абиратерон и энзалутамид, если они не использовались ранее, однако оптимальная последовательность назначения кабазитаксела, энзалутамида и абиратерона не определена.

Для принятия решения о финансировании отдельных препаратов в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи необходимо проведение фармакоэкономического анализа. В настоящее время имеется ряд фармакоэкономических исследований, рассматривающих терапию распространенного РПЖ с применением аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона [4, 5]. Также опубликованы результаты работ, в которых проводился фармакоэкономический анализ применения препарата абиратерон у больных КРРПЖ до химиотерапии [6] и после нее [7], однако сравнительного фармакоэкономического анализа препаратов абиратерона и энзалутамида не проводилось.

Цель работы – проведение фармакоэкономического анализа применения препаратов абиратерон и энзалутамид у больных КРРПЖ, ранее не получавших

химиотерапию, с позиции российского здравоохранения.

Выбор препарата сравнения обусловливается тем, что абиратерон и энзалутамид обладают сходными показаниями к применению, а также тем, что абиратерон уже был включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на момент проведения настоящего исследования.

Материалы и методы

В работе мы провели обзор эффективности и безопасности применения рассматриваемых альтернатив, на основе которого была предложена математическая модель развития КРРПЖ. Далее были определены средние затраты на 1 пациента, а также проанализированы показатели «затраты/эффективность», «затраты/полезность» и «влияние на бюджет». Устойчивость полученных результатов была протестирована с помощью анализа чувствительности.

Данные о клинической эффективности и безопасности сравниваемых альтернатив. На сегодняшний день в рандомизированных исследованиях не проводилось прямого сравнения абиратерона и энзалутамида, однако доступны результаты работ, в которых изучалось применение абиратерона в комбинации с преднизолоном (COU-AA-302) [8–10] и энзалутамида (PREVAIL) [11, 12] по сравнению с плацебо у пациентов, ранее не получавших химиотерапии. Оба исследования являлись рандомизированными двойными слепыми плацебоконтролируемыми, при этом различия в исходных характеристиках пациентов были минимальными. В обеих работах первичными конечными точками стали общая выживаемость и выживаемость без радиологического прогрессирования.

Как энзалутамид, так и абиратерон продемонстрировали статистически значимые различия в эффективности терапии по сравнению с плацебо. В исследовании PREVAIL медиана общей выживаемости при применении энзалутамида составила 35,3 мес против 31,3 мес в группе плацебо, а медиана выживаемости без радиологического прогрессирования – 20,0 мес против 5,4 мес в группе плацебо. В исследовании COU-AA-302 было установлено, что медиана общей выживаемости составляет 34,7 и 30,3 мес, а медиана выживаемости без радиологического прогрессирования – 16,5 и 8,2 мес при использовании абиратерона и плацебо соответственно.

Следует также отметить, что после того как в ходе исследований было доказано преимущество применения энзалутамида и абиратерона + преднизолон по сравнению с плацебо, оба исследования были открыты, и часть больных из контрольных групп были переведены на терапию энзалутамидом или абиратероном, причем доля таких пациентов оказалась практически одинаковой в обеих работах (17–20 %).

Наконец, перечень возможных вариантов последующей терапии практически не различался между исследованиями и включал доцетаксел, абиратерон, энзалутамид, кабазитаксел, радий-233, сипулеуцел-Т* и кетоконазол.

Согласно результатам исследований PREVAIL и COU-AA-302 абиратерон и энзалутамид обладают некоторыми различиями в профилях безопасности. Однако при трактовке результатов необходимо учитывать разницу в подходах, которые применялись при формировании отчетов о нежелательных явлениях (НЯ). В исследовании PREVAIL отражались НЯ, проявившиеся более чем у 10 % пациентов, и различия в частоте которых превышали 2 процентных пункта по сравнению с контрольной группой [11], в то время как в работе COU-AA-302 были отражены НЯ, частота возникновения которых превышала 15 % в хотя бы одной из групп [8]. Кроме того, даже в контрольных группах частота возникновения НЯ близка к 100 %, а частота возникновения НЯ III–IV степеней составляет 37–44 %. Логично предположить, что большая часть зарегистрированных НЯ являются следствием общего тяжелого состояния больных КРПЖ, а не применения отдельных вариантов терапии.

Сведения из описанных выше клинических исследований были положены в основу фармакоэкономической модели. Было принято решение отказаться от учета НЯ при применении энзалутамида и абиратерона, так как сопоставимые данные о частоте возникновения НЯ отсутствуют. Более того, следует ожидать, что в российских условиях стоимость лечения НЯ при применении энзалутамида и абиратерона окажется невысокой. Так, в работе [6] было установлено, что стоимость лечения НЯ, возникающих при последовательном применении абиратерона, доцетаксела и кабазитаксела, составляет около 3 % всех расходов в расчете на 1 пациента, причем большая часть данных расходов приходится на НЯ, возникающие в ходе химиотерапии.

Математическая модель. Для проведения фармакоэкономического анализа мы разработали неоднородную марковскую модель** применения следующих альтернативных вариантов ведения больных КРПЖ:

- энзалутамид (160 мг/сут) → доцетаксел (75 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) → кабазитаксел (25 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) – вариант «Энзалутамид», или «вариант 1»;
- абиратерон (1000 мг/сут) → доцетаксел (75 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) → кабазитаксел (25 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) – вариант «Абиратерон», или «вариант 2»;

- активное наблюдение → доцетаксел (75 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) → кабазитаксел (25 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед) – вариант «Активное наблюдение», или «вариант 3».

Лекарственная терапия абиратероном, доцетакселом и кабазитакселом в модели осуществляется в комбинации с преднизолоном (5 мг 2 раза в сут).

Период моделирования составил 48 мес, шаг марковского цикла – 1 мес. Затраты оценивали в расчете на 1 пациента с позиции российского здравоохранения в 2017 г. и были дисконтированы к нулевому циклу модели по ставке 3,5 % годовых.

В модели были предусмотрены следующие последовательные взаимоисключающие состояния, в которых могут находиться пациенты (рис. 1):

- стабильная фаза КРПЖ, во время которой применяется терапия абиратероном или энзалутамидом;
- химиотерапия доцетакселом (состояние «Доцетаксел»);
- химиотерапия кабазитакселом (состояние «Кабазитаксел»);
- паллиативное лечение;
- смерть.

Все пациенты начинают в состоянии «Стабильная фаза», в которой в зависимости от варианта лечения осуществляется терапия энзалутамидом 160 мг/сут (вариант 1), абиратероном в комбинации с преднизолоном (1000 + 10 мг/сут, вариант 2) или проводится активное наблюдение (вариант 3). Кроме того, в модели в целях мониторинга заболевания пациенты осуществляют амбулаторные посещения с частотой 1 раз в мес.

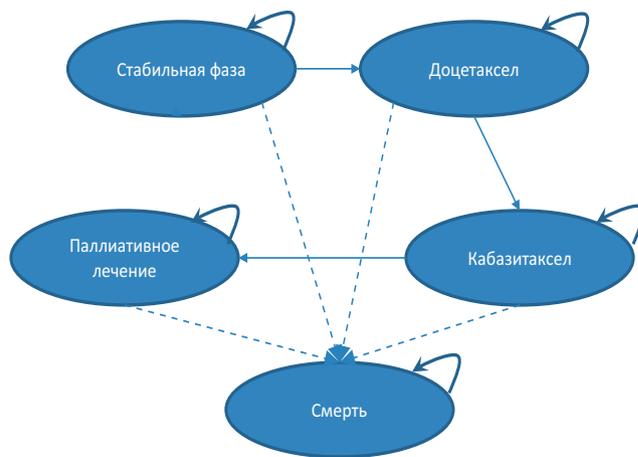


Рис. 1. Марковская модель кастрационно-резистентной формы рака предстательной железы

Fig. 1. Markov model of castration-resistant prostate cancer

*Препарат в России не зарегистрирован.

**В неоднородной марковской модели вероятности перехода между состояниями зависят от времени перехода.

В случае прогрессирования КРРПЖ пациенты перемещаются из состояния «Стабильная фаза» в состояние «Доцетаксел» или «Смерть». У больных, перешедших в состояние «Доцетаксел», предполагается применение одноименного лекарственного препарата из расчета 75 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед. Кроме того, в данном состоянии пациенты получают терапию метастазов в кости (золендроновая кислота 4 мг 1 раз в 3 нед), им проводится терапия, направленная на купирование боли (трамадол 400 мг/сут), а также перед каждым циклом введения доцетаксела учитывается проведение премедикации антигистаминными препаратами в условиях дневного стационара. Наконец, в данном состоянии пациенты осуществляют 3 амбулаторных посещения в месяц.

Пациенты, перешедшие в состояние «Кабазитаксел», получают данный препарат из расчета 25 мг/1 м² поверхности тела 1 раз в 3 нед. Кроме того, в данном состоянии продолжают терапию метастазов в кости, терапию, направленную на купирование болевого синдрома (в 90 % случаев с использованием морфина, в 10 % — с использованием трамадола, оба препарата в дозе 400 мг/сут), а также премедикацию антигистаминными препаратами в условиях дневного стационара. Пациенты по-прежнему осуществляют 3 амбулаторных посещения в месяц.

Пациенты, выходящие из состояния «Кабазитаксел» живыми, направляются в состояние «Паллиативное лечение», где они продолжают получать терапию метастазов в кости, терапию, направленную на купирование болевого синдрома (в 100 % случаев с использованием морфина в дозе 400 мг/сут), а также осуществляют 3 амбулаторных посещения в месяц. Единственным возможным последующим состоянием для таких пациентов является «Смерть».

В дополнение ко всем перечисленным расходам в состояниях «Доцетаксел» и «Кабазитаксел» мы дополнительно учитывали затраты на лечение дорогостоящих и наиболее часто встречающихся НЯ III–IV степеней (нейтропения, фебрильная нейтропения, анемия, тромбоцитопения и лейкоцитопения); частота развития данных НЯ была взята из исследований TAX237 [13] и TROPIC [14]. В модели предполагается, что каждое из рассматриваемых НЯ может возникнуть в процессе лечения одним препаратом только 1 раз, однако допускается развитие нескольких НЯ одновременно. Лечение НЯ в модели в 100 % случаях осуществляется в условиях круглосуточного стационара. Кроме того, в стоимость терапии нейтропении дополнительно к тарифу были включены расходы на колониестимулирующие факторы, так как, по мнению экспертов, они не покрываются действующими тарифами обязательного медицинского страхования.

Вероятность смерти для пациента, находящегося в любом состоянии в каждом цикле модели, была

оценена путем экстраполяции кривых общей выживаемости из исследований PREVAIL (варианты 1 и 3) и COU-AA-302 (вариант 2) с помощью распределения Вейбулла. Вероятность перехода между другими состояниями оценивали на основе экстраполяции кривых выживаемости без прогрессирования (для состояния «Стабильная фаза») и медианной длительности химиотерапии (для состояний «Доцетаксел» и «Кабазитаксел») из клинических исследований TAX237 и TROPIC.

Прочие предпосылки модели. Данные о ценах на основную лекарственную терапию, медицинские услуги и стоимость 1 мес лечения учитываемых в модели НЯ представлены в табл. 1–3. Показатели полезности, использованные в модели для определения числа месяцев жизни, скорректированных на качество, отражены в табл. 4

С учетом требований Постановления Правительства России от 28 августа 2014 г. № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» при проведении фармакоэкономического анализа «затраты–эффективность» для вариантов терапии «Энзалутамид» и «Абиратерон» были рассчитаны соотношения «затраты/эффективность», при этом в качестве затрат рассматривались расходы на 1 пациента за 4 года терапии, а в качестве эффективности — среднее число месяцев жизни за тот же период:

$$CER_i = \frac{Cost_i^4}{OS_i^4},$$

где CER_i — соотношение «затраты/эффективность» при применении варианта терапии i ; CER_i^4 — средние расходы на 1 пациента за 4 года при применении варианта терапии i ; OS_i^4 — среднее число месяцев жизни за 4 года при применении варианта терапии i .

Кроме того, для вариантов терапии «Энзалутамид» и «Абиратерон» мы также рассчитали инкрементные соотношения «затраты/эффективность» по сравнению с вариантом «Активное наблюдение»:

$$ICER_i = \frac{Cost_i^4 - Cost_{ww}^4}{OS_i^4 - OS_{ww}^4},$$

где $ICER_i$ — инкрементальное соотношение «затраты/эффективность» применения варианта терапии i по сравнению с вариантом «Активное наблюдение»; индекс ww означает вариант «Активное наблюдение».

Методика проведения анализа «затраты–полезность» не отличалась от описанной выше, за исключением

Таблица 1. Цены на лекарственную терапию и медицинские услуги

Table 1. Drug and medical services costs

Вид расходов Type of expenses	Цена (с НДС), руб Cost (including VAT), rubles	Единица Unit	Источник Source
Энзалутамид Enzalutamide	206 800	40 мг № 112 40 mg No. 112	Цена производителя, предложенная к регистрации в случае включения препарата в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов + 10 % НДС Manufacturer's cost offered for registration in case of inclusion into the Vital and Essential Drugs List + 10 % VAT
Абиратерон* Abiraterone*	250 971	250 мг № 120 250 mg No. 120	Средневзвешенная цена государственных закупок 2016 г. Volume-weighted average price of state purchasing in 2016
Преднизолон Prednisolone	0,26	1 мг 1 mg	Средняя цена 1 мг по данным ГРЛС + 10 % НДС Average cost of 1 mg per the SRMR data + 10 % VAT
Доцетаксел Docetaxel	25 657	80 мг № 1 80 mg No. 1	Средневзвешенная цена государственных закупок 2016 г. Volume-weighted average price of state purchasing in 2016
Кабазитаксел Cabazitaxel	266 773	60 мг № 1 60 mg No. 1	Средневзвешенная цена государственных закупок 2016 г. Volume-weighted average price of state purchasing in 2016
Филграстим (Нейпоген)** Filgrastim (Neupogen)**	150	1 млн МЕ 1 million IU	Средняя цена 1 млн МЕ по данным ГРЛС + 10 % НДС Average price of 1 million IU per the SRMR data + 10 % VAT
Филграстим (Лейкостим)** Filgrastim (Leucostim)**	121	1 млн МЕ 1 million IU	
Ленограстим (Граноцит)** Lenograstim (Granocyte)**	52 089	33,6 млн МЕ № 5 33.6 million IU No. 5	Средневзвешенная цена государственных закупок 2014 г. Volume-weighted average price of state purchasing in 2014
Морфин Morphine	2,4	1 мг 1 mg	Средняя цена 1 мг по данным ГРЛС + 10 % НДС Average cost of 1 mg per the SRMR data + 10 % VAT
Трамадол Tramadol	0,1	1 мг 1 mg	
Амбулаторное посещение Outpatient visits	376	1 посещение в профилактических целях 1 visit for prevention	Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 г. Program of State Guarantee of Free Medical Care to the Citizens of the Russian Federation of 2017
Койко-день в условиях дневного стационара Bed-day in day hospital	1192	Средний норматив 1 случая госпитализации/средняя длительность госпитализации (10 сут) Average norm of 1 case of hospitalization/average duration of hospitalization (days)	

Примечание. НДС – налог на добавленную стоимость; ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств.

*Учитывалась цена только оригинального препарата (Зитига). **Учитываются в расходах на лечение нейтропении в предположении о равновероятном применении 35 млн МЕ/сут в течение 14 дней.

Note. VAT – value added tax; SRMR – State Registry of Medicinal Remedies.

*Only the cost of the original drug (Zytiga) was taken into account. **Taken into account in the expenses for neutropenia treatment assuming equally probable use of 35 million IU/day for 14 days.

Таблица 2. Коэффициенты относительной затратоемкости госпитализаций, использованные для расчета затрат на госпитализацию

Table 2. DRG hospitalizations cost weights

Диагноз госпитализации Hospitalization diagnosis	Коэффициент относительной затратоемкости Cost weight	Источник Source
Нейтропения Neutropenia	2,05	Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования от 09.12.2016 № 66/11/18 Recommended practice for payment for medical care by means of mandatory medical insurance from 09.12.2016 No. 66/11/18
Анемия Anemia	1,12	
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	2,05	
Лейкоцитопения Leukocytopenia	2,05	
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	3,12	

Примечание. Расчет абсолютного значения затрат производили исходя из средней базовой ставки 21 846 руб. (90 % от среднего норматива 1 случая госпитализации за счет средств обязательного медицинского страхования в 2017 г.).
Note. The absolute value of expenses was calculated based on the average base rate of 21,846 rubles. (90 % of 1 hospitalization case normative cost funded by mandatory medical insurance in 2017)

того, что в качестве показателя полезности использовали среднее число месяцев жизни за 4 года, скорректированных на качество.

Оценка «влияния на бюджет» Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи была проведена на примере гипотетической популяции пациентов с КРРПЖ из 100 человек, которые в настоящее время в качестве терапии 1-й линии получают абиратерон в комбинации с преднизолоном. Рассчитывали изменения в расходах при условии, что те же 100 человек получали бы в 1-й линии энзалутамид.

Результаты и обсуждение

На рис. 2 отражена средняя длительность пребывания пациентов в различных состояниях модели за период моделирования 48 мес.

Выживаемость пациентов в варианте «Активное наблюдение» хуже по сравнению с рассматриваемыми альтернативами, что соответствует результатам клинических исследований, положенных в основу модели. Так, среднее число месяцев жизни пациентов в варианте «Активное наблюдение» составило 29,2, в то время как аналогичный показатель для варианта «Абирате-

Таблица 3. Стоимость лечения нежелательных явлений III–IV степеней в расчете на 1 пациента, руб.

Table 3. Cost of treatment of grade III–IV adverse events per 1 patient, rubles.

Нежелательное явление Adverse event	Стоимость лечения 1 мес нежелательного явления в состоянии «Доцетаксел» Cost of 1 month of adverse event in the "Docetaxel" state	Стоимость лечения 1 мес нежелательного явления в состоянии «Кабазитаксел» Cost of 1 month of adverse event in the "Cabazitaxel" state
Нейтропения Neutropenia	6276	25 371
Анемия Anemia	172	598
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	63	398
Лейкоцитопения Leukocytopenia	0	6768
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	287	1212
Всего Total	6798	34 346

Примечание. Стоимость рассчитана на основе данных о частоте нежелательных явлений из исследований TAX237 и TROPIC, а также сведений о цене на лекарственные препараты и нормативах финансирования единицы объема медицинской помощи, приведенных в табл. 1 и 2.

Note. Treatment costs were calculated based on adverse events incidence rates from TAX237 and TROPIC studies, and drugs and medical services prices presented in Tables 1 and 2.

Таблица 4. Показатели полезности, использованные для расчета числа месяцев жизни с поправкой на качество жизни

Table 4. Utilities for calculating quality adjusted life months

Состояние модели Model state	Показатель полезности пребывания в данном состоянии Utility indicator for being in this state	Источник Source
Стабильная фаза Stable phase	0,844	Данные компании «Астеллас» Astellas company data
Доцетаксел Docetaxel	0,64	
Кабазитаксел Cabazitaxel	0,66	
Паллиативное лечение Palliative care	0,50	[15]

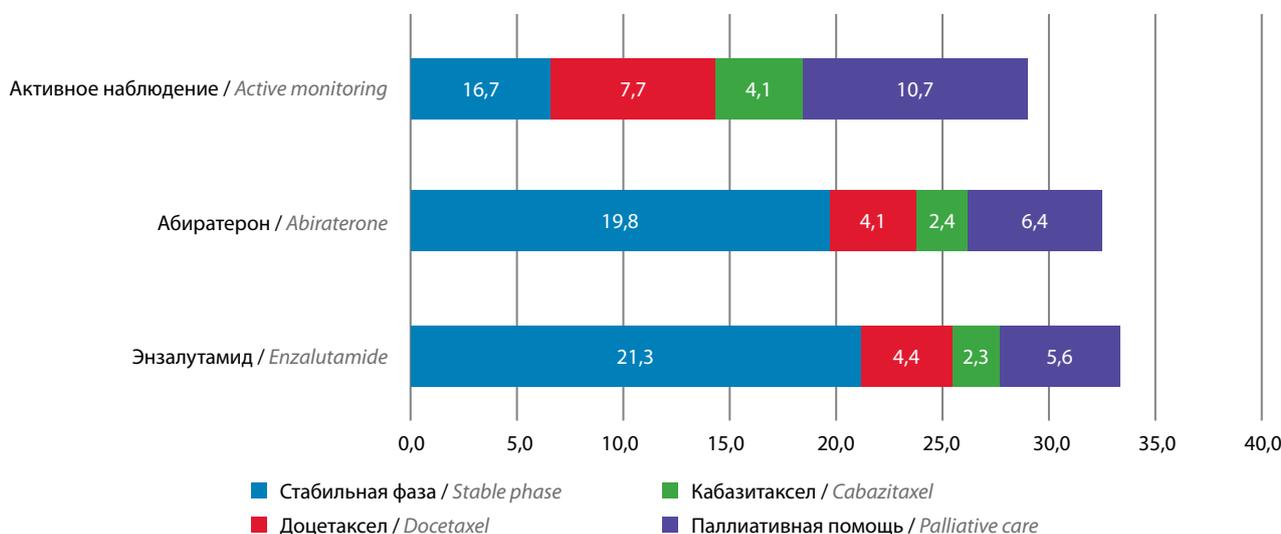


Рис. 2. Средняя длительность пребывания пациентов в состояниях модели за период моделирования (48 мес), мес. Поскольку к концу периода моделирования часть (21–33 % в зависимости от варианта терапии) пациентов остаются живыми, средняя продолжительность жизни больных кастрационно-резистентной формой рака предстательной железы не совпадает с суммой длительности пребывания пациентов в различных состояниях
Fig. 2. Mean duration of health states in the model during the modeling period (48 months), months. By the end of modeling period some patients (21–33 % depending on the therapy) are still alive, therefore mean durations of health state in the model do not sum up to mean overall survival of metastatic castration-resistant prostate cancer patient

рон» был 32,7 мес, а для варианта «Энзалутамид» – 33,5 мес.

Из рис. 2 также видно, что распределение пациентов между состояниями в варианте «Активное наблюдение» существенно отличается от вариантов «Энзалутамид» и «Абиратерон». Основным различием является значительно более быстрое прогрессирование заболевания: пациенты, находящиеся на «Активном наблюдении», в среднем провели лишь 6,7 из 48 мес в состоянии «Стабильная фаза», что существенно ниже, чем в альтернативных вариантах. Кроме того, средняя длительность пребывания в состоянии «Стабильная фаза» для варианта «Энзалутамид» была несколько

выше, чем для варианта «Абиратерон» – 21,3 и 19,8 мес соответственно.

Следует отметить, что полученное в ходе моделирования преимущество варианта «Энзалутамид» по сравнению с вариантом «Абиратерон» с точки зрения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, в целом подтверждается результатом непрямого сравнения одноименных препаратов, проведенного в работе [16].

Стоимость месячного курса использования энзалутамида составляет 221 571 руб., что на 11,7 % ниже по сравнению с применением абиратерона в комбинации с преднизолоном (табл. 5).

Таблица 5. Стоимость месячного курса применения энзалутамида и абиратерона

Table 5. Enzalutamide and abiraterone monthly drug cost

Препарат Drug	Стоимость упаковки с НДС, руб. Cost of a pack including VAT, rubles	Количество активного вещества в упаковке Quantity of active substance in the pack	Необходимая доза активного вещества в месяц, мг Necessary dose of active substance, mg	Стоимость 1 мес терапии, руб. Cost of a month of therapy, rubles
Энзалутамид Enzalutamide	206 800	40 мг № 112	160 × 30 = 4800	221 571
Абиратерон Abiraterone	250 971	250 мг № 120	1000 × 30 = 30 000	251 049
Преднизолон Prednisolone	0,26	1 мг	10 × 30 = 300	

Примечание. Расчет производили для оригинальных препаратов энзалутамида (Кстанди) и абиратерона (Зитига). НДС – налог на добавленную стоимость.

Note. The calculation was made for original enzalutamide (Xtandi) and abiraterone (Zytiga) drugs. VAT stands for value added tax.

В табл. 6 представлены общие средние дисконтированные расходы на 1 пациента за первые 48 мес моделирования при использовании 2 вариантов лечения: «Энзалутамид» и «Абиратерон».

Из табл. 6 видно, что вариант «Энзалутамид» является менее затратным по сравнению с вариантом «Абиратерон»: средние реальные расходы на 1 пациента за 4 года в 1-м случае составляют 6,1 млн руб.

против 6,4 млн руб. во 2-м случае. Другими словами, расходы на 1 пациента за 4-летний период в варианте «Энзалутамид» оказались на 318 тыс. руб. (5 %), меньше по сравнению с вариантом «Абиратерон».

Соответственно, анализ влияния на бюджет Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи показал, что применение в 1-й линии терапии КРРПЖ энзалутамида

Таблица 6. Средние дисконтированные расходы на 1 пациента за 4 года, руб.

Table 6. 4-year mean per patient costs, rubles

Вид расходов Type of expense	«Энзалутамид» “Enzalutamide”	«Абиратерон» “Abiraterone”	«Энзалутамид»–«Абиратерон» “Enzalutamide”–“Abiraterone”
Стабильная фаза <i>Stable phase</i>	4 505 236	4 744 945	– 239 710
Амбулаторные посещения Outpatient visits	7636	7100	537
Основная лекарственная терапия Main drug therapy	4 497 599	4 737 845	– 240 246
Доцетаксел <i>Docetaxel</i>	402 567	383 178	19 389
Премедикация Premedication	19 681	18 696	985
Амбулаторные посещения Outpatient visits	4641	4418	223
Основная лекарственная терапия Main drug therapy	281 678	268 139	13 539
Нежелательные явления Adverse events	27 954	26 610	1344
Терапия метастазов в кости Therapy of bone metastases	61 619	58 657	2962
Купирование болевого синдрома Pain management	6994	6658	336
Кабазитаксел <i>Cabazitaxel</i>	941 143	1 002 579	– 61 435
Премедикация Premedication	10 308	10 948	–640
Амбулаторные посещения Outpatient visits	2427	2586	–159
Основная лекарственная терапия Main drug therapy	765 109	815 080	– 49 971
Нежелательные явления Adverse events	73 863	78 687	– 4824
Терапия метастазов Therapy of metastases	32 224	34 328	– 2105
Купирование болевого синдрома Pain management	57 213	60 949	– 3737
Паллиативная помощь <i>Palliative care</i>	230 744	266 693	– 35 949
Амбулаторные посещения Outpatient visits	5726	6618	–892
Терапия метастазов Therapy of metastases	76 016	87 859	– 11 843
Купирование болевого синдрома Pain management	149 003	172 217	– 23 214
Всего <i>Total</i>	6 079 691	6 397 395	– 317 705

Таблица 7. Анализ «затраты–эффективность»

Table 7. Cost–effectiveness analysis

Показатель Index	«Энзалутамид» “Enzalutamide”	«Абиратерон» “Abiraterone”
Затраты, руб./человека Expense, rubles/person	6 079 691	6 397 395
Инкрементные затраты*, руб./человека Incremental cost*, rubles/person	3 027 439	3 345 144
Среднее число месяцев жизни с поправкой на качество за 4 года, мес Mean number of months of life adjusted for quality in 4 years, months	33,5	32,7
Инкрементное число месяцев жизни с поправкой на качество за 4 года*, мес Incremental number of months of life adjusted for quality in 4 years*, months	4,3	3,5
Соотношение «затраты/эффективность» (CER), руб./мес Cost-effectiveness ratio (CER), rubles/month	181 437	195 538
Инкрементное соотношение «затраты/эффективность» (ICER)*, руб./мес Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)*, rubles/month	706 210	957 050

*По сравнению с вариантом «Активное наблюдение».

*Compared to the “Active monitoring” alternative.

по сравнению с абиратероном за 4 года позволит сократить расходы на 31,8 млн руб. в расчете на 100 пациентов.

В табл. 7 и 8 представлены результаты анализа «затраты–эффективность» и «затраты–полезность» для рассматриваемых альтернатив. Вариант «Энзалутамид» по сравнению с вариантом «Абиратерон» обладает лучшими соотношениями «затраты/эффективность» (181 и 196 тыс. руб. на 1 мес жизни соответственно) и «затраты/полезность» (243 и 265 тыс. руб. на 1 мес жизни, скорректированный на качество, соответственно).

Более того, вариант «Энзалутамид» показал меньшие, чем вариант «Абиратерон» инкрементные соотношения «затраты/эффективность» (706 и 957 тыс. руб. на 1 дополнительный месяц жизни по сравнению с вариантом «Активное наблюдение» соответственно) и «затраты/полезность» (473 и 610 тыс. руб. на 1 дополнительный месяц жизни с поправкой на качество по

Таблица 8. Анализ «затраты–полезность»

Table 8. Cost–utility analysis

Показатель Index	«Энзалутамид» “Enzalutamide”	«Абиратерон» “Abiraterone”
Затраты, руб./человека Expense, rubles/person	6 079 691	6 397 395
Инкрементные затраты*, руб./человека Incremental cost*, rubles/person	3 027 439	3 345 144
Среднее число месяцев жизни за 4 года, мес Mean number of months of life in 4 years, months	25,1	24,1
Инкрементное число месяцев жизни за 4 года*, мес Incremental number of months of life in 4 years*, months	6,4	5,5
Соотношение «затраты/полезность» (CUR), руб./мес Cost-utility ratio (CUR), rubles/month	242 685	265 072
Инкрементное соотношение «затраты/полезность» (ICUR)*, руб./мес Incremental cost-utility ratio (ICUR)*, rubles/month	472 998	610 051

*По сравнению с вариантом «Активное наблюдение».

*Compared to the “Active monitoring” alternative.

сравнению с вариантом «Активное наблюдение» соответственно).

На рис. 3 представлены результаты анализа чувствительности средних расходов в расчете на 1 пациента за период 48 мес в зависимости от 2 основных параметров модели: стоимости энзалутамида и абиратерона. Видно, что полученные данные являются в высокой степени чувствительными к этим параметрам: уже 7,5 % повышение цены на энзалутамид или 7,5 % снижение цены на абиратерон приведет к тому, что средние расходы на 1 пациента в 2 вариантах сравняются.

Следует признать, что точно оценить стоимость лекарственных препаратов при проведении фармакоэкономического анализа сложно из-за различия в данных, полученных из разных источников, и отсутствия однозначных рекомендаций по учету затрат. В то же время при рассмотрении дорогостоящих препаратов результаты фармакоэкономического анализа могут принципиально меняться даже при небольших вариациях в цене. Мы выполняли расчеты на основании планируемой к регистрации цены на энзалутамид и цены оригинального препарата абиратерона по данным государственных

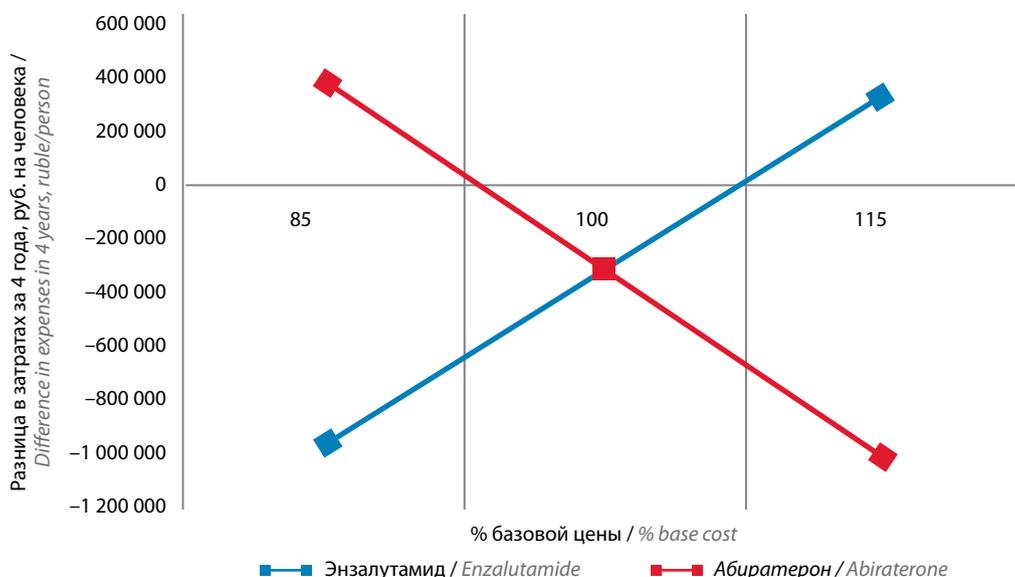


Рис. 3. Анализ чувствительности результатов к изменению цен на энзалутамид и абиратерон
 Fig. 3. Results sensitivity to changes of enzalutamide and abiraterone prices

закупок 2016 г. При этом необходимо отметить, что если произвести расчет на основе зарегистрированной цены на абиратерон (с учетом налога на добавленную стоимость (НДС)), то выявленные закономерности не изменятся, так как зарегистрированная цена на оригинальный препарат абиратерон + НДС лишь незначительно отличается от средней закупочной цены, использованной нами в модели (различие ~1 %). Изменение прочих параметров модели (цены на доцетаксел, кабазитаксел, отмена 1 или 2 линии химиотерапии для части пациентов в модели) также не меняет основных результатов.

Выводы

1. Стоимость месячного курса энзалутамида (Кстанди), рассчитанная на основе цены производителя, планируемой к регистрации в случае включения препарата в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, с учетом 10 % НДС, составляет 221 571 руб., что на 29 478 руб. (11,7 %) меньше по сравнению с затратами на применение оригинального препарата абиратерона (расчет на основании цены государственных закупок 2016 г.) в комбинации с преднизолоном.
2. Средние расходы на 1 пациента при применении последовательной терапии энзалутамид → доцетаксел

→ кабазитаксел за 4 года составили около 6,1 млн руб. против 6,4 млн руб. при использовании варианта терапии абиратерон → доцетаксел → кабазитаксел, т. е. расходы в расчете на 1 пациента за 4 года при применении энзалутамида оказались на 5 % ниже по сравнению с абиратероном. При этом расходы бюджета Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи при использовании энзалутамида по сравнению с абиратероном за 4 года могут быть сокращены на 31,8 млн руб. в расчете на 100 пациентов, начинающих терапию КРРПЖ в 1 год.

3. Энзалутамид по сравнению с абиратероном обладает лучшими соотношениями «затраты/эффективность» (181 и 196 тыс. руб. на 1 мес жизни соответственно) и «затраты/полезность» (243 и 265 тыс. руб. на 1 мес жизни, скорректированный на качество, соответственно). Инкрементные версии данных соотношений (в обоих вариантах терапии по сравнению с вариантом активное наблюдение → доцетаксел → кабазитаксел) также являются более низкими у энзалутамида.
4. Результаты моделирования сохраняют устойчивость при разбросе цен на энзалутамид и абиратерон в пределах $\pm 7,5$ % от исходного значения, заложенного в расчеты.

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: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. 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: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
3. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. В сб.: Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии, 2016. Интернет-портал российского общества клинической онкологии в составе проекта oncology.ru. Доступно по: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>. [Nosov D.A., Vorobyov N.A., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines on prostate cancer drug treatment. In: The Russian Society of Clinical Oncology practical guidelines on treatment of malignant tumors, 2016. Internet portal of the Russian Society of Clinical Oncology, part of the oncology.ru project. Available at: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/> (In Russ.)].
4. Омельяновский В. В., Авксентьева М.В., Крысанов И. С. и др. Сравнительная клинико-экономическая оценка гормонотерапии рака предстательной железы с использованием аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (лейпрорелина, гозерелина, трипторелина). Медицинские технологии. Оценка и выбор 2012;4(10):52–8. [Omel'anovskiy V.V., Avksent'eva M.V., Krysanov I.S. et al. Comparative clinical and economic evaluation of hormone therapy of prostate cancer using gonadotropin-releasing hormone analogues (leuprorelin, goserelin, triptorelin). *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* = Medical Technologies. Assessment and Choice 2012;4(10):52–8. (In Russ.)].
5. Фролов М.Ю., Авксентьева М.В. Фармакоэкономическое обоснование применения препарата лейпрорелин (Элигард) 45 мг 1 раз в 6 месяцев при распространенном раке предстательной железы в Российской Федерации. Онкоурология 2015;11(4):65–71. [Frolov M. Yu., Avksent'eva M.V. Pharmacoeconomic basis of application of leuprorelin (Eligard) 45 mg once every 6 months with advanced prostate cancer in the Russian Federation. *Onkourologiya* = *Oncourology* 2015;11(4):65–71. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-65-71.
6. Авксентьев Н.А., Деркач Е.В. Фармакоэкономическое исследование применения препарата абиратерон для лечения больных с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2016;25(3):54–67. [Avksent'ev N.A., Derkach E.V. Pharmacoeconomic Analysis of Abiraterone for Treatment of Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* = Medical Technologies. Assessment and Choice 2016;25(3):54–67. (In Russ.)].
7. Русаков И.Г. Ивахненко О.И., Андреев Н.С. и др. Сравнительная клинико-экономическая оценка альтернативных сценариев терапии второй линии у пациентов с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы с прогрессированием после первичной химиотерапии на основе доцетаксела. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2012;(2):46–56. [Rusakov I.G., Ivakhnenko O.I., Andreev N.S. et al. Comparative clinical and economic evaluation of alternative second-line therapies in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer progressing after initial chemotherapy with docetaxel. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* = Medical Technologies. Assessment and Choice 2012;(2):46–56. (In Russ.)].
8. Rathkopf D.E., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urology* 2014;66(5):815–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.056. PMID: 24647231.
9. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152–60. DOI: 10.1016/S1470–2045(14)71205–7. PMID: 25601341.
10. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096. PMID: 23228172.
11. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D. et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL Study. *European Urology* 2017;71(2):151–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.032. PMID: 27477525.
12. Beer T.M., Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(18):424–33. DOI: 10.1056/NEJMc1410239. PMID: 25354111.
13. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
14. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140–6736(10)61389-X. PMID: 20888992.
15. Sandblom G., Carlsson P., Sennfalt K., Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90(6):1163–8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601654. PMID: 15026796.
16. Chopra A., Georgieva M., Lopes G. et al. Abiraterone or enzalutamide in advanced castration-resistant prostate cancer: an indirect comparison. *Prostate* 2017;77(6):639–46. DOI: 10.1002/pros.23309. PMID: 28101887.

Статья поступила: 15.08.2017. Принята в печать: 19.09.2017.

Article received: 15.08.2017. Accepted for publication: 19.09.2017.

Оптимизация ортотопической илеоцистопластики у больных раком мочевого пузыря после цистэктомии

Г.Ю. Кудряшов¹, А.В. Важенин^{1, 2}, П.А. Карнаух^{1, 2}, Н.Д. Мисюкевич²

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: Григорий Юрьевич Кудряшов grigori-kudryashov@mail.ru

Введение. Основным методом лечения больных раком мочевого пузыря остается хирургический, а единственной радикальной операцией является цистэктомия с лимфаденэктомией и рационально выбранным способом деривации мочи. В Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере разработана оригинальная методика ортотопической пластики мочевого пузыря у пациентов с раком мочевого пузыря.

Цель исследования – улучшение результатов хирургического лечения и качества жизни больных раком мочевого пузыря, перенесших цистэктомию.

Материалы и методы. В статье представлены результаты лечения пациентов с раком мочевого пузыря, перенесших ортотопическую илеоцистопластику после радикальной цистэктомии с применением авторской оригинальной методики. Для формирования резервуара использовался сегмент подвздошной кишки длиной 45–50 см, предварительно отступя 20–25 см от илеоцекального угла. Важно, чтобы не произошло нарушения питания резецируемого сегмента. Подвздошно-ободочная артерия одной из своих ветвей кровоснабжает дистальную часть подвздошной кишки, этим объясняется необходимость отступа. После осмотра брыжейки на предмет особенностей кровоснабжения резецировался необходимый сегмент кишки. Производили восстановление проходимости кишечника путем накладывания анастомоза «бок-в-бок» с двурядным швом на слизистую и серозно-мышечную оболочку. Формирование резервуара выполняли путем наложения межкишечного анастомоза «бок-в-бок» однорядным непрерывным вворачивающим швом. Для этого производили детубуляризацию (рассечение) резецированного сегмента тонкой кишки по противобрыжеечному краю на протяжении 12–15 см.

Результаты. Данная методика обладает небольшим количеством осложнений, не ухудшает показателей общей, онкоспецифической и безрецидивной выживаемости.

Заключение. Предложенный вариант формирования мочевого резервуара позволяет значительно улучшить ближайшие результаты лечения рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: илеоцистопластика, мочевой резервуар, рак мочевого пузыря, выживаемость

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-87-94

Optimization of ileocystoplasty in bladder cancer patients after cystectomy

G. Yu. Kudryashov¹, A. V. Vazhenin^{1, 2}, P. A. Karnaukh^{1, 2}, N. D. Misyukevich²

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

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

Introduction. Surgery remains the main method of treatment of patients with bladder cancer, and the only radical surgery is cystectomy with lymphadenectomy and a rationally selected method of urinary diversion. In the Chelyabinsk Regional Clinical Oncological Dispensary, an original method of orthotopic neobladder reconstruction in bladder cancer patients was developed.

Objective: to improve the results of surgical treatment and the quality of life of patients with bladder cancer who underwent cystectomy.

Materials and methods. The article presents results of a study of patients with bladder cancer who underwent orthotopic ileocystoplasty after radical cystectomy using a unique original technique. The reservoir was formed using a segment of the ileum of 45–50 cm in length with a 20–25 cm offset from the ileocecal junction. It's important to preserve nutrition of the resected fragment. One of the branches of the ileocolic artery supplies blood to the distant part of the ileum which explains the necessity of the offset. After examination of the mesentery for unusual blood supply, the necessary intestinal segment was resected. Intestinal patency was restored by application of an anastomosis side-to-side with double row suture on the mucosa and serous-muscular layer. The reservoir was formed by application of an enteroenterostomy side-to-side with one row inverting continuous suture. Before that, the resected small-intestinal segment was detubulized (dissected) through the antimesenteric margin for 12–15 cm.

Results. This method has the lowest rate of complications; doesn't affect overall, cancer-specific and recurrence-free survival.

Conclusion. The proposed method of neobladder formation allows to significantly improve the results of bladder cancer treatment.

Key words: ileocystoplasty, bladder, bladder cancer, survival

Введение

Лечение рака мочевого пузыря (РМП) является актуальной проблемой современной онкоурологии, что обусловлено высокой заболеваемостью с тенденцией к постоянному росту, широкой распространенностью нозологии, длительностью и сложностью лечения, высоким процентом инвалидизации [1]. РМП составляет около 70 % опухолей мочевых органов [1, 2].

В России в 2008 г. РМП впервые был диагностирован у 10 042 мужчин и 2679 женщин. Средний возраст заболевших – 67,1 года. Прирост заболеваемости за 10 лет составил 22,57 % при среднегодовом уровне 2,06 %.

Основным методом лечения больных инвазивным РМП остается хирургический, а единственной радикальной операцией является цистэктомия с лимфаденэктомией и рационально выбранным способом деривации мочи [3].

В большинстве стран это единственное хирургическое вмешательство, производимое при инвазивном раке. Выполненная на ранних стадиях радикальная цистэктомия приводит к оптимальным результатам. Однако существует и неудовлетворенность этой операцией, связанная не только со сложностью ее выполнения, но и с плохими отдаленными результатами [4]. Полное удаление мочевого пузыря при раке всегда подразумевает необходимость выполнения адекватной деривации мочи, только в этом случае онкологически оправданный радикализм не может подвергаться сомнению [5]. Отсутствие идеальных методов надпузырного отведения мочи препятствует распространению цистэктомии, несмотря на большое количество описанных и применяемых на практике операций. Каждого больного, которому планируется цистэктомия, рассматривают как кандидата для ортотопической пластики мочевого пузыря, позволяющей восстановить мочеиспускание через естественные мочевые пути [6, 7]. В случае невозможности ее выполнения используют альтернативные методы отведения мочи. Применение различных пластических операций для деривации мочи развивалось в течение нескольких десятилетий. В настоящее время наиболее распространенным пластическим материалом является изолированный сегмент тонкой кишки [7]. Создание ортотопического мочевого резервуара позволяет достичь мочеиспускания по нативной уретре и, как следствие, создать условия для улучшения качества жизни больного [8]. Нерешенной проблемой остается большое количество ранних и особенно поздних осложнений после пластики мочевого пузыря, не разработана система динамического наблюдения за данной категорией больных и профилактики поздних осложнений [9, 10]. Часть пациентов умирают не от прогрессирования опухолевого процесса, а от осложнений, связанных с различными вариантами отведения мочи [11–13].

Разработано множество видов пластического замещения мочевого пузыря. Каждый из них имеет незначительные преимущества относительно других по функциональным характеристикам [14]. Частота ранних и поздних послеоперационных осложнений достигает 3–30 %, что требует дальнейшего поиска путей их профилактики и лечения [15, 16].

В Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере разработана оригинальная методика ортотопической пластики мочевого пузыря у больных РМП (патент на изобретение № 2425644 от 10.08.2011). Данная методика внедрена в практику, накоплен значительный клинический материал, позволяющий оценить непосредственные, ранние и отдаленные результаты отведения мочи, разработать систему мер профилактики осложнений как на этапе хирургического лечения, так и на различных этапах динамического наблюдения за больными после выполнения цистэктомии.

Цель исследования – улучшение результатов хирургического лечения и качества жизни больных РМП, перенесших цистэктомию, за счет оптимизации конструкции тонкокишечного мочевого резервуара.

Материалы и методы

В работе проанализированы результаты лечения 128 пациентов с РМП, которым выполнено оперативное вмешательство в объеме радикальной цистэктомии с последующей ортотопической илеоцистопластикой. Все больные получали лечение в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере на базе онкоурологического отделения в период с 2002 по 2014 г. Пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от варианта илеоцистопластики.

Пациентам 1-й группы ($n = 67$) сформирован мочевой резервуар по оригинальной методике Челябинского областного клинического онкологического диспансера, больным 2-й группы ($n = 19$) – сферический резервуар с дополнительной петлей по Штудеру, пациентам 3-й группы ($n = 42$) – ортотопический резервуар из недетубуляризованного сегмента подвздошной кишки. Все пациенты, участвующие в исследовании, были мужчины. Подобное распределение по полу объясняется особенностью анализируемого материала (основные кандидаты для ортотопической пластики мочевого пузыря – мужчины).

Большинство больных 1-й (83,6 %) и 2-й (84,2 %) групп были в возрасте 50–70 лет. В 3-й группе 74 % пациентов имели возраст 50–70 лет и 26 % больных – 41–50 лет. Рецидивный характер опухоли зарегистрирован у 25 (45,3 %), 8 (42,1 %) и 17 (40,5 %) пациентов 1, 2 и 3-й групп соответственно. Комбинированное органосохраняющее лечение выполнено 13, 4 и 9 больным 1, 2 и 3-й групп соответственно.

Всем больным на 1-м этапе было проведено оперативное вмешательство в объеме радикальной цистэктомии, которая включала удаление мочевого пузыря с покрывающей его брюшиной и паравезикальной клетчаткой, предстательной железы с семенными пузырьками единым блоком и двустороннюю подвздошно-обтураторную лимфаденэктомию.

Операцию производили следующим образом. Положение больного на спине, с подложенным под поясницу на уровне передневерхних остей подвздошной кости валиком, доступ — срединно-нижняя срединная лапаротомия. Кожный разрез выполняли на 2 см выше от уровня пупка, далее проводили обход пупка слева до уровня лобкового симфиза. Выполняли ревизию органов брюшной полости, забрюшинного пространства, подвздошно-обтураторных областей.

Стандартный объем лимфаденэктомии включал удаление наружных, внутренних подвздошных и обтураторных узлов. Границы составляли от уровня обтураторных ямок до уровня бифуркации подвздошных сосудов. При наличии признаков увеличения лимфатических узлов объем лимфаденэктомии расширяли до уровня бифуркации аорты; в исключительных случаях также выполняли парааортальную лимфаденэктомию до уровня почечных сосудов. В зависимости от клинической ситуации лимфатические узлы удаляли единым блоком с мочевым пузырем или отдельно.

Проводили мобилизацию мочевого пузыря. Мочеточники пересекали на 2 см выше устья, либо на 3 см выше проксимальной границы опухолевого поражения, их мобилизовывали до уровня средней трети. Затем выделяли предстательную железу, пересекали и перевязывали пубопростатические связки и дорсальный венозный комплекс. Уровень пересечения уретры был на уровне верхушки предстательной железы. Материал по краю резекции уретры направляли на срочное гистологическое/цитологическое исследование.

Для формирования резервуара использовали сегмент подвздошной кишки длиной 45–50 см, предварительно отступя 20–25 см от илеоцекального угла. Важно, чтобы не произошло нарушения питания резецируемого сегмента. Подвздошно-ободочная артерия одной из своих ветвей кровоснабжает дистальную часть подвздошной кишки, этим и объясняется необходимость отступа (рис. 1).

После осмотра брыжейки на предмет особенностей кровоснабжения резецировали необходимый сегмент кишки. Производили восстановление проходимости кишечника путем накладывания анастомоза «бок-в-бок» с двурядным швом на слизистую и серозно-мышечную оболочку.

Формирование резервуара выполняли путем наложения межкишечного анастомоза «бок-в-бок» однорядным непрерывным вворачивающим швом. Для



Рис. 1. Пересечение стенки кишки с помощью аппарата YO-40
Fig. 1. Transsection of the intestinal wall using the YO-40 device



Рис. 2. Непрерывный шов резервуара, задняя стенка
Fig. 2. Continuous suture of the reservoir, posterior wall

этого проводили детубуляризацию (рассечение) резецированного сегмента тонкой кишки по противобрыжечному краю на протяжении 12–15 см, за исключением участка, участвующего в образовании дополнительной петли, в которую имплантировали уретру и 2 проксимальных участка резервуара, в которые впоследствии имплантировали мочеточники. Правый отрезок резервуара длиной до 5 см ушивали двурядным швом наглухо, а левый — длиной до 10 см — выводили в левую подвздошно-фланковую область в виде уростомы, через которую были выведены мочеточниковые интубаторы и уростомический дренаж. Имплантацию мочеточников выполняли через отдельные энтеротомические отверстия «конец-в-бок» (рис. 2).

Уретеро-резервуарные анастомозы накладывали «конец-в-бок», без антирефлюксной защиты, конец мочеточника в бок резервуара узловыми швами викрил 3–0. Анастомоз накладывали на верхушке

дополнительной недетубуляризированной петли внепросветными узловыми швами: 2 — на заднюю губу, 2 — на боковые стенки и 1 — на переднюю губу анастомоза. По уретре в полость резервуара устанавливали катетер Фолея № 18–22. Полость малого таза дренировался 2 силиконовыми однопросветными дренажами. Рану ушивали послойно (рис. 3).

Линейный разрез и конфигурация формируемого мочевого резервуара подразумевают возможность использования аппаратного шва резервуара, что позволяет значительно сократить длительность операции (рис. 4).

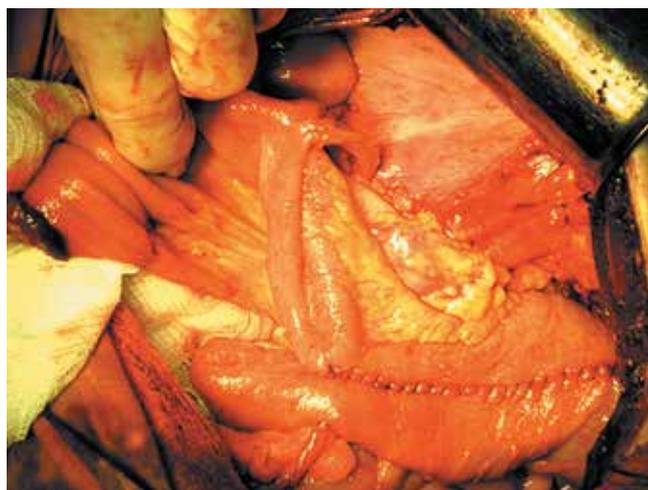


Рис. 3. Сформированный мочевой резервуар по авторской методике
Fig. 3. Neobladder formed using the original technique

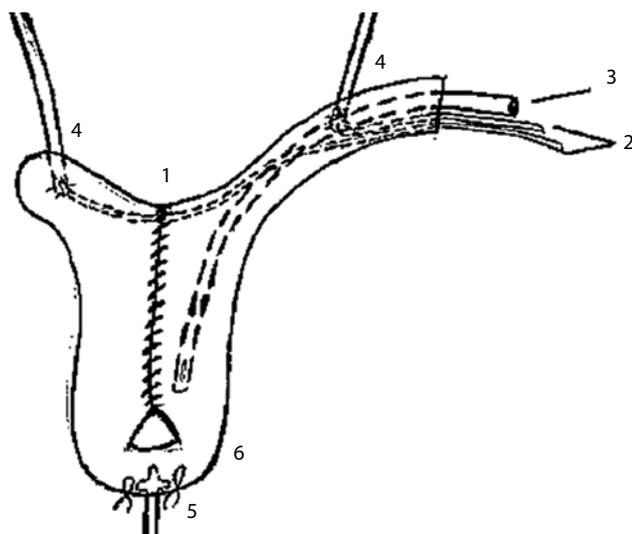


Рис. 4. Схематичное изображение мочевого резервуара, выполненного по авторской методике: 1 — шов резервуара; 2 — интубаторы мочеточников; 3 — уростома; 4 — уретеро-резервуарные анастомозы; 5 — уретро-резервуарный анастомоз; 6 — петля резервуара
Fig. 4. Diagram of the urinary reservoir formed using the original technique: 1 — reservoir suture; 2 — ureteral intubator; 3 — urostoma; 4 — uretero-reservoir anastomoses; 5 — uretero-reservoir anastomosis; 6 — reservoir loop

На этом 1-й этап лечения заканчивается. Через 1,5–2,0 мес пациентам закрывали уростому. Больным проводили комплексное обследование для выяснения состояния резервуара и верхних мочевыводящих путей (ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости, экскреторная урография с нисходящей резервуарографией, антеградная резервуарография).

Оценку эффективности методики проводили по следующим критериям:

- функциональные характеристики резервуаров (объем, давление, функция удержания мочи, урофлоуметрические исследования);
- ближайшие результаты (длительность операции, количество и структура осложнений, послеоперационная летальность);
- отдаленные результаты (безрецидивная, онкоспецифическая и общая выживаемость).

Для описания числовых значений выборочных данных при нормальном распределении использовали выборочное среднее и выборочное стандартное отклонение. Количественные признаки с асимметричным распределением описывали с помощью медианы и процентилей.

Вид распределения количественных данных определяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова, распределение признака считали симметричным при $p > 0,05$. Для сравнения данных с нормальным распределением использовали методы параметрической статистики (однофакторный дисперсионный анализ), для данных с асимметричным распределением — методы непараметрической статистики (критерий Краскела–Уоллеса).

Сравнение качественных признаков выполняли с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2). Если ожидаемые значения не превышали 5, их сравнение проводили с использованием точного критерия Фишера попарно.

Показатели выживаемости анализировали путем построения таблиц дожития с графическим изображением кривых выживаемости по методу Каплана–Майера. Сравнение кривых выживаемости проводили с помощью *log-rang*-теста и обобщенного критерия Вилкоксона (критерий Гехана). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Все расчеты выполняли с использованием программного обеспечения SPSS 21.0.

Результаты

Продолжительность операции у пациентов 1-й группы варьировала от 170 до 330 мин, 2-й группы — от 280 до 360 мин, 3-й группы — от 245 до 470 мин. Если учитывать возможность использования аппаратного шва для формирования резервуара, то появляется реальная возможность еще более сократить время

операции у пациентов 1-й группы, а следовательно, уменьшить воздействие негативных факторов длительного хирургического вмешательства.

В 1-й группе в раннем послеоперационном периоде осложнения развились в 29 случаях и наблюдались у 17 (25,4 %) пациентов (из них 9 (31,0 %) больным потребовалось повторное хирургическое вмешательство), во 2-й группе – в 20 случаях у 12 (63,2 %) пациентов (из них 5 (25,0 %) прооперированы повторно), в 3-й группе – в 6 случаях у 31 (73,8 %) пациента (из них 17 (28,3 %) прооперированы повторно). Показаниями к повторным вмешательствам явились эвентерация, спаечная тонкокишечная непроходимость, несостоятельность швов резервуара, желудочно-кишечное кровотечение, острый пиелонефрит.

Методика формирования прямых уретеро-резервуарных анастомозов «конец-в-бок», без антирефлюксного механизма, в 1-й группе помогла нам снизить до 1 (3,4 %) случая количество атак острого пиелонефрита в раннем послеоперационном периоде. Наличие уростомы позволило выводить дренажные системы наружу через просвет резервуара и полностью избавиться от такого осложнения, как задержка мочи слизью, так как упростилась процедура промывания резервуара для эвакуации слизи.

Острый пиелонефрит отмечен у 6 (30 %) пациентов 2-й группы и у 23 (38,3 %) больных 3-й группы, 2 из них выполнена хирургическая коррекция данной патологии.

Осложнение в виде несостоятельности швов резервуара зарегистрировано у 11 (37,9 %) пациентов 1-й группы, и только в 3 случаях потребовалась повторная операция. В остальных наблюдениях была избрана консервативная тактика, которая позволила избежать вмешательства. При внебрюшинном размещении резервуара даже при массивном подтекании мочи удалось избежать повторных операций.

Несостоятельность швов резервуара отмечена у 6 (30 %) больных 2-й группы, в 1 случае возникла необходимость повторного вмешательства, и у 9 (15 %) пациентов 3-й группы, повторная операция проведена в 6 случаях.

Нагноение операционной раны/заживление швов вторичным натяжением в 1-й группе наблюдалось в 7 (24,1 %) случаях. Развитие данного осложнения было обусловлено выполненной релапаротомией. Лечение проводили путем наложения мазевых аппликаций, постепенным сведением краев раны, наложением вторичных швов.

Острая тонкокишечная непроходимость отмечена у 2 (6,5 %) пациентов 1-й группы. В 1 случае проведено консервативное лечение, 2-й случай потребовал оперативного вмешательства.

Несостоятельность межкишечного анастомоза с развитием перитонита на фоне ранней несостоятель-

ности уретеро-резервуарного анастомоза выявлена у 1 (3,4 %) пациента 1-й группы.

Во 2-й группе острая тонкокишечная непроходимость наблюдалась у 1 (5 %) пациента, которому было проведено оперативное лечение; нагноение операционной раны/заживление швов вторичным натяжением – у 4 (20 %) больных.

В 3-й группе нагноение операционной раны/заживление швов вторичным натяжением отмечено у 12 (20,0 %) пациентов; острая тонкокишечная непроходимость – у 3 (5,0 %) больных, всем потребовалось повторное хирургическое вмешательство; несостоятельность межкишечного анастомоза с развитием перитонита – у 2 (3,3 %) пациентов, в 1 случае на фоне несостоятельности уретеро-резервуарного анастомоза, во 2-м как первичное осложнение.

Послеоперационная летальность в 1-й группе составила 4,48 % ($n = 3$; в 2 случаях причиной смерти стала полиорганная недостаточность на фоне несостоятельности швов резервуара с последующим развитием мочевого перитонита, в 1 случае – острый инфаркт миокарда в раннем послеоперационном периоде), во 2-й группе – 5,26 % ($n = 1$, причина смерти – полиорганная недостаточность на фоне мочевого перитонита, причиной которого явилась несостоятельность уретеро-резервуарного анастомоза), в 3-й группе – 6,38 % ($n = 3$).

При сравнении функциональных характеристик вновь сформированных мочевых резервуаров мы исходили из того принципа, что резервуар должен максимально эффективно замещать естественный мочевой пузырь и выполнять его функции. В данном случае пациенты 1-й группы находятся в выгодном положении. У этих больных через 3 мес с момента операции минимальный и максимальный объем резервуара составил 190 и 310 мл, через 12 мес – 290 и 460 мл, через 60 мес – 310 и 510 мл соответственно.

Во 2-й группе через 3 мес после вмешательства минимальный и максимальный объем резервуара составил 200 и 260 мл, через 12 мес – 290 и 460 мл, через 60 мес – 340 и 490 мл соответственно.

У пациентов 3-й группы через 3 мес с момента операции минимальный объем резервуара был 130 мл, максимальный – 210 мл, через 12 мес – 175 и 230 мл, через 60 мес – 160 и 210 мл соответственно.

Показатели внутрирезервуарного давления в 1-й группе через 3 мес после вмешательства варьировали от 240 до 380 мм вод. ст. (медиана 290 мм вод. ст.), через 12 мес – от 240 до 310 мм вод. ст. (медиана 290 мм вод. ст.), через 60 мес – от 250 до 310 мм вод. ст. (медиана 270 мм вод. ст.).

Во 2-й группе через 3 мес с момента операции минимальное давление в резервуаре составило 290 мм вод. ст., максимальное – 360 мм вод. ст. (медиана 305 мм вод. ст.), через 12 мес – 290 и 330 мм вод. ст.

(медиана 300 мм вод. ст.), через 60 мес — 290 и 310 мм вод. ст. (медиана 300 мм вод. ст.) соответственно.

В 3-й группе показатели внутрирезервуарного давления через 3 мес после хирургического вмешательства варьировали от 320 до 670 мм вод. ст. (медиана 390 мм вод. ст.). Такое высокое давление в резервуаре отмечено при сохраненной перистальтике в резервуарном сегменте подвздошной кишки. Через 12 мес с момента операции у пациентов 3-й группы минимальное давление в резервуаре составило 280 мм вод. ст., максимальное — 640 мм вод. ст. (медиана 390 мм вод. ст.), через 60 мес — 280 и 590 мм вод. ст. (медиана 390 мм вод. ст.). Внутрирезервуарное давление определяли при наполнении резервуара до 2/3 максимального объема.

При урофлоуметрических исследованиях объем мочи при мочеиспускании у больных 1-й группы составил 69–270 мл (медиана 177,5 мл), что значительно превышает аналогичный показатель во 2-й (67–196 мл, медиана 92 мл) и 3-й (65–146 мл, медиана 100 мл) группах.

При обработке данных получены статистически значимые различия между всеми группами. Пациенты с большим объемом резервуара могут более длительное время удерживать мочу. Так, в 1-й группе через 3 мес после операции 43 (67,2 %) пациента в дневное время могли удерживать мочу 60–120 мин, 6 (9,4 %) больных — до 180 мин и только 15 (23,4 %) пациентов — до 60 мин. В последующем отмечалась тенденция к прогрессивному увеличению числа пациентов, удерживающих мочу более длительное время. Через 6 мес после хирургического вмешательства 32 (50,0 %) пациента 1-й группы имели кратность мочеиспусканий до 180 мин, 12 (18,8 %) — >180 мин, 18 (28,1 %) — 60–120 мин; средства личной гигиены (прокладки) использовались в профилактических целях. В последующем ситуация оставалась стабильной с небольшими положительными изменениями к 12-му месяцу наблюдения. Далее ситуация оставалась стабильной весь период наблюдения: >90 % пациентов удерживали мочу днем до 180 мин и более, средства личной гигиены не использовали, из чего можно сделать вывод о том, что окончательное формирование мочевого резервуара, а следовательно и социальная адаптация больных 1-й группы происходит в течение 1 года после операции.

Во 2-й группе через 3 мес после операции только 1 (5,56 %) пациент удерживал мочу 120–180 мин, 3 (16,7 %) — 60–120 мин, 1 (5,56 %) — 30–60 мин, у 13 (72,2 %) больных инцидент недержания мочи случался во временном промежутке до 60 мин. Через 6 мес 5 (27,8 %) пациентов 2-й группы имели кратность мочеиспусканий до 180 мин, 1 (5,56 %) — >180 мин, 2 (11,1 %) — 60–120 мин; доля случаев недержания мочи снизилась до 50 % ($n = 9$). Через 12 мес после операции у 6 (33,3 %) больных 2-й группы сохранялись явления недержания мочи, 6 (33,3 %) пациентов

удерживали мочу до 180 мин и более, 5 (27,8 %) — 60–120 мин, 1 (5,56 %) больной сохранял кратность мочеиспусканий в пределах 60 мин. Во 2-й группе адаптационно-восстановительный период был более длительным, чем в 1-й. Некоторым пациентам потребовалось до 36 мес для того чтобы исключить из использования средства личной гигиены.

В 3-й группе через 3 мес после хирургического вмешательства кратность мочеиспускания 60–120 мин была отмечена у 28 (71,8 %) пациентов, 11 (28,2 %) больных были вынуждены совершать акт мочеиспускания в промежутке времени до 60 мин, чтобы не использовать средства личной гигиены. Через 6 мес с момента операции тенденции к увеличению интервала времени между мочеиспусканиями не наблюдалось: 31 (79,5 %) пациент имели кратность мочеиспусканий 60–120 мин, 8 (20,5 %) — 30–60 мин. Через 12 мес после вмешательства в 3-й группе наметилась тенденция к увеличению интервалов между мочеиспусканиями: 12 (32,4 %) пациентов удерживали мочу 120–180 мин, 19 (51,4 %) — 60–120 мин, у 6 (16,2 %) больных сохранялось учащенное мочеиспускание с регулярным использованием гигиенических средств. За последующие 12 мес выраженной положительной динамики не отмечено: 11 (39,3 %) пациентов удерживали мочу 120–180 мин, 15 (53,6 %) — 60–120 мин, 2 (7,14 %) — до 60 мин. Только через 36 мес после операции удалось добиться удовлетворительных показателей мочеиспускания: 12 (48,8 %) пациентов удерживали мочу в течение 60–120 мин, 13 (52,0 %) — 120–180 мин. Ни один из пациентов 3-й группы не мог удержать мочу >180 мин по причине малой емкости резервуара. При последующем наблюдении динамики не отмечено. Пациенты этой группы могли не пользоваться гигиеническими средствами только за счет четкого графика и учащенной кратности мочеиспусканий. Следовательно, их адаптация к вновь возникшим условиям жизни оставалась неполной за весь период наблюдения.

Таким образом, в 1-й группе адаптационно-восстановительный период был более короткий и составил 12 мес после операции, а удерживающая функция резервуара и функция мочеиспускания в дневное время расценены как хорошая и удовлетворительная у 64 (100 %) пациентов на всех сроках наблюдения.

Во всех группах в 1-й месяц после вмешательства ночью ни один больной не удерживал мочу. К 3-му месяцу функция удержания мочи незначительно улучшилась. Это выразалось в том, что каждый 8-й пациент удерживал мочу в течение 1 ч. С течением времени показатели удержания мочи улучшились. Так, к 6-му месяцу они составили 23,4; 27,8 и 23,1 %, к 12-му месяцу — 65,0; 61,1 и 56,8 % в 1, 2 и 3-й группах соответственно. В последующие сроки наблюдения показатели также были сопоставимы. Аналогично дневной функции, увеличивались промежутки между мочеиспусканиями,

но потребность в гигиенических средствах была выше вследствие более высокой частоты недержания мочи.

При сравнении по ночному удержанию мочи через 3 мес после операции в группах статистически значимых различий не получено.

Статистическая обработка данных по субъективной оценке функции удержания мочи не проводилась, но пациенты 2-й и 3-й групп на более длительное время и в большем проценте случаев оценивали функцию удержания днем и ночью как неудовлетворительную, чем пациенты 1-й группы. Результаты исследования демонстрируют преимущества использования оригинальной методики илеоцистопластики. Она позволяет не только значительно сократить длительность адаптационно-восстановительного периода, но и повысить качество жизни за счет улучшения континентной функции резервуара и снижения числа осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Отдаленные результаты лечения в группах больных оценивали по показателям безрецидивной, онкоспецифической и общей выживаемости.

В 1-й группе 1-летняя безрецидивная выживаемость составила $93,7 \pm 3,1$ %, 3-летняя – $69,7 \pm 6,2$ %, 5-летняя – $67,2 \pm 6,5$ % и 7-летняя – $50,4 \pm 15,3$ %. Во 2-й группе 1-летняя безрецидивная выживаемость оказалась равной $87,1 \pm 8,6$ %, 3-летняя – $48,4 \pm 13,8$ %, 5-летняя – $48,4 \pm 13,8$ %. В 3-й группе эти показатели составили $81,7 \pm 6,3$; $65,6 \pm 8,3$ и $57,1 \pm 9,1$ % соответственно, а 7-летняя безрецидивная выживаемость

оказалась равной $35,7 \pm 13,5$ %. Статистически значимых различий по показателям безрецидивной выживаемости между группами не получено ($p > 0,147$).

Заключение

Разработан и внедрен в практику новый вариант ортотопической илеоцистопластики. Данный способ формирования мочевого резервуара эффективен и прост в исполнении. Получены хорошие ближайшие результаты хирургического лечения пациентов с РМП с применением новой оригинальной методики илеоцистопластики. Анализ результатов показал, что предложенный вариант формирования мочевого резервуара позволяет значительно улучшить ближайшие результаты лечения РМП. Сформированный по оригинальной методике мочевой резервуар эффективно выполняет функции естественного мочевого пузыря и обладает конкурентными функциональными параметрами. Данный мочевой резервуар имеет ряд преимуществ по сравнению с ранее используемыми вариантами, а именно: большую емкость, низкое внутрирезервуарное давление, хорошую функцию удержания мочи, что продемонстрировано в практической части нашего исследования. Отдаленные результаты радикального лечения больных РМП (онкоспецифическая и безрецидивная выживаемость) напрямую зависят от стадии опухолевого процесса, степени дифференцировки опухоли и не зависят от варианта выполненной илеоцистопластики.

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. Hautmann R.E. Complications and results after cystectomy in male and female patients with locally invasive bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 1998;33:23–4.
3. Hautmann R.E., de Petriconi R., Gottfried H.W. et al. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol* 1999;161(2):422–8. PMID: 9915417.
4. Camey M., Botto H. The ileal neobladder: development and long-term experience, Camey I and II. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1992;142:98–100. PMID: 1496327.
5. Kim J.K., Cho M.C., Ku J.H., Paick J.S. Preperitoneal placement of an inflatable penile prosthesis reservoir for postoperative erectile dysfunction after radical cystoprostatectomy with orthotopic neobladder. *Investig Clin Urol* 2016;57(5):364–6. DOI: 10.4111/icu.2016.57.5.364. PMID: 27617319.
6. Даренков С.П., Ковалёв В.А. Очархаджиев С.Б. и др. Кишечное замещение мочевого пузыря с формированием континентной кутанеостомы. *Урология* 2006;(1):33–8. [Darenkov S.P., Kovalyov V.A., Ochcharkhadzhiev S.B. et al. Intestinal substitution of the bladder with formation of a continental cutaneous stoma. *Urologiya = Urology* 2006;(1):33–8. (In Russ.)].
7. Kim T.H., Sung H.H., Jeon H.G. et al. Oncological outcomes in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer: comparison between open, laparoscopic, and robot-assisted approaches. *J Endourol* 2016;30(7):783–91. DOI: 10.1089/end.2015.0652. PMID: 27055782.
8. Латыпов В.Р. Пути улучшения результатов хирургического лечения заболеваний мочевого пузыря. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2007. [Latypov V.R. Ways to improve the results of surgical treatment of diseases of the urinary bladder. Author's abstract of thesis... of doctor of medical sciences. Tomsk, 2007. (In Russ.)].
9. Kristjansson A., Bajc M., Wallin L. et al. Renal function up to 16 years after conduit (refluxing or anti-reflux anastomosis) or continent urinary diversion. *J Urol* 1995;76(5):546–50. PMID: 8535670.

10. Ваар Д.Х., Бельчиков И.С. Отдаленные результаты лечения больных со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря после радикальной цистэктомии. Материалы тезисов конференции урологов ЭССР. Тарту, 1987. С. 25–27. [Vaar D. Kh., Bel'chikov I. S. Long-term results of treatment of patients with malignant tumors of the bladder after radical cystectomy. Proceedings of the ESSR Conference of Urologists. Tartu, 1987. Pp. 25–27. (In Russ.)].
11. Snow-Lisy D. C., Campbell S. C., Gill I. S. et al. Robotic and laparoscopic radical cystectomy for bladder cancer: long term oncologic outcomes. *Eur Urol* 2014;65(1):193–200. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.021. PMID: 24018019.
12. Lee E. H., Kim H. R., Baek S. H. et al. Risk factors of postoperative acute kidney injury in patients undergoing esophageal cancer surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28(4):936–42. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.12.006. PMID: 24680132.
13. Гарагатый И.А., Дубинин Н.С. Ортопический сигмонеоцист: варианты хирургической техники. Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Обнинск, 2–3 октября 2003. С. 34–35. [Garagaty I. A., Dubinin N. S. Orthotopic sigmoid neobladder: Variants of surgical techniques. Current problems of treatment of oncurological diseases. Proceedings of the Vth All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation. Obninsk, October 2–3, 2003. Pp. 34–35. (In Russ.)].
14. Minardi D., Milanese G., Parri G. et al. Non-muscle invasive high grade urothelial carcinoma of the bladder. Which factors can influence understaging at the time of radical cystectomy? *Arch Ital Urol Androl* 2016;88(1):13–6. DOI: 10.4081/aiua.2016.1.13. PMID: 27072170.
15. Nordstrom G. M., Nyman C. R., Theorell T. Psychosocial adjustment and general state of health in patients with ileal conduit urinary diversion. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26(2):139–47. PMID: 1626203.
16. Pisters A. L., Kamat A. M., Wei W. et al. Anterior fascial fixation does not reduce the parastomal hernia rate after radical cystectomy and ileal conduit. *Urology* 2014;83(6):1427–31. DOI: 10.1016/j.urology.2014.01.041. PMID: 24768021.

Статья поступила: 10.03.2017. Принята в печать: 14.09.2017.
Article received: 10.03.2017. Accepted for publication: 14.09.2017.

Тридцатидневные осложнения радикальной цистэктомии и факторы, влияющие на их развитие

В.А. Агдиев^{1, 2}, В.Э. Гасраталиев¹, Д.С. Ледяев^{1, 2}, З.В. Амоев², А.А. Данилов², Х.М. Мамедов²,
З.К. Кушаев¹, Ю.О. Любарская^{1, 2}

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,
Нижеволожская набережная, 2

Контакты: Вадим Эльбрусевич Гасраталиев Gasrataliev@pmc.ru

Цель исследования – выявление наиболее значимых факторов, влияющих на развитие осложнений после проведения радикальной цистэктомии (РЦЭ).

Материалы и методы. Проанализированы результаты 182 РЦЭ, произведенных с сентября 2014 г. по декабрь 2016 г. Среди пациентов были 152 (83,5 %) мужчин и 30 (16,5 %) женщины. Возраст больных варьировал от 31 до 84 лет (средний возраст 62,3 года). У 138 (75,8 %) пациентов сформирован ортотопический мочевого резервуар. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo. Расчеты выполняли в компьютерной программе для статистической обработки данных SPSS Statistics 16.

Результаты. У 84 (46,2 %) пациентов в 30-дневные сроки после РЦЭ осложнений не зарегистрировано. У 98 (53,8 %) больных было зафиксировано развитие различных нежелательных отклонений после операции. Наиболее частыми осложнениями явились желудочно-кишечные (26,9 %) и инфекционные (25,8 %). У 16 (8,8 %) пациентов развились осложнения I степени, у 53 (29,1 %) – II, у 21 (11,5 %) – III, у 5 (2,7 %) – IV, у 3 пациентов – V. Тридцатидневная летальность составила 1,64 %. Однофакторный регрессионный анализ установил значимую роль избыточной массы тела больных ($p = 0,031$), T-статуса опухоли ($p = 0,021$), уровня гемоглобина до операции ($p = 0,001$), объема интраоперационной кровопотери ($p = 0,009$) и интраоперационного инфицирования брюшной полости ($p < 0,001$) в развитии осложнений после РЦЭ. Многофакторный регрессионный анализ выявил, что на частоту развития осложнений после РЦЭ влияют индекс массы тела ($p = 0,008$), анемия до операции ($p = 0,034$), кровопотеря ($p = 0,003$) и интраоперационное инфицирование брюшной полости ($p < 0,001$).

Заключение. РЦЭ часто сопровождается развитием осложнений различных категорий и степени тяжести. Выявление факторов риска их развития позволит разработать эффективные пути их профилактики.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, осложнение

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-95-102

Thirty-day complications of radical cystectomy and factors that influence their development

V.A. Atduev^{1, 2}, V.E. Gasrataliev¹, D.S. Ledyayev^{1, 2}, Z.V. Amoev², A.A. Danilov², Kh.M. Mamedov²,
Z.K. Kushaev¹, Yu.O. Lyubarskaya^{1, 2}

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

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

Objective: to identify the most important factors influencing the development of complications after radical cystectomy (RCE).

Materials and methods. The results of 182 RCEs performed in September 2014 and December 2016 were analyzed. The patients included 152 (83.5 %) men and 30 (16.5 %) women. The patients' age ranged from 31 to 84 years (mean age 62.3 years). An orthotopic urinary reservoir was formed in 138 (75.8 %) patients. Postoperative complications were evaluated according to the Clavien–Dindo classification. The calculations were made with a computer program for SPSS Statistics 16.

Results. No complications were recorded in 84 (46.2 %) patients within 30 days after RCE. The development of various postoperative adverse reactions was observed in 98 (53.8 %) patients. The most common complications were gastrointestinal (26.9 %) and infectious (25.8 %). Sixteen (8.8 %) patients developed grade I complications; grades II, III, IV, and V complications were seen in 53 (29.1 %), 21 (11.5 %), 5 (2.7 %), in 3 patients, respectively. Thirty-day mortality was 1.64 %. Univariate regression analysis has established that overweight ($p = 0.031$), T status ($p = 0.021$), preoperative hemoglobin levels ($p = 0.001$), intraoperative blood loss ($p = 0.009$), and intraoperative abdominal cavity infection ($p < 0.001$) play a significant role in the development of complications following RCE. Multivariate regression analysis has revealed that the frequency of complications after RCE is influenced by body mass index ($p = 0.008$), preoperative anemia ($p = 0.034$), blood loss ($p = 0.003$), and intraoperative abdominal cavity infection ($p < 0.001$).

Conclusion. RCE is often accompanied by the development of different categories and severity of complications. Identification of risk factors for their complications will be able to elaborate effective ways for their prevention.

Key words: bladder cancer, radical cystectomy, complication

Введение

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) с различными методами отведения мочи, выполненная по поводу рака мочевого пузыря (РМП), достаточно часто сопровождается развитием различных категорий и степени тяжести осложнений [1–3]. Осложнения после РЦЭ возникают примерно у 58 % пациентов и смертность достигает 3,9 % в течение 30 дней после операции [4–14]. При анализе частоты развития осложнений в 90-дневные сроки после РЦЭ доля летальных исходов достигает 12,7 % [15].

В последнее десятилетие произошел явный прогресс в хирургической технике выполнения РЦЭ, а также в осуществлении анестезиологического и реанимационного пособий и периоперационного ведения больных, что проявилось в значительном уменьшении числа и тяжести осложнений, связанных с этой операцией. Однако доля осложнений все еще остается высокой, что требует глубокого анализа причин их развития и поиска эффективных путей их профилактики.

Цель исследования – выявление наиболее значимых факторов, влияющих на развитие осложнений после проведения РЦЭ.

Материалы и методы

Настоящее исследование основано на анализе результатов лечения 182 пациентов, подвергнутых РЦЭ на базе Приволжского окружного медицинского центра в период с сентября 2014 г. по декабрь 2016 г. Среди пациентов были 152 (83,5 %) мужчин и 30 (16,5 %) женщин. Возраст больных составил 31–84 года (средний возраст 62,3 года). Большинство (62 %) пациентов были пожилого и старческого возраста (рис. 1).

Показанием для выполнения РЦЭ в 169 (92,9 %) случаях был РМП: в 38 (20,9 %) – мышечно-неинвазивный, в 131 (72,0 %) – мышечно-инвазивный (T2a – 33 (18,1 %), T2b – 42 (23,1 %), T3a – 11 (6,0 %), T3b – 16 (8,8 %), T4a – 29 (16,0 %)). У 9 (4,9 %) больных мочевой пузырь удален по поводу других опухолей малого таза с прорастанием в мочевой пузырь. Проперированы по поводу микроцистита различной этиологии были 4 (2,2 %) пациента. У 36 (19,8 %) больных зарегистрирован первично-множественный рак. Местнораспространенный РМП выявлен в 38 (20,9 %) случаях, метастатическое поражение лимфатических узлов обнаружено у 39 (21,4 %) пациентов.

У 172 пациентов на момент госпитализации имелись осложнения различной категории: макрогематурия (84,6 %), инфекция мочевых путей (64,8 %), уретерогидронефроз (22,4 %), анемия (21,4 %).

В связи с преобладанием больных старшей возрастной группы достаточно высокой оказалась ассоциированная с возрастом доля сопутствующих патологий. Наиболее частыми были заболевания сердечно-сосудистой системы – 69,8 %, желудочно-кишечного



Рис. 1. Распределение больных по возрасту и полу
Fig. 1. Age and gender distribution of patients

тракта – 34,0 %, хронические obstructивные болезни легких – 18,1 %, ожирение – 24,7 %, сахарный диабет – 13,7 %. Различные виды нарушения питательного статуса по индексу массы тела Кетле были зафиксированы у 113 (62,0 %) пациентов (рис. 2).

С анатомической точки зрения методы деривации мочи у пациентов можно разделить на 3 категории. Наружное отведение мочи было применено у 43 (23,65 %) больных: операция по Брикеру – у 38, уретерокутанеостомия – у 3, гетеротопический резервуар с «сухой» уростомой – у 2. Отведение мочи в сигморектальный резервуар по Майнц-пауч II выполнено в 1 (0,55 %) случае. У большинства (n = 138 (75,8 %)) пациентов был сформирован ортотопический мочевой резервуар: по Штудеру – у 73, Y-образный резервуар – у 45, из илеоцекального угла в различных модификациях – у 11, VIP – у 7, по Camey II – у 1, по Reddy – у 1.

РЦЭ являются чисто контаминированной, контаминированной и в случаях кишечной деривации мочи грязной операциями. В конце основного этапа операции перед ушиванием раны передней брюшной стенки мы дважды выполняли посеvy лаважной жидкости из брюшной полости для микробиологического анализа. Для забора материала использовали герметичный стерильный набор из пластикового зонда с ватным тампоном на конце, который в последующем помещали в пробирку с готовой к применению среды Amies с углем. Для получения достоверных данных строго соблюдали все звенья бактериологического исследования: время и способ взятия клинического материала, транспортировка его в бактериологическую лабораторию, идентификация возбудителя, определение его чувствительности к антибиотикам и интерпретация полученных результатов.

Для анализа и стратификации результатов РЦЭ использовали классификацию хирургических осложнений Clavien–Dindo [16]. Все необходимые для статистического анализа данные о пациентах отражали

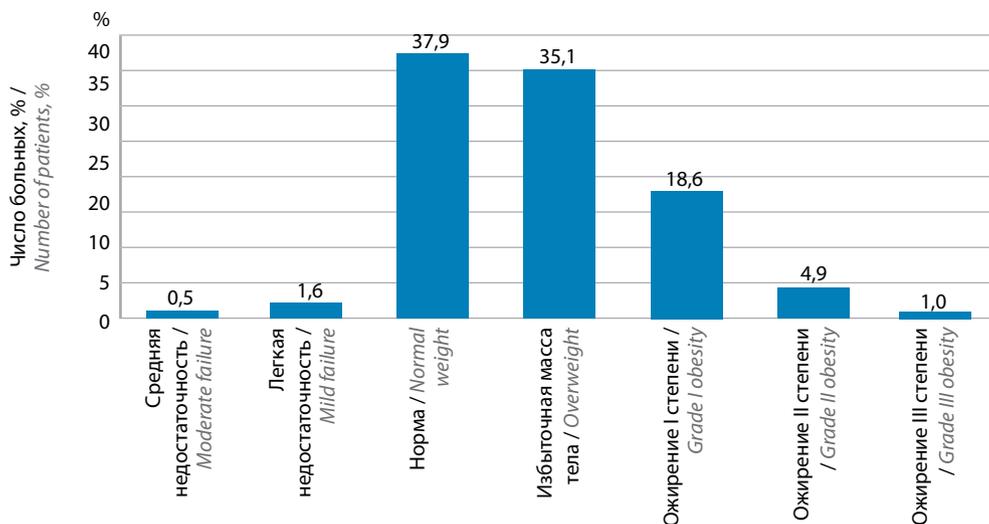


Рис. 2. Распределение больных по индексу массы тела
 Fig. 2. Body mass index distribution of patients

в электронных таблицах, сформированных в офисных приложениях Microsoft Office Excel 2016 и Word 2016. Расчеты производили в компьютерной программе для статистической обработки данных SPSS Statistics 16.

Результаты

РЦЭ часто сопровождается развитием осложнений различных категорий и степени тяжести. В нашем исследовании у 84 (46,2 %) пациентов в 30-дневные сроки после РЦЭ осложнений не зафиксировано. У остальных 98 (53,8 %) больных зарегистрировано развитие различных нежелательных отклонений в послеоперационном периоде. Наиболее частыми категориями осложнений явились желудочно-кишечные и инфекционные (табл. 1). У 16 (8,8 %) пациентов развились осложнения I степени по классификации Clavien–Dindo, для купирования которых не потребовалось дополнительного медикаментозного или хирургического лечения. Наибольшее число ($n = 53$ (29,1 %)) пациентов имели осложнения II степени. Коррекции медикаментозной терапии оказалось достаточно для лечения осложнений у данных пациентов. Осложнения III степени, потребовавшие дополнительного оперативного вмешательства, были зафиксированы у 21 (11,5 %) пациента. Жизнеугрожающие осложнения IV степени, требующие перевода в отделение интенсивной терапии, развились у 5 (2,7 %) больных. Осложнения V степени по Clavien–Dindo, явившиеся причиной летальных исходов, зарегистрированы у 3 пациентов. Таким образом, 30-дневная послеоперационная летальность составила 1,64 %. Причиной смерти в 2 случаях явилась тромбоэмболия легочной артерии и в 1 случае – мезентериальный тромбоз, некроз кишечника, перитонит, острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок.

Для поиска наиболее значимых предикторов развития осложнений в 30-дневные сроки после операции были проведены однофакторный многофакторный регрессионные анализы (табл. 2, 3).

В нашей работе не установлено зависимости развития осложнений от возраста больных ($p = 0,86$) и половой принадлежности ($p = 0,389$). Несмотря на то, что сопутствующим заболеваниям отводится значительная роль в качестве предикторов послеоперационных осложнений, мы не выявили статистически значимой сопряженности их влияния на развитие осложнений. Возможно, это объясняется предоперационной коррекцией выявленных сопутствующих патологий и профилактикой декомпенсации в послеоперационном периоде. Достоверно была определена как значимая роль избыточной массы тела в развитии послеоперационных осложнений ($p = 0,031$). Среди патоморфологических характеристик значимым предиктором развития осложнений оказался T-статус опухоли ($p = 0,021$). У пациентов с местнораспространенными формами РМП чаще регистрировались послеоперационные осложнения. Также установлена сопряженность осложнений после РЦЭ с низким уровнем гемоглобина (<90 г/л) до операции ($p = 0,001$). Объем интраоперационной кровопотери (>600 мл) также оказался явным предиктором возникновения послеоперационных осложнений ($p = 0,009$).

Нами не выявлено статистически значимых различий в развитии осложнений от наличия инфицированной мочи до операции ($p = 0,804$). Интересной, на наш взгляд, выглядит высокая вероятность возникновения осложнений у пациентов с положительными посевами из брюшной полости. Положительный статус интраоперационного инфицирования является

Таблица 1. Категории и виды осложнений после радикальной цистэктомии

Table 1. Categories and types of complications after radical cystectomy

Категория осложнений Categories of complications	Вид осложнений Type of complications	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)
Желудочно-кишечные Gastrointestinal	Гастростаз, длительный парез, кишечная непроходимость, желудочно-кишечные кровотечения, рвота, несостоятельность межкишечных анастомозов и др. Gastric stasis, prolonged paresis, ileus, gastrointestinal bleeding, interintestinal anastomotic incompetence, etc.	49 (26,9)
Инфекционные Infectious	Лихорадка неясного генеза, инфекция мочевых путей, инфицированное лимфоцеле, сепсис Fever of unknown origin, urinary tract infection, infected lymphocele, sepsis	47 (25,8)
Кровотечения Hemorrhage	Анемия, требующая гемотрансфузии, значительные интра- и послеоперационные кровотечения (>1 л) Anemia requiring blood transfusion, significant intra- and postoperative hemorrhage (>1 l)	19 (10,4)
Раневые Wound	Лимфоррея, бессимптомное лимфоцеле, расхождение краев раны, эвентрация Lymphorrhea, asymptomatic lymphocele, wound dehiscence, eventration	16 (8,8)
Тромбоэмболические Thromboembolic	Тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, флебиты Deep vein thrombosis, pulmonary embolism, phlebitis	4 (2,2)
Электролитные Electrolyte	Ацидоз, дегидратация и др. Acidosis, dehydration, etc.	4 (2,2)
Мочеполовые Urogenital	Почечная недостаточность, подтекание мочи (из анастомозов), мочевые свищи, задержка мочеиспускания Renal failure, anastomotic urinary leakage, urinary fistulas, urinary retention	3 (1,6)
Сердечные Cardiac	Инфаркт миокарда, сердечная недостаточность Myocardial infarction, heart failure	3 (1,6)
Легочные Pulmonary	Пневмоторакс, пневмония, легочная недостаточность Pneumothorax, pneumonia, pulmonary insufficiency	2 (1,1)
Неврологические Neurological	Цереброваскулярные осложнения, делирий/тревожное возбуждение (психоз) Cerebrovascular complications, delirium/agitation (psychosis)	1 (0,55)

статистически достоверным предиктором развития послеоперационных осложнений ($p < 0,001$).

Многофакторный регрессионный анализ выявил, что на частоту развития осложнений после РЦЭ влияют индекс массы тела, анемия до операции, кровопотеря и интраоперационное инфицирование брюшной полости (см. табл. 3).

Обсуждение

Осложнения после проведения РЦЭ могут быть напрямую связаны как с сопутствующими заболеваниями пациента, так и с особенностями хирургического вмешательства, и методами отведения мочи. Кроме того, известно, что на количество и тяжесть послеоперационных осложнений РЦЭ влияет опыт хирурга и учреждения, в котором выполняются эти операции [17]. Так, при анализе результатов более ранней серии наших РЦЭ, произведенных в период с 2008 по 2011 г. ($n = 174$), в 30-дневные сроки после операции

осложнения были зафиксированы у 71,8 % больных, 30-дневная летальность составила 6,3 % [2]. В настоящей серии РЦЭ осложнения возникли в 53,8 % случаев, летальность составила 1,64 %. По данным литературы, нежелательные явления любой степени регистрируются приблизительно у 58,0 % пациентов, и летальность достигает 3,9 % в течение 30 дней после вмешательства [4–7, 18–20].

В структуре осложнений РЦЭ, по данным разных авторов, преобладают желудочно-кишечные и инфекционные осложнения. Парез желудка и кишечника встречаются у 22,7 % больных, тонкокишечная непроходимость или несостоятельность межкишечного анастомоза отмечаются в 8,7 % случаев [1].

Осложнения инфекционной природы считаются одними из наиболее частых и сложных категорий осложнений после проведения РЦЭ, составляют 20,5–33,0 % и в большинстве случаев являются причиной повторной госпитализации [1, 21–27]. По данным

Таблица 2. Однофакторный регрессионный анализ предикторов развития осложнений после радикальной цистэктомии

Table 2. Univariate regression analysis of predictors for complications after radical cystectomy

Фактор Factor	<i>p</i>	Exp (B) = отношение шансов Exp (B) = odds ratio	95 % доверительный интервал для Exp (B) 95 % confidence interval for Exp (B)
Возраст Age	0,860	1,003	0,974–1,033
Пол Gender	0,389	0,708	0,323–1,553
Длительность заболевания Disease duration	0,237	1,007	0,996–1,018
Индекс массы тела (по Кетле) Body mass index (Quetelet index)	0,031	0,936	0,881–0,994
Статус T T status	0,021	1,390	1,050–1,840
Статус N N status	0,100	1,873	0,887–3,953
Статус M M status	0,215	1,833	0,703–4,781
Статус G G status	0,641	1,115	0,706–1,761
Сердечно-сосудистые заболевания Cardiovascular diseases	0,285	1,412	0,750–2,658
Сахарный диабет Diabetes mellitus	0,273	0,598	0,239–1,50
Заболевания легких Lung diseases	0,391	1,400	0,649–3,021
Индекс Чарльсона Charlson index	0,680	1,096	0,993–1,209
Уровень гемоглобина до операции Hemoglobin level before surgery	0,001	0,336	0,177–0,638
Инфицированность до операции Preoperative infection	0,804	1,082	0,581–2,013
Длительность наркоза, мин Duration of anesthesia, min	0,451	1,002	0,996–1,009
Длительность операции Duration of surgery	0,514	1,002	0,996–1,008
Методика операции Surgical procedure	0,242	1,417	0,790–2,540
Кровопотеря Blood loss	0,009	1,778	1,152–2,744
Инфицированность брюшной полости Abdominal cavity infection	<0,001	3,026	1,648–5,556

А. М. Наггаз и соавт., у 1000 проанализированных пациентов, перенесших РЦЭ, наиболее частыми причинами повторных госпитализаций были обструкции верхних мочевых путей, инфекция мочевых путей (пиелонефрит), кишечная непроходимость и метаболический ацидоз [26]. Даже после лапароскопических и робот-ассистированных цистэктомий осложнения инфекционного характера примерно в 41 % случаев являются причиной повторных госпитализаций [28, 29].

Инфицирование тканей и органов в операционной ране многообразной микрофлорой может привести к тяжелым нарушениям функций различных органов и систем, например к парезу желудка и кишечника. Это объясняется тем, что попавшие в операционное поле микроорганизмы содержат или синтезируют токсины и прочие вещества, повышающие способность бактерий к инвазии, повреждению тканей и выживанию в организме больного [30, 31]. В подтверждение

Таблица 3. Многофакторный регрессионный анализ предикторов развития осложнений после радикальной цистэктомии

Table 3. Multivariate regression analysis of predictors for complications after radical cystectomy

Фактор Factor	<i>p</i>	Exp (B) = отноше- ние шансов Exp (B) = odds ratio	95 % доверитель- ный интервал для Exp (B) 95 % confidence interval for Exp (B)
Индекс массы тела (по Кетле) Body mass index (Quetelet index)	0,008	0,601	0,414–0,874
Статус Т T status	0,287	1,189	0,864–1,637
Уровень гемоглобина до операции Hemoglobin level before surgery	0,034	0,983	0,967–0,999
Кровопотеря Blood loss	0,003	2,201	1,311–3,696
Инфицированность брюшной полости Abdominal cavity infection	<0,001	3,400	1,742–6,637

вышесказанному в нашем материале самым сильным предиктором развития осложнений после РЦЭ, особенно тяжелой категории, оказалась интраоперационная инфицированность брюшной полости.

Другим частым осложнением РЦЭ является кровотечение. Средняя кровопотеря во время вмешательства, по данным литературы, колеблется от 600 до 1700 мл [4, 8, 32], гемотрансфузия требуется 66 % пациентов [1].

Частота развития лимфоцеле зависит от объема лимфодиссекции. При адекватном объеме (расширенная тазовая лимфаденэктомия) симптоматическое лимфоцеле возникает у 5 % пациентов [33]. Такие осложнения РЦЭ, как раневая инфекция, эвентрация, гематома органов малого таза наблюдаются примерно у 9 % больных [34]. Осложнения, связанные с методом отведения мочи, зависят от вида деривации и послеоперационных сроков [1, 3, 5, 11, 21]. В ранние сроки после РЦЭ наблюдаются подтекание мочи из анастомозов или из резервуара с развитием мочевого затека или перитонита у 7,7 % пациентов [12]. Транзиторное повышение уровней креатинина и мочевины крови возникает довольно часто после РЦЭ и купируется консервативной терапией, почечная недостаточность, требующая гемодиализа, развивается у 7 % больных [1].

В структуре тяжелых осложнений РЦЭ преобладают тромбозы глубоких вен нижних конечностей и тромбозы легочной артерии достигают 5–12 % [33, 35]. Половина этих осложнений возникают после выписки из стационара. Профилактика в виде применения низкомолекулярного гепарина приводит к снижению тромбозных осложнений [35, 36]. Сердечно-сосудистые осложнения, такие как застойная сердечная недостаточность, аритмия и инфаркт миокарда, развиваются примерно у 7 % пациентов [32]. Легочные осложнения в виде острой дыхательной недостаточности, повторных интубаций и пневмонии осложняют послеоперационный период в 7,8 % случаев [21].

Некоторые публикации указывают на то, что пожилой возраст пациента является прогностически неблагоприятным показателем развития осложнений после РЦЭ [19, 20]. Однако хронологический возраст менее определяющий, чем физиологический. Имеются указания на другие факторы риска развития осложнений, такие как женский пол, наличие в анамнезе открытых операций на органах брюшной полости, местно-распространенный РМП, предшествующая лучевая терапия [7]. В нашем исследовании подтверждается роль Т-статуса в развитии осложнений.

Повышенный индекс массы тела связан с высокой частотой раневых осложнений (эвентраций) и возникновением послеоперационных вентральных грыж [2, 4]. Кроме того, высокий уровень осложнений регистрируется у пациентов с хроническими сердечно-легочными, неврологическими и аутоиммунными заболеваниями, с хронической почечной недостаточностью и некоторыми заболеваниями кишечника [11].

Другими наиболее важными факторами, напрямую связанными с результатами РЦЭ, являются сроки проведения операции (время от постановки диагноза РМП до РЦЭ – в пользу раннего выполнения вмешательства), опыт медицинского учреждения и хирурга (РЦЭ рекомендуется выполнять в учреждениях, имеющих большой опыт проведения этих операций (>25 в год)) и использование ортотопического способа деривации мочи [3, 5, 11, 37]. Учет этих факторов позволяет добиться благоприятных результатов РЦЭ у пациентов с РМП [38].

Заключение

Сложной и далеко не решенной остается проблема лечения больных РМП и проведение им РЦЭ. В структуре осложнений РЦЭ преобладают желудочно-кишечные и инфекционные. Многофакторный регрессионный анализ выявил, что на частоту развития осложнений после проведения РЦЭ влияют индекс массы тела, анемия до операции, объем кровопотери и интраоперационное инфицирование брюшной полости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55(1):164–76. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.031. PMID: 18675501.
- Атдурев В.А., Мамедов Х.М. Раневые осложнения после радикальной цистэктомии. *Урология* 2011;(5):89–91. [Atduev V.A., Mamedov Kh.M. Wound complications after radical cystectomy. *Urologiya = Urology* 2011;(5):89–91 (In Russ.)].
- Перепечай В.А., Васильев О.Н., Спицын И.М., Коган М.И. Предикторы морбидности радикальной цистэктомии и различных вариантов уродеривации: 20-летний опыт одного хирургического центра. *Онкоурология* 2016;12(1):42–57. [Perepechay V.A., Vasilyev O.N., Spitsyn I.M., Kogan M.I. Predictors for morbidity of radical cystectomy and different types of urine derivation: 20-year experience of a surgery center. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(1):42–57. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-1-42-57>.
- Novara G., De Marco V., Aragona M. et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol* 2009;182(3):914–21. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.032. PMID: 19616246.
- Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Volkmer B.G. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol* 2010;184(3):990–4. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.037. PMID: 20643429.
- Svatek R.S., Fisher M.B., Matin S.F. et al. Risk factor analysis in a contemporary cystectomy cohort using standardized reporting methodology and adverse event criteria. *J Urol* 2010;183(3):929–34. DOI: 10.1016/j.juro.2009.11.038. PMID: 20083264.
- Lawrentschuk N., Colombo R., Hakenberg O.W. et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57(6):983–1001. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.02.024. PMID: 20227172.
- Bostrom P.J., Kossi J., Laato M., Nurmi M. Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. *BJU Int* 2009;103(2):191–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07889.x. PMID: 18671789.
- Комяков Б.К., Горелов С.И., Новиков А.И. и др. Ближайшие результаты радикальных цистэктомий. *Урология* 2003;(4):15–8. [Комяков В.К., Горелов С.И., Новиков А.И. The nearest results of radical cystectomies. *Urology = Urologiya* 2003;(4):15–8. (In Russ.)].
- Chang S.S., Cookson M.S., Baumgartner R.G. et al. Analysis of early complications after radical cystectomy: results of a collaborative care pathway. *J Urol* 2002;167(5):2012–6. PMID: 11956429.
- Pycha A., Comploj E., Martini T. et al. Comparison of complications in three incontinent urinary diversions. *Eur Urol* 2008;54(4):825–32. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.04.068. PMID: 18502026.
- Hautmann R.E., de Petriconi R., Gottfried H.W. et al. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol* 1999;161(2):422–7. PMID: 9915417.
- Шаплыгин Л.В., Ситников Н.В., Фурашов Д.В. и др. Радикальная цистэктомия в лечении инвазивного рака мочевого пузыря. *Военный медицинский журнал* 2003;(12):43–6. [Shaplygin L.V., Sitnikov N.V., Furashov D.V. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer. *Voenny meditsinskiy zhurnal = Military Medical Journal* 2003;(12):43–6. (In Russ.)].
- Коган М.И., Васильев О.Н., Перепечай В.А. Послеоперационные осложнения: роль в выживаемости больных после радикальной цистэктомии и их влияние на послеоперационную летальность. *Медицинский вестник Юга России* 2014;(4):58–64. [Kogan M.I., Vasil'ev O.N., Perepechay V.A. Postoperative complications: role in survival of patients after radical cystectomy and their impact on postoperative mortality. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Gazette of the South of Russia* 2014;(4):58–64. (In Russ.)].
- Morgan T.M., Keegan K.A., Barocas D.A. et al. Predicting the probability of 90-day survival in elderly bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *J Urol* 2011;186(3):829–34. DOI: 10.1016/j.juro.2011.04.089. PMID: 21788035.
- 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.
- Hollenbeck B.K., Daignault S., Dunn R.L. et al. Getting under the hood of the volume-outcome relationship for radical cystectomy. *J Urol* 2007;177(6):2095–9. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.153. PMID: 17509295.
- Stimson C.J., Chang S.S., Barocas D.A. et al. Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. *J Urol* 2010;184(4):1296–300. DOI: 10.1016/j.juro.2010.06.007. PMID: 20723939.
- Game X., Soulie M., Seguin P. et al. Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. *Eur Urol* 2001;39(5):525–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.09.008. PMID: 17904276.
- Ballester Diego R., Rebollo Rodrigo H., Gutierrez Banos J.L. et al. Nosocomial infection and infection of the surgical site in a third level hospital: 2002–2005. *Actas Urol Esp* 2006;30(9):905–12. PMID: 17175930.
- Hara N., Kitamura Y., Saito T. et al. Perioperative antibiotics in radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion: efficacy and risk of antimicrobial prophylaxis on the operation day alone. *Int J Urol* 2008;15(6):511–5. DOI: 10.1111/j.1442–2042.2008.02050.x. PMID: 18422576.
- Takeyama K., Matsukawa M., Kunishima Y. et al. Incidence and risk factors for surgical site infection in patients with radical cystectomy with urinary diversion. *J Infect Chemother* 2005;11(4):177–81. DOI: 10.1007/s10156–005–0391–1. PMID: 16133708.
- Yamamoto S., Kunishima Y., Kanamaru S. et al. A multi-center prospective study for antibiotic prophylaxis to prevent perioperative infections in urologic surgery. *Hiniokika Kiyo* 2004;50(10):673–83. PMID: 15575217.
- Harras A.M., Osman Y., El-Halwagy S. et al. Risk factors of hospital readmission after radical cystectomy and urinary diversion: analysis of a large contemporary series.

- ries. *BJU Int* 2015;115(1):94–100.
DOI: 10.1111/bju.12830.
PMID: 24905239.
27. Osawa T., Ambani S., Olugbade K. Jr et al. Potential implications of shortening length of stay following radical cystectomy in a Pre-ERAS population. *Urology* 2017;102:92–9.
DOI: 10.1016/j.urology.2016.10.051.
PMID: 28013038.
28. Wittig K., Ruel N., Barlog J. et al. Critical analysis of hospital readmission and cost burden after robot-assisted radical cystectomy. *J Endourol* 2016;30(1):83–91.
DOI: 10.1089/end.2015.0438.
PMID: 26405852.
29. Khan M.S., Elhage O., Challacombe B. et al. Analysis of early complications of robotic-assisted radical cystectomy using a standardized reporting system. *Urology* 2011;77(2):357–62.
DOI: 10.1016/j.urology.2010.04.063.
PMID: 20828801.
30. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L. et al. Guideline for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(4):247–78.
DOI: 10.1086/501620.
PMID: 10219875.
31. Health Protection Agency. Surveillance of surgical site infection in England: October 1997 – September 2005. London: Health Protection Agency, 2006. 123 p.
32. Lowrance W.T., Rumohr J.A., Chang S.S. et al. Contemporary open radical cystectomy: analysis of perioperative outcomes. *J Urol* 2008;179(4):1313–8.
DOI: 10.1016/j.juro.2007.11.084.
PMID: 18289578.
33. Novotny V., Hakenberg O.W., Wiessner D. et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol* 2007;51(2):397–401.
DOI: 10.1016/j.eururo.2006.06.014.
PMID: 16905242.
34. Cookson M.S., Chang S.S., Wells N. et al. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J Urol* 2003;169(1):101–4.
DOI: 10.1097/01.ju.0000039521.77948.f9.
PMID: 12478113.
35. Pariser J.J., Pearce S.M., Anderson B.B. et al. Extended duration enoxaparin decreases the rate of venous thromboembolic events after radical cystectomy compared with inpatient only subcutaneous heparin. *J Urol* 2017;197(2):302–7.
DOI: 10.1016/j.juro.2016.08.090.
PMID: 27569434.
36. Golhaber S.Z. Risk factors of venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(1):1–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.057. PMID: 20620709.
37. Атдурев В.А., Шутов В.В., Березкина Г.А. и др. Результаты создания искусственного мочевого пузыря после радикальной цистэктомии у больных раком мочевого пузыря. *Медицинский альманах* 2009;3(8):114–8. [Atduev V.A., Shutov V.V., Berezkina G.A. et al. The results of creating an artificial bladder after radical cystectomy in patients with bladder cancer. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac* 2009;3(8):114–8. (In Russ.)].
38. Urinary diversion. Bladder cancer. Eds.: M. Soloway, S. Khoury. *International Consultation on Bladder Cancer*. Vienna. 2nd Edn. 2012. Pp. 343–378.

Статья поступила: 18.04.2017. Принята в печать: 04.07.2017.
Article received: 18.04.2017. Accepted for publication: 04.07.2017.

Паллиативная лучевая терапия рака мочевого пузыря

Ю.В. Гуменецкая, Ю.С. Мардынский, О.Б. Карякин

Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Юлия Васильевна Гуменецкая GumenetskayaYul@yandex.ru

Введение. Одной из проблем онкоурологии является поздняя обращаемость больных раком мочевого пузыря (РМП), что ведет к увеличению числа пациентов с распространенными стадиями заболевания, сопровождающимися симптомами, значительно снижающими качество жизни. В большинстве подобных случаев возможным методом паллиативного лечения может быть дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), целью которой является уменьшение или купирование местных симптомов заболевания, а также максимально возможное в таких случаях терапевтическое воздействие на опухоль мочевого пузыря.

Цель работы — анализ эффективности и токсичности паллиативной ДЛТ у больных РМП.

Материалы и методы. Проанализированы результаты паллиативной ДЛТ у 103 больных РМП, которым выполнение лечения в радикальном объеме было невозможным из-за низкого соматического статуса, обусловленного развитием основного заболевания или наличием сопутствующей патологии.

Результаты. В процессе ДЛТ купирование гематурии наблюдали у 56 (72,7 %) и ее уменьшение — у 21 (27,3 %) пациента. Уменьшение болевого синдрома в области мочевого пузыря отмечено у 13 (76,5 %) из 17 больных, усиление боли — у 1 пациента, а у 3 (17,6 %) больных не наблюдали динамики со стороны данного симптома по окончании ДЛТ. Острые реакции со стороны мочевого пузыря выявлены в 37 (35,9 %) случаях, при этом I–II степеней (RTOG) — у 32 (31,1 %), III–IV степеней — у 5 (4,8 %) пациентов. Острые ректиты I–II степеней тяжести были отмечены у 10 (9,7 %) больных. Поздние осложнения со стороны мочевого пузыря I–II степеней (RTOG/EORTC) наблюдали у 16 (15,5 %) пациентов, прямой кишки — у 2 (1,9 %) больных. В 16 (15,5 %) случаях вследствие купирования местных симптомов заболевания и улучшения соматического статуса удалось продолжить лечение РМП до радикального объема. Через 12 мес объективный ответ опухоли на лечение наблюдали у 34 (33,0 %) больных РМП, стабилизацию заболевания — у 14 (13,6 %).

Заключение. Лучевая терапия является эффективным методом паллиативной помощи больным распространенными формами РМП и с выраженными местными симптомами заболевания. Проведение ДЛТ в большинстве случаев позволяет достичь купирования или уменьшения гематурии и болевого синдрома, улучшить качество жизни больных, что обуславливает востребованность развития методов эффективной паллиативной помощи больным с распространенными и осложненными формами РМП. Персонализированный подход в целях оптимизации программ паллиативного лечения РМП представляется перспективным направлением для дальнейших исследований.

Ключевые слова: лучевая терапия, паллиативное лечение, рак мочевого пузыря

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-103-109

Palliative radiation therapy of bladder cancer

Yu. V. Gumenetskaya, Yu. S. Mardynskiy, O. B. Karyakin

A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Korolyova St., Obninsk 249031, Russia

Introduction. One of the problems of urologic oncology is that patients with bladder cancer (BC) show up late for appointments, which leads to increased numbers of patients with advanced cancer stages accompanied by symptoms considerably reducing their quality of life. In most similar cases, external beam radiation therapy (EBRT) may be given with palliative intent to lessen or relieve the local symptoms of disease and to deliver the highest possible dose of radiation to bladder tumor.

Objective: to assess the efficacy and toxicity of palliative EBRT in patients with BC.

Materials and methods. Outcomes of palliative EBRT that had been given to 103 patients with BC were analyzed. Poor somatic health status of these patients caused by underlying disease or accompanying pathology made radical treatment impossible.

Results. During EBRT treatment, hematuria was stopped in 56 (72.7 %) and reduced in 21 (27.3 %) patients. After completing EBRT, bladder pain syndrome was relieved in 13 (76.5 %) of 17 patients, but in 1 patient the pain got worse, and in 3 (17.6 %) patients no changes in this symptom occurred. Acute bladder reactions were observed in 37 (35.9 %) patients: grade I–II (RTOG) in 32 (31.1 %) patients and grade III–IV in 5 (4.8 %) patients. Acute grade I–II rectitis was noted in 10 (9.7 %) patients. Late grade I–II bladder complications (RTOG/EORTC) occurred in 16 (15.5 %) patients, and late rectal complications in 2 (1.9 %) patients. Due to relief of local symptoms and improvement of somatic health status in 16 (15.5 %) patients, it was possible to perform radical treatment for BC. At 12 months after treatment, objective tumor response was achieved in 34 (33.0 %) and stable disease in 14 (13.6 %) BC patients.

Conclusion. Radiation therapy is an effective method of palliative care of patients with advanced BC and marked local symptoms. In most cases, EBRT can help stop or reduce hematuria and pain as well as improve quality of patient life. Therefore, it is necessary to develop meth-

ods of effective palliative care for patients with complicated advanced BC. A personalized approach to optimize programs palliative treatment of BC is a promising direction for further research.

Key words: radiation therapy, palliative treatment, bladder cancer

Введение

Одной из проблем онкоурологии остается поздняя обращаемость больных раком мочевого пузыря (РМП), что ведет к увеличению числа пациентов с местно-распространенными и распространенными стадиями заболевания, нередко с выраженными местными симптомами, значительно снижающими качество (боль, дизурия) или угрожающих жизни больного (гематурия). Кроме того, РМП чаще встречается у лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующую соматическую патологию, ограничивающую применение не только хирургического лечения, но и противоопухолевой лекарственной терапии. Вышеуказанные причины ведут к появлению группы пациентов, которым проведение лечения в радикальном объеме невозможно или нецелесообразно. Нередко в подобных случаях единственным возможным методом паллиативного лечения может быть дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), целью которой является уменьшение или купирование местных симптомов заболевания, а также максимально возможное в таких случаях терапевтическое воздействие на опухоль мочевого пузыря. При успешной реализации подобного лечения можно ожидать не только улучшение качества, но и увеличение продолжительности жизни больных РМП [1–4]. Паллиативное лечение проводится больным, которые не только имеют противопоказания к радикальному лечению и неблагоприятный прогноз в отношении выживаемости, но и испытывающим физические и эмоциональные страдания, нередко нуждающимся в оказании экстренной помощи. Поэтому значительный интерес в развитии паллиативного лечения РМП представляют методики лучевой терапии, при которых поставленные терапевтические задачи могут быть достигнуты в сжатые сроки [5–7]. Вместе с тем, сокращение курса лечения не должно сопровождаться увеличением числа осложнений, которые могут усугубить и без того ослабленное соматическое состояние больных РМП.

К настоящему времени проведен ряд исследований, в которых была изучена эффективность и токсичность некоторых режимов гипофракционирования (ГФ), подразумевающих увеличение разовых очаговых доз (РОД) при уменьшении количества фракций, суммарной очаговой дозы (СОД) и общего времени лечения. Представлены результаты применения различных режимов ГФ: РОД 8,5–7,0 Гр, 2–3 фракции до СОД 17–21 Гр [8–11]; РОД 5–6 Гр, 1 или 2 фракции в неделю до СОД 30–36 Гр [12–16]; а также РОД 3,0–3,5 Гр,

10 фракций до СОД 30–35 Гр [9, 17, 18]. Как следует из опубликованных данных, применение подобных схем ДЛТ у больных РМП позволяет достичь паллиативного эффекта в 40–70 % случаев. В то же время в большинстве проведенных ретроспективных исследований отмечена высокая токсичность некоторых вариантов крупнофракционной ДЛТ [12–16], в связи с чем у ряда авторов возникают сомнения в целесообразности применения подобного лечения у больных РМП из-за высокого риска развития тяжелых осложнений [10].

До настоящего времени проведено только 1 многоцентровое проспективное рандомизированное исследование, результаты которого были представлены в 2000 г. [9]. В него были включены 500 больных РМП в целях проведения сравнительного анализа эффективности и токсичности 2 режимов ГФ при реализации паллиативной ДЛТ:

- РОД 3,5 Гр, ежедневно, 5 дней в неделю, 10 фракций до СОД 35 Гр; $n = 248$;
- РОД 7,0 Гр, через день, 3 фракции до СОД 21 Гр; $n = 252$.

Непосредственная эффективность ДЛТ, заключающаяся в купировании местных симптомов заболевания, была одинаковой в обеих группах: 53 и 50 % в 1-й и 2-й группах соответственно. Через 3 мес после ДЛТ результаты лечения удалось оценить у 272 больных, среди которых паллиативный эффект ДЛТ наблюдали в среднем 68 % случаев (в 1-й группе – в 71 %, во 2-й – в 64 %). Существенных различий в эффективности применения 2 режимов фракционирования не выявлено. В целом дизурия уменьшилась в 72 % случаев, частота мочеиспускания – в 82 %, частота ночного мочеиспускания – в 64 % случаев. Наибольший эффект отмечен со стороны гематурии – улучшение наблюдали у 88 % пациентов, оставшихся под наблюдением. Авторы отметили удовлетворительную переносимость больными паллиативного лечения, острые лучевые реакции со стороны мочевого пузыря и кишечника наблюдали приблизительно в 30 % случаев. Поздние осложнения со стороны кишечника II степени выявлены лишь у 16 (5,9 %), III степени – у 2 (0,7 %) из 272 пациентов. В целом в общей группе больных РМП 1-летняя и 2-летняя выживаемость после проведения ДЛТ составила 35 и 19 % соответственно (медиана выживаемости 7,5 мес). Существенных различий по выживаемости между 2 группами не зарегистрировано. Причиной летальных исходов в 87 % случаев явилось основное заболевание (РМП).

Данное исследование продемонстрировало возможность применения нетрадиционного фракционирования дозы при паллиативной ДЛТ у больных РМП, сокращающего длительность лечения без увеличения частоты его осложнений.

Однако до настоящего времени отсутствуют стандартные подходы к решению проблемы паллиативного лечения у больных РМП, а выбор наиболее эффективного режима фракционирования остается предметом изучения и дискуссий. Это обстоятельство определяет необходимость продолжения исследований в направлении разработки и оптимизации методик паллиативного облучения, проведения сравнительного анализа их эффективности, воспроизводимости и токсичности.

Цель работы — анализ эффективности и токсичности паллиативной лучевой терапии у больных РМП.

Материалы и методы

В период с 1990 по 2016 г. в клинике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба ДЛТ в паллиативных целях была выполнена 103 больным РМП (87 (84,5 %) мужчинам, 16 (15,5 %) женщинам), которым проведение лечения в радикальном объеме было невозможным из-за распространенности заболевания и/или низкого соматического статуса, обусловленного развитием РМП или сопутствующей соматической патологией. Возраст больных составил 40–87 лет, в среднем — 67,3 года (медиана возраста 66 лет).

Распределение больных по степени первичного распространения опухоли было следующим: T1 — у 8 (7,8 %), T2 — у 12 (11,6 %), T3 — у 49 (47,6 %); T4 — у 21 (20,4 %), Tx — у 13 (12,6 %) пациентов. Таким образом, почти в 70 % случаев до начала лечения были диагностированы стадии РМП T3–4. У 75 (72,8 %) пациентов размеры новообразования мочевого пузыря превышали 5 см; мультицентричный рост опухоли наблюдали у 20 (19,4 %) больных.

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов было выявлено у 22 (21,4 %) пациентов, при этом N1 — у 10 (9,7 %), N2 — у 9 (8,7 %), N3 — у 3 (2,9 %) больных. К моменту установления диагноза РМП отдаленные метастазы имели 20 (19,4 %) пациентов исследуемой группы.

Диагноз был верифицирован во всех случаях: у 102 (99,0 %) больных — переходноклеточный рак, у 1 (1,0 %) — плоскоклеточный рак.

Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы имели 68 (66,0 %), органов желудочно-кишечного тракта — 30 (29,1 %), легочной системы — 27 (26,2 %), эндокринной системы — 9 (8,7 %) пациентов; наличие 2-й злокачественной опухоли в процессе обследования выявлено у 15 (14,6 %) больных РМП.

Нарушение функции почек различной степени выраженности, обусловленное наличием РМП, до начала проведения ДЛТ было выявлено у 54 (52,4 %)

пациентов. Перед началом ДЛТ макрогематурию, которую не удавалось купировать консервативно, наблюдали у 77 (74,8 %) больных РМП. При этом в 24 (23,3 %) случаях следствием данного состояния была анемия II–III степеней тяжести. Кроме этого, 17 (16,5 %) больных до начала лечения предъявляли жалобы на выраженные боли в области мочевого пузыря, требующие постоянного приема ненаркотических или наркотических анальгетиков.

У абсолютного большинства ($n = 82$ (79,6 %)) больных исследуемой группы общее состояние оценивалось по шкале Карновского не более 50 %, а в соответствии с классификацией ECOG–ВОЗ (Eastern Cooperative Oncology Group; Всемирная организация здравоохранения) — не выше 3 баллов.

Таким образом, в исследуемой группе были пациенты преимущественно пожилого возраста, с тяжелым общим состоянием, наличием выраженных местных симптомов заболевания и ассоциированных с ними осложнений, резистентных к традиционному консервативному лечению. Больные имели распространенные формы РМП и/или выраженную сопутствующую патологию. Указанные причины препятствовали проведению радикального лечения и ограничивали возможности применения хирургического вмешательства в любом объеме, а также противоопухолевой лекарственной терапии. Единственным возможным вариантом помощи больным было выполнение паллиативной ДЛТ.

Паллиативная лучевая терапия была реализована в 3 режимах фракционирования:

- 1-я группа ($n = 42$) — традиционное фракционирование (ТФ): в РОД 2 Гр, ежедневно, 5 дней в неделю до СОД 40–50 Гр;
- 2-я группа ($n = 26$) — ГФ: в РОД 3 Гр, ежедневно, 10 фракций, 5 дней в неделю до СОД 30 Гр;
- 3-я группа ($n = 35$) — ускоренное динамическое фракционирование дозы (УДФД). Этот режим был разработан на основе данных, полученных в результате математического моделирования кинетики опухолевого роста [19], РОД и СОД рассчитаны с учетом модели «время—доза—фракционирование» (ВДФ). Режим УДФД включал использование дробления дневной дозы на 2 равномерные или неравномерные по величине фракции от 1 до 4 Гр с интервалом между сеансами облучения 4–5 ч и варьированием величины общей дневной дозы в процессе курса ДЛТ. В течение 8 лечебных дней при данном способе фракционирования к опухоли подводилась СОД 30 Гр. Схема УДФД представлена на рисунке.

С учетом того, что соматический статус большинства больных РМП оценивали как тяжелый, параллельно лучевой терапии проводили лечение сопутствующих соматических заболеваний и осложнений основной

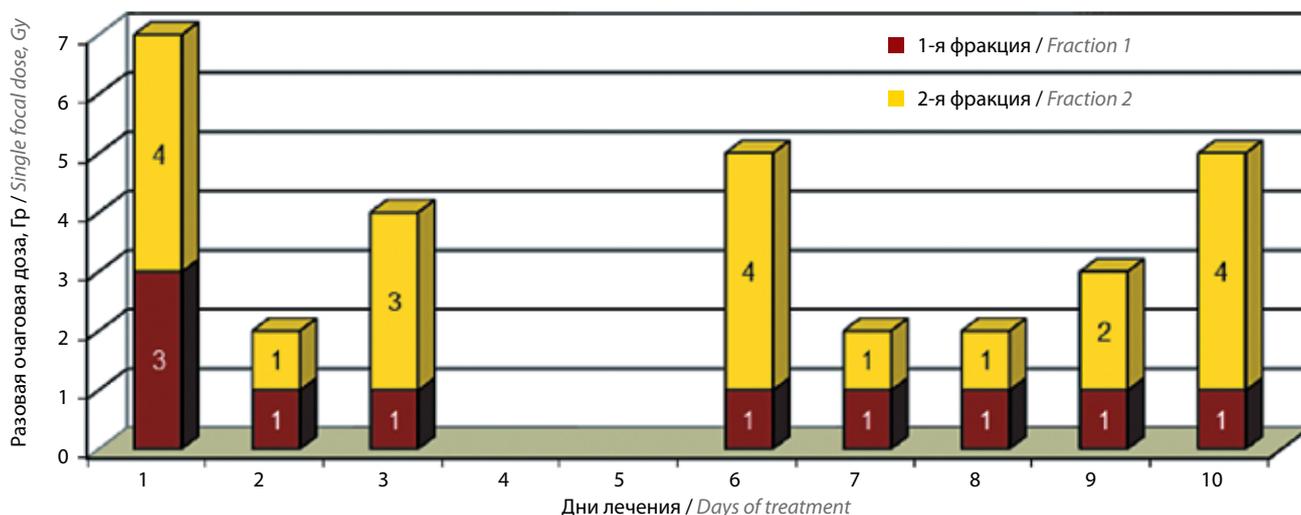


Схема паллиативного курса лучевой терапии по методике ускоренного динамического фракционирования дозы. Интервал между фракциями – 4–5 ч; 4-й и 5-й дни лечения – выходные дни (суббота, воскресенье)
 Scheme of palliative radiotherapy cycle by the accelerated dynamic dose-fractionation technique. 4–5 hours interfraction interval, treatment on 4 and 5 days; no treatment on the weekend (Saturday and Sunday).

болезни. Кроме того, 6 пациентам с метастазами в кости и выраженным болевым синдромом дополнительно была выполнена симптоматическая ДЛТ на метастатические очаги, что позволило купировать болевой синдром и увеличить эффективность проводимого паллиативного лечения РМП.

Результаты

Непосредственную эффективность лечения оценивали, прежде всего, по купированию и уменьшению клинически значимых симптомов заболевания. В процессе проведения ДЛТ купирование гематурии мы наблюдали у 56 (72,7 %), ее уменьшение – у 21 (27,3 %) пациента. Таким образом, общий терапевтический эффект паллиативного лечения в отношении гематурии был отмечен во всех случаях. При этом в группе больных, которым применяли ТФ, купирование гематурии наблюдали у 20 (64,5 %) из 31 пациента с наличием данного симптома до начала ДЛТ, уменьшение – у 11 (35,5 %). В группе ГФ купирование гематурии отмечено у 13 (65,0 %) из 20 больных, уменьшение – у 7 (35,0 %). В то же время в группе УДФД полное исчезновение признаков макрогематурии в процессе лечения наблюдали у 23 (88,5 %) из 26 больных ($p < 0,05$ по отношению к группе ТФ), а у 3 (11,5 %) пациентов выявлено значительное ее уменьшение по окончании курса ДЛТ.

Уменьшение болевого синдрома в области мочевого пузыря в процессе проведения ДЛТ наблюдали в 13 (76,5 %) из 17 случаев, усиление боли – в 1 (5,9 %), а 3 (17,6 %) пациентов не отметили динамики со стороны данного симптома непосредственно по окончании лучевого лечения. В группе ТФ уменьшение боли в области мочевого пузыря в процессе проведения

лучевого лечения выявлено у 5 (62,5 %) из 8 больных, а 3 (37,5 %) пациентов не наблюдали какой-либо динамики со стороны данного симптома. В группе ГФ уменьшение болевого синдрома отмечено в 4 (80,0 %) из 5 случаев, у 1 (20,0 %) больного – усиление боли в области мочевого пузыря в процессе ДЛТ. В группе УДФД уменьшение болевого синдрома наблюдали у всех 4 пациентов, предъявляющих жалобы на его наличие до начала ДЛТ.

Таким образом, в процессе проведения паллиативной ДЛТ в режимах нетрадиционного фракционирования дозы мы наблюдали лучший терапевтический эффект в отношении купирования местных симптомов заболевания по сравнению с режимом ТФ.

На протяжении 1-го года после завершения паллиативной ДЛТ динамическое наблюдение за больными проводили каждые 3 мес. Результаты представлены в таблице.

Через 12 мес после проведения ДЛТ более чем у половины больных ($n = 55$ (53,4 %)) было отмечено прогрессирование заболевания, что вполне объяснимо с учетом распространенности РМП на момент установления диагноза у большинства пациентов и величины СОД, подводимой к опухоли мочевого пузыря в паллиативных целях. Тем не менее объективный ответ опухоли на проведенное лечение наблюдали у 34 (33,0 %) пациентов, при этом у 7 (6,8 %) больных была диагностирована полная регрессия опухоли. Вследствие выраженной (более 50 %) регрессии образования через 6–8 мес после завершения паллиативной ДЛТ у 12 больных стало возможным выполнение трансуретральной резекции остаточной опухоли мочевого пузыря. Через 3 мес после окончания паллиативной ДЛТ, полного купирования гематурии и нормализации

Результаты паллиативной дистанционной лучевой терапии через 3, 6 и 12 мес после лечения, n (%)

Results of palliative teleradiotherapy at 3, 6, and 12 months after treatment, n (%)

Критерий Criterion	Через 3 мес At 3 months	Через 6 мес At 6 months	Через 12 мес At 12 months
Стабилизация Stabilization	54 (52,4)	23 (22,3)	14 (13,6)
Частичная регрессия Partial regression	22 (21,4)	34 (33,1)	27 (26,2)
Полная регрессия Complete regression	—	3 (2,9)	7 (6,8)
Прогрессирование Progression	27 (26,2)	43 (41,7)	55 (53,4)

показателей крови 1 пациенту выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме цистэктомии.

Анализ динамики регрессии первичной опухоли мочевого пузыря через 12 мес после окончания ДЛТ в зависимости от примененного режима фракционирования свидетельствовал об увеличении частоты достижения объективного ответа опухоли при использовании нетрадиционных режимов. Так, объективный ответ опухоли на лечение в группах ГФ и УДФД наблюдали чаще – в 9 (34,6 %) и 16 (45,7 %) случаях соответственно, чем в группе ТФ – у 9 (21,4 %) пациентов ($p < 0,05$ по отношению к группе УДФД). Прогрессирование заболевания отмечено в группах ГФ и УДФД – у 12 (46,2 %) и 15 (42,9 %) больных соответственно, в то время как в группе ТФ – у 28 (66,7 %) пациентов ($p < 0,05$ по отношению к группе УДФД).

Важно отметить, что у 3 больных в группе УДФД через 2–3 нед перерыва курс ДЛТ был продолжен до радикальной дозы в режиме нетрадиционного фракционирования до СОД 54–56 Гр (105–110 ед. ВДФ). Это стало возможным в результате достижения выраженного клинического эффекта, сопровождавшегося полным купированием гематурии и болевого синдрома на фоне удовлетворительной переносимости лучевого лечения, улучшением общего самочувствия и соматического статуса пациентов.

Таким образом, результаты исследования показали, что применение режимов ГФ и УДФД при паллиативной ДЛТ у больных РМП способствует повышению непосредственной эффективности и улучшает качество жизни на фоне более чем двукратного сокращения времени лечения. В ряде случаев вследствие купирования местных симптомов заболевания, регрессии опухоли, улучшения соматического статуса больных создаются условия для перевода ранее запланированной паллиативной ДЛТ в терапию в радикальных целях, тем самым предоставляя пациентам шанс на достижение длительной ремиссии заболевания.

Анализ частоты развития и степени тяжести лучевых реакций и осложнений, возникавших в процессе и после проведения паллиативной ДЛТ, свидетельст-

вовал о вполне удовлетворительной переносимости лечения. Острые реакции со стороны мочевого пузыря наблюдали всего у 37 (35,9 %) из 103 пациентов, при этом I–II степеней тяжести (RTOG) – у 32 (31,1 %), III–IV степеней – у 5 (4,8 %) больных. Острые ректиты I–II степеней тяжести были отмечены в 10 (9,7 %) случаях. Поздние осложнения со стороны мочевого пузыря I–II степеней (RTOG/EORTC) зарегистрированы у 16 (15,5 %), прямой кишки – у 2 (1,9 %) больных в общей группе паллиативной лучевой терапии.

При изучении токсичности лечения при разных режимах фракционирования отмечено, что острые реакции со стороны мочевого пузыря I–II степеней тяжести (RTOG) в группах ТФ, ГФ и УДФД наблюдали у 15 (35,7 %), 10 (38,5 %) и 7 (20,0 %) больных соответственно. Реакции III–IV степеней тяжести отмечены в группах ТФ и ГФ: в 2 (4,8 %) и 3 (11,5 %) случаях соответственно. Острые ректиты I–II степеней в группе ТФ выявлены у 3 (7,1 %) больных, ГФ – у 4 (15,4 %) и УДФД – у 3 (8,6 %). Поздние циститы I–II степеней тяжести в группе ТФ наблюдали у 7 (16,7 %) больных, ГФ – у 5 (19,2 %) и УДФД – у 4 (11,4 %). Поздние ректиты зарегистрированы у 1 (2,4 %) пациента группы ТФ и 1 (3,8 %) больного группы ГФ.

В целом следует отметить удовлетворительную переносимость больными паллиативного курса ДЛТ. Увеличения токсичности лечения при применении нетрадиционных режимов фракционирования дозы в исследовании не наблюдали.

Обсуждение

Определение стратегии паллиативного лечения у больных РМП всегда представляет сложную проблему, обусловленную распространенностью опухоли, пожилым возрастом, сопутствующими соматическими болезнями, социальными проблемами, часто плохим прогнозом выживаемости. Проведение лучевой терапии в режимах ГФ представляется вполне оправданным как с социальной, так и с экономической точек зрения у этой сложной категории больных РМП. Вместе с тем, вполне обоснованы опасения

при использовании крупнофракционного облучения, связанные с возможным повышением токсичности лечения, которая может усугубить и без того ослабленное соматическое состояние пациентов. В современной литературе крайне мало исследований, посвященных проблеме паллиативной лучевой терапии РМП, хотя эти работы представляют особый интерес, так как в них представлены результаты проведения паллиативного лечения с применением современных технологий ДЛТ, способствующих существенно уменьшению риска развития осложнений. Так, в 2013 г. были опубликованы результаты исследования, в котором оценены эффективность и токсичность паллиативной ДЛТ в режиме ГФ в РОД 6 Гр (1 раз в неделю) до СОД 36 Гр у 58 больных РМП. Авторы отмечают высокую эффективность лечения, прежде всего, за счет уменьшения гематурии (в 94,8 % случаев) и в меньшей степени (67,3 %) – по отношению к дизурическим явлениям. Острая токсичность I и II степеней тяжести (RTOG/EORTC) со стороны мочевыводящих путей отмечена у 19 (32,7 %) и 10 (17,2 %) пациентов соответственно; острая токсичность со стороны кишечника I степени тяжести – у 13 (22,4 %) больных, II степени – у 5 (8,6 %) [15].

Е. Ласаггиге и соавт. провели сравнительную оценку эффективности 2 режимов фракционирования: РОД 3 Гр, 10 фракций до СОД 30 Гр у 13 больных РМП и РОД 4 Гр, 5 фракций до СОД 20 Гр в течение недели у 19 пациентов [18]. Через 2 нед после начала ДЛТ купирование гематурии отмечено в 69 % случаев, при этом в 1-й группе – в 54 %, а во 2-й группе – в 79 % случаев. Через 6 мес после завершения ДЛТ положительный эффект лечения сохранялся в 1-й и 2-й группах в 37 и 23 % случаев соответственно.

В 2016 г. P. Dirix и соавт. представили результаты паллиативной ДЛТ 44 больных РМП РОД 5,75 Гр (1 раз в неделю), 6 фракций до СОД 34,5 Гр. Купирование гематурии наблюдали в 91 % случаев, положительный терапевтический эффект сохранялся на протяжении 13 мес [16].

Данные литературы вполне согласуются с результатами нашего собственного исследования, которое продемонстрировало не только возможность, но и целесообразность применения нетрадиционных режимов облучения в паллиативном лечении РМП. При этом вопрос об «оптимальном» и/или «универсальном» режиме фракционирования при паллиативном лечении РМП остается открытым, так как при выборе режима фракционирования необходимо обеспечить приемлемый баланс между эффективностью и токсичностью лечения, его воспроизводимостью, доступно-

стью и комфортом для больного, что влияет, в конечном итоге, на результаты терапии и качество жизни пациентов [7, 20]. Более того, необходимо оценивать прогноз заболевания у каждого больного и ожидаемую продолжительность жизни, которые могут определять индивидуальную программу лечения. Следовательно, данные литературы и собственный опыт должны стать отправной точкой для исследований по оптимизации программ паллиативного лечения у больных РМП. Этот постулат подтверждают результаты исследования D. Rades и соавт., опубликованные в 2017 г., основанные на изучении и анализе прогностических факторов, оказавших влияние на выживаемость 46 больных метастатическим РМП. Авторами была создана шкала для оценки прогноза по выживаемости пациентов после паллиативного лечения. Результаты исследования свидетельствовали о том, что при неблагоприятном прогнозе (6–8 баллов) выживаемость (6 мес) больных составила всего 9 %, в то время как при благоприятном прогнозе (10–12 баллов) – 46 % ($p = 0,002$). Авторы предлагают у пациентов с неблагоприятным прогнозом по выживаемости применять короткие режимы ДЛТ, а с благоприятным прогнозом – интенсивные программы лечения, которые могут способствовать улучшению локального контроля и выживаемости [21]. Представляются перспективными проведение исследований в данном направлении [22], разработка прогностических моделей для возможности реализации персонализированного подхода к паллиативному лечению заболевания в каждом конкретном клиническом случае и оптимизация режимов фракционирования дозы облучения.

Заключение

Таким образом, лучевая терапия является эффективным методом паллиативной помощи больным распространенными формами РМП, с выраженными симптомами заболевания, существенно ухудшающими качество жизни. Проведение лучевой терапии в большинстве случаев позволяет купировать эти симптомы и, следовательно, улучшать качество жизни больных. В отдельных случаях в результате достижения положительного клинического эффекта лечения, на фоне улучшения самочувствия и соматического состояния больных создаются условия для перевода запланированного паллиативного лечения в терапию в радикальном объеме. Тем самым становится возможным предоставить пациентам шанс на достижение длительной ремиссии заболевания. Персонализированный подход в целях оптимизации программ паллиативного лечения РМП представляется перспективным направлением для дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Efsthathiou J.A., Zietman A.L., Coen J.J., Shipley W.U. Bladder cancer. In book: Clinical radiation oncology. 3rd edn. Eds. L. L. Gunderson, J.E. Tepper. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. Pp. 1099–1123.
2. Griffiths T.R. Current perspectives in bladder cancer management. *Int J Clin Pract* 2013;67(5):435–48. DOI: 10.1111/ijcp.12075. PMID: 23137019.
3. Lutz S.T., Chow E.L., Hartsell W.F., Konski A.A. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer* 2007;109(8):1462–70. DOI: 10.1002/cncr.22555. PMID: 17330854.
4. Petrovich Z., Stein J.P., Jozsef G., Formenti S.C. Bladder. In book: Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th edn. Eds.: C. A. Perez, L.W. Brady, E.D. Halperin. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Pp. 1412–1438.
5. Abt D., Bywater M., Engeler D.S., Schmid H.P. Therapeutic options for intractable hematuria in advanced bladder cancer. *Int J Urol* 2013;20(7):651–60. DOI: 10.1111/iju.12113. PMID: 23387805.
6. Caravatta L., Padula G.D., Macchia G. et al. Short-course accelerated radiotherapy in palliative treatment of advanced pelvis malignancies: a phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(5):627–31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.081. PMID: 22580117.
7. Donato V., Valeriani M., Zurlo A. Short course radiation therapy for elderly cancer patients. Evidences from the literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45(3):305–11. DOI: 10.1016/S1040–8428(02)00082–3. PMID: 12633841.
8. Srinivasan V., Brown C.H., Turner A.G. A comparison of two radiotherapy regimens for the treatment of symptoms from advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* 1994;6(1):11–3. PMID: 7513538.
9. Duchesne G.M., Bolger J.J., Griffiths G.O. et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):379–88. DOI: 10.1016/S0360–3016(00)00430–2. PMID: 10802363.
10. Holmang S., Borghede G. Early complications and survival following short-term palliative radiotherapy in invasive bladder carcinoma. *J Urol* 1996;155(1):100–2. DOI: 10.1016/S0022–5347(01)665571. PMID: 7490801.
11. Wijkstrom H., Naslund I., Ekman P. et al. Short-term radiotherapy as palliative treatment in patients with transitional cell bladder cancer. *Brit J Urol* 1991;67(1):74–8. PMID: 1704277.
12. Salminen E. Inconventional fractionation for palliative radiotherapy of urinary bladder cancer. A retrospective review of 94 patients. *Acta Oncol* 1992;31(4):449–54. PMID: 1378746.
13. McLaren D. B., Morrey D., Mason M.D. Hypofractionated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer in the elderly. *Radiother Oncol* 1997;43(2):171–4. PMID: 9192963.
14. Jose C.C., Price A., Norman A. et al. Hypofractionated radiotherapy for patients with carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 1999;11(5):330–3. PMID: 10591821.
15. Kouloulas V., Tolia M., Kolliarakis N. et al. Evaluation of acute toxicity and symptoms palliation in a hypofractionated weekly schedule of external radiotherapy for elderly patients with muscular invasive bladder cancer. *Int Braz J Urol* 2013;39(1):77–82. DOI: 10.1590/S1677–5538. PMID: 23489500.
16. Dirix P., Vingerhoedt S., Joniau S. et al. Hypofractionated palliative radiotherapy for bladder cancer. *Support Care Cancer* 2016;24(1):181–6. DOI: 10.1007/s00520-015-2765-y. PMID: 25975677.
17. Fossa S.D., Hosbach G. Short-term moderate-dose pelvis radiotherapy of advanced bladder carcinoma. A questionnaire-based evaluation of its symptomatic effect. *Acta Oncol* 1991;30(6):735–8. PMID: 1958395.
18. Lacarriere E., Smaali C., Benyoucef A. et al. The efficacy of hemostatic radiotherapy for bladder cancer-related hematuria in patients unfit for surgery. *Int Braz J Urol* 2013;39(6):808–16. DOI: 10.1590/S1677–5538. PMID: 24456773.
19. Иванов В.К. Математическое моделирование и оптимизация лучевой терапии опухолей. М.: Энергоатомиздат, 1986. 145 с. [Ivanov V.K. Mathematical modeling and optimization of radiation therapy of tumors. Moscow: Energoatomizdat, 1986. 145 p. (In Russ.)].
20. Jones J.A., Lutz S.T., Chow E., Johnstone P.A. Palliative radiotherapy at the end of life: a critical review. *CA Cancer J Clin* 2014;64(5):295–310. DOI: 10.3322/caac.21242. PMID: 25043971.
21. Rades D., Manig L., Janssen S. et al. A survival score for patients assigned to palliative radiotherapy for metastatic bladder cancer. *Anticancer research* 2017;37(3):1481–4. DOI: 10.21873/anticancer.11473. PMID: 28314321.
22. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П. и др. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра) 2017;26(2):26–40. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiatsiya i risk (Byulleten' Natsional'nogo radiatsionno-epidemiologicheskogo registra) = Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry)* 2017;26(2):26–40. (In Russ.)]. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40.

Статья поступила: 21.07.2017. Принята в печать: 25.08.2017.
 Article received: 21.07.2017. Accepted for publication: 25.08.2017.

Винфлунин во 2-й линии терапии у больных распространенным переходно-клеточным раком мочевыводящих путей в клинической практике: результаты наблюдательного исследования

М.И. Волкова¹, В.А. Черняев¹, В.Б. Матвеев¹, Б.Я. Алексеев², К.М. Ньюшко², Л.В. Болотина², А.Л. Корниецкая², А.А. Пайчадзе², С.Ч. Майкопарова³, Л.А. Рядинская⁴, С.Н. Кабанов⁴, А.Э. Сторожакова⁴, Н.Ю. Саманева⁴, А.В. Щербинин⁵, С.А. Варламов⁶, И.С. Варламов⁶, Е.И. Копыльцов⁷, А.А. Лебединцев⁸, М.В. Одинцова⁹, С.С. Колесников¹⁰, Е.В. Карабина¹¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

³ГБУЗ РА «Адыгейский республиканский клинический онкологический диспансер им. М.Х. Ашхамафа»; Республика Адыгея, 385012 Майкоп, ул. 2-я Короткая, 6;

⁴ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

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

⁶КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110;

⁷БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1;

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

⁹ФБГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, 70;

¹⁰ГБУЗ «Псковский областной онкологический диспансер»; Россия, 180000 Псков, ул. Вокзальная, 15а;

¹¹ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»; Россия, 300040 Тула, ул. Плеханова, 201А

Контакты: Мария Игоревна Волкова miivolkova6@gmail.com

Цель исследования – изучение безопасности, частоты и длительности ответов, беспрогрессивной и общей выживаемости у больных, получавших винфлунин в рутинной клинической практике по поводу распространенного переходно-клеточного рака мочевыводящих путей, резистентного к 1-й линии химиотерапии, после дополнительного набора пациентов.

Материалы и методы. В ретроспективное наблюдательное многоцентровое исследование включены данные 34 больных верифицированным распространенным переходно-клеточным раком мочевыводящих путей, получавших винфлунин по поводу прогрессирования опухолевого процесса после проведения химиотерапии 1-й линии, в период с 23.03.2013 по 3.06.2017 в 11 клинических центрах России. Медиана возраста составила 60 (44–81) лет. Исходный соматический статус по шкале ECOG 0 имел место у 2 (5,9 %), ECOG 1 – у 21 (61,7 %), ECOG 2 – у 9 (26,5 %), ECOG 3 – у 2 (5,9 %) больных. Висцеральные метастазы диагностированы у 14 (41,2 %), не висцеральные – у 20 (58,8 %) пациентов. Анемия зарегистрирована в 20 (58,8 %) случаях. Количество факторов риска по шкале J. Vellint равнялось 0 у 2 (5,9 %), 1 – у 6 (17,6 %), 2 – у 18 (52,9 %), 3 – у 8 (23,5 %) больных. Стартовая доза препарата составляла 320 мг/м² (6 (17,6 %)), 280 мг/м² (22 (64,8 %)) или 250 мг/м² (6 (17,6 %)). Медиана количества циклов терапии – 4 (1–10).

Результаты. Нежелательные явления зарегистрированы в 33 (97,1 %) случаях. Наиболее распространенными видами токсичности явились общая (70,6 %), гематологическая (58,8 %) и гастроинтестинальная (41,1 %). Большинство нежелательных явлений были I–II степени тяжести и хорошо контролировались. Летальных исходов, обусловленных нежелательными явлениями, не отмечено. Наилучший ответ на лечение расценен как полный у 1 (2,9 %), частичный – у 5 (14,7 %), стабилизация – у 19 (55,9 %), прогрессирование – у 9 (26,5 %) из 34 больных. Длительность полного ответа составила 9,0 мес, медиана длительности частичного ответа – 8,0 (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,5–13,0) мес, стабилизации – 3,5 (95 % ДИ 0,7–12,8) мес. Медиана беспрогрессивной и общей выживаемости – 3,9 (95 % ДИ 3,5–4,3) и 6,4 (95 % ДИ 0,1–17,0) мес соответственно. В однофакторном анализе неблагоприятное влияние на общую выживаемость оказывали низкий соматический статус по шкале ECOG и стартовая доза винфлунина 250 мг/м².

Заключение. Эффективность и безопасность винфлунина во 2-й линии терапии распространенного переходно-клеточного рака мочевыводящих путей, резистентного к 1-й линии химиотерапии, у неотобранных больных соответствуют результатам рандомизированного исследования III фазы и ранним результатам российского наблюдательного исследования.

Ключевые слова: распространенный уротелиальный рак, 2-я линия, винфлунин

Vinflunine as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma: Russian observational study

M.I. Volkova¹, V.A. Chernyaev¹, V.B. Matveev¹, B. Ya. Alekseev², K.M. Nyushko², L.V. Bolotina², A.L. Kornietzkaya², A.A. Paichadze², S.Ch. Maykoparova³, L.A. Ryadinskaya⁴, S.N. Kabanov⁴, A.E. Storozhakova⁴, N. Yu. Samaneva⁴, A.V. Shcherbinin⁵, S.A. Varlamov⁶, I.S. Varlamov⁶, E.I. Kopyl'tsov⁷, A.A. Lebedinets⁸, M.V. Odintsova⁹, S.S. Kolesnikov¹⁰, E.V. Karabina¹¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

³M.Kh. Ashkhamaf Adygea Republican Clinical Oncology Dispensary; 6 2nd Korotkaya St., Maykop 385012, Republic of Adygea;

⁴Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

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

⁶Altay Territorial Oncology Dispensary; 110 Zmeinogorskiy Trakt, Barnaul 656045, Russia;

⁷Clinical Oncology Dispensary; Build. 1, 9 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia;

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

⁹Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

¹⁰Pskov Regional Oncology Dispensary; 15a Vokzal'naya St., Pskov 180000, Russia;

¹¹Tula Regional Oncology Dispensary; 201A Plekhanova St., Tula 300040, Russia

Objective: to assess safety, responses rate and duration, progression-free and overall survival in patients with advanced urothelial carcinoma receiving vinflunine as second-line therapy in routine clinical practice, after additional patient recruitment.

Materials and methods. This retrospective observational multicenter study included medical data of 34 patients with verified advanced urothelial carcinoma receiving vinflunine for tumor progression after first-line chemotherapy in 11 Russian clinical centers from March 23, 2013 to June 3, 2017. The median age of the patients was 60 (44–81) years. ECOG performance status was 0 in 2 (5.9 %), ECOG 1 – in 21 (61.7 %), ECOG 2 – in 9 (26.5 %), and ECOG 3 – in 2 (5.9 %) patients. Visceral metastases were present in 14 (41.2 %), non-visceral – in 20 (58.8 %) cases. Anemia was recorded in 20 (58.8 %) patients. According to Bellmunt scale 2 (5.9 %) patients had none risk factors, 6 (17.6 %) had 1 risk factor, 18 (52.9 %) and 8 (23.5 %) had 2 and 3 risk factors, respectively. Initial vinflunine dosage was 320 mg/m² in 6 (17.6 %) patients, 280 mg/m² in 22 (64.8 %) or 250 mg/m² in 6 (17.6 %). Patient received a median of 4 (1–10) cycles of therapy.

Results. Adverse events (AE) were recorded in 33 (97.1 %) cases. The most frequent were general (70.6 %), hematologic (58.8 %), and gastrointestinal AE (41.1 %). Most AE were grades I–II and well-controlled. There were no deaths caused by adverse events. The best response was assessed as complete in 1 (2.9 %), partial – in 5 (14.7 %), stabilization – in 19 (55.9 %), and progression – in 9 (26.5 %) of the 34 patients. Complete response duration was 9.0 months, median partial response duration was 8.0 months (95 % confidence interval (CI) 5.5–13.0); median stabilization duration – 3.5 months (95 % CI 0.7–12.8). Median progression-free and overall survival were 3.9 (95 % CI 3.5–4.3) and 6.4 (95 % CI 0.1–17.0) months, respectively. Univariate analysis indicated that the low somatic ECOG status and the initial vinflunine dosage of 250 mg/m² had adverse impact on overall survival.

Conclusion. The efficacy and safety of vinflunine as second-line therapy for first-line chemotherapy-resistant advanced urothelial carcinoma in unselected patients are similar to the results of Phase III randomized trial and early results of the Russian observational study.

Key words: advanced urothelial carcinoma, second-line therapy, vinfluninel

Введение

Уротелиальный рак чувствителен к химиотерапии. Доля пациентов, у которых регистрируются ответы на фоне монотерапии цитостатиками, невелика [1], однако некоторые комбинации, включая гемцитабин и цисплатин (GC), а также метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин (MVAC), позволяют добиться объективного ответа на лечение в 40–70 % случаев и обеспечивают увеличение выживаемости [2–6]. У абсолютного большинства пациентов с ответом на лечение в дальнейшем развивается прогрессирование опухолевого процесса, в среднем, через 8 мес [7].

До недавнего времени на основании результатов исследования II фазы во 2-й линии терапии широко использовался дуплет доцетаксела с паклитакселом [8, 9]. Последние данные показали, что иммунотерапевти-

ческие агенты также способны увеличивать выживаемость пациентов, получавших химиотерапию, однако они активны только в 20 % случаев [10]. Винфлунин был зарегистрирован как препарат для 2-й линии терапии уротелиального рака на основании результатов исследования III фазы, доказавшего увеличение общей выживаемости (6,9 vs 4,3 соответственно; $p = 0,04$), а также частоты ответов (16 % vs 0 %; $p = 0,0063$), контроля над болезнью (41,1 % vs 24,8 %; $p = 0,0024$) и медианы беспрогрессивной выживаемости (3,0 мес vs 1,5 мес; $p = 0,0012$) по сравнению с лучшей поддерживающей терапией [11].

Ранее нашей исследовательской группой были опубликованы первые результаты применения винфлунина в клинической практике у 25 неотобранных российских больных [12]. После дополнительного

набора пациентов мы провели повторный анализ токсичности, частоты и длительности ответов, беспрогрессивной и общей выживаемости у больных, получавших винфлуниин в рутинной клинической практике по поводу распространенного переходно-клеточного рака мочевыводящих путей, резистентного к 1-й линии химиотерапии.

Материалы и методы

В продолжающееся ретроспективное наблюдательное многоцентровое исследование включены данные 34 больных верифицированным распространенным переходно-клеточным раком мочевыводящих путей, получавших винфлуниин по поводу прогрессирования опухолевого процесса после проведения химиотерапии 1-й линии в период с 23.03.2013 по 03.06.2017 в 11 клинических центрах России. Медиана возраста составила 60 (44–81) лет. Соотношение мужчин и женщин – 4:1. Первичная опухоль локализовалась в мочевом пузыре у 28 (82,4 %), в почечной лоханке – у 6 (17,6 %) пациентов. Диагноз переходно-клеточного рака был верифицирован у всех 34 (100 %) больных. До начала терапии винфлунином первичная опухоль была полностью удалена 19 (55,9 %) пациентам, в том числе 5 (14,7 %) больным раком почечной лоханки; удаление метастазов переходно-клеточного рака выполнялось в 6 (17,6 %) случаях. В 15 (44,1 %) наблюдениях до химиотерапии проводилась дистанционная лучевая терапия (по радикальной программе – 8 (23,6 %), адьювантная – 6 (17,6 %), паллиативная – 1 (2,9 %)).

Все пациенты до назначения винфлунина получали химиотерапию, основанную на цисплатине (26 (76,4 %)), карбоплатине (4 (11,8 %)) и паклитакселе или гемцитабине (4 (11,8 %)). Одну линию предшествующей химиотерапии получили 19 (55,9 %), две – 11 (32,4 %), три – 1 (2,9 %), четыре – 3 (8,8 %) пациента. Максимальный ответ на ранее проводившуюся химиотерапию был расценен как полный у 3 (8,8 %), частичный – у 4 (11,8 %), стабилизация – у 17 (50,0 %), прогрессирование – у 10 (29,4 %) больных. Медиана длительности контроля за опухолью на фоне предшествующей химиотерапии (сумма полных, частичных ответов и стабилизаций опухолевого процесса) составила 7 (2–17) мес. У всех больных после ранее проводившейся химиотерапии зарегистрировано радиологически подтвержденное прогрессирование опухолевого процесса.

В 2 (5,9 %) случаях терапия винфлунином проводилась по поводу местного рецидива рака мочевого пузыря, не подлежащего хирургическому лечению, в 32 (94,1 %) наблюдениях – при наличии метастазов. У большинства (27 (79,4 %)) больных имели место множественные метастазы. Одна локализация опухолевых очагов выявлена в 13 (38,2 %), более одной – в 21 (61,8 %) случае. Висцеральные метастазы имелись

у 14 (41,2 %), не висцеральные – у 20 (58,8 %) пациентов. Чаще всего диагностировались метастазы в лимфатические узлы различных групп (18 (52,9 %)), кости (16 (47,1 %)) и легкие (11 (32,4 %)). У 29 (85,3 %) пациентов опухолевые очаги являлись измеряемыми. На момент начала терапии винфлунином соматический статус был расценен как ECOG 0 у 2 (5,9 %), ECOG 1 – у 21 (61,7 %), ECOG 2 – у 9 (26,5 %), ECOG 3 – у 2 (5,9 %) больных. Анемия зарегистрирована в 20 (58,8 %) случаях. Количество факторов риска по шкале J. Bellmunt составляло 0 у 2 (5,9 %), 1 – у 6 (17,6 %), 2 – у 18 (52,9 %), 3 – у 8 (23,5 %) пациентов (табл. 1).

Всем 34 пациентам проводилась терапия винфлунином. Стартовая доза препарата рассчитывалась согласно инструкции и равнялась 320 мг/м² (6 (17,6 %)), 280 мг/м² (22 (64,8 %)) или 250 мг/м² (6 (17,6 %)). Медиана количества циклов терапии составила 4 (1–10).

Медицинские данные пациентов были формализованы в виде электронных таблиц. Продолжительностью жизни без прогрессирования считали период от начала терапии винфлунином до даты регистрации прогрессирования заболевания или смерти пациента от переходно-клеточного рака. Общую продолжительность жизни рассчитывали от начала терапии винфлунином до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Ответ на лечение оценивался лечащим врачом; при наличии измеряемых опухолевых очагов – по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1 [13]. Объективным ответом считали полный или частичный ответ, контролем над опухолью – полный, частичный ответы и стабилизацию заболевания в течение 3 мес и более. Нежелательным явлением считался любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие у участвующего в исследовании пациента после начала терапии винфлунином. Степень тяжести нежелательных явлений оценивалась согласно Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v. 4.0 [14].

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов с использованием коммерчески доступного блока статистических программ. Общую и беспрогрессивную выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста.

Результаты

На момент окончания сбора медицинских данных в июне 2017 г. 32 (94,1 %) пациента закончили терапию винфлунином, 2 (5,9 %) больных продолжали лечение. У 24 (70,5 %) пациентов зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса, 11 (32,4 %) больных умерли (10 (29,4 %) – от прогрессирования переходно-клеточного рака, 1 (2,9 %) –

Таблица 1. Характеристика больных распространенным переходноклеточным раком мочевыводящих путей, получающих винфлуинин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии (n = 34)

Table 1. Characteristics of advanced urothelial carcinoma patients (n = 34) received second-line vinflunine

Характеристика Characteristics	n	%
Пол: Gender:		
мужской male	27	79,4
женский female	7	20,6
Локализация первичной опухоли: Site of the primary tumor		
мочевой пузырь bladder	28	82,4
лоханка kidney pelvis	6	17,6
Радикальное удаление первичной опухоли Radical removal of the primary tumor	19	55,9
Предшествующая лучевая терапия Prior radiotherapy	15	44,1
Предшествующая химиотерапия: Prior chemotherapy:		
основанная на цисплатине cisplatin-based	26	76,4
основанная на карбоплатине carboplatin-based	4	11,8
паклитаксел paclitaxel	4	11,8
Количество опухолевых очагов: Number of tumor foci:		
солитарные solitary	7	20,6
множественные multiple	27	79,4

от других причин, с метастазами). Медиана продолжительности завершённой терапии винфлунином составила 2,9 (1–18) мес.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 33 (97,1 %) пациентов, достигли III степени тяжести у 12 (35,3 %) больных и в большинстве случаев хорошо поддавались коррекции. Единственным осложнением IV степени тяжести являлась анемия (1 (2,9 %)). Смертей, обусловленных нежелательными явлениями на фоне терапии винфлунином, не было.

Наиболее распространенными видами токсичности являлись общая (70,6 %), гематологическая (58,8 %) и гастроинтестинальная (41,1 %). Проявления общей токсичности включали астению (24 (70,6 %)), миалгию (6 (17,6 %)), снижение массы тела (5 (14,7 %)) и отеки (5 (14,7 %)). Гематологическая токсичность была представлена анемией (20 (58,8 %)), нейтропенией (13 (38,2 %)) и тромбоцитопенией (8 (23,5 %)).

Число локализаций опухолевых очагов: Number of sites of tumor foci:		
1	13	38,2
>1	21	61,8
Локализация опухолевых очагов: Site of tumor foci:		
кости bones	16	47,1
тазовые лимфатические узлы pelvic lymph nodes	15	44,1
легкие lungs	11	32,4
забрюшинные лимфатические узлы retroperitoneal lymph nodes	7	20,6
печень liver	6	17,7
местный рецидив local recurrence	4	11,8
мягкие ткани soft tissues	2	5,9
медиастинальные лимфатические узлы mediastinal lymph nodes	2	5,9
паховые лимфатические узлы inguinal lymph nodes	1	2,9
ECOG:		
0	2	5,9
1	21	61,7
2	9	26,5
3	2	5,9
Анемия Anemia	20	58,8
Число факторов риска по шкале J. Bellmunt [11]: Number of Bellmunt risk factors [11]:		
0	2	5,9
1	6	17,6
2	18	52,9
3	8	23,5

Фебрильная нейтропения развилась у 2 (5,9 %) пациентов. Основными нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта были тошнота (14 (41,1 %)) и запоры (14 (41,1 %)), отмечен 1 (2,9 %) случай стоматита. В 2 (5,9 %) случаях зарегистрирована крапивница после введения винфлунина. У 1 (2,9 %) пациента развилась пневмония на фоне нейтропении II степени. В 1 (2,9 %) наблюдении бурный распад опухоли на фоне терапии винфлунином сопровождался гипертермией. У 3 (8,8 %) пациентов зарегистрированы нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, которые могли быть связаны с терапией винфлунином (артериальная гипертензия (2 (5,9 %)), снижение фракции выброса левого желудочка (1 (2,9 %))) (табл. 2).

Редукция дозы препарата потребовалась в 2 (8,0 %) случаях, отмена лечения произведена 1 (4,0 %) больному из-за анемии IV степени тяжести.

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

Table 2. Therapy-related adverse events in advanced urothelial carcinoma patients (n = 34) received second-line vinflunine

Вид токсичности Type of toxicity	Нежелательное явление Adverse event	Всего, n (%) Total, n (%)	I–II степени, n (%) Grade I–II, n (%)	III степени, n (%) Grade III, n (%)
Гематологическая Hematologic	Анемия Anemia	20 (58,8)	16 (47,0)	4 (11,8) ***
	Нейтропения Neutropenia	13 (38,2)	4 (11,8)	9 (26,4)
	Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	2 (5,9)	–	2 (5,9)
	Тромбоцитопения Thrombocytopenia	8 (23,5)	8 (23,5)	0 (0)
Лабораторная Laboratory	Повышение уровня панкреатической амилазы Elevated pancreatic amylase level	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0)
Общая Overall	Астения Asthenia	24 (70,6)	24 (70,6)	0 (0)
	Миалгия Myalgia	6 (17,6)	6 (17,6)	0 (0)
	Отеки Edemas	5 (14,7)	5 (14,7)	0 (0)
	Снижение массы тела Weight loss	5 (14,7)	5 (14,7)	0 (0)
Иммунная Immune	Аллергическая реакция Allergic reaction	2 (5,9)	2 (5,9)	0 (0)
	Инфекция Infection	1 (2,9)	0 (0)	1 (2,9)
	Лихорадка* Fever*	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0)
Сердечно-сосудистая Cardiovascular	Артериальная гипертензия Hypertension	2 (5,9)	0 (0)	2 (5,9)
	Левожелудочковая недостаточность** Left ventricular failure**	1 (2,9)	0 (0)	1 (2,9)
Гастроинтестинальная Gastrointestinal	Запор Constipation	14 (41,1)	13 (38,2)	1 (2,9)
	Тошнота Nausea	14 (41,1)	13 (38,2)	1 (2,9)
	Стоматит Stomatitis	1 (2,9)	0 (0)	1 (2,9)

*Связана с распадом опухоли. **Снижение фракции выброса до 50 %. ***У 1 больного IV степени тяжести.

*Related to tumor lysis. **A decrease in ejection fraction to 50 %. ***One patient with Grade IV.

Наилучший ответ на лечение расценен как полный у 1 (2,9 %), частичный – у 5 (14,7 %), стабилизация – у 19 (55,9 %), прогрессирование – у 9 (26,5 %) из 34 больных. Контроль за опухолью достигнут у 25 (73,5 %) пациентов. Из 29 больных с измеряемыми очагами полный ответ зарегистрирован в 1 (3,5 %),

частичный – в 5 (17,2 %), стабилизация – в 16 (55,2 %), прогрессирование – в 7 (24,1 %) случаях. Длительность полного ответа составила 9 мес, медиана длительности частичного ответа – 8,0 (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,5–13,0) мес, медиана длительности стабилизации – 3,5 (95 % ДИ 0,7–12,8) мес, медиана

времени контроля над болезнью – 5,0 (95 % ДИ 0,7–13,5) мес.

Медиана беспрогрессивной (рис. 1) и общей (рис. 2) выживаемости всех 34 больных составила 3,9 (95 % ДИ 3,5–4,3) и 6,4 (95 % ДИ 0,1–17,0) мес соответственно. При однофакторном анализе отмечено значимое снижение медианы общей выживаемости по мере ухудшения исходного соматического статуса (ECOG 0 – 1 – не достигнута, ECOG 2 – 5,3 мес, ECOG 3 – 1,7 мес; $p < 0,0001$) (рис. 3), а также при использовании низкой стартовой дозы винфлунина (стартовая доза 280 или 320 мг/м² – 17,3 мес, 250 мг/м² – 6,0 мес; $p = 0,019$) (рис. 4). Кроме того, обращает на себя внимание недостоверное снижение общей выживаемости у пациентов с неудаленной первичной опухолью (с 17,3 до 6,4 мес; $p = 0,733$). Мы не выявили влияния на общую выживаемость локализации первичной опухоли, числа и локализации метастазов, применения цисплатина в 1-й линии терапии, анемии до начала терапии винфлунином, а также группы прогноза по J. Bellmunt (табл. 3).

Обсуждение

Повторный анализ результатов применения винфлунина во 2-й линии терапии распространенного уротелиального рака после дополнительного набора пациентов в российское наблюдательное исследование подтвердил полученные ранее данные,

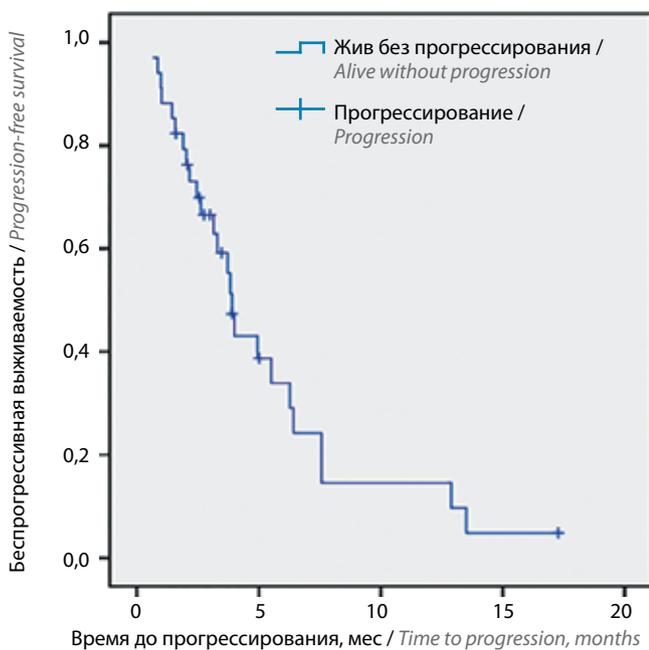


Рис. 1. Беспрогрессивная выживаемость больных распространенным переходно-клеточным раком мочевыводящих путей, получающих винфлунин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии
 Fig. 1. Progression-free survival in advanced urothelial carcinoma patients received vinflunine as second-line chemotherapy

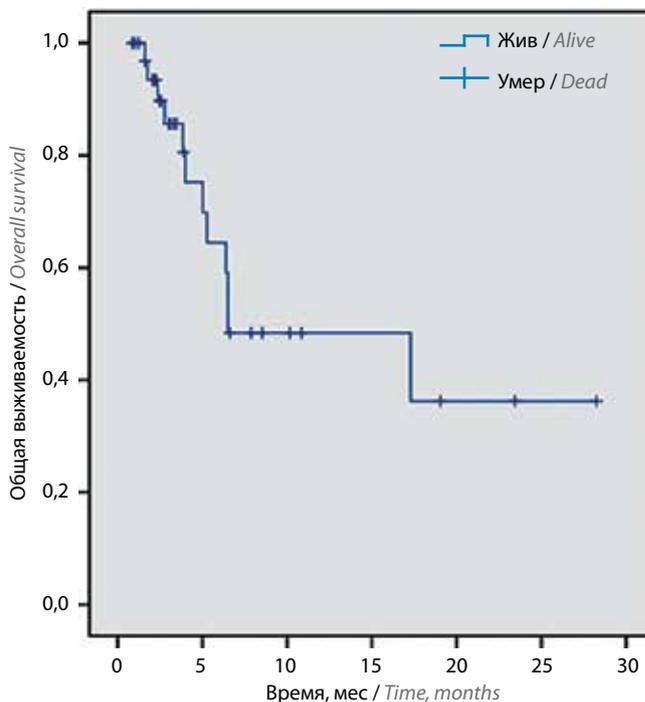


Рис. 2. Общая выживаемость больных распространенным переходно-клеточным раком мочевыводящих путей, получающих винфлунин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии
 Fig. 2. Overall survival in advanced urothelial carcinoma patients received vinflunine as second-line chemotherapy

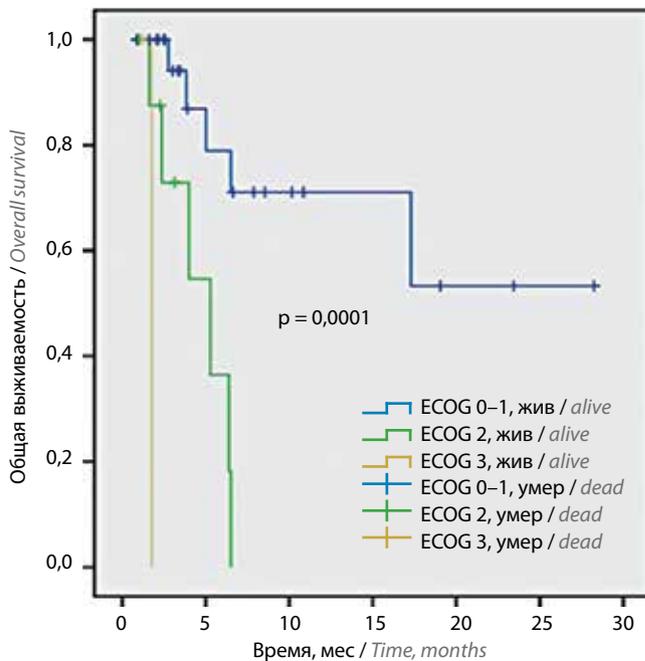


Рис. 3. Общая выживаемость больных распространенным переходно-клеточным раком мочевыводящих путей, получающих винфлунин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии в зависимости от соматического статуса ECOG
 Fig. 3. Overall survival in advanced urothelial carcinoma patients received vinflunine as second-line chemotherapy according to ECOG performance status

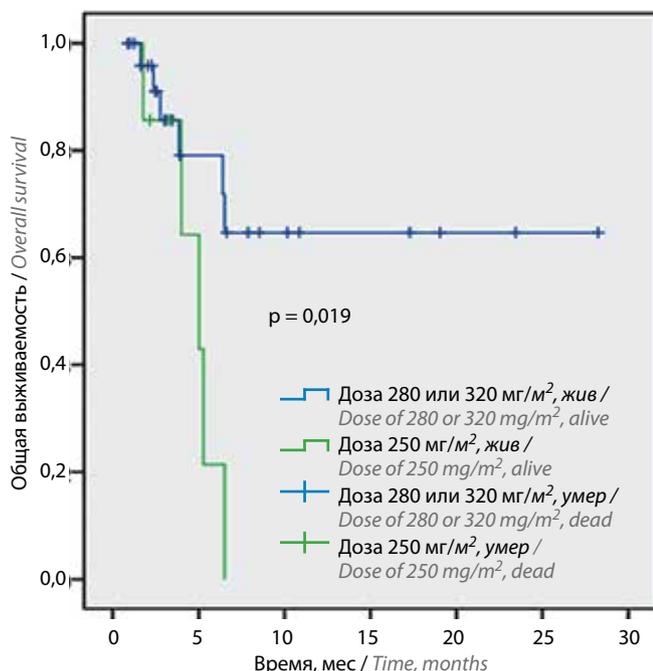


Рис. 4. Общая выживаемость больных распространенным переходноклеточным раком мочевыводящих путей, получающих винфлуинин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии в зависимости от стартовой дозы препарата

Fig. 4. Overall survival in advanced urothelial carcinoma patients received vinflunine as second-line chemotherapy according to vinflunine initial dosage

свидетельствующие об эффективности и безопасности данного препарата.

Пациенты, включенные в нашу серию наблюдений, невыгодно отличались от больных, отобранных для III фазы клинических исследований винфлунина: в 44,1 % случаев лечению предшествовало более 1 линии химиотерапии, в 32,4 % наблюдений соматический статус соответствовал ECOG 2–3. Тем не менее медиана количества циклов терапии у наших больных была несколько выше, чем в регистрационном исследовании (4 и 3 соответственно) [11], что, на наш взгляд, косвенно свидетельствует о хорошей переносимости препарата. Более того, 17,6 и 64,8 % пациентов получали винфлуинин в стартовой дозе 320 и 280 мг/м² соответственно, т. е. дозовый режим практически соответствовал опубликованным данным работы J. Bellmunt (2009) [11].

Частота объективных ответов в нашей серии составила 17,6 %, контроль за опухолью достигнут у 73,5 % больных. После дополнительного набора пациентов эти показатели по-прежнему не уступают результатам исследования III фазы (16 и 41 % соответственно) [11] и сходны с данными других ретроспективных исследований (22,0–24,4 и 65,7 % соответственно) [15–17].

Частота и структура нежелательных явлений после включения новых больных не претерпели принципиаль-

ных изменений. Профиль токсичности винфлунина, отмеченный в нашей работе, соответствовал регистрационным данным. Несмотря на высокую частоту (97,1 %) всех нежелательных явлений, надо подчеркнуть, что большинство из них имели I–II степени тяжести и хорошо контролировались. Редукция дозы и отмена винфлунина из-за токсичности потребовались только 2 и 1 пациенту из нашей серии соответственно.

Частота гематологической токсичности осталась низкой. Доля нейтропении III–IV степени тяжести была ниже, чем в рандомизированном исследовании (26,4 и 50,0 % соответственно) и больше перекликалась с данными других ретроспективных серий (1,3–17,2 %) [15, 17, 20]. Фебрильная нейтропения развилась только у 2 (5,9 %) наших пациентов, в то время как частота этого нежелательного явления в работе J. Bellmunt (2009) достигла 6,0 % [11]. Частота гастроинтестинальной токсичности в нашей серии также оказалась низкой: запоры и рвота III степени тяжести были отмечены у 2,9 % пациентов каждое. Не исключено, что это связано с профилактикой данных нежелательных явлений в широкой практике. Переносимость винфлунина со стороны органов пищеварения в нашей работе оказалась несколько лучше, чем в регистрационном исследовании [11] и соответствует результатам других ретроспективных серий [15, 17, 18]. Подобные различия данных регистрационного и наблюдательных исследований могут свидетельствовать о накоплении опыта и оптимизации профилактики и коррекции нежелательных явлений, развивающихся на фоне терапии винфлунином.

После дополнительного набора пациентов в наблюдательное исследование медиана беспрогрессивной и общей выживаемости наших больных практически не изменились по сравнению с ранее опубликованными результатами (3,9 и 3,7 мес соответственно; 6,4 и 6,5 мес соответственно) [12]. Эти данные по-прежнему соответствуют результатам регистрационного исследования (3,0 и 6,5 мес соответственно) [11] и других ретроспективных серий наблюдений (3,9–4,9 и 7,0–10,0 мес) [15–20].

По данным регистрационного исследования, наличие висцеральных метастазов, низкий соматический статус (ECOG >0) и анемия (уровень гемоглобина <10 г/л) являются факторами неблагоприятного прогноза общей выживаемости больных цисплатинрезистентным переходноклеточным раком мочевыводящих путей [11]. Небольшие размеры нашей выборки по-прежнему не позволяют нам валидировать данную модель. Однако даже в этой небольшой серии наблюдений нам удалось подтвердить значимое влияние соматического статуса на общую выживаемость, что подчеркивает необходимость своевременного начала 2-й линии терапии. Аналогичные данные получены D. Castellano и соавт. (2014) [15].

Таблица 3. Выживаемость больных распространенным переходноклеточным раком мочевыводящих путей, получающих винфлуинин после прогрессирования на фоне 1-й линии химиотерапии, мес

Table 3. Survival of advanced urothelial carcinoma patients received vinflunine as second-line chemotherapy (months)

Группа Group	Медиана выживаемости (95 % доверительный интервал) Median survival (95 % confidence interval)	P
Все больные, беспрогрессивная All patients, progression-free	3,9 (3,5–4,3)	—
Все больные, общая All patients, overall	6,4 (0,0–17,0)	—
Подгруппы больных, общая Patient subgroups, overall		
Локализация первичной опухоли: Site of primary tumor:		
мочевой пузырь bladder	6,4 (6,3–6,7)	0,275
почечная лоханка pelvis	Не достигнута Not achieved	
Наличие первичной опухоли: Presence of primary tumor:		
полностью удалена completely removed	17,3 (0,0–4,2)	0,733
нет not	6,4 (4,6–8,3)	
Предшествующая химиотерапия: Prior chemotherapy:		
основанная на цисплатине cisplatin-based	6,4 (0,0–16,9)	0,814
не основанная на цисплатине non-cisplatin-based	5,2 (1,5–9,0)	

Также мы отметили достоверное снижение медианы общей выживаемости при использовании стартовой дозы винфлунина 250 мг/м² по сравнению с дозами 280 и 350 мг/м² (6,0 и 17,3 мес соответственно; $p = 0,019$). Сходные результаты получены М. Retz и соавт. (2015), выявившими значимое преимущество общей выживаемости при увеличении стартовой дозы препарата, однако в работе этих авторов пограничной была доза 280 мг/м² (медиана 10,4 и 4,5 мес соответственно; $p = 0,016$) [18].

Даже после увеличения числа больных, включенных в исследование, мы не получили подтверждение прогностической значимости локализации и удаления первичной опухоли.

Число опухолевых очагов: Number of tumor foci:		
солитарные solitary	3,8 (0,6–6,9)	0,772
множественные multiple	6,4 (0,0–15,7)	
Число локализаций опухолевых очагов: Number of sites of tumor foci:		
1	Не достигнута Not achieved	0,532
>1	6,4 (4,5–8,5)	
Локализация метастазов: Site of metastases:		
кости, лимфатические узлы bones, lymph nodes	17,3 (4,8–29,7)	0,832
висцеральные visceral	6,3 (3,9–8,8)	
ECOG:		
0–1	Не достигнута Not achieved	<0,0001
2	5,3 (2,1–8,4)	
3	1,7 (0,0–1,8)	
Анемия: Anemia		
Нет No	17,2 (5,2–29,3)	0,934
Да Yes	6,5 (4,6–8,4)	
Число факторов риска по шкале J. Bellmunt [11]: Number of Bellmunt risk factors [11]:		
0	Не достигнута Not achieved	0,989
1	6,5 (3,5–9,5)	
2	17,3 (7,0–14,9)	
3	6,3 (3,1–19,1)	
Стартовая доза винфлунина: Initial vinflunine dosage:		
320 или 280 мг/м ² 320 or 280 mg/m ²	17,3 (12,2–23,8)	0,019
250 мг/м ² 250 mg/m ²	6,0 (2,9–7,1)	

Основными недостатками нашей работы являются: ретроспективный набор пациентов, малая выборка, отсутствие контрольной группы и рутинная локальная оценка эффекта и токсичности. Тем не менее большая доля больных с висцеральными метастазами и низким соматическим статусом, получавших интенсивное предшествующее лечение, в том числе комбинированное, отражает истинную структуру общей популяции пациентов с распространенным переходноклеточным раком мочевыводящих путей. Результаты, полученные после увеличения выборки исследования, соответствуют ранее опубликованным нами данным [12] и сходны с результатами других ретроспективных серий [15–17]. Это подтверждает воспроизводимость

полученных в регистрационном исследовании показателей эффективности и безопасности винфлунина в широкой практике.

Заключение

Данное наблюдательное исследование подтвердило эффективность винфлунина у неоперабельных больных

распространенным уротелиальным раком, резистентным к цисплатину, и продемонстрировало удовлетворительный профиль безопасности препарата. Клинические преимущества винфлунина лучше всего реализуются у пациентов с хорошим и удовлетворительным соматическим статусом при использовании стартовой дозы 280–350 мг/м².

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bellmunt J., Albiol S. New chemotherapy combinations for advanced bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2001;11:517–22. PMID: 11493774.
- Sternberg C.N., Yagoda A., Scher H.I. et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64(12):2448–58.
- Yafi F.A., North S., Kassouf W. First- and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Curr Oncol* 2011;18 (1):25–34. PMID: 21331269.
- Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.757. PMID: 16034041.
- Boutan-Laroze A., Mahjoubi M., Droz J.P. et al. M–VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced carcinoma of the bladder. The French Federation of Cancer Centers experience. *Eur J Cancer* 1991;27:1690–4. PMID: 1782084.
- Igawa M., Ohkuchi T., Ueki T. et al. Usefulness and limitations of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for the treatment of advanced urothelial cancer. *J Urol* 1990;144(3):662–5. PMID: 2388322.
- Clark P.E., Agarwal N., Biagioli M.C. Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(4):446–75.
- Sonpavde G., Sternberg C.N., Rosenberg J.E. et al. Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium. *Lancet Oncol* 2010;11(9):861–70. DOI: 10.1016/S1470–2045(10) 70086–3. PMID: 20537950.
- McCaffrey J. A., Hilton S., Mazumdar M. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15(5):1853–7. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.5.1853. PMID: 9164195.
- Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a singlearm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387 (10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140–6736(16) 00561–4. PMID: 26952546.
- Bellmunt J., Théodore C., Demkov T. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27(27):4454–61. DOI: 10.1200/JCO. 2008.20.5534. PMID: 19687335.
- Волкова М.И., Черняев В.А., Матвеев В.Б. и др. Эффективность и безопасность винфлунина во 2-й линии терапии у больных распространенным переходно-клеточным раком мочевых путей в клинической практике *Онкоурология* 2016;12(3):74–81. [Volkova M.I., Chernyaev V.A., Matveev V.B. et al. The efficacy and safety of vinflunine in second-line therapy of patients with disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract in clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(3):74–81. (In Russ.)].
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;4 (2) 5:228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
- http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- Castellano D., Puente J., de Velasco G. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. *BMC Cancer* 2014;14:779. DOI: 10.1186/1471-2407-14-779. PMID: 25342282.
- Hegele A., de Geeter P., Goebell P. et al. Vinflunine in routine practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma in Germany. *Eur J Cancer* 2013;49(Suppl 2):669.
- Medioni J., Guillot A., Spaeth D. et al. Historical data in real life from patients treated by vinflunine for an advanced or metastatic urothelial carcinoma: Results of the CURVE study. *Eur J Cancer* 2013; Suppl 2:646–7.
- Retz M., de Geeter P., Goebell P.J. et al. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma – data from a prospective, multicenter experience. *BMC Cancer* 2015;15:455. DOI: 10.1186/s12885-015-1434-3. PMID: 26040470.
- Serrate C., Pouessel D., Gauthier H. et al. Vinflunine for the treatment of metastatic transitional cell carcinoma: recent evidence from clinical trials and observational studies. *Clin Invest* 2014;4(4):305–1.
- Hussain S.A., Ansari J., Huddart R. et al. VICTOR: Vinflunine in advanced metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: A retrospective analysis of the use of vinflunine in multi-centre real life setting as second line chemotherapy through Free of Charge Programme for patients in the UK and Ireland. *Int J Oncol* 2017;50(3):768–72. DOI: 10.3892/ijco. 2017.3847. PMID: 28098864.

Статья поступила: 08.08.2017. Принята в печать: 25.08.2017.

Article received: 08.08.2017. Accepted for publication: 25.08.2017.

Кровосберегающий эффект агонистов V_1 -вазопрессиновых рецепторов в онкоурологии

Н.Ю. Пылаева¹, А.А. Биркун¹, С.А. Самарин¹, А.А. Макаров², Ш.Н. Салахов²,
А.А. Бондарев², Е.Н. Казинина¹

¹Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
Россия, Республика Крым, 295007 Симферополь, проспект академика Вернадского, 4;

²ГБУЗРК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова»;
Россия, Республика Крым, 295023 Симферополь, ул. Беспалова, 49а

Контакты: Наталья Юрьевна Пылаева natalja.pylaewa@yandex.ua

Цель исследования — изучение целесообразности применения селективного агониста V_1 -вазопрессиновых рецепторов препарата Реместип® (терлипрессин) для уменьшения объема кровопотери и длительности оперативного вмешательства при онкоурологических операциях.

Материалы и методы. В качестве селективного вазопрессора использовали препарат Реместип®. Возможность применения препаратов данной группы в онкохирургии обусловлена их способностью вызывать выраженный спазм сосудов микроциркуляторного русла паренхиматозных органов, значительно уменьшая в них кровоток, что с учетом обильной васкуляризации опухолевой ткани и наличия в ней множества артериовенозных анастомозов позволяет создать более оптимальные условия для хирургического воздействия. При этом надо отметить, что агрегацию клеток крови селективные вазопрессоры не усиливают, что особенно актуально для онкоурологических пациентов, часто имеющих повышенный риск тромбообразования вследствие наличия сопутствующей патологии, пожилого возраста, длительности оперативного вмешательства. В ретроспективно-проспективное исследование вошли 54 пациента, прооперированные в период с 2014 по 2015 г. по поводу онкоурологической патологии.

Результаты. Анализ результатов исследования показал, что использование препарата из группы агонистов V_1 -вазопрессиновых рецепторов приводит к уменьшению объема интраоперационной кровопотери у пациентов, а также способствует сокращению длительности хирургического лечения.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения селективных вазопрессоров для улучшения качества хирургического лечения в онкоурологии.

Ключевые слова: терлипрессин, кровосбережение, кровопотеря, агонист V_1 -вазопрессиновых рецепторов

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-119-123

The blood-saving effect of vasopressinergic V_1 receptor agonists in urologic oncology

N. Yu. Pylaeva¹, A. A. Birkun¹, S. A. Samarin¹, A. A. Makarov²,
Sh. N. Salakhov², A. A. Bondarev², E. N. Kazinina¹

¹S. I. Georgievskiy Medical Academy, V. I. Vernadskiy Crimean Federal University; 4 akademika Vernadskogo Prospect,
Simferopol' 295007, Republic of Crimea, Russia;

²V. M. Efetov Crimean Republican Oncology Clinical Dispensary; 49a Bespalova St., Simferopol' 295023,
Republic of Crimea, Russia

Objective: to investigate whether it is expedient to use the selective vasopressinergic V_1 receptor agonist Remestyp® (terlipressin) to reduce the amount of blood loss and the duration of urologic cancer surgery.

Materials and methods. Remestyp® was used as a selective vasopressor. The fact that the drugs in this group can be used in cancer surgery is due to their ability to induce pronounced vasospasm of the microvasculature of the parenchymal organs, by considerably reducing blood flow in the latter, which, by taking into account the abundant vascularization of tumor tissue with numerous arteriovenous anastomoses, allows more optimal surgical conditions to be created. At the same time, it should be noted that selective vasopressors do not enhance blood cell aggregation, which is especially important for urologic cancer patients who are often at an increased thrombosis risk due to the presence of comorbidity, advanced age and surgical duration. The retrospective and prospective studies enrolled 54 patients operated on for urologic cancer in the period from 2014 to 2015.

Results. Analysis of the results of the studies showed that the use of the drug from the group of vasopressinergic V_1 receptor agonists resulted in decreased intraoperative blood loss in patients and contributed to a shorter surgical treatment duration.

Conclusion. The findings suggest that it is expedient to use selective vasopressors for surgical treatment quality improvement in urologic oncology.

Key words: terlipressin, blood saving, blood loss, vasopressinergic V_1 receptor agonist

Введение

Оптимизация периоперационного ведения пациентов в онкоурологии является актуальной задачей современной медицины. Это связано в первую очередь с высоким удельным весом онкопатологии мочевыделительной системы в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями [1], а также с тем, что именно хирургическое лечение данной категории пациентов, особенно с использованием направления «хирургии быстрого восстановления» (surgery of quick recovery), считается наиболее эффективным методом, увеличивающим показатели выживаемости [2].

Однако радикальные оперативные вмешательства у онкоурологических пациентов характеризуются значительной травматичностью, обширной лимфодиссекцией и массивной кровопотерей, зачастую требующей гемотрансфузии [3]. Средний возраст онкоурологических пациентов, подвергающихся хирургическому лечению, превышает 60–65 лет [1], что отягощается наличием сопутствующей патологии, а также снижением толерантности к кровопотере и другим периоперационным осложнениям, ухудшающим исход лечения.

Считается, что именно объем интраоперационной кровопотери при урологических вмешательствах является предиктором вероятности развития геморрагических осложнений в послеоперационном периоде [4]. С учетом возможных осложнений использование препаратов крови в настоящее время не всегда рассматривается как оптимальный метод восполнения кровопотери [5].

Очевидно, что у пациентов, подвергающихся онкоурологическим операциям, является обоснованным применение кровосберегающих технологий и принципов так называемой бескровной медицины (bloodless medicine), которая улучшает исходы лечения при различных состояниях, сопровождающихся кровопотерей [3, 6–8].

В настоящее время известны как хирургические методы кровосбережения, включающие совершенствование собственно оперативной техники и оснащения, так и средства консервативного воздействия на объем периоперационной кровопотери, в том числе применение современных плазмозаменителей, гемостатиков, адекватная интраоперационная миоплегия и обезболивание [7, 8]. Для этой цели также могут быть использованы препараты, относящиеся к группе селективных агонистов V_1 -вазопрессиновых рецепторов, обеспечивающие избирательную вазоконстрикцию артериальной сети микроциркуляторного русла органов и тканей брюшной полости.

Целесообразность применения данной группы препаратов в онкохирургии обусловлена обильной васкуляризацией опухолевой ткани с множеством артериовенозных анастомозов, ранение которых при оперативном вмешательстве характеризуется длительным,

трудно купируемым капиллярным кровотечением. При этом селективные агонисты V_1 -вазопрессиновых рецепторов, примером которых является препарат Реместип® (терлипрессин), воздействуют преимущественно на рецепторы артериол, венул, вен и гладкой мускулатуры паренхиматозных органов, вызывают спазм сосудов микроциркуляторного русла и уменьшают в них кровоток. Важно отметить, что особенности строения молекулы терлипрессина, заключающиеся в присоединении к аминогруппе конечного цистеина в молекуле природного вазопрессина 3 глициновых остатков и замене аргинина лизином, приводят к более выраженному, чем у вазопрессина, сосудосуживающему действию.

Обеднение кровотока и снижение кровотоковости в оперируемых органах и тканях значительно облегчают работу операционной бригады и способствуют уменьшению длительности хирургического вмешательства и анестезиологического сопровождения операции. Это, с одной стороны, благоприятно влияет на переносимость вмешательства онкоурологическими пациентами, с другой — имеет положительные фармакоэкономические эффекты.

В настоящее время описан положительный опыт применения данной группы препаратов для кровосбережения в хирургии органов желудочно-кишечного тракта, при гепаторенальном синдроме, портальной гипертензии и хирургических вмешательствах на магистральных артериях малого таза [9–14].

Цель исследования — изучение целесообразности применения селективного агониста V_1 -вазопрессиновых рецепторов препарата Реместип® для уменьшения объема кровопотери и длительности оперативного вмешательства при онкоурологических операциях.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии КРОКД им. В.М. Ефетова.

Ретроспективному исследованию подвергнуты истории болезни 24 пациентов (1-я группа, контрольная), оперированных по поводу онкоурологической патологии и отобранных методом случайной выборки из 150 больных, пролеченных в 2014 г. без применения агонистов V_1 -вазопрессиновых рецепторов.

В ретроспективно-проспективном исследовании проанализированы ход хирургического вмешательства и течение послеоперационного периода у 30 пациентов (2-я группа), прооперированных в 2015 г. и сопоставимых с пациентами контрольной группы по клинико-хирургическим показателям (объект операции, характер, объем вмешательства, клинический диагноз и сопутствующая патология) (табл. 1).

Возраст обследованных больных составлял 58–65 лет.

Таблица 1. Распределение пациентов по видам оперативного вмешательства, *n***Table 1.** Distribution of patients by types of surgery, *n*

Вид хирургического вмешательства Type of surgery	1-я группа (контроль-ная) Group 1 (control)	2-я группа (Реместип®) Group 2 (Remestyp®)
Резекция стенки мочевого пузыря с опухолью и лимфодиссекция Resection of the bladder wall with a tumor and lymph node dissection	5	7
Радикальная простатэктомия с лимфодиссекцией Radical prostatectomy with lymph node dissection	4	5
Операция Брикера с лимфодиссекцией Bricker operation with lymph node dissection	5	5
Нефрэктомия Nephrectomy	6	7
Резекция почки Partial nephrectomy	4	6
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>24</i>	<i>30</i>

Пациентам 2-й группы для уменьшения объема интраоперационной кровопотери во время операции использовали препарат из группы агонистов V₁-вазопрессиновых рецепторов Реместип® в дозе от 600 до 1000 мкг внутривенно. Доза определялась согласно инструкции препарата для достижения сосудосуживающего эффекта при кровотечениях из органов мочеполовой системы. Надо отметить, что побочным эффектом препарата, известным из инструкции к нему, является вероятность повышения артериального давления, что нежелательно с учетом возраста пациентов и наличия сопутствующей патологии. Однако, поскольку оперативные вмешательства проводили с использованием как общего, так и регионарного обезболивания, течение которого сопровождается свойственными препаратами для обезболивания вазоплегией и гипотензией, иногда требующими даже использования симпатомиметиков, гипертензивный эффект препарата Реместип® у данной категории пациентов не проявлялся.

Все пациенты 2-й группы дали письменное согласие на проведение исследования.

Распределение пациентов по видам оперативного вмешательства представлено в табл. 1.

В обеих группах интраоперационно оценивали параметры гемодинамики, общий объем инфузии,

показатели насыщения крови кислородом, коагулограммы и гемограммы (не приводятся в настоящей статье, поскольку не являлись целью изучения), объем кровопотери, длительность оперативного вмешательства.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Применяли непараметрические критерии, поскольку полученные результаты не подчинялись нормальному распределению. Для сравнения показателей между независимыми выборками использовали U-критерий Манна–Уитни.

Результаты

Анализ полученных данных показал, что использование препарата Реместип® из группы агонистов V₁-вазопрессиновых рецепторов приводит к уменьшению объема интраоперационной кровопотери (табл. 2). Так, у пациентов 2-й группы при резекции стенки мочевого пузыря с опухолью и лимфодиссекции кровопотеря была снижена на 44,7 % по сравнению с пациентами 1-й группы ($p < 0,05$), при радикальной простатэктомии с лимфодиссекцией – на 45,2 % ($p < 0,05$).

При проведении травматичного и обширного вмешательства – операции Брикера с лимфодиссекцией – селективный вазоспазм в оперируемых тканях на фоне внутривенного введения препарата Реместип® приводил к несколько меньшему в процентном отношении, но достаточно выраженному снижению объема кровопотери. По сравнению с 1-й группой у пациентов 2-й группы происходило уменьшение интраоперационной кровопотери на 36,4 % ($p < 0,05$).

Данные, полученные во время онкоурологических вмешательств на почке, также показали возможность снижения объема кровопотери на фоне использования препарата Реместип® при указанных операциях. У пациентов 2-й группы нефрэктомия осложнялась на 33,3 % менее выраженной кровопотерей, чем у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$), резекция почки – на 55,5 % ($p < 0,05$).

Отметим, что в послеоперационном периоде во 2-й группе ни в одном случае послеоперационное кровотечение не зафиксировано.

Анализ данных коагулограммы, обязательный в протоколе лечения больных с указанными оперативными вмешательствами, не показал различий в обеих исследуемых группах, что может объясняться отсутствием влияния селективных вазопрессоров на показатели свертываемости крови.

Интересными были результаты, полученные при сопоставлении длительности оперативного вмешательства в обеих группах (табл. 3).

Наибольшее уменьшение длительности хирургического лечения на фоне использования препарата Реместип®, способствующего локальному вазоспазму

Таблица 2. Объем интраоперационной кровопотери ($M \pm m$), млTable 2. Intraoperative blood loss ($M \pm m$), ml

Вид хирургического вмешательства Type of surgery	1-я группа (контрольная) Group 1 (control)	2-я группа (Реместип®) Group 2 (Remestyp®)
Резекция стенки мочевого пузыря с опухолью и лимфодиссекция Resection of the bladder wall with a tumor and lymph node dissection	470,0 ± 82,3	260,0 ± 60,8*
Радикальная простатэктомия с лимфодиссекцией Radical prostatectomy with lymph node dissection	950,0 ± 76,5	520,0 ± 69,1*
Операция Брикера с лимфодиссекцией Bricker operation with lymph node dissection	1100,0 ± 74,7	700,0 ± 59,3*
Нефрэктомия Nephrectomy	300,0 ± 57,5	200,0 ± 42,7*
Резекция почки Partial nephrectomy	450,0 ± 46,7	200,0 ± 52,3*

* $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов, в лечении которых не использовали препарат Реместип®.

* $p < 0.05$ compared with the group of patients untreated with Remestyp®.

Таблица 3. Длительность оперативного вмешательства ($M \pm m$), минTable 3. Duration of surgery ($M \pm M$), min

Вид хирургического вмешательства Type of surgery	1-я группа (контрольная) Group 1 (control)	2-я группа (Реместип®) Group 2 (Remestyp®)
Резекция стенки мочевого пузыря с опухолью и лимфодиссекция Resection of the bladder wall with a tumor and lymph node dissection	92,0 ± 13,2	77,0 ± 10,6*
Радикальная простатэктомия с лимфодиссекцией Radical prostatectomy with lymph node dissection	186,0 ± 26,3	150,0 ± 22,6*
Операция Брикера с лимфодиссекцией Bricker operation with lymph node dissection	193,0 ± 31,3	160,0 ± 27,6*
Нефрэктомия Nephrectomy	82,0 ± 21,3	51,0 ± 16,4*
Резекция почки Partial nephrectomy	86,0 ± 24,7	54,0 ± 21,3*

* $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов, в лечении которых не использовали препарат Реместип®.

* $p < 0.05$ compared with the group of patients untreated with Remestyp®.

в области операционного поля, происходило при выполнении нефрэктомии и резекции почки — на 37,8 и 37,2 % соответственно по сравнению с 1-й группой.

Полученный эффект объясняется способностью препарата уменьшать кровоток в микроциркуляторном бассейне травмируемых при оперативном вмешательстве тканей, а также облегчать и ускорять гемостаз.

При других видах онкоурологических операций у больных 2-й группы сокращение длительности вмешательства было менее выраженным, но во всех

случаях составляло не менее 16 % по сравнению с показателями пациентов 1-й группы.

Заключение

Уменьшение объема интраоперационной кровопотери и сопутствующее ему сокращение длительности оперативного вмешательства свидетельствуют о целесообразности применения селективного агониста V_1 -вазопрессинового рецепторов препарата Реместип® для улучшения качества хирургического лечения в онкоурологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

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. Darenkov S.P., Kotov S.V., Proskokov A.A. et al. Importance of surgery of quick recovery program for surgical treatment of bladder tumors. *Urologiia* 2015;(6):109–15. PMID: 28247690.
3. Yoshiyama A., Morii T., Susa M. et al. Preoperative evaluation of renal cell carcinoma patients with bone metastases on risks for blood loss, performance status and lethal event. *J Orthop Sci* 2017; S0949–2658(17):30183–5. DOI: 10.1016/j.jos.2017.07.006. PMID: 28784566.
4. Fardoun T., Chaste D., Oger E. et al. Predictive factors of hemorrhagic complications after partial nephrectomy. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(1):85–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.11.006. PMID: 24268762.
5. Goodnough L.T. Blood management: transfusion medicine comes of age. *Lancet* 2013;381(9880):1791–2. DOI: 10.1016/S0140–6736(13)60673-X. PMID: 23706789.
6. Resar L.M., Frank S.M. Bloodless medicine: what to do when you can't transfuse. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014(1):553–8. DOI: 10.1182/asheducation-2014.1.553. PMID: 25696910.
7. Elemetry M., Seghatchian J., Stakiw J. et al. Transfusion challenges in hematology oncology and hematopoietic stem cell transplant – literature review and local experience. *Transfus Apher Sci* 2017;56(3):317–21. DOI: 10.1016/j.transci.2017.05.022. PMID: 28642120.
8. Resar L.M., Wick E.C., Almasri T.N. et al. Bloodless medicine: current strategies and emerging treatment paradigms. *Transfusion* 2016;56(10):2637–47. DOI: 10.1111/trf.13736. PMID: 27473810.
9. Wang C., Han J., Xiao L., et al. Efficacy of vasopressin/terlipressin and somatostatin/octreotide for the prevention of early variceal rebleeding after the initial control of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2015;9(1):120–9. DOI: 10.1007/s12072-014-9594-9. PMID: 25788386.
10. Ida K.K., Otsuki D.A., Sasaki A.T. et al. Effects of terlipressin as early treatment for protection of brain in a model of haemorrhagic shock. *Crit Care* 2015; 19:107. DOI: 10.1186/s13054-015-0825-9. PMID: 25888229.
11. Bhutta A.Q., Garcia-Tsao G. The role of medical therapy for variceal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015;25(3):479–90. DOI: 10.1016/j.giec.2015.03.001. PMID: 26142033.
12. Chen Z., Zhou P., Lu Y., Yang C. Comparison of effect of norepinephrine and terlipressin on patients with ARDS combined with septic shock: a prospective single-blind randomized controlled trial. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2017;29(2):111–6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2017.02.004. PMID: 28625256.
13. Park K.S., Yoo K.Y. Role of vasopressin in current anesthetic practice. *Korean J Anesthesiol* 2017;70(3):245–57. DOI: 10.4097/kjae.2017.70.3.245. PMID: 28580075.
14. Пылаева Н.Ю., Йовбак В.М., Жданюк Л.А. и др. Кровосберегающий эффект агонистов V₁-вазопрессиновых рецепторов при операциях на магистральных артериях нижних конечностей. Материалы XXX Международной конференции «Новые направления в лечении сосудистых больных», Сочи, 25–27 июня 2015. С. 506–507. [Pylaeva N.Yu., Yovbak V.M., Zhdanyuk L.A. et al. The blood-saving effect of agonists of V₁-vasopressin receptors in operations on the main arteries of the lower limbs. Materials of the XXX International Conference «New Directions in the Treatment of Vascular Patients», Sochi, June 25–27, 2015. Pp. 506–507. (In Russ.)].

Ассоциирован ли рак предстательной железы с вирусами папилломы человека? Возвращаясь к нерешенной проблеме

Г. М. Волгарева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Галина Михайловна Волгарева galina.volgareva@ronc.ru

Заболеваемость раком предстательной железы и смертность от данного заболевания неуклонно возрастают. Этиология этой формы рака недостаточно изучена. Остается неясной роль вирусов папилломы человека типов высокого онкогенного риска, которые в ряде других органов человека являются сильными биологическими канцерогенами. Продолжают появляться сообщения из разных лабораторий мира, авторы которых делают взаимоисключающие выводы относительно участия этих вирусов в генезе рака предстательной железы. Обзор содержит анализ данных литературы, опубликованных преимущественно в последние годы, о возможном участии вирусов папилломы человека в возникновении рака предстательной железы.

Ключевые слова: предстательная железа, рак, вирус папилломы человека

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-124-131

Is there an association between prostate cancer and human papillomaviruses? Returning to the unresolved problem

G. M. Volgareva

N. N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Prostate cancer morbidity and mortality rates are steadily increasing in Russia and the world. The etiology of this cancer has not been adequately studied. In particular, the role of high-risk human papillomavirus types that are potent biological carcinogens in a number of other human organs remains unclear. Different laboratories worldwide continue to provide information, the authors of which make mutually exclusive conclusions regarding the involvement of these viruses in the genesis of prostate cancer. This review contains an analysis of the data available in the literature on the possible involvement of human papillomaviruses in prostate cancer.

Key words: prostate, cancer, human papillomavirus

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) в мире занимает 2-е место среди злокачественных опухолей у мужчин, однако между разными странами частота встречаемости РПЖ различается в 30 раз, а смертность от этого заболевания — в 18 раз [1]. Отмечено, что в тех странах, где большинство жителей отказались от курения, РПЖ стал опережать по частоте развития рак легкого [2]. По некоторым прогнозам, к 2030 г. число новых случаев заболеваемости РПЖ в мире составит 1,7 млн, а число смертельных исходов от этой патологии — около 0,5 млн [3].

В России в 2014 г. РПЖ в структуре онкологической заболеваемости мужчин составил 14,3 %, заняв 2-е место после рака легкого. По сравнению с 2004 г. рост заболеваемости РПЖ был самым высоким среди всех злокачественных опухолей у мужчин, стандартизованный показатель заболеваемости на 100 тыс. мужского населения за 10 лет вырос на 166,68 % со среднегодовым темпом прироста 7,11 %. В структуре онкологической смертности мужчин в России в 2014 г. РПЖ составил 7,43 % и занял 3-е место после рака лег-

кого и желудка. По сравнению с 2004 г. рост смертности от РПЖ также был самым высоким среди всех опухолей у мужчин, стандартизованный показатель смертности на 100 тыс. мужского населения за 10 лет вырос на 26,17 % со среднегодовым темпом прироста 2,29 % [4].

Исчерпывающего понимания причин возникновения РПЖ пока нет. Высокие показатели заболеваемости и смертности, а также высокие их темпы роста свидетельствуют о важности изучения природы РПЖ и поиска способов его профилактики.

Колебания показателей заболеваемости РПЖ в разных регионах мира обусловлены генетическими факторами, различиями в образе жизни населения, а также принципами диагностики и лечения данной патологии. Установлены 3 фактора риска развития этого заболевания: пожилой возраст, принадлежность к негроидной расе и наследственная предрасположенность [5].

Одним из этиологических факторов развития РПЖ могут быть онкогенные вирусы папилломы человека (ВПЧ). Несмотря на то, что вопрос о возможной ассоциации РПЖ с ВПЧ обсуждается длительное

время, он по-прежнему остается открытым. Актуальность решения этого вопроса невозможно переоценить: в случае подтверждения участия ВПЧ в генезе РПЖ открывается перспектива предупреждения этого заболевания путем вакцинации мальчиков вакциной, созданной для профилактики рака шейки матки (РШМ).

Злокачественное превращение эпителиальной клетки в случае РШМ осуществляется под воздействием белковых продуктов 2 генов онкогенных ВПЧ, *E6* и *E7*, связывающихся с клеточными белками-супрессорами опухолевого роста *p53* и *Rb* соответственно. В результате эти клеточные белки деградируют. Клетка, в которой экспрессируются указанные вирусные онкогены, утрачивает ряд важнейших функций, в частности способность к контролируемой пролиферации, апоптозу, репарации генома [6, 7].

Исследование роли инфекционных агентов в возникновении рака предстательной железы

Изучением роли инфекционных агентов в этиологии РПЖ исследователи занимаются в течение долгого времени. В связи с этим традиционными стали иммунологические и молекулярно-генетические тесты на выявление таких вирусов, как ВПЧ нескольких типов, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус человека, а также ряда микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, *Escherichia coli*. При этом связь между конкретным инфекционным агентом и риском развития РПЖ чаще всего не обнаруживают, поэтому однозначный вывод о роли инфекции в генезе РПЖ пока не сделан [8].

В приведенном перечне ВПЧ занимают особое место, поскольку некоторые из них (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59), относящиеся к вирусам высокого онкогенного риска, канцерогенны для человека: они вызывают РШМ, некоторые другие формы аногенитального рака, а также рак головы и шеи [9, 10]. Онкобелки *E6* и *E7* ВПЧ высокого риска взаимодействуют со многими белками зараженной клетки, нарушая ее функционирование; при этом главными среди этих эффектов, как уже было отмечено, принято считать инактивацию супрессоров опухолевого роста *pRb* и *p53*.

Возможную связь между РПЖ и ВПЧ обсуждают в научной литературе давно. Первые результаты были рассмотрены в нескольких обзорах, авторы которых отметили их противоречивость [11–14].

Цель работы — анализ данных литературы, преимущественно последних лет, о возможной роли ВПЧ в возникновении РПЖ.

Рак предстательной железы у лиц с иммунодефицитами

Аргументом в пользу участия инфекционного агента в возникновении злокачественного новообра-

зования нередко служат данные об увеличении частоты развития этой патологии у лиц с иммунодефицитами — у носителей вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), а также у пациентов, получавших иммуносупрессивные препараты в связи с проведенной трансплантацией какого-либо органа. На возможную роль биологических факторов в возникновении РПЖ указывает факт двукратного увеличения частоты данной формы рака у лиц, которым была трансплантирована почка, по сравнению со среднепопуляционным показателем. При этом частота РШМ у женщин-реципиентов почки превысила среднепопуляционную в 5 раз [15].

Итоги проведенного А. Е. Grulich и соавт. метаанализа данных литературы о частоте развития РПЖ у ВИЧ-инфицированных индивидуумов и у лиц с пересаженными органами также не исключают возможности участия инфекционных агентов в возникновении РПЖ [16]. Однако в более поздних работах, выполненных в Великобритании и США, повышения риска возникновения РПЖ после трансплантации органов не выявлено. Одной из причин этого, возможно, стал недостаточный период наблюдения за пациентами после проведения трансплантации — в некоторых случаях он не превышал 3 лет. В пользу данной гипотезы свидетельствует отсутствие повышения или увеличение всего лишь в 2 раза риска развития РШМ среди параллельно наблюдавшихся женщин с пересаженными органами [17, 18].

Результаты детекции ДНК вирусов папилломы человека в образцах рака предстательной железы

Два исследовательских коллектива из Латинской Америки сообщили о том, что в значительной части случаев РПЖ опухолевые клетки ДНК ВПЧ-положительны [19, 20]. Группа авторов из Аргентины представила результаты детекции ВПЧ в образцах гиперплазий и аденокарцином предстательной железы (метод трансректальной биопсии) [19]. По результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) и блотт-гибридизации по Саузерну ВПЧ-положительными оказались 17 (41,5 %) из 41 образца РПЖ, тогда как все 30 исследованных образцов гиперплазий были ВПЧ-отрицательными. В 5 образцах РПЖ присутствовал ВПЧ 16-го типа, в 2 — ВПЧ 11-го типа (его относят к группе ВПЧ низкого онкогенного риска), в остальных 10 ВПЧ-положительных образцах тип вируса не был определен. Обнаружение в части образцов РПЖ ВПЧ 16-го типа, основного типа вируса, ответственного за возникновение РШМ, авторы расценивают как свидетельство причастности ВПЧ к генезу РПЖ. Ответа на вопрос о путях проникновения ВПЧ в предстательную железу исследователи не дали, отмечая, что различие между ВПЧ-статусом гиперплазий и РПЖ не оказалось бы столь резким, если бы вирусы попадали в предстательную

железу из соседних органов, где их нередко выявляют (уретры, прямой кишки, мочевого пузыря) [21–23].

В свою очередь, исследователи из Мексики, используя ПЦР, провели сравнение частоты ВПЧ-положительности в 55 образцах от больных РПЖ, полученных методом трансректальной биопсии, и в 75 биоптатах, взятых методом трансуретральной резекции от лиц, вошедших в контрольную группу (пациенты с хроническим простатитом, гиперплазией или атрофическими изменениями ткани предстательной железы). ДНК ВПЧ была обнаружена в 11 (20,0 %) образцах РПЖ и 4 (5,3 %) образцах контрольной группы. Тип вируса удалось определить в 6 случаях (в 5 образцах РПЖ и 1 контрольном), при этом в 3 из них обнаружено одновременное наличие нескольких типов ВПЧ: высокого онкогенного риска – в 4 из 5 образцов РПЖ, а также в контрольном. Наличие генома ВПЧ в клетках предстательной железы повышало риск развития РПЖ примерно в 4 раза [20].

Данные, свидетельствующие об участии ВПЧ в генезе РПЖ, представила также группа исследователей из Индии [24]. Детекцию ВПЧ методом ПЦР они провели в 95 биоптатах РПЖ и 55 биоптатах доброкачественных гиперплазий предстательной железы. ВПЧ-положительным были 41 % образцов РПЖ и 20 % образцов гиперплазий. Преобладающим типом в РПЖ оказался ВПЧ 16-го типа (32 % всех образцов), следующим по частоте обнаружения был ВПЧ 18-го типа (6 % образцов). Что касается доброкачественных гиперплазий, то только в 5 % случаев была обнаружена ДНК ВПЧ 16-го типа.

Вместе с тем попытка детекции ДНК ВПЧ, а также ВПЧ-специфичных транскриптов, предпринятая в Австралии, дала полностью отрицательные результаты [25, 26].

Обнаружение онкобелка E7 вируса папилломы человека в клетках рака предстательной железы

Весомым аргументом в пользу участия ВПЧ в канцерогенезе в предстательной железе могли бы явиться данные о функциональной активности вирусного генома в случае обнаружения ДНК вируса в клетках РПЖ. Такой аргумент был получен группой итальянских исследователей [27]. Проведя ретроспективный анализ 150 случаев первичного РПЖ, который был диагностирован в период 1992–1994 гг., авторы иммуногистохимически обнаружили онкобелок E7 ВПЧ в хирургически удаленной опухолевой ткани 122 (74,67 %) образцов. В работе была использована смесь моноклональных антител Cervimax, позволяющая выявлять онкобелок E7 ВПЧ всех типов высокого онкогенного риска, а также 4 типов ВПЧ, у которых до настоящего времени онкогенный потенциал в эпителии слизистых оболочек не определен [28]. Во всех случаях, когда удалось выделить ДНК из этих образцов

и определить тип вируса путем секвенирования, им был ВПЧ 16-го типа. При этом общая выживаемость больных, опухоли которых по результатам окрашивания антителами к E7 ВПЧ оказались положительными, была значительно ниже, чем у пациентов с отрицательными опухолями – 4,59 и 8,24 года соответственно. По результатам проведенного М. Pascale и соавт. анализа, ВПЧ-статус оказался независимым фактором прогноза общей выживаемости больных РПЖ наряду с другими традиционно используемыми факторами, которые также учитывали в данной работе: возраст, сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона, служащий для гистологической оценки дедифференцировки РПЖ) и степень анаплазии ядер (nuclear grade) [29, 30]. Таким образом, М. Pascale и соавт. не только обнаружили онкобелок E7 ВПЧ в 3 из 4 изученных ими образцов РПЖ, но и выявили неблагоприятное влияние присутствия этого белка в опухоли на общую выживаемость больных.

Результаты эпидемиологических исследований

Неоднократно предпринимались попытки уточнить роль ВПЧ в возникновении РПЖ с помощью эпидемиологических подходов. При планировании подобных работ исследователи преодолевали очевидное методическое затруднение, связанное с невозможностью получения ткани предстательной железы от здоровых лиц для формирования контрольной группы. Поэтому в таких работах присутствие ВПЧ оценивали не в ткани органа, а в крови по результатам серологического теста. Так, методом иммуноферментного анализа (ИФА) у обследуемых мужчин определяли наличие антител класса IgG к белкам L1 и L2, образующим капсид вирусной частицы [31–33], или антител к вирусоподобным частицам (virus-like particles), т. е. к белку L1 [8, 34, 35]. Международная группа экспертов по папилломавирусам посчитала этот метод весьма полезным в эпидемиологических исследованиях для оценок экспозиции к ВПЧ [9]. К его достоинствам (помимо того, что данный подход позволяет обойтись без выполнения биопсий) можно отнести возможность кумулятивной оценки предыдущих эпизодов проникновения вируса в организм за длительный период, а также отсутствие трудностей, сопряженных с применением ПЦР, таких как угроза контаминации, зависимость от вида используемого опухолевого образца (свежзамороженного или формализованного), того, амплификация какого именно участка генома проведена и т. д. Среди ограничений метода следует указать на невозможность учета элиминации вируса из организма под действием иммунитета. Например, при заражении ВПЧ эпителия шейки матки это происходит быстро [9, 36], вследствие чего присутствие антител к белкам капсида ВПЧ в крови не может быть расценено как безусловное свидетельство

инфицированности человека на момент взятия крови. Напротив, отрицательный результат ИФА не исключает присутствия в организме ВПЧ в момент получения образца крови. Так, у женщин, у которых в эпителии шейки матки присутствие ВПЧ было подтверждено микроскопически и с помощью лабораторных тестов на ДНК вируса, IgG к белкам капсида ВПЧ присутствовал в сыворотке крови лишь у половины обследованных [9]. Наконец, положительный результат ИФА в данном случае не позволяет судить о том, какой конкретно орган заражен на настоящее время или был инфицирован ВПЧ ранее.

Группа финских авторов, использовавших гнездовой метод «случай–контроль», показала ассоциацию РПЖ с ВПЧ 16-го и 18-го типов, но не с ВПЧ 11-го и 33-го типов. Риск РПЖ возрастал при наличии антител к ВПЧ 16-го и 18-го типов в 2,4 и 2,6 раза соответственно [31].

В работе, выполненной методом «случай–контроль» в Швеции, исследователи не подтвердили наличие связи РПЖ с ВПЧ 16-го и 18-го типов, но получили данные, указывающие на возможную ассоциацию РПЖ с ВПЧ 33-го типа, при этом относительный риск составил 1,6, а у индивидуумов с особенно высокими титрами антител он оказался равным 2,3 [32]. Позже в масштабном проспективном исследовании, проведенном гнездовым методом «случай–контроль» среди норвежских, шведских и финских мужчин, в общей сложности на более чем 200 тыс. лиц, повышения риска возникновения РПЖ не выявлено ни при интегральной оценке антител к вирусам всех 3 типов (16, 18 и 33-го), ни при учете результатов отдельно для каждого типа ВПЧ, ни при анализе данных из каждой страны-участницы, ни при учете разного содержания антител [33]. Итогом работы стал вывод о том, что серологические маркеры ВПЧ этих 3 типов не связаны с риском развитием РПЖ.

F. Sitas и соавт., применив метод «случай–контроль», не выявили наличия ассоциации с присутствием в сыворотке крови антител к ВПЧ 16-го типа у чернокожих ВИЧ-отрицательных больных РПЖ в Южной Африке [34]. Убедительность этих данных возрастает ввиду того, что авторы зафиксировали ассоциацию между ВПЧ 16-го типа и РШМ.

Ассоциаций между серопозитивностью по ВПЧ 16, 18 и 31-го типов и риском развития РПЖ не обнаружено и в проспективном исследовании, проведенном методом «случай – контроль» в США. Однако повышение концентрации IgG к ВПЧ 16-го и 31-го типов имело место у части больных, у которых РПЖ был выявлен при последней биопсии (при завершении исследования), и опухоль характеризовалась высоким индексом Глисона (>7) [35].

Участие ВПЧ в возникновении РПЖ ставят под сомнение результаты работы, проведенной методом

«случай–контроль» в Чехии [8]. Сопоставив путем ИФА содержание антител в сыворотке крови к ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31 и 33-го типов для 2 групп обследуемых (329 больных РПЖ и 105 мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы), авторы не обнаружили различий между ними по доле случаев, серопозитивных по ВПЧ 6, 11, 16, 31 и 33-го типов. Что касается серопозитивности по ВПЧ 18-го типа, то она значимо преобладала в группе «контроль» по сравнению с группой «случай». Вместе с тем у больных РПЖ серопозитивность по ВПЧ 6-го типа сопровождалась достоверно более высокими индексами Глисона, т. е. большей степенью анаплазии опухолевых клеток.

Таким образом, данные эпидемиологических исследований, посвященных ассоциации РПЖ с ВПЧ, противоречивы. Преобладают сообщения об отсутствии связи РПЖ с экспозицией организма к ВПЧ типов высокого онкологического риска. При интерпретации этих данных важно учитывать упомянутые выше ограничения иммунологического метода оценки экспозиции к ВПЧ. К тому же признанным индикатором экспозиции организма к развивающейся в нем ВПЧ-ассоциированной опухоли служит присутствие в сыворотке крови иммуноглобулинов к ранним белкам вируса Е6 и Е7, а не к белкам капсида вирусной частицы [37, 38]. Насколько нам известно, работы, в которых у больных РПЖ было бы проверено наличие в сыворотке крови антител к вирусным онкобелкам Е6 и Е7, отсутствуют, поэтому исследования в данном направлении весьма актуальны.

Трансформация нормальных эпителиальных клеток предстательной железы с помощью ДНК онкогенного вируса папилломы человека

В случаях, когда работы, проводимые на клиническом материале, дают противоречивые результаты, возрастает значимость данных, полученных на экспериментальных моделях. В связи с этим принципиально важны сообщения P.C. Weijerman и соавт., опубликованные в 1994–1998 гг., в которых описано проведение успешной трансформации нормальных эпителиальных клеток предстательной железы человека с помощью ДНК ВПЧ 18-го типа. Именно этот ВПЧ обладает высоким сродством к железистому эпителию, поэтому, в частности, он нередко может быть обнаружен в аденогенном РШМ. Клетки полученной этими исследователями линии-трансфектанта приобрели способность к длительной (около 100 пассажей) пролиферации *in vitro*, тогда как исходные нормальные клетки погибали через 4 пассажа: в них начинался синтез онкобелка Е6 и появлялись нарушения кариотипа, указывающие на их клоновую природу. Многократно по сравнению с культурами нормальных клеток предстательной железы, полученными без участия ВПЧ, в них возросло содержание матричной

РНК, соответствующей простатическому специфическому антигену. В то же время опухолеродностью при подкожной прививке бестимусным мышам эти клетки не обладали [39–41]. Авторы высказали предположение о том, что приобретая способность к неограниченной пролиферации *in vitro* (став «иммортальными») под действием ВПЧ 18-го типа, в дальнейшем эти клетки за счет усилившейся генетической нестабильности могут спонтанно приобретать и опухолеродность. Полученную клеточную линию они предложили рассматривать как модель реального канцерогенеза в предстательной железе, происходящего с участием ВПЧ высокого онкогенного риска.

Результаты скрининга российских мужчин на присутствие ДНК вируса папилломы человека в мочеполовой системе

Публикации, посвященные анализу возможной взаимосвязи между ВПЧ и РПЖ у российских больных, нам неизвестны. В рамках темы настоящего обзора представляют интерес данные скрининга неслучайной выборки здоровых российских мужчин на присутствие ДНК ВПЧ в мочеполовой системе [23]. Были проанализированы материалы от 752 индивидуумов, проходивших обследование в клиниках Санкт-Петербурга на предмет возможных заболеваний, передаваемых половым путем. Помимо обычных в таких случаях тестов на ряд бактерий и вирусов, при условии получения информированного согласия, у мужчин были взяты мазок из дистального отдела мочеполового канала, а затем – выделенный секрет предстательной железы (ВСПЖ). Процедура взятия проб позволяла минимизировать вероятность контаминации ВСПЖ вирусами из эпителия уретры. По результатам ПЦР 47,9 % обследованных мужчин оказались ВПЧ-положительными хотя бы в 1 из 2 органов (предстательная железа, мочеполовой канал), 42,0 % были положительными по ВПЧ типов высокого онкогенного риска и 12,6 % – положительными одновременно по нескольким типам ВПЧ. ВПЧ-положительными были 32,6 % образцов ВСПЖ, а 27,7 % из них содержали ВПЧ типов высокого онкогенного риска. Среди образцов, полученных из дистального отдела мочеполового канала, ВПЧ-положительными были 25,9 %, а положительными по ВПЧ типов высокого онкогенного риска – 24,5 %. Только у 10,6 % обследованных мужчин положительными по ВПЧ оказались одновременно образцы ВСПЖ и эпителия уретры, а тип вируса совпал в образце ВСПЖ и уретры у 6,4 %. В обеих сериях образцов наиболее часто обнаруживали ВПЧ 16-го типа. Одновременное присутствие ВПЧ нескольких типов в ВСПЖ имело место чаще, чем в эпителии дистального отдела мочеполового канала: 8,1 и 5,2 % соответственно. В старших возрастных группах

и в мочеполовом канале, и в ВСПЖ случаев ВПЧ было достоверно меньше, чем у молодых мужчин. Значения прочих изученных параметров (возраст начала половой жизни, число партнеров, наличие на момент обследования заболеваний, передаваемых половым путем) не коррелировали с ВПЧ-статусом ВСПЖ и эпителия мочеполового канала. Таким образом, тестирование образцов ВСПЖ вдвое повысило частоту обнаружения ВПЧ в мочеполовой системе мужчин из обследованной выборки. Авторы считают, что ВПЧ попадает в образцы ВСПЖ не из эпителия уретры, аргументируя это тем, что нередко (21,9 % случаев) тестирование ВСПЖ давало положительный результат, а эпителия уретры – отрицательный, а также тем, что далеко не всегда у индивидуумов с положительным статусом по ВПЧ и предстательной железы, и уретры тип ВПЧ был в обоих органах идентичным. Наиболее вероятным источником попадания ВПЧ в ВСПЖ авторы считают клетки предстательной железы, хотя не исключают и эпителий соседних органов [23].

Указанная работа – первая попытка детекции ВПЧ в ВСПЖ, которая оказалась подходящим источником для выявления степени зараженности мужских контингентов ВПЧ, в том числе для детекции этих вирусов у лиц с отрицательным ВПЧ-статусом дистальных отделов мочеполового канала. Полученные данные имеют прямое отношение к проблеме ассоциированности РПЖ и других форм рака у мужчин с ВПЧ; их необходимо учитывать при анализе путей передачи ВПЧ в популяции.

Неблагоприятные медицинские последствия инфицированности мужчин вирусом папилломы человека

До недавнего времени ВПЧ-инфицированность мужчин привлекала значительно меньшее внимание врачей и биологов, нежели инфицированность женщин. Ситуация начала меняться с момента доказательства способности ВПЧ типов высокого риска оказывать канцерогенное действие не только на эпителий шейки матки и влагалища, но и на области прямой кишки и гениталий мужчин, а также возможности поражения ротоглотки лиц обоего пола ВПЧ-положительными карциномами. По последним оценкам, в Европе примерно каждый 4-й вновь выявляемый случай рака у мужчин может быть отнесен к категории ВПЧ-положительных, а подавляющее большинство из них – к положительным по ВПЧ 16-го или 18-го типа [42]. Важно отметить, что соответствующие расчеты проведены только для тех форм рака, для которых этиологическая роль ВПЧ доказана (рака прямой кишки, полового члена, ротоглотки), РПЖ в их число не входит. Помимо того, что мужчины заболевают ВПЧ-положительными формами рака, они служат резервуаром, обеспечивающим поддержание ВПЧ-инфекции

в популяции в целом, причем эта роль мужской части населения остается во многом неясной. Установление факта конкордантности типов ВПЧ в супружеских парах может быть стимулом для дальнейших исследований в этом направлении [43, 44].

Неблагоприятные медицинские последствия инфицированности мужчин ВПЧ, по-видимому, не исчерпаны возникновением у них самих новых случаев рака и опасностью передачи инфекции партнеру. Значение сенсационных результатов, опубликованных исследовательским коллективом из Италии, вероятно, в полной мере будет оценено в ходе дальнейших исследований. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* С. Foresta и соавт. показали присутствие ДНК ВПЧ в головках сперматозоидов ВПЧ-инфицированных мужчин, а в модельной системе «человек–хомяк» осуществили перенос вирусных онкогенов *E6* и *E7* ВПЧ 16-го типа с помощью трансфицированных ими сперматозоидов в ооцит хомяка и наблюдали транскрипцию их в ооците [45, 46]. В исследовании, проведенном в северном Китае, охватившем в общей сложности 1138 мужчин, было показано, что ДНК ВПЧ нередко может быть обнаружена в сперме, и что ВПЧ-позитивность снижает фертильность мужских гамет, влияя как на их подвижность, так и на их морфологию. Среди индивидуумов с подтвержденной фертильностью гамет ВПЧ-положительные составляли 6,7 %, а среди нефертильных — 17,4 %; чаще других у нефертильных мужчин выявляли ВПЧ 16, 18, 45, 52 и 59-го типов, которые принадлежат к категории онкогенных для человека [47].

Заключение

РПЖ в 2007 г. был отнесен Международной группой экспертов к злокачественным опухолям, в отношении которых недостаточно данных (*inadequate evidence*) для формирования окончательного вывода об участии ВПЧ в их возникновении [9]. О сложности этой проблемы свидетельствуют и рассмотренные в настоящем обзоре данные литературы, опубликованные преимущественно в последующие годы.

Отдельного упоминания заслуживают результаты метаанализа публикаций, посвященных возможной ассоциации РПЖ с ВПЧ, который провели L. Yang и соавт. [48]. Эти авторы обобщили данные 46 исследований, охвативших в общей сложности 4919 случаев РПЖ, и установили, что показатели распространенности ВПЧ в опухолях данной локализации существенно варьировали в зависимости от региона исследования и метода выявления ВПЧ (непосредственно в ткани РПЖ с помощью ПЦР или иного метода, либо серологически в сыворотке крови больных РПЖ), а также от степени агрессивности протестированных образцов РПЖ, которую оценивали по индексу Глисона. Несмотря на это, авторы пришли к заключению о том, что связь (*link*) между инфицированностью ВПЧ и РПЖ существует.

В целом с учетом важности рассмотренной проблемы для практического здравоохранения возможность участия онкогенных ВПЧ в развитии РПЖ заслуживает самого пристального внимания и дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends – an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(1):16–27. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578. PMID: 26667886.
- Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака простаты. *Практическая онкология* 2008;9(2):57–64. [Imyaitov E.N. Epidemiology and biology of prostate cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2008;9(2):57–64. (In Russ.)].
- Schröder F.H., Roobol M.J. Prostate cancer epidemic in sight? *Eur Urol* 2012;61(6):1093–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.019. PMID: 22464308.
- Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Капри-
- на, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 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.)].
- Заридзе Д.Г. Профилактика рака. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 224 с. [Zaridze D.G. Prophylaxis of cancer. Moscow: IMA-PRESS, 2009. 224 p. (In Russ.)].
- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2(5):342–50. DOI: 10.1038/nrc798. PMID: 12044010.
- zur Hausen H. To vaccination and beyond. *Biochemistry (Mosc)* 2008;73(5):498–503. PMID: 18605974.
- Hrbacek J., Urban M., Hamsikova E. et al. Serum antibodies against genitourinary infectious agents in prostate cancer and benign prostate hyperplasia patients: a case-control study. *BMC Cancer* 2011;3(11):53. DOI: 10.1186/1471-2407-11-53. PMID: 21291519.
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human papillomaviruses. Lyon, 2007. Vol. 90. 689 p.
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens. Part B. Biological agents. Lyon, 2011. Vol. 100. 502 p.
- Ruijter E., van de Kaa C., Miller G. et al. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr Rev* 1999;20(1):22–45. DOI: 10.1210/edrv.20.1.0356. PMID: 10047972.

12. Zambrano A., Kalantari M., Simoneau A. et al. Detection of human polyomaviruses and papillomaviruses in prostatic tissue reveals the prostate as a habitat for multiple viral infections. *Prostate* 2002;53(4):263–76. DOI: 10.1002/pros.10157. PMID: 12430138.
13. Taylor M.L., Mainous A.G., Wells B.J. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med* 2005;37(7):506–12. PMID: 15988645.
14. Волгарева Г.М. Ассоциирован ли рак предстательной железы с вирусами папилломы человека? Российский биотерапевтический журнал 2017;16(2):6–12. [Volkareva G.M. Is there an association between prostate cancer and human papillomaviruses? *Russkiy bioterapevticheskiy zhurnal = Journal of Biotherapy* 2017;16(2):6–12. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-00-00.
15. Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D.T., Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4(6):905–13. DOI: 10.1111/j.1600–6143.2004.00450.x. PMID: 15147424.
16. Grulich A.E., van Leeuwen M.T., Falster M.O., Vajdic C.M. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9581):59–67. DOI: 10.1016/S0140–6736(07)61050–2. PMID: 17617273.
17. Collett D., Mumford L., Banner N.R. et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant* 2010;10(8):1889–96. DOI: 10.1111/j.1600–6143.2010.03181.x. PMID: 20659094.
18. Engels E.A., Pfeiffer R.M., Fraumeni J.F. Jr et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306(17):1891–901. DOI: 10.1001/jama.2011.1592. PMID: 22045767.
19. Leiros G.J., Galliano S.R., Sember M.E. et al. Detection of human papillomavirus DNA and p53 codon 72 polymorphism in prostate carcinomas of patients from Argentina. *BMC Urol* 2005;24(5):15. DOI: 10.1186/1471-2490-5-15. PMID: 16307686.
20. Martinez-Fierro M.L., Leach R.J., Gomez-Guerra L.S. et al. Identification of viral infections in the prostate and evaluation of their association with cancer. *BMC Cancer* 2010;10:326. DOI: 10.1186/1471-2407-10-326. PMID: 20576103.
21. Deschoolmeester V., van Marck V., Baay M. et al. Detection of HPV and the role of p16INK4A overexpression as a surrogate marker for the presence of functional HPV oncoprotein E7 in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2010;10:117. DOI: 10.1186/1471-2407-10-117. PMID: 20346145.
22. Golovina D.A., Trofimova O.B., Ermilova V.D. et al. Complex of molecular genetic and immunohistochemical methods for detection of human papillomavirus in the bladder cancer epithelium. *Bull Exp Biol Med* 2014;157(1):70–3. DOI: 10.1007/s10517-014-2494-0. PMID: 24909719.
23. Smelov V., Eklund C., Bzhalava D. et al. Expressed prostate secretions in the study of human papillomavirus epidemiology in the male. *PLoS One* 2013;8(6):625–30. DOI: 10.1371/journal.pone.0066630. PMID: 23799125.
24. Singh N., Hussain S., Kakkar N. et al. Implication of high risk human papillomavirus HR-HPV infection in prostate cancer in Indian population – a pioneering case-control analysis. *Sci Rep* 2015;5:7822. DOI: 10.1038/srep07822. PMID: 25592643.
25. Yow M.A., Tabrizi S.N., Severi G. et al. Detection of infectious organisms in archival prostate cancer tissues. *BMC Cancer* 2014;14:579. DOI: 10.1186/1471-2407-14-579. PMID: 25106851.
26. Yow M.A., Tabrizi S.N., Severi G. et al. Characterization of microbial communities with aggressive prostate cancer tissues. *Infect Agent Cancer* 2017;12:4. DOI: 10.1186/s13027-016-0112-7. PMID: 28101126.
27. Pascale M., Pracella D., Barbazza R. et al. Is human papillomavirus associated with prostate cancer survival? *Dis Markers* 2013;35(6):607–13. DOI: 10.1155/2013/735843. PMID: 24288430.
28. Faoro V., Barbazza R., Bonin S. et al. Detection of HPV E7 oncoviral protein in cervical lesions by a new antibody. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013;21(4):341–50. DOI: 10.1097/PAI.0b013e318269bf5d. PMID: 22935825.
29. Montironi R., Mazzuccheli R., Scarpelli M. et al. Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies. *BJU Int* 2005;95(8):1146–52. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05540.x. PMID: 15877724.
30. Thompson I.M., Ankerst D.P., Chi C. et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(8):529–34. DOI: 10.1093/jnci/djj131. PMID: 16622122.
31. Dillner J., Knekt P., Boman J. et al. Sero-epidemiological association between human-papillomavirus infection and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 1998;75(4):564–7. PMID: 9466657.
32. Adami H.O., Kuper H., Andersson S.O. et al. Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a population-based case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(9):872–5. PMID: 14504197.
33. Korodi Z., Dillner J., Jellum E. et al. Human papillomavirus 16, 18 and 33 infections and risk of prostate cancer: a Nordic nested case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(12):2952–5. DOI: 10.1158/1055–9965.EPI-05–0602. PMID: 16365015.
34. Sitas F., Urban M., Stein L. et al. The relationship between anti-HPV-16 IgG seropositivity and cancer of the cervix, anogenital organs, oral cavity and pharynx, oesophagus and prostate in a black South African population. *Infect Agent Cancer* 2007;2:6. DOI: 10.1186/1750-9378-2-6. PMID: 17331260.
35. Sutcliffe S., Viscidi R.P., Till C. et al. Human papillomavirus types 16, 18 and 31 serostatus and prostate cancer risk in the Prostate Cancer Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(2):614–8. DOI: 10.1158/1055–9965.EPI-09–1080. PMID: 20142255.
36. Franco E.L., Villa L.L., Sobrinho J.P. et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papilloma infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180(5):1415–23. DOI: 10.1086/315086. PMID: 10515798.
37. Zumbach K., Kisselov F., Sacharova O. et al. Antibodies against oncoproteins E6 and E7 of human papillomavirus types 16 and 18 in cervical-carcinoma patients from Russia. *Int J Cancer* 2000;85(3):313–8. PMID: 10652419.
38. Gillison M.L., Shah K.V. Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:57–65. PMID: 12807947.
39. Weijerman P.C., König J.J., Wong S.T. et al. Lipofection-mediated immortalization of human prostatic epithelial cells of normal and malignant origin using human papillomavirus type 18 DNA. *Cancer Res* 1994;54(21):5579–83. PMID: 7923200.
40. Weijerman P.C., van Drunen E., König J.J. et al. Specific cytogenetic aberrations in two novel human prostatic cell lines immortalized by human papillomavirus

- type 18 DNA. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;99(2):108–15. PMID: 9398864.
41. Weijerman P.C., Zhang Y., Shen J. et al. Expression of prostatic factors measured by reverse transcription polymerase chain reaction in human papillomavirus type 18 deoxyribonucleic acid immortalized prostate cell lines. *Urology* 1998;51(4):657–62. PMID: 9586625.
42. Hartwig S., Syrjanen S., Dominiak-Felden G. et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and nonmalignant diseases in men in Europe. *BMC Cancer* 2012;12:30. DOI: 10.1186/1471-2407-12-30. PMID: 22260541.
43. Reiter P.L., Pendergraft W.F., Brewer N.T. Meta-analysis of human papillomavirus infection concordance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(11):2916–31. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0576. PMID: 20833971.
44. de Lima Rocha M.G., Faria F.L., Goncalves L. et al. Prevalence of DNA-HPV in male sexual partners of HPV infected women and concordance of viral types in infected couples. *PLoS One* 2012;7(7):40988. DOI: 10.1371/journal.pone.0040988. PMID: 22815888.
45. Foresta C., Garolla A., Zuccarello D. et al. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertil Steril* 2010;93(3):802–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.050. PMID: 19100537.
46. Foresta C., Patassini C., Bertoldo A. et al. Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PLoS One* 2011;6(3):15036. DOI: 10.1371/journal.pone.0015036. PMID: 21408100.
47. Yang Y., Jia C.W., Ma Y.M. et al. Correlation between HPV sperm infection and male infertility. *Asian J Androl* 2013;15(4):529–32. DOI: 10.1038/aja.2013.3647. PMID: 23603919.
48. Yang L., Xie S., Feng X. et al. Worldwide prevalence of human papillomavirus and relative risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:14667. DOI: 10.1038/srep14667. PMID: 26441160.

Возможности оптимизации 2-й линии таргетной терапии при метастатическом почечно-клеточном раке

А.С. Маркова, В.Б. Матвеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

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

Оптимизация лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) является актуальной задачей современной онкоурологии. Внедрение таргетных препаратов, позволяющих добиться увеличения продолжительности жизни больных, в корне изменило лечение рака почки, придя на смену иммунотерапии цитокинами, и прочно вошло в стандарты лечения. Начиная с 2005 г. прошли регистрацию и одобрены для применения при мПКР 9 таргетных препаратов и 1 комбинация лenvатиниба и эверолимуса, из них в России доступны все, кроме кабозантиниба. В настоящее время при лечении мПКР принято последовательное назначение препаратов, когда пациенты получают несколько линий таргетной терапии. Пока мы не можем назвать наиболее эффективную последовательность 1-й и 2-й линий лечения мПКР ввиду имеющегося дефицита четких алгоритмов назначения препаратов. В настоящее время во 2-й линии терапии мПКР рекомендованы акситиниб, кабозантиниб, ниволумаб, сорафениб и эверолимус (в алфавитном порядке), а также комбинация эверолимуса и лenvатиниба. Однако прямых сравнительных исследований их эффективности не проводилось, поэтому понимание различий между таргетными агентами поможет сделать выбор более очевидным.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, 2-я линия, акситиниб, ниволумаб, эверолимус, лenvатиниб, выживаемость без прогрессирования

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-132-139

Possibilities of optimization of the second line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma

A.S. Markova, V.B. Matveev

N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Optimization of treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) is an important problem of modern oncological urology. Targeted drugs replaced immunotherapy with cytokines and became the new standard of treatment. Their introduction resulted in increased patients' lifespan and fundamentally changed treatment of kidney cancer. Since 2005, 9 targeted drugs and 1 combination of lenvatinib and everolimus were registered and approved for treatment of mRCC. All of these drugs, except cabozantinib, are available in Russia. Currently, in mRCC treatment subsequent prescription of the drugs is used, i. e. patients receive several lines of targeted therapy. We still can't name the most effective sequence of the 1st and 2nd lines of mRCC therapy due to a lack of clear algorithms of drug prescription. Currently, axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, and sorafenib (in alphabetic order) and the combination of lenvatinib and everolimus are recommended for the 2nd line of mRCC therapy. However, there weren't any direct comparative studies of their effectiveness, and therefore knowledge about differences between the targeted agents can make the selection more straightforward.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, second line, axitinib, nivolumab, everolimus, lenvatinib, progression-free survival

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 80–95 % всех опухолей почки и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом при выявлении на стадии отдаленных метастазов [1]. В России, как и во многих других странах мира, наблюдается рост заболеваемости ПКР. Так, в 2016 г. в нашей стране зарегистрированы 22 945 новых случаев заболевания против 15 733 случаев в 2005 г. [2]. Активное обнаружение и онкологическая настроженность вносят свой вклад в выявление рака почки на ранних стадиях, однако доля больных с распространенными формами заболевания остается значительной (около 40 %). По данным на 2016 г., летальность больных ПКР в течение 12 мес с момента установле-

ния диагноза составляет 15,7 %, что на 2,6 % меньше, чем в 2012 г. [3]. Тенденция к снижению случаев летальности может свидетельствовать об улучшении качества лечения пациентов с распространенным опухолевым процессом, в том числе за счет увеличения возможностей и более широкого использования системной лекарственной терапии в рутинной клинической практике.

Оптимизация лечения метастатического ПКР (мПКР) — актуальная задача современной онкоурологии. Внедрение таргетных препаратов, позволяющих добиться увеличения продолжительности жизни больных, в корне изменило лечение ПКР и пришло

на смену иммунотерапии цитокинами. Таргетная терапия на сегодняшний день, без сомнения, является «золотым стандартом» лечения мПКР. Начиная с 2005 г. прошли регистрацию и одобрены для применения при мПКР 9 таргетных препаратов и 1 комбинация ленватиниба и эверолимуса, из них в России доступны все, кроме кабозантиниба. Две основные группы препаратов, относящихся к ингибиторам тирозинкиназ рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR) или к мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR), недавно дополнил ингибитор рецепторов программируемой смерти (PD-1), расположенный на поверхности Т-лимфоцитов, ниволумаб, который относится к группе таргетных иммуномодуляторов. Выбор терапии расширяет терапевтические возможности, позволяет подбирать лечение с учетом конкретной клинической ситуации и создает резервы лечения. В настоящее время при мПКР принято последовательное назначение препаратов, когда пациенты получают несколько линий таргетной терапии. Последовательная таргетная терапия позволяет максимально отсрочить время до прогрессирования заболевания и развития осложнений, а также увеличить общую выживаемость (ОВ) больных мПКР [4–7]. Оптимальная последовательность применения препаратов пока не определена. В 1-й линии наиболее часто назначают ингибиторы VEGFR. Согласно международным рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2017 г. в 1-й линии терапии одобрены для использования сунитиниб, бевацизумаб, пазопаниб и темсиролимус (табл. 1). Последний рекомендован больным мПКР группы плохого прогноза [8]. Основными факторами, учитываемыми при назначении терапии, являются гистологический тип ПКР и группа прогноза заболевания.

Более сложным и зависящим от различных факторов является выбор тактики лечения во 2-й линии. Рекомендованы акситиниб, кабозантиниб, ниволумаб, сорафениб и эверолимус (в алфавитном порядке), а также комбинация эверолимуса и ленватиниба [8, 9]. Кабозантиниб в настоящее время не зарегистрирован в России. Все указанные препараты показали свою эффективность в исследованиях III фазы и одобрены для применения во 2-й линии терапии мПКР (табл. 2) [10–13]. Однако на указанные стандарты лечения могут повлиять недавно представленные данные исследований CheckMate 214 [14] и CABOSUN [15], показавшие преимущество комбинации ниволумаба с ипилимумабом и кабозантиниба по сравнению со стандартом 1-й линии терапии – сунитинибом – у больных мПКР промежуточного и плохого прогноза, не получавших системного лечения. Одобрение результатов этих исследований может привести к переходу ниволумаба и кабозантиниба из 2-й линии терапии в 1-ю.

При выборе лечения во 2-й линии принимаются во внимание профиль токсичности, противопоказания к применению и доступность препарата, характер сопутствующей патологии у пациента и другие факторы. Также оказывают влияние характер 1-й линии терапии, ее переносимость, ответ на лечение, а также состояние пациента после нее. Сравнительная характеристика препаратов по некоторым параметрам, оказывающим влияние на выбор терапии 2-й линии, представлена в табл. 3.

Для применения во 2-й линии терапии мПКР ранее других препаратов, рекомендованных в настоящее время, был одобрен ингибитор mTOR эверолимус, который показал свою эффективность по сравнению с плацебо у пациентов с прогрессированием на фоне приема сунитиниба, сорафениба или обоих препаратов в рандомизированном исследовании III фазы RECORD-1 [10]. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) была достоверно выше при терапии эверолимусом в дозе 10 мг/сут внутрь, чем при применении плацебо и составила 4,9 и 1,9 мес соответственно ($p < 0,001$). Статистически достоверных различий в ОВ больных между группами сравнения не получено ($p = 0,162$). Следует отметить, что 80 % пациентов из группы плацебо были переведены на терапию эверолимусом после регистрации прогрессирования заболевания. Наиболее распространенными нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести при терапии эверолимусом были различные инфекции (10 %), одышка (7 %) и усталость (5 %). Среди лабораторных изменений преобладали снижение уровней гемоглобина (92 %) и лимфоцитов (51 %), повышение уровней холестерина (77 %) и триглицеридов (73 %). Неинфекционный пневмонит III степени тяжести, специфичный для ингибиторов mTOR, развился у 4 % больных, получавших эверолимус. Частота прекращения лечения эверолимусом из-за неприемлемой токсичности составила 13 %.

Важной особенностью исследования RECORD-1 является то, что только небольшая часть (89 из 416 (21 %)) всех больных получали лечение именно во 2-й линии, что дает лишь некоторое подтверждение эффективности эверолимуса во 2-й линии терапии. Из них только 56 больных получали сунитиниб в 1-й линии терапии. Медиана ВБП при терапии эверолимусом ($n = 43$) во 2-й линии после прогрессирования на фоне сунитиниба составила 4,6 мес против 1,8 мес в группе плацебо ($n = 13$) ($p < 0,001$). Таким образом, эверолимус может в большей степени быть препаратом выбора в 3-й и последующих линиях терапии, так как у 79 % включенных в исследование больных наблюдалось прогрессирование заболевания после 2 и более линий лекарственной терапии до применения эверолимуса [16].

Акситиниб относится к уже привычным и хорошо зарекомендовавшим себя анти-VEGF-агентам. Это ин-

Таблица 1. Стандарты 1-й и 2-й линий таргетной терапии метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака в зависимости от группы прогноза заболевания по критериям MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) или предшествующей терапии (адаптировано из [8])Table 1. Standards of the 1st and 2nd lines of targeted therapy of metastatic clear cell renal cell carcinoma depending on the survival group according to the MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) criteria or previous therapy (adapted from [8])

Линия терапии Therapy line	Прогноз или предшествующее лечение Prognosis or previous treatment	Рекомендованный препарат Recommended drug
1-я 1 st	Все группы прогноза All survival groups	Сунитиниб Sunitinib Пазопаниб Pazopanib
	Благоприятный или промежуточный прогноз Favorable or intermediate survival	Бевацизумаб + интерферон альфа Bevacizumab + interferon alpha
	Плохой прогноз Poor survival	Темсиролимус Temsirolimus
2-я 2 nd	Предшествующая терапия цитокинами Previous cytokine therapy	Акситиниб Axitinib
		Сорафениб Sorafenib
		Пазопаниб Pazopanib
Предшествующая VEGF-таргетная терапия Previous VEGF-targeted therapy	На основании общей выживаемости: ниволумаб, кабозантиниб (не зарегистрирован в России). Based on overall survival: nivolumab, cabozantinib (not available in Russia) На основании выживаемости без прогрессирования: акситиниб, эверолимус*, сорафениб**, лenvатиниб + эверолимус Based on progression-free survival: axitinib, everolimus*, sorafenib**, lenvatinib + everolimus	
	Предшествующая терапия ингибиторами mTOR или группа плохого прогноза Previous mTOR inhibitors therapy or poor survival group	Любой из таргетных препаратов Any of the targeted drugs

Примечание. Здесь и в табл. 2: VEGF – vascular endothelial growth factor, фактора роста эндотелия сосудов; mTOR – mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих.

*Эверолимус показал более низкие результаты общей выживаемости по сравнению с ниволумабом и выживаемости без прогрессирования по сравнению с кабозантинибом, поэтому не должен быть рекомендован в рутинной клинической практике при наличии возможности применения ниволумаба и кабозантиниба.

**Сорафениб показал более низкие результаты выживаемости без прогрессирования, чем акситиниб, но был сопоставим по показателям общей выживаемости по данным рандимизированного клинического исследования.

Note. Here and in Table 2: VEGFR – vascular endothelial growth factor receptors, mTOR – mammalian target of rapamycin.

*Everolimus has shown lower overall survival compared to nivolumab and lower progression-free survival compared to cabozantinib, therefore it shouldn't be recommended in routine clinical practice if nivolumab or cabozantinib are available.

**According to data of a randomized clinical study, sorafenib has shown lower progression-free survival than axitinib, but comparable overall survival.

гибитор тирозинкиназ 2-го поколения, селективно блокирующий VEGFR-1, -2 и -3, участвующие в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных новообразований. Было показано, что акситиниб обеспечивает мощное ингибирование VEGFR-опосредованной пролиферации и выживаемости клеток эндотелия. Удобными являются пероральная форма приема акситиниба и возможность титрования дозы в сторону увеличе-

ния в зависимости от переносимости терапии. Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг 2 раза в сутки. Использование препарата не зависит от приема пищи. При хорошей переносимости акситиниба в начальной дозе (5 мг 2 раза в сутки) в течение 2 нед, т. е. без развития нежелательных явлений >II степени тяжести согласно Общим критериям оценки степени тяжести нежелательных явлений, при уровне артериального давления <150/90 мм рт. ст. и отсутст-

Таблица 2. Результаты основных рандомизированных исследований таргетных препаратов, одобренных для применения во 2-й линии терапии метастатического почечно-клеточного рака [10–13]

Table 2. Results of the main randomized studies of targeted drugs approved for the 2nd line therapy of metastatic renal cell carcinoma [10–13]

Характеристика Characteristic	RECORD-1 [10]	AXIS [11]	CheckMate 025 [12]	Рандомизированное исследование II фазы [13] Randomized phase II study [13]
Режим Regimen	Эверолимус против плацебо Everolimus versus placebo	Акситиниб против сорафениба Axitinib versus sorafenib	Ниволумаб против эверолимуса Nivolumab versus everolimus	Ленватиниб + эверолимус против ленватиниба и против эверолимуса Lenvatinib + everolimus versus lenvatinib and versus everolimus
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	416	723	821	153
Предшествующая терапия Previous therapy	Анти-VEGF Anti-VEGF	Анти-VEGF, mTOR, цитокины Anti-VEGF, mTOR, cytokines	Анти-VEGF Anti-VEGF	Анти-VEGF Anti-VEGF
Линия терапии Therapy line	2-я и последующие 2 nd and subsequent	2-я 2 nd	2-я и 3-я 2 nd and 3 rd	2-я 2 nd
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	4,9 против 1,9 4.9 versus 1.9	6,7 против 4,7 6.7 versus 4.7	4,6 против 4,4 4.6 versus 4.4	12,8 против 9,0 и против 5,6 12.8 versus 9.0 and versus 5.6
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	14,8 против 14,4 14.8 versus 14.4	20,1 против 19,2 20.1 versus 19.2	25,0 против 19,6 25.0 versus 19.6	25,5 против 18,4 и против 17,5 25.5 versus 18.4 and versus 17.5

Таблица 3. Факторы, оказывающие влияние на выбор препарата для 2-й линии терапии метастатического почечно-клеточного рака [10–13]

Table 3. Factors affecting drug selection for the 2nd line therapy of metastatic renal cell carcinoma [10–13]

Фактор Factor	Эверолимус [10] Everolimus [10]	Акситиниб [11] Axitinib [11]	Ниволумаб [12] Nivolumab [12]	Ленватиниб + эверолимус [13] Lenvatinib + everolimus [13]
Первичная конечная точка Primary endpoint	Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival	Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival	Общая выживаемость Overall survival	Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival
Частота прекращения лечения из-за развития нежелательных явлений, % Rate of treatment cancellation due to adverse events, %	13	4	8	25
Прогрессирование заболевания, % Disease progression, %	19	22	35	4
Уровень достоверности результатов Significance level	1	1	1	2A
Способ применения Route of administration	Пероральный Oral	Пероральный Oral	Внутривенный Intravenous	Пероральный Oral

вии необходимости в гипотензивной терапии возможно повышение дозы препарата до 7 мг 2 раза в сутки. При соблюдении тех же условий возможно

дальнейшее увеличение дозы акситиниба до максимальной — 10 мг 2 раза в сутки. В случае развития токсичности допускается снижение дозы акситиниба

до 3 мг 2 раза в сутки, затем – до 2 мг 2 раза в сутки. Одним из противопоказаний к применению акситиниба является развитие венозных или артериальных тромбозов в течение последних 6 и 12 мес соответственно [11].

В исследовании RECORD-1 эверолимус применяли при прогрессировании на фоне VEGF-таргетной терапии, поэтому после завершения исследования стала популярной теория об эффективности смены механизма действия, позволяющей преодолеть возникшую резистентность к анти-VEGF-агентам [10]. Результаты исследования III фазы AXIS, ставшего регистрационным исследованием акситиниба, показали, что ингибиторы тирозинкиназ могут работать во 2-й линии даже при прогрессировании на фоне VEGF-таргетной терапии в 1-й линии. Акситиниб продемонстрировал свою эффективность у больных мПКР, рефрактерных к лечению цитокинами, сунитинибом, бевацизумабом в сочетании с интерфероном альфа или с темсиролимусом в 1-й линии, и одобрен для применения во 2-й линии терапии мПКР. Более половины (54 %) всех пациентов в исследовании AXIS в 1-й линии получали лечение сунитинибом [11], который является ярким представителем анти-VEGF-агентов и препаратом выбора в 1-й линии терапии мПКР согласно международным рекомендациям [8, 9]. В настоящее время исследование AXIS предоставляет наиболее надежные и четкие данные по эффективности ингибитора тирозинкиназ VEGFR во 2-й линии при прогрессировании на фоне сунитиниба. Еще одним косвенным подтверждением эффективности последовательного применения ингибиторов тирозинкиназ являются результаты рандомизированного исследования III фазы INTORSECT, сравнивающего эффективность темсиролимуса и сорафениба во 2-й линии терапии мПКР после сунитиниба в 1-й линии. В этом исследовании получено значимое различие в ОБ больных в пользу сорафениба ($p = 0,01$). Темсиролимус также не показал преимуществ в отношении увеличения ВБП по сравнению с сорафенибом ($p > 0,05$) [17]. Таким образом, возможно, более выгодным для пациента будет последовательное назначение анти-VEGF-агента во 2-й линии, а не ингибитора mTOR.

Исследование AXIS представляет собой первое прямое сравнение нового ингибитора тирозинкиназ акситиниба с уже известным таргетным препаратом с доказанной эффективностью при мПКР сорафенибом во 2-й линии терапии, в котором акситиниб демонстрирует достоверное улучшение медианы ВБП по сравнению с сорафенибом [11]. Напомним, что в исследовании RECORD-1 эффективность эверолимуса сравнивали с плацебо [10]. В исследовании AXIS, по данным оценки независимого комитета, ВБП составила 6,7 и 4,7 мес при терапии акситинибом и сорафенибом соответственно ($p < 0,0001$). При стратифика-

ции больных в зависимости от вида предшествующей терапии преимущество акситиниба в отношении ВБП получено среди пациентов, получавших сунитиниб (4,8 мес против 4,4 мес; $p = 0,0107$) и терапию цитокинами (12,1 мес против 6,5 мес; $p < 0,0001$) [11]. В исследовании II фазы эффективности акситиниба у больных цитокинрефрактерным мПКР медиана ОБ составила 29,9 мес, 5-летняя ОБ – 20,6 %, хотя ранее 5-летняя ОБ не превышала 10,0 % [18]. В исследовании AXIS ОБ больных мПКР, не являвшаяся первичной конечной точкой, была сопоставима между группами сравнения. Медиана ОБ пациентов составила 20,1 мес в группе акситиниба и 19,2 мес в группе сорафениба ($p = 0,3744$). Наиболее частыми нежелательными явлениями \geq III степени тяжести в группе акситиниба стали артериальная гипертензия (17 %), диарея (11 %) и усталость (10 %), в группе сорафениба – ладонно-подошвенный синдром (17 %), артериальная гипертензия (12 %) и диарея (8 %). При терапии акситинибом чаще наблюдали (различие > 10 %) артериальную гипертензию, тошноту, дисфонию и гипотиреозидизм [19]. Развитие артериальной гипертензии (диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст. или систолическое ≥ 140 мм рт. ст.) на фоне терапии акситинибом и сорафенибом было ассоциировано с достоверным увеличением показателей ОБ больных мПКР [19, 20].

Эффективность акситиниба в рутинной клинической практике, сопоставимую с данными регистрационного протокола AXIS, подтверждают результаты первого проспективного неинтервенционного исследования данного препарата, опубликованные М. Matias и соавт. [21]. В период с 2012 по 2015 г. в одном из крупных медицинских центров Франции 106 больных мПКР получали акситиниб во 2-й (40 %) и последующих (60 %) линиях терапии. В 1-й линии терапии сунитиниб применяли в 73 % случаев. Согласно прогностической модели Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC) 13, 54 и 32 % пациентов имели хороший, промежуточный и плохой прогноз соответственно. Средняя продолжительность приема акситиниба составила 7,3 мес. Вначале использовали стандартную стартовую дозу акситиниба (5 мг 2 раза в сутки). Эскалацию дозы до 7 мг 2 раза в сутки проводили в 38 % случаев и до 10 мг 2 раза в сутки – в 19 %. В целом терапия акситинибом характеризовалась приемлемой токсичностью. Большинство нежелательных явлений были I–II степеней тяжести. Артериальная гипертензия встречалась наиболее часто, но успешно поддавалась коррекции с помощью антигипертензивной терапии. Артериальная гипертензия сопровождалась III степенью токсичности у 39 % пациентов и IV степенью – у 2 %, утомляемость – III степенью токсичности у 10 % больных,

и диарея – III степенью у 6 %. Спектр и выраженность побочных эффектов были сопоставимы между группами больных, получавших разные дозировки акситиниба, но среди пациентов, принимавших 5 мг акситиниба 2 раза в сутки, не встречались нежелательные явления IV степени тяжести. Наилучшим видом объективного ответа на лечение акситинибом стал частичный ответ, который регистрировался у 32 % больных. Стабилизация заболевания зафиксирована в 40 % случаев. Медиана ОВ и ВБП составила 16,4 и 8,3 мес соответственно при медиане периода наблюдения 20,0 (0,9–40,2) мес. Группа прогноза IMDC и развитие артериальной гипертензии III степени тяжести в течение первых 2 нед лечения коррелировали с ВБП и ОВ больных ($p \leq 0,002$) [21].

В 2015 г. были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы CheckMate 025, сравнивавшего ниволумаб с эверолимусом у больных мПКР, проходивших лечение 1 или 2 ингибиторами тирозинкиназ (сунитинибом – 60 %, пазопанибом – 29 % и акситинибом – 12 %) [12]. Большинство (78 %) пациентов получали исследуемые препараты во 2-й линии, остальные – в 3-й линии терапии. Медиана ОВ, которая являлась первичной конечной точкой исследования, составила 25,0 мес при терапии ниволумабом и 19,6 мес при терапии эверолимусом ($p = 0,002$). Однако статистически достоверных различий в ВБП между группами сравнения не выявлено (4,6 мес против 4,4 мес в пользу ниволумаба; $p = 0,11$). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности ниволумаба, но при отсутствии у него непосредственного преимущества в ВБП относительно эверолимуса. При подгрупповом анализе отмечено, что ниволумаб показывал увеличение ОВ, в том числе у пациентов группы плохого прогноза по критериям MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), но более низкие результаты ОВ в подгруппе пациентов в возрасте старше 75 лет по сравнению с эверолимусом. Частота объективных ответов была достоверно выше при терапии ниволумабом, чем эверолимусом, и составила 25 % против 5 % соответственно ($p < 0,001$). Основным видом объективного ответа являлся частичный ответ, достигнутый у 99 (24 %) пациентов. Стабилизацию заболевания регистрировали в 34 % случаев. Также более чем у трети (35 %) больных, получавших ниволумаб, наблюдалось прогрессирование мПКР как единственный ответ на лечение. Длительность ответа на терапию в значительной степени варьирует, поэтому оптимальная ее продолжительность остается не ясной [12].

При сравнении профилей токсичности следует отметить хорошую переносимость ниволумаба. Наиболее часто при терапии ниволумабом развивались такие нежелательные явления, как усталость (33 %), тошнота (14 %), зуд (14 %) и диарея (12 %). Нежелательные явления III–IV степеней тяжести зарегистри-

рованы у 19 % больных в группе ниволумаба и 37 % в группе эверолимуса. Частота прекращения лечения из-за развития неприемлемой токсичности была выше при терапии эверолимусом (13 %), чем ниволумабом (8 %). Отличием от других препаратов, рекомендованных во 2-й линии терапии мПКР, является внутривенный способ применения с частотой введения каждые 2 нед, что менее удобно по сравнению с пероральным приемом. С учетом воздействия препарата на иммунную систему следует избегать использования системных глюкокортикоидов и других иммунодепрессантов перед назначением терапии ниволумабом в связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия. Также с осторожностью следует применять ниволумаб при аутоиммунных заболеваниях [12].

Таким образом, сорафениб и эверолимус показали меньшую эффективность после анти-VEGF-терапии мПКР и не рекомендованы в качестве стандартных при доступности более эффективных альтернатив лечения [8]. Прямого сравнения ниволумаба с акситинибом, а также акситиниба с эверолимусом как контрольной группы в исследовании ниволумаба не проводилось. Сравнение ниволумаба с эверолимусом не может быть даже косвенно экстраполировано на акситиниб, так как эверолимус и акситиниб имеют различные механизмы действия. Недостатком исследований AXIS и RECORD-1 считается отсутствие достигнутого преимущества в показателях ОВ больных мПКР. Действительно, ОВ традиционно считалась наиболее значимым и убедительным параметром оценки эффективности в клинических исследованиях, особенно при сохранении удовлетворительного качества жизни пациента. Но при исследовании эффективности именно таргетных препаратов ВБП считается важной и необходимой альтернативой ОВ больных. Во многих клинических исследованиях ВБП значительно чаще применяется как основная конечная точка ввиду возможности получения результата за более короткий период наблюдения. Также при оценке ВБП учитывается не только достижение полного или частичного ответа на лечение, но и развитие стабилизации заболевания, которая, собственно, и является основным видом положительного ответа при таргетной терапии мПКР. Кроме того, на показатели ОВ оказывает влияние переход на другой вид лечения после развития прогрессирования, а также возможные случаи смерти от причин, не связанных с онкологическим заболеванием. Исходя из вышеизложенного, в случае оценки эффекта таргетной терапии ВБП является не просто суррогатной заменой ОВ, а самостоятельным и надежным параметром оценки эффективности лечения [22].

В исследовании ниволумаба получено преимущество в ОВ, но этот препарат не получилось бы оценить с помощью ВБП – достоверных различий при сравнении ниволумаба с эверолимусом не выявлено (4,6 мес

против 4,4 мес; $p = 0,11$) [12]. Дело в том, что ответ на лечение может быть отсрочен и наступить даже после прекращения терапии ниволумабом. С учетом реализации эффективности ниволумаба путем воздействия на иммунную систему предполагается возможность развития отсроченного эффекта и не исключаются случаи развития псевдопрогрессирования или «вспышки» в начале терапии, что расценивается как ее неэффективность [23]. Поэтому у пациентов с большой распространенностью заболевания или в случаях, когда эффект терапии не может быть отсрочен, препаратами выбора все-таки должны быть ингибиторы VEGFR или ингибитор mTOR эверолимус.

Сочетание ленватиниба с эверолимусом является 1-й разрешенной комбинацией таргетных препаратов при мПКР. В рандомизированном исследовании II фазы, результаты которого посчитали достаточными для одобрения этой комбинации препаратов в 2016 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, сравнивалась эффективность ленватиниба 24 мг/сут внутрь, эверолимуса 10 мг/сут внутрь и ленватиниба 18 мг/сут в сочетании с эверолимусом 5 мг/сут внутрь после предшествующей анти-VEGF-терапии. Медиана ВВП составила 12,8 мес при сочетанной терапии против 9,0 мес при монотерапии ленватинибом и против 5,6 мес при монотерапии эверолимусом. Медиана ОВ была также выше в группе комбинированного лечения (25,5 мес), чем при применении ленватиниба (18,4 мес) и эверолимуса (17,5 мес) в монорежимах. Помимо хороших результатов по эффективности сочетанного применения ленватиниба и эверолимуса, имеет место значительно более выраженная токсичность по сравнению с таргетной терапией в монорежиме, особенно эверолимусом. Из-за неприемлемой токсичности лечение комбинацией ленватиниба и эверолимуса прекращали у каждого 4-го пациента, что в 2 и более раза чаще, чем в исследованиях акситиниба, ниволумаба и эверолимуса (см. табл. 3) [13]. При планировании 2-й линии терапии необходимо информировать

пациента о том, что лечение комбинацией ленватиниба и эверолимуса может быть сопряжено с выраженной токсичностью, таким образом предоставив ему возможность взвесить возможные преимущества и недостатки данной схемы лечения. Важным аспектом также является экономическая составляющая, так как стоимость 2 препаратов выше, что снижает доступность лечения. Также нельзя не учитывать более низкий уровень доказательности клинического исследования II фазы, чем III фазы.

В настоящее время много говорится об эффективности таргетной терапии после анти-VEGF-агентов, преимущественно рекомендованных в 1-й линии терапии мПКР. Однако, несмотря на меньшую эффективность, терапию цитокинами продолжают назначать в рутинной клинической практике, в том числе и в России. Выбор в пользу терапии цитокинами может быть обусловлен большей доступностью ввиду меньшей стоимости, а также привычкой специалистов, имеющих опыт проведения данного вида лечения. Рекомендованными таргетными препаратами [8] при прогрессировании заболевания после терапии цитокинами являются сорафениб, акситиниб и пазопаниб, имеющие медианы ВВП 5,5, 12,1 и 7,4 мес соответственно [11, 24, 25]. По данным исследования AXIS, акситиниб достоверно эффективнее сорафениба после терапии цитокинами [11].

Таким образом, оптимизация последовательного назначения таргетных препаратов направлена на максимальное увеличение продолжительности жизни больных мПКР. Сегодня, располагая достаточно большим арсеналом лекарственных препаратов, мы пока не можем назвать наиболее эффективную последовательность лечения мПКР ввиду дефицита четких алгоритмов назначения препаратов. Однако понимание различий между таргетными агентами поможет сделать выбор более очевидным. Изучение предикторов эффективности лечения и выявление биомаркеров должны стать основными задачами будущих исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ljungberg B., Campbell S.C., Choi H.Y. et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60(4):615–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.049. PMID: 21741761.
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: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 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 2016. 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.)].
4. Larriba J.L., Espinosa E., Carbonero I.G. et al. Sequential therapy in metastatic renal cell carcinoma: pre-clinical and clinical rationale for selecting a second- or subsequent-line therapy with a different mechanism of action. *Cancer Metastasis Rev* 2012;31(suppl 1):11–7.

- DOI: 10.1007/s10555-012-9354-z.
PMID: 22674353.
5. Oudard S., Elaidi R.T. Sequential therapy with targeted agents in patients with advanced renal cell carcinoma: optimizing patient benefit. *Cancer Treat Rev* 2012;38(8):981–7.
DOI:10.1016/j.ctrv.2011.12.009.
PMID: 22289686.
 6. Procopio G., Verzoni E., Iacovelli R. et al. Targeted therapies used sequentially in metastatic renal cell cancer: overall results from a large experience. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(11):1631–40.
DOI: 10.1586/era.11.154.
PMID: 22050012.
 7. Stenner F., Chastonay R., Liewen H. et al. A pooled analysis of sequential therapies with sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Oncology* 2012;82(6):333–40. DOI: 10.1159/000338001. PMID: 22677881.
 8. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology (EAU), 2017. 66 p.
 9. 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.
 10. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2010;116(18):4256–65.
DOI: 10.1002/cncr.25219.
PMID: 20549832.
 11. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9.
DOI: 10.1016/S0140–6736(11)61613–9.
PMID: 22056247.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Escudier B., Tannir N., McDermott D. et al. CheckMate 214: efficacy and safety of Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma, including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *ESMO*, 2017. Abstr. LBA5.
 15. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L. et al. Cabozantinib versus Sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(6):591–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7398. PMID: 28199818.
 16. Calvo E., Escudier B., Motzer R.J. et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 2012;48(3):333–9.
DOI: 10.1016/j.ejca.2011.11.027.
PMID: 22209391.
 17. Hutson T.E., Escudier B., Esteban E. et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32(8):760–7.
DOI: 10.1200/JCO.2013.50.3961.
PMID: 24297950.
 18. Rini B.I., de La Motte Rouge T., Harzstark A.L. et al. Five-year survival in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(2):107–14.
DOI: 10.1016/j.clgc.2012.12.004.
PMID: 23391371.
 19. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):552–62.
DOI: 10.1016/S1470–2045(13)70093–7.
PMID: 23598172.
 20. Rini B.I., Quinn D.I., Baum M. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. *Targ Oncol* 2015;10(1):45–53.
DOI: 10.1007/s11523-014-0307-z.
PMID: 24595903.
 21. Matias M., Le Teuff G., Albiges L. et al. Real world prospective experience of axitinib in metastatic renal cell carcinoma in a large comprehensive cancer centre. *Eur J Cancer* 2017;79:185–92.
DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.015.
PMID: 28511146.
 22. Villaruz L.C., Socinski M.A. The clinical viewpoint: definitions, limitations of recist, practical considerations of measurement. *Clin Cancer Res* 2013;19(10):2629–36.
DOI: 10.1158/1078–0432.CCR-12–2935.
PMID: 23669423.
 23. George S., Motzer R.J., Hammers H.J. et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma treated beyond progression: a subgroup analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2(9):1179–86.
DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0775.
PMID: 27243803.
 24. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125–34.
DOI: 10.1056/NEJMoa060655.
PMID: 17215530.
 25. Lang J.M., Harrison M.R. Pazopanib for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Med Insights Oncol* 2010;4:95–105.
DOI: 10.4137/CMO.S4088.
PMID: 20981133.

Статья поступила: 25.08.2017. Принята в печать: 19.09.2017.

Article received: 25.08.2017. Accepted for publication: 19.09.2017.

Радий-223 в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы с метастазами в кости

В.Б. Матвеев, А.С. Маркова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

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

Более 90 % больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) имеют радиологически подтвержденные метастазы в кости скелета. Действие традиционных методов лечения, таких как обезболивающие средства, дистанционная лучевая терапия, бисфосфонаты или деносуаб, а также радионуклиды стронция-89 или самария-153 носит только паллиативный характер и в ряде случаев позволяет отсрочить развитие костных осложнений. Альфа-эмиттер дихлорид радия-223 ($Ra-223$; ранее альфарадин) на сегодняшний день входит в число известных препаратов с доказанной эффективностью в отношении увеличения общей выживаемости больных КРРПЖ. Радий-223 разработан специально для больных КРРПЖ с симптомными метастазами в кости скелета. Препарат таргетно воздействует на участки ремоделирования костной ткани. $Ra-223$ – терапия выбора у пациентов с КРРПЖ с костными метастазами и отсутствием подтвержденных висцеральных метастазов как до, так и после химиотерапии доцетакселом. Химиотерапия после лечения $Ra-223$ – возможная и удовлетворительно переносимая лечебная опция. Сочетание $Ra-223$ с абиратероном, энзалутамидом или деносуабом, по-видимому, является эффективным и безопасным подходом, но необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: радий-223, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастазы в кости, костные осложнения, химиотерапия доцетакселом

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-140-147

Radium-223 in treatment of castration-resistant prostate cancer with skeletal metastases

V.B. Matveev, A.S. Markova

N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

More than 90 % of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) have radiologically confirmed skeletal metastases. Traditional treatment methods such as administration of painkillers, external beam therapy, bisphosphonates or denosumab, as well as injections of strontium-89 or samarium-153 radionuclides, have only palliative effect and in some cases can postpone development of skeletal complications. Alpha-emitter radium-223 dichloride ($Ra-223$; alfaradin previously) is currently one of the known drugs with proven effectiveness in relation to increasing overall survival of patients with CRPC. $Ra-223$ was developed specifically for patients with CRPC and symptomatic skeletal metastases. The drug targets the areas of skeletal tissue remodeling. $Ra-223$ is the therapy of choice in patients with CRPC and skeletal metastases and without confirmed visceral metastases before and after docetaxel chemotherapy. Chemotherapy after treatment with $Ra-223$ is a possible and satisfactory tolerable treatment option. Combination of $Ra-223$ with abiraterone, enzalutamide, or denosumab is, apparently, effective and safe, but further studies are necessary.

Key words: radium-223, castration-resistant prostate cancer, skeletal metastases, skeletal complications, docetaxel chemotherapy

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место (14,4 %) после рака легкого (17,8 %) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России, а в группе мужчин старше 60 лет – 1-е место (18,3 %). Ежегодно в нашей стране диагностируют около 38 тыс. новых случаев РПЖ, и около 12 тыс. мужчин умирают от этого заболевания [1]. В 2016 г. распространенность РПЖ составила 138,4 на 100 тыс. населения. На момент установления диагноза почти у половины больных имеются признаки местного распространения заболевания

или отдаленные метастазы [2]. Однако даже после проведения радикального лечения по поводу клинически локализованного РПЖ, примерно в 30 % случаев возможно развитие рецидива и прогрессирования заболевания [3].

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы: критерии и стандарты

Как известно, основным видом лечения распространенного РПЖ является андрогендепривационная терапия, период эффективности которой ограничен. В конечном итоге развивается резистентность к кастрации,

означающая переход к кастрационно-резистентной стадии заболевания, которая в настоящее время полностью не излечима и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [3, 4]. Согласно рекомендациям диагноза кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) может быть установлен в случае роста уровня простатического специфического антигена (ПСА) (3 последовательных повышения уровня ПСА, определяемого с минимальным интервалом в 1 нед, из них 2 – на 50 % больше надира при уровне ПСА >2 нг/мл) или регистрации радиологического прогрессирования (появление ≥ 2 новых костных очагов по данным сцинтиграфии костей скелета или увеличение размера измеряемых очагов в мягких тканях по критериям RECIST) на фоне кастрационного уровня тестостерона в сыворотке крови (<1,7 нмоль/л или 50 нг/дл) [5].

До 2010 г. единственным лекарственным препаратом, доказавшим свою эффективность в отношении увеличения общей выживаемости (ОВ) больных КРРПЖ по сравнению с митоксантроном, являлся химиопрепарат из группы таксанов – доцетаксел [6]. Позже появилось еще несколько новых лекарственных агентов, также продемонстрировавших увеличение продолжительности жизни при КРРПЖ. В настоящее время одобрены для применения при метастатическом КРРПЖ (мКРРПЖ) следующие препараты: кабазитаксел (2010), вакцина сипулеуцел-Т (2010), абиратерон (2011), энзалутамид (2012) и радий-223 (Ra-223; 2013). Согласно международным рекомендациям 2017 г. каждый из агентов, кроме кабазитаксела, может применяться как до, так и после химиотерапии доцетакселом. Четкие указания относительно последовательности лечения отсутствуют, поэтому выбор препарата выполняется в каждом случае индивидуально с учетом спектра сопутствующих заболеваний и степени распространенности опухолевого процесса, профиля токсичности и доступности препарата, а также других факторов [5].

Метастазы в кости и их лечение

Важно отметить, что более 90 % больных мКРРПЖ имеют радиологически подтвержденные метастазы в кости скелета [6, 7]. В течение 2 лет после появления метастазов костные осложнения развиваются примерно в 50 % случаев [8]. Именно развитие костных осложнений, к которым относятся выраженный болевой синдром, патологические переломы, компрессия спинного мозга, гиперкальциемия и миелосупрессия, является основной причиной смерти, нетрудоспособности и ухудшения качества жизни больных РПЖ [6, 7, 9]. Таким образом, при распространении опухоли в костную ткань требуется адекватная и своевременная терапия, ориентированная на лечение костных метастазов. Однако действие традиционных методов, таких как обезболивающие средства, дистанционная лучевая

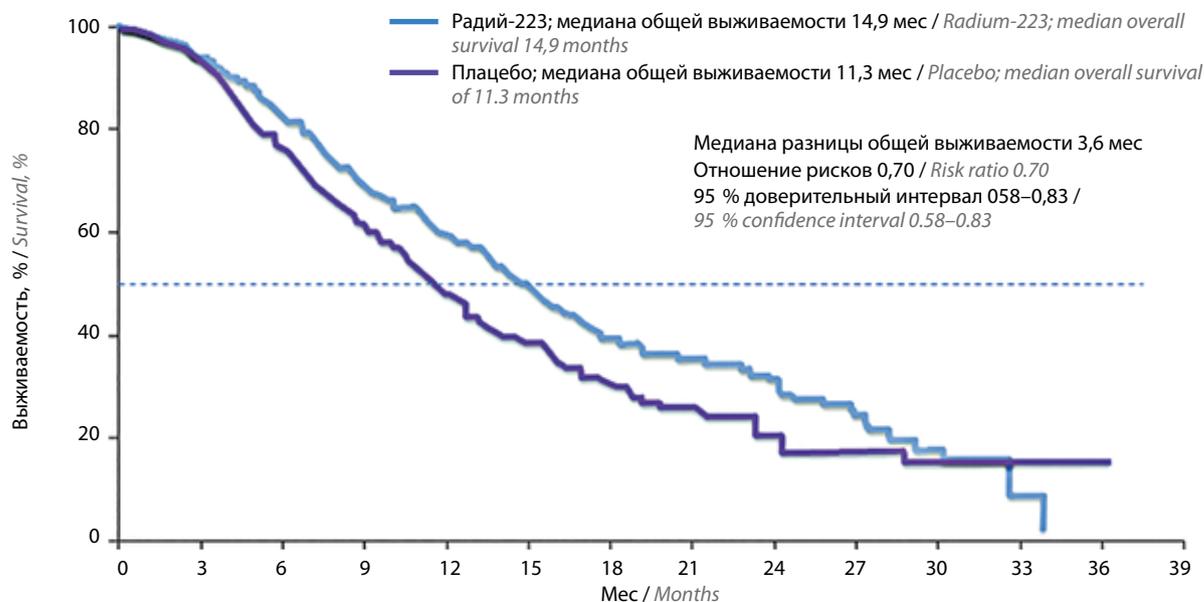
терапия, бисфосфонаты или деносумаб, ингибирующий образование и активацию остеокластов, а также внутривенное введение радионуклидов стронция-89 или самария-153 носит только паллиативный характер и в ряде случаев позволяет отсрочить развитие костных осложнений.

Излучатель альфа-частиц радий-223

Для больных КРРПЖ с множественными симптомными метастазами в кости скелета разработан новый радиофармацевтический препарат дихлорид радия-223 (ранее альфарадин), таргетно воздействующий на участки ремоделирования костной ткани. Встраиваясь в зоны повышенной активности остеокластов (опухолевый очаг) подобно кальцию, Ra-223 способствует поломкам в структуре ДНК опухолевых клеток, приводя к выраженному местному цитотоксическому эффекту на метастатические очаги. В отличие от стронция-89 и самария-153, Ra-223 является излучателем альфа-частиц у которых дистанция распространения в тканях меньше, чем у бета-частиц, и составляет <100 мкм. Период полураспада Ra-223 – 11,4 дня. В 1500 раз большая линейная энергия альфа-эмиттеров в сочетании с меньшей проникающей способностью альфа-излучения обуславливает их локальную противоопухолевую эффективность, но щадящее воздействие на костный мозг [10–14]. Стронций-89 и самарий-153, напротив, ассоциированы с выраженной гематологической токсичностью, по данным проведенных исследований [15–17].

Эффективность и безопасность радия-223 в исследовании III фазы ALSYMPCA

Ra-223 продемонстрировал увеличение ОВ больных КРРПЖ с симптомными метастазами в кости по сравнению с плацебо и стал первым альфа-эмиттером, который прошел III фазу клинических исследований [18]. Ra-223 был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для применения в клинической практике в 2013 г. по результатам двойного слепого исследования III фазы ALSYMPCA, в которое были рандомизированы 922 пациента. Из них 615 получали Ra-223 курсом из 6 внутривенных введений через каждые 4 нед в дозе из расчета 50 кБк/кг массы тела, а 307 пациентов – плацебо. Критерием включения являлось наличие множественных метастазов в кости (≥ 2 очагов накопления радиофармацевтического препарата при сцинтиграфии костей скелета), требующих регулярного приема обезболивающих средств или проведения дистанционной лучевой терапии в связи с болевым синдромом. Пациентов с висцеральными метастазами или метастазами в лимфатические узлы >3 см в диаметре в исследование не включали. В исследование вошли пациенты, получавшие



Радий-223 / Radium-223	614	578	504	369	274	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Плацебо / Placebo	307	288	228	157	103	67	39	24	14	7	4	2	1	0

Рис. 1. Общая выживаемость больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в исследовании ALSYMPCA
 Fig. 1. Overall survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the ALSYMPCA study

предшествующую терапию доцетакселом или не получавшие ее ввиду либо наличия противопоказаний, либо отказа от химиотерапии. Первичной контрольной точкой исследования являлась ОВ больных, вторичными – время до развития костных осложнений, время до повышения уровня щелочной фосфатазы и регистрации прогрессирования по уровню ПСА.

При промежуточном анализе медиана ОВ больных составила 14,0 мес в группе применения Ra-223 и 11,2 мес в группе плацебо (отношение рисков 0,695; 95 % доверительный интервал 0,552–0,875; $p = 0,00185$) на момент регистрации 314 смертей. Обновленный анализ результатов на момент регистрации 528 летальных исходов подтвердил преимущество Ra-223 – медиана ОВ составила 14,9 мес против 11,3 мес в группе плацебо ($p < 0,001$) (рис. 1). ОВ была значительно выше у пациентов, получивших не менее 5 (из 6 возможных) инъекций Ra-223. Медиана ОВ после 5–6 инъекций Ra-223 составила 17,9 мес, после 1–4 инъекций – 6,2 мес ($\Delta 11,7$ мес; $p < 0,0001$). В группе Ra-223 риск смерти от любой причины был ниже на 30 % по сравнению с группой плацебо. Все вторичные конечные точки также показали достоверное преимущество Ra-223 по сравнению с плацебо [18].

Симптомные костные осложнения возникали у 202 (33 %) из 614 больных в группе Ra-223 и у 116 (38 %) из 307 пациентов в группе плацебо. У пациентов, получавших Ra-223, зарегистрировано увеличение времени до развития костных осложнений почти на 6 мес по сравнению с получавшими плацебо

(15,6 мес против 9,8 мес; $p < 0,001$) (рис. 2) [18]. При анализе риска наступления отдельных костных осложнений в группе Ra-223 наблюдалось снижение риска компрессии спинного мозга почти в 2 раза по сравнению с группой плацебо ($p = 0,03$) [19].

В целом терапия Ra-223 характеризовалась низким уровнем миелотоксичности и небольшим количеством побочных эффектов по сравнению с плацебо (рис. 3, 4). Наиболее частым проявлением гематологической токсичности была анемия (31 %), реже встречались

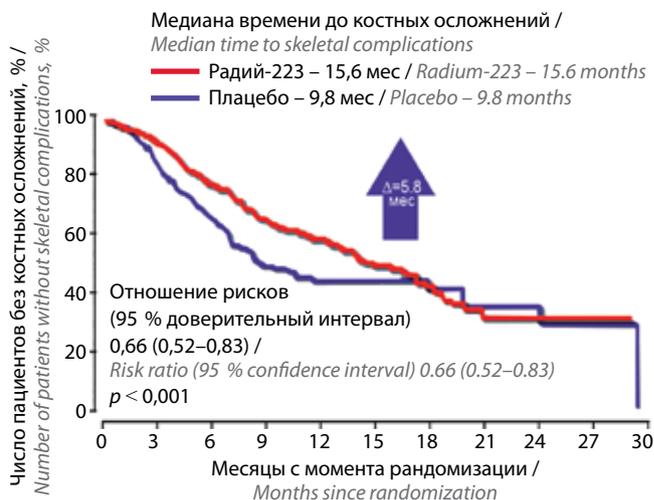


Рис. 2. Увеличение времени до наступления костных осложнений при применении радия-223
 Fig. 2. Increase in time to skeletal complications development due to use of radium-223

Fig. 2. Increase in time to skeletal complications development due to use of radium-223



Рис. 3. Наиболее частые гематологические нежелательные явления любой степени в исследовании ALSYMPCA

Fig. 3. The most common hematological adverse events of any grade in the ALSYMPCA study

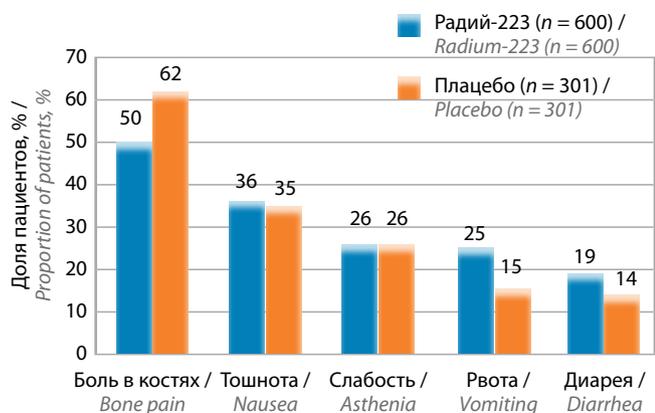


Рис. 4. Наиболее частые негематологические нежелательные явления любой степени в исследовании ALSYMPCA

Fig. 4. The most common non-hematological adverse events of any grade in the ALSYMPCA study

тромбоцитопения (12 %) и нейтропения (5 %). Основными негематологическими побочными эффектами терапии являлись боли в костях (50 %), тошнота (36 %), общая слабость (26 %) и диарея (25 %). Частота практически всех наиболее распространенных нежелательных явлений (НЯ), кроме тромбоцитопении, была сопоставима между группами сравнения [18].

Для оценки качества жизни в исследовании ALSYMPCA применяли шкалы FACT-P и EQ-5D. Обе шкалы показали большую долю пациентов с улучшением качества жизни в группе Ra-223 по сравнению с плацебо (рис. 5). Средние изменения по отдельным параметрам, учитываемым в шкалах EQ-5D и FACT-P, таким как физическое и эмоциональное благополучие, боль, функциональные возможности были также в пользу Ra-223. Следует отметить, что ухудшение качества жизни быстрее развивалось в группе плацебо. Предшествующая терапия доцетакселом или бисфосфонатами не оказывала влияния на полученные результаты. Таким образом, терапия Ra-223 позволила

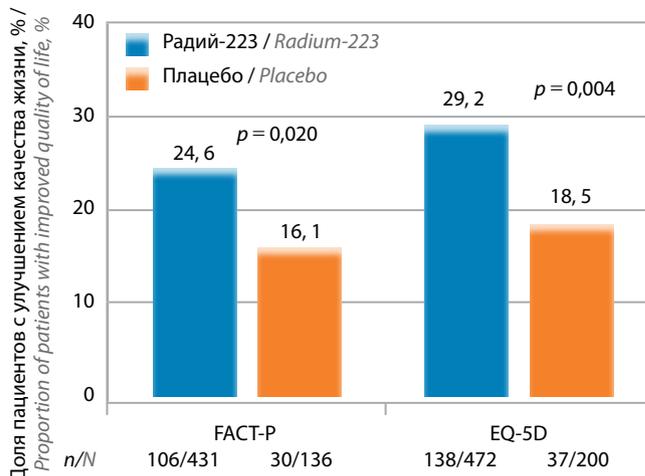


Рис. 5. Доля пациентов с улучшением качества жизни в группах радия-223 и плацебо по данным шкал FACT-P и EQ-5D

Fig. 5. Proportion of patients with improved quality of life in the radium-223 and placebo groups per the FACT-P and EQ-5D scales

не только увеличить продолжительность жизни больных КРРПЖ с симптомными метастазами в кости скелета, но и улучшить качество их жизни в целом и в отдельных аспектах, а также отсрочить наступление ухудшения качества жизни [20].

Влияние предшествующей химиотерапии доцетакселом

Для оценки влияния предшествующей химиотерапии доцетакселом на эффективность и переносимость Ra-223 в исследовании ALSYMPCA был выполнен подгрупповой анализ, который показал, что Ra-223 достоверно увеличивал ОВ больных мКРРПЖ вне зависимости от применения доцетаксела (рис. 6). В случае приема плацебо выживаемость в этих 2 группах практически не отличалась. Эффективность Ra-223 также не зависела от химиотерапии доцетакселом при расчете большинства вторичных конечных точек исследования. При оценке переносимости лечения в подгруппе доцетаксела выявлена тенденция к большей частоте тромбоцитопении III–IV степеней тяжести при терапии Ra-223 (31 (9 %) из 347 пациентов) по сравнению с плацебо (5 (3 %) из 171 пациента), в то время как у больных, не получавших доцетаксел, частота тромбоцитопении между группами сравнения составила 3 % (7 из 253 пациентов) против 1 % (1 из 130 пациентов). Частота возникновения анемии и нейтропии III–IV степеней тяжести не отличалась при терапии Ra-223 или плацебо в обеих подгруппах доцетаксела. Негематологические НЯ были также сопоставимы в обеих группах (до и после терапии доцетакселом). Таким образом, по результатам данного подгруппового анализа можно сделать вывод, что Ra-223 эффективен как у больных, ранее не получавших химиотерапию, так и у ранее леченых доцетакселом.

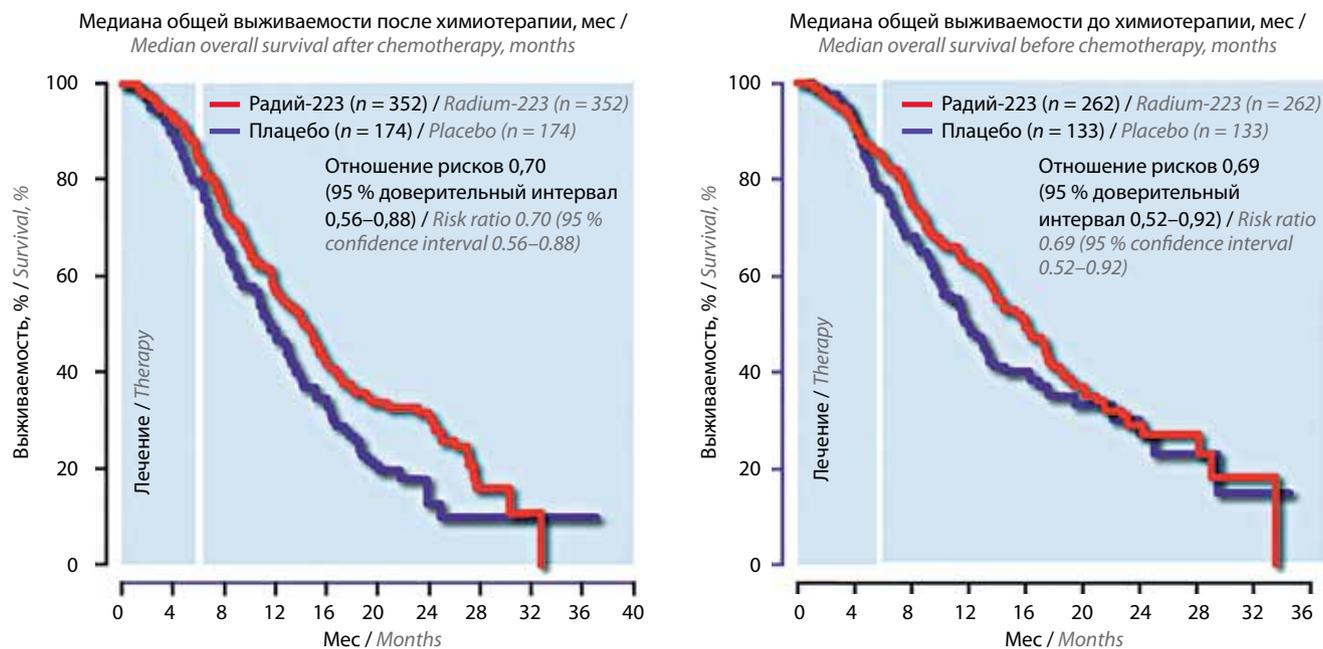


Рис. 6. Общая выживаемость больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в исследовании ALSYMPCA в зависимости от наличия/отсутствия предшествующей химиотерапии доцетакселом

Fig. 6. Overall survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the ALSYMPCA study depending on the presence/absence of previous docetaxel therapy

Несмотря на некоторую тенденцию к учащению гематологических НЯ в подгруппе предшествующей химиотерапии доцетакселом, в целом НЯ III–IV степени тяжести наблюдались нечасто, в том числе у пациентов с химиотерапией в анамнезе [21].

Возможность назначения химиотерапии после радия-223

Не менее важным представляется вопрос о безопасности применения химиотерапии доцетакселом после терапии Ra-223. По данным анализа O. Sartor и соавт. (2016), после участия в исследовании ALSYMPCA 23 % пациентов в группе Ra-223 и 21 % в группе плацебо назначили химиотерапию, из них большинство получали еще и предшествующую химиотерапию доцетакселом (61 и 58 % в группе Ra-223 и плацебо соответственно). Важно отметить, что большинство (79 %) пациентов из группы Ra-223, которым проводилась последующая химиотерапия доцетакселом, получили все 6 запланированных стандартом лечения введений Ra-223. Среди применявшихся после завершения исследования ALSYMPCA химиотерапевтических агентов преобладал доцетаксел (70 % в группе Ra-223 и 72 % в группе плацебо). В результате исследования было продемонстрировано, что терапия Ra-223 не оказала отрицательного влияния на продолжительность химиотерапии доцетакселом. Медиана времени от начала лечения доцетакселом до окончания последнего курса составила 5,8 мес в группе Ra-223 и 4,9 мес

в группе плацебо. После начала химиотерапии гематологические показатели у пациентов, получавших ранее Ra-223 и плацебо, были сходными между собой. Предшествующая терапия Ra-223 не приводила к усугублению гематологической токсичности при последующей химиотерапии. Химиотерапия после лечения Ra-223 возможна и, по-видимому, обладает приемлемым профилем безопасности [22].

Отдаленные результаты исследования ALSYMPCA

Результаты лечения больных в исследовании ALSYMPCA через 3 года наблюдения были проанализированы в работе C. Parker и соавт. (2015) от даты 1-й инъекции Ra-223 последнему пациенту. Завершили 3-летний период наблюдения 48 (12 %) из 405 больных, получавших Ra-223, и 12 (7 %) из 167 пациентов группы плацебо. Связанных с введением Ra-223 гематологических опухолей и миелодиспластических синдромов не зарегистрировано. В группе Ra-223 через 16 мес после последней инъекции был отмечен 1 случай апластической анемии, возможно связанный с препаратом. За 3 года наблюдения другие злокачественные опухоли (гистологически не связанные с РПЖ) были выявлены у 4 пациентов из группы Ra-223 и у 3 больных, получавших плацебо. НЯ в период последующего наблюдения отмечали редко (<4 %). В группе Ra-223 было зарегистрировано 4 летальных исхода в течение 2 лет после начала терапии, что, по мнению

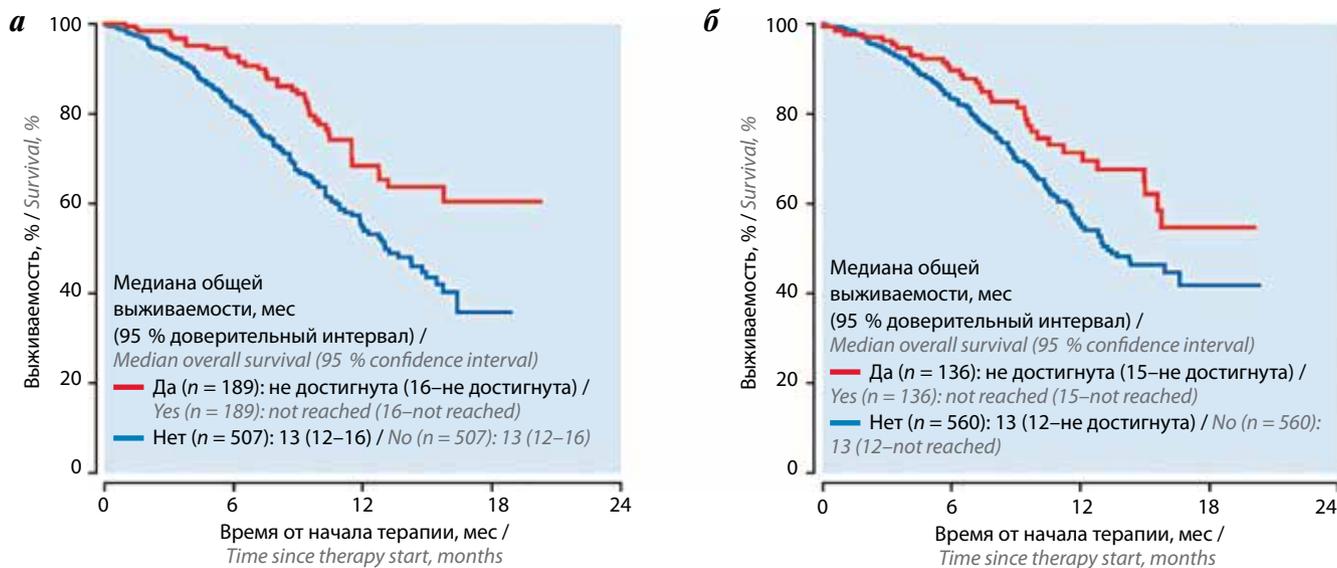


Рис. 7. Общая выживаемость больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости при терапии радием-223 в монорежиме и в комбинации с абиратероном/энзалутамидом (а) или деносумабом (б)

Fig. 7. Overall survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and skeletal metastases for radium-223 monotherapy and radium-223 in combination with abiraterone/enzalutamide (a) or denosumab (b)

исследователей, возможно, связано с лечением. Данный анализ не выявил новых НЯ, ассоциированных с терапией Ra-223. В целом можно говорить о том, что Ra-223 хорошо переносится больными КРРПЖ с метастазами в кости и не оказывает длительного влияния на миелопоэз [23].

Результаты программ раннего доступа

В рамках Американской программы раннего доступа (USEAP) было проведено проспективное многоцентровое исследование, в котором 184 больных КРРПЖ с симптоматическими костными метастазами получали лечение Ra-223. Допускалась сопутствующая химиотерапия, а также терапия абиратероном и энзалутамидом. Первичными конечными точками USEAP были безопасность, качество жизни и проявления болей в костях. Медиана числа полученных инъекций в USEAP составила 5, все 6 инъекций получили 44 % больных. Начиная с 3-го введения Ra-223 более чем у 40 % пациентов наблюдалось уменьшение болевого синдрома. Профиль безопасности Ra-223 в USEAP был сопоставим с таковым в ALSYMPCA. Основными НЯ были анемия (23 %), усталость (21 %), диарея (14 %) и тошнота (12 %) [24]. Профиль безопасности при сопутствующем применении абиратерона/энзалутамида был сопоставим с таковым у пациентов в целом [25]. В USEAP медиана ОВ больных была выше, чем в регистрационном исследовании и составила 17,0 мес против 14,9 мес в ALSYMPCA, однако это не прямое сравнение [24]. Сочетанная терапия Ra-223 с абиратероном или энзалутамидом показала тенденцию к увеличению ОВ больных мКРРПЖ [25]. В связи с этим

можно предположить большую эффективность Ra-223 при сочетанном применении с другими препаратами.

F. Saad и соавт. (2016) представили результаты более крупной программы раннего доступа (iEAP), которая позволила провести многоцентровое проспективное исследование фазы IIIb по безопасности и эффективности Ra-223. В исследование вошли 696 пациентов, которые получали Ra-223 в стандартном режиме. Критерии включения и использовавшаяся терапия были сходными с таковыми в исследовании ALSYMPCA, но в отличие от него допускалось участие пациентов с бессимптомными метастазами. Также до включения в исследование часть пациентов помимо доцетаксела получали абиратерон (40 %) или энзалутамид (8 %). Одновременно с участием в исследовании пациенты могли принимать абиратерон (20 %), энзалутамид (5 %), деносумаб (20 %) и бисфосфонаты (19 %) как сопутствующую терапию. Больше половины (403 (58 %) из 696) пациентов получили все 6 запланированных инъекций Ra-223. Медиана ОВ больных, получавших лечение Ra-223, составила 16 мес. Как и в ALSYMPCA, число полученных инъекций прямо коррелировало с ОВ. Факторами благоприятного прогноза ОВ больных были исходный уровень щелочной фосфатазы ниже верхней границы нормы, уровень гемоглобина >10 г/дл, статус по шкале ECOG 0–1, отсутствие болевого синдрома или наличие слабой боли. ОВ пациентов, одновременно с Ra-223 получавших абиратерон и/или энзалутамид, а также деносумаб, была выше, чем у пациентов на монотерапии Ra-223 (рис. 7). НЯ наблюдались у 523 (71 %) пациентов, включенных в исследование. Тромбоцитопения любой степени тяжести отмечена менее

чем у 10 % больных. Одновременный прием абиратерона либо энзалутамида не был ассоциирован с увеличением токсичности. Перерывы в терапии из-за НЯ случились у 63 (9 %) пациентов. Связанные с лечением серьезные НЯ наблюдались в 34 (5 %) случаях. Таким образом, программа раннего доступа iEAP подтвердила результаты ALSYMPCA по эффективности и безопасности Ra-223 у больных КРРПЖ с костными метастазами. Добавление абиратерона и энзалутамида к терапии Ra-223 увеличивает ОВ больных, но не сопровождается повышением токсичности [26].

Заключение

Ra-223 достоверно увеличивает выживаемость больных КРРПЖ с симптомными метастазами в кости при умеренной токсичности, как показано в исследовании III фазы ALSYMPCA и подтверждено результатами программ раннего доступа. Терапия Ra-223 сопровождается улучшением качества жизни больных

и позволяет отсрочить наступление ухудшения качества жизни. Ra-223 – единственный препарат с доказанным в исследовании III фазы снижением риска компрессии спинного мозга в лечении КРРПЖ. ОВ больных продемонстрировала выраженную зависимость от числа полученных инъекций Ra-223, поэтому без необходимости нельзя сокращать продолжительность лечения. Ra-223 увеличивает ОВ у пациентов как до химиотерапии доцетакселом, так и после нее. Сочетание Ra-223 с абиратероном, энзалутамидом или деносумабом, по-видимому, является эффективным и безопасным, но необходимо дождаться результатов идущих исследований.

Таким образом, Ra-223 является терапией выбора у больных КРРПЖ с костными метастазами и отсутствием подтвержденных висцеральных метастазов как до химиотерапии доцетакселом, так и после нее. Химиотерапия после лечения Ra-223 – возможная и удовлетворительно переносимая лечебная опция.

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: MNIIOI 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. 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 2016. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
3. Chi K.N., Bjartell A., Dearnaley D. et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol* 2009;56(4):594–605. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.06.027. PMID: 19560857.
4. Cancer of the Prostate – SEER Stat Fact Sheet. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
5. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology EAU, 2017. 146 p.
6. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
7. Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350(16):1655–64. DOI: 10.1056/NEJMra030831. PMID: 15084698.
8. Oster G., Lamerato L., Glass A. et al. Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems. *Support Care Cancer* 2013;21(12):3279–86. DOI: 10.1007/s00520-013-1887-3. PMID: 23884473.
9. Lien L.M., Tvedt B., Heinrich D. Treatment of castration-resistant prostate cancer and bone metastases with radium-223 dichloride. *Int J Urol Nurs* 2015;9(1):3–13. DOI: 10.1111/ijun.12059. PMID: 26097500.
10. Henriksen G., Bristol K., Bruland O.S. et al. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting (223) Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res* 2002;62(11):3120–5. PMID: 12036923.
11. Henriksen G., Fisher D.R., Roeske J.C. et al. Targeting of osseous sites with alpha-emitting 223Ra: comparison with the beta-emitter 89Sr in mice. *J Nucl Med* 2003;44(2):252–9. PMID: 12571218.
12. Cheetham P.J., Petrylak D.P. Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases: mechanism of action of radium-223 chloride (Alpharadin) and radiation protection. *Oncology (Williston Park)* 2012;26(4):330–7. PMID: 22655525.
13. McDevitt M. R., Sgouros G., Finn R. D et al. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *Eur J Nucl Med* 1998;25(9):1341–51. PMID: 9724387.
14. Liepe K. Alpharadin, a 223Ra-based alpha particle-emitting pharmaceutical for the treatment of bone metastases in patients with cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10(12):1346–58. PMID: 19943206.
15. Porter A.T., McEwan A. J., Powe J.E. et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(5):805–13. PMID: 8478230.
16. Sartor O. Overview of samarium-153 lexidronam in the treatment of painful metastatic bone disease. *Rev Urol* 2004;6 (suppl 10):S3–12. PMID: 16985930.
17. Serafini A.N., Houston S.J., Resche I. et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1574–81. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.4.1574. PMID: 9552068.

18. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755. PMID: 23863050.
19. Sartor O., Coleman R., Nilsson S. et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):738–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4. PMID: 24836273.
20. Nilsson S., Cislo P., Sartor O. et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016;27(5):868–74. DOI: 10.1093/annonc/mdw065. PMID: 26912557.
21. Hoskin P., Sartor O., O’Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7. PMID: 25439694.
22. Sartor O., Hoskin P., Coleman R.E. et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016;76(10):905–16. DOI: 10.1002/pros.23180. PMID: 27004570.
23. Parker C., Vogelzang N.J., Sartor O. et al. 3-year safety follow-up of radium-223 dichloride (Ra-223) in patients (Pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases (Mets) from ALSYMPCA. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 7):abstr. 195. Proceedings of the Genitourinary Cancers Symposium.
24. Vogelzang N.J., Fernandez D.C., Morris M.J. et al. Radium-223 dichloride (Ra-223) in U. S. expanded access program (EAP). *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 7):abstr. 247. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/141865-159>.
25. Sartor A.O. Prior and concurrent use of abiraterone and enzalutamide with Ra-223 in an expanded access setting. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 7):abstr. 253.
26. Saad F., Carles J., Gillissen S. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1306–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5. PMID: 27473888.

Неoadъювантная химиогормонотерапия и радикальная простатэктомия у больного лимфогенно-диссеминированным раком предстательной железы

К.М. Нюшко¹, Т.В. Устинова², А.А. Пайчадзе¹, Б.Я. Алексеев³, А.А. Крашенинников¹, Г.С. Геворгян¹, Л.В. Болотина¹, А.С. Калпинский¹, Н.В. Воробьев¹, А.Д. Каприн³

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8 корп. 5;

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

Контакты: Алексей Артурович Крашенинников krush07@yandex.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. Радикальная простатэктомия – наиболее часто применяемый метод терапии у больных локализованным РПЖ. Целесообразность хирургического лечения местно-распространенных и лимфогенно-диссеминированных форм РПЖ остается спорной, так как существенно повышается вероятность нерадикального вмешательства и возрастает риск прогрессирования заболевания. В то же время интерес к проведению хирургического лечения у больных РПЖ с высоким риском прогрессирования, в том числе с наличием лимфогенных метастазов, в последнее время существенно возрос. Появляется все больше исследований, демонстрирующих улучшение показателей выживаемости больных РПЖ высокого риска, в том числе с наличием отдаленных метастазов, которым выполняли радикальную простатэктомию и лимфаденэктомию, по сравнению с когортой больных, получавших только лекарственную терапию. Кроме работ по оценке эффективности неoadъювантной терапии до хирургического лечения у пациентов с локализованным или местно-распространенным РПЖ высокого риска существуют также исследования, рассматривающие данную опцию у больных РПЖ с наличием лимфогенных метастазов.

В статье представлены результаты клинического наблюдения, демонстрирующего высокую эффективность мультимодального подхода с применением неoadъювантной химиогормонотерапии с последующим проведением хирургического лечения у больного метастатическим лимфогенно-диссеминированным РПЖ.

Ключевые слова: неoadъювантная химиогормонотерапия, хирургическое лечение метастатического рака предстательной железы, комбинированная химиогормонотерапия, доцетаксел, новотакс

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-148-154

Neoadjuvant chemohormonal therapy and radical prostatectomy in a patient with lymphogenic metastatic prostate cancer

K.M. Nyushko¹, T.V. Ustinova², A.A. Paychadze¹, B. Ya. Alekseev¹, A.A. Krasheninnikov¹, G.S. Gevorgyan¹, L.V. Bolotina¹, A.S. Kalpinskiy¹, N.V. Vorob'ev¹, A.D. Kaprin³

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

²Peoples' Friendship University of Russia; Build. 5, 8 Podol'skoe Shosse, Moscow 115093, Russia;

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

Prostate cancer (PC) is now one of the most common malignancies among men. Radical prostatectomy is the most commonly used therapy option for patients with localized PC. The appropriateness of surgical treatment for locally advanced and lymphogenic metastatic PC remains controversial, as the probability of non-radical intervention increases significantly and the risk for disease progression becomes higher. At the same time, interest in surgical treatment in patients with PC at high risk of progression, including those with lymphogenic metastases has recently increased greatly. There are more and more studies demonstrating improved survival rates in patients with high-risk PC, including those with distant metastases, who have undergone radical prostatectomy and lymphadenectomy compared with a cohort of patients who have received only drug therapy. In addition to the studies evaluating the efficiency of neoadjuvant therapy before surgery in patients with localized or locally advanced high-risk PC, there are also investigations considering this option in PC patients with lymphogenic metastases. The paper gives the results of a clinical observation that shows the high efficiency of a multimodal approach with neoadjuvant chemohormonal therapy, followed by surgical treatment in a patient with lymphogenic metastatic PC.

Key words: neoadjuvant chemohormonal therapy, surgical treatment for metastatic prostate cancer, combined chemohormonal therapy, docetaxel, novotax

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости в России РПЖ занимает 2-е место после рака легкого и 3-е место в структуре смертности. РПЖ у лиц моложе 40 лет отмечается редко, в среднем возраст заболевших составляет 50–70 лет. В 2015 г. в России было зарегистрировано 38 812 новых случаев РПЖ, при этом средний возраст мужчин с впервые выявленным раком составил 69,6 года (в 2005 г. данный показатель был несколько выше – 70,6 года). Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2015 г. на 100 тыс. мужского населения в России соответствовал 40,23. При среднегодовом темпе прироста 6,68 % прирост заболеваемости РПЖ с 2005 по 2015 г. достиг 105,65 % [1].

Основные методы радикального лечения больных РПЖ – радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия. РПЭ – наиболее часто применяемый метод лечения больных локализованным РПЖ. Целесообразность хирургического вмешательства при местнораспространенных и лимфогенно-диссеминированных формах РПЖ остается спорной, так как существенно повышается вероятность нерадикальной операции и возрастает риск прогрессирования заболевания [2]. В то же время интерес к проведению хирургического лечения у больных РПЖ с высоким риском прогрессирования, в том числе с наличием лимфогенных метастазов, в последнее время существенно возрос. Появляется все больше исследований, демонстрирующих улучшение показателей выживаемости больных РПЖ с отдаленными метастазами, которым выполняли РПЭ и лимфаденэктомию, по сравнению с когортой пациентов, получавших только лекарственную терапию. Так, в исследовании I. M. Thompson и соавт. показано достоверное снижение риска смерти от РПЖ у пациентов с наличием лимфогенных и отдаленных метастазов, получивших хирургическое лечение, по сравнению с подгруппой больных, которым проводили только кастрационную терапию (отношение рисков 0,77; 95 % доверительный интервал 0,53, местно 0,89; $p = 0,014$) [3]. В другом исследовании, проведенном S. H. Culp и соавт. и включившем 8185 пациентов с метастатическим РПЖ из базы данных SEER, было продемонстрировано достоверное преимущество местного лечения по сравнению с изолированной гормональной терапией. Так, 5-летняя общая и опухолевоспецифическая выживаемость в группе больных, перенесших хирургическое лечение, составила 67,4 и 75,8 % соответственно, в группе лучевого лечения – 52,6 и 61,3 % соответственно, в группе гормональной терапии – только 22,5 и 48,7 % соответственно ($p < 0,001$) [4].

Ряд клинических исследований показал улучшение результатов лечения больных РПЖ с высоким риском прогрессирования при использовании комбинирован-

ной химиогормональной терапии (ХГТ) в неoadъювантном режиме перед выполнением РПЭ. Так, в исследовании, проведенном P. G. Febbo и соавт. и включившем 19 больных РПЖ высокого риска прогрессирования (сT3N0 и/или уровень простатического специфического антигена (ПСА) ≥ 20 нг/мл и/или сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 8–10), продемонстрированы достоверное снижение уровня сывороточного ПСА и уменьшение объема предстательной железы на фоне неoadъювантной терапии доцетакселом [5]. В многоцентровом исследовании II фазы, проведенном K. N. Chi и соавт., эффективность неoadъювантной ХГТ была оценена у 72 пациентов с РПЖ высокого риска прогрессирования (сT3N0 и/или уровень ПСА ≥ 20 нг/мл и/или индекс Глисона ≥ 7). Медиана наблюдения составила 42,7 мес, ПСА-безрецидивная выживаемость достигнута у 70 % больных, а полный патоморфологический ответ наблюдался в 3 % случаев [6]. В работе отечественных авторов отмечены статистически достоверное снижение уровня сывороточного ПСА и уменьшение объема предстательной железы на фоне применения неoadъювантной терапии доцетакселом у больных РПЖ промежуточного и высокого риска прогрессирования (сT2c–T3a и/или уровень ПСА ≥ 10 нг/мл и/или индекс Глисона ≥ 7). Кроме того, было продемонстрировано улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости в группе комбинированной терапии по сравнению с группой хирургического лечения. Тем не менее статистически значимых различий показателей общей и безрецидивной выживаемости не отмечено. Авторы сделали вывод о том, что раннее применение ХГТ у пациентов, имеющих низкий риск развития рецидива, нецелесообразно, поскольку это увеличивает время до хирургического вмешательства и сопряжено с возможным возникновением побочных эффектов. Выполнение неoadъювантного лечения оправдано лишь у пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов (ЛУ) и местнораспространенным РПЖ [7]. В другом клиническом исследовании, проведенном K. Fizazi и соавт. и включившем 413 больных РПЖ с высоким риском прогрессирования (сT3–4N0–, T3–4N+ и/или уровень ПСА ≥ 20 нг/мл и/или индекс Глисона ≥ 8), продемонстрированы достоверные преимущества комбинированной ХГТ по сравнению с гормональной терапией в монорежиме по темпам снижения уровня ПСА и улучшению показателя ПСА-безрецидивной выживаемости. Так, в группе пациентов, получавших ХГТ, ПСА-безрецидивная выживаемость составила 62 %, в группе гормонального лечения – только 50 % ($p = 0,017$) [8].

Помимо работ по оценке эффективности неoadъювантной терапии до проведения хирургического лечения у пациентов с локализованным или местнораспространенным РПЖ высокого риска, существуют

также исследования, рассматривающие данную опцию у больных РПЖ с наличием лимфогенных метастазов. Так, A.J. Zurita и соавт. провели исследование II фазы, включившее 26 больных РПЖ с клинически определяемыми метастазами в регионарных ЛУ в полости таза >2 см в диаметре или с очень высоким риском лимфогенного прогрессирования (индекс Глисона ≥ 8 и уровень ПСА ≥ 25 нг/мл, сТ3 и индекс Глисона ≥ 7 или сТ4). Всем пациентам проводили ХГТ в течение 12 мес (доцетаксел и аналог лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) \pm бикалутамид). В случае снижения уровня ПСА <1 нг/мл пациентам предлагали хирургическое лечение – РПЭ с расширенной лимфаденэктомией. Положительный хирургический край резекции верифицирован в 8 % случаев, метастазы в ЛУ выявлены у 46 % пациентов. У 13 (50 %) больных достигнута полная ремиссия (уровень ПСА <0,2 нг/мл без адъювантной терапии) после проведенного комбинированного лечения. Медиана времени до прогрессирования в этой группе составила 27,0 мес, а у 6 пациентов ремиссия достигнута в течение 52,9 мес. За медиану периода наблюдения 61 мес от прогрессирования РПЖ умерли 9 больных. Авторы пришли к заключению, что удаление опухолевых очагов, резистентных к лекарственной терапии, может отсрочить назначение системного лечения у больных лимфогенно-диссеминированным РПЖ. Однако, как считают авторы, для разработки конкретных рекомендаций по применению данного комбинированного метода терапии в широкой клинической практике необходимо проведение крупных рандомизированных исследований [9].

Целью другого рандомизированного исследования III фазы, инициированного Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Alliance 90203 trial (NCT00430183), явилась оценка влияния неoadъювантной ХГТ (доцетаксел 6 курсов + аналоги ЛГРГ) перед РПЭ на эффективность выполненного лечения у больных РПЖ (выживаемость без прогрессирования, безрецидивная, общая и опухолевоспецифическая выживаемость) [10]. В исследование включали пациентов с РПЖ высокого риска прогрессирования без предшествующего лечения с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет. Больных рандомизировали на 2 группы: ХГТ в монорежиме и неoadъювантная терапия с последующим проведением хирургического лечения. К 2015 г. было рандомизировано 780 пациентов. Первичная конечная цель исследования – 3-летняя безрецидивная выживаемость – будет достигнута к 2018 г. Наблюдение за пациентами планируется продлить до 15 лет с момента рандомизации. Результаты исследования, возможно, помогут выработать конкретные рекомендации по проведению неoadъювантной терапии у больных лимфогенно-диссеминированным РПЖ.

Таким образом, на сегодняшний день взгляд на проблему лечения РПЖ с наличием метастазов в ЛУ изменился в сторону применения агрессивного мульти-модального подхода с использованием наиболее рациональных комбинаций среди всех имеющихся методов воздействия. Назначение ранней ХГТ представляется крайне актуальным направлением и требует дальнейшего исследования.

В статье представлены результаты клинического наблюдения, демонстрирующего высокую эффективность мультимодального подхода с применением неoadъювантной ХГТ с последующим проведением хирургического лечения у больного метастатическим лимфогенно-диссеминированным РПЖ.

Клинический случай

Больной З., 57 лет, находился на лечении в МНИОИ им. П.А. Герцена с августа 2016 г. по март 2017 г. Из анамнеза известно, что в июле 2016 г. при обследовании по месту жительства отмечено повышение уровня ПСА до 262 нг/мл. Выполнена трансректальная биопсия предстательной железы под контролем ультразвукового исследования (УЗИ). При гистологическом исследовании выявлена картина ацинарной аденокарциномы, индекс Глисона 9 (5 + 4), занимающей до 70–90 % площади биоптатов. По месту жительства больному рекомендовано проведение самостоятельной андрогендепривационной гормональной терапии, выполнена инъекция аналога ЛГРГ. Для дообследования и лечения в августе 2016 г. пациент самостоятельно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена.

Было выполнено комплексное обследование, направленное на стадирование опухолевого процесса и включающее компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ органов малого таза, трансректальное УЗИ, магнитно-резонансную томографию органов малого таза и регионарных ЛУ, остеосцинтиграфию (ОСГ).

По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 02.08.2016 отмечены увеличение паракавадных и парааортальных ЛУ до $15 \times 20 \times 28$ мм, единичные ЛУ на уровне правой почечной ножки размером 23×35 мм, на уровне общей правой подвздошной артерии справа размером 20×33 мм, парааортальные на уровне бифуркации размером 31×17 мм (рис. 1). По результатам МРТ органов малого таза от 27.07.2016 предстательная железа объемом 47 см^3 , определяется опухолевое поражение семенных пузырьков (рис. 2). В правой подвздошной области и забрюшинном пространстве преимущественно на уровне правой подвздошной артерии отмечаются многочисленные увеличенные ЛУ максимальным размером $2,5 \times 3,3 \times 3,0$ см. При ОСГ в режиме «все тело» от 29.07.2016 данных о наличии метастатического поражения костей скелета не получено. По результатам КТ органов грудной клетки



Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза до лекарственного лечения
 Fig. 1. Pelvic magnetic resonance imaging prior to drug treatment



Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза до лекарственного лечения: определяется опухолевое поражение семенных пузырьков (стрелка)
 Fig. 2. Pelvic magnetic resonance imaging prior to drug treatment: tumor lesion of the seminal vesicles (arrow)

от 02.08.2016 патологических изменений в легких не выявлено.

Лечебная тактика была выработана на междисциплинарном консилиуме с участием хирургов, лучевых терапевтов и химиотерапевтов. С учетом распространенности онкологического процесса, данных морфологического исследования биопсионного материала, уровня

ПСА, а также молодого возраста пациента и сохранного общего состояния рекомендовано на 1-м этапе проведение ХГТ препаратом доцетаксел (новотакс®) в дозе 75 мг/м² внутривенно капельно каждые 3 нед на протяжении 6 курсов в комбинации с ежедневным приемом преднизолона в дозе 10 мг/сут на фоне кастрационной терапии аналогами ЛГРГ.

С августа по декабрь 2016 г. было выполнено 6 курсов лекарственного лечения: доцетаксел (новотакс®) в дозе 75 мг/м² внутривенно в 1-й день 21-дневного цикла в комбинации с пероральным приемом преднизолона 10 мг/сут. Перед каждой инфузией цитостатика проводилась стандартная премедикация с использованием дексаметазона. Гормональную терапию выполняли депо-формой аналога ЛГРГ в виде инъекций каждые 28 дней. Перед каждым курсом лекарственной терапии оценивали показатели общего и биохимического анализов крови, определяли уровень ПСА. В динамике показатели общего анализа крови оценивали на 3-и и 7-е сутки лекарственного лечения в целях контроля безопасности терапии. Удалось реализовать 6 курсов химиотерапии в полном объеме. Лекарственное лечение пациент перенес без выраженных токсических реакций. Инициальный уровень ПСА в августе 2016 г. составил 117,87 нг/мл (состояние в процессе кастрационной гормональной терапии с июля 2016 г.), по завершении лечения в феврале 2017 г. — 0,89 нг/мл. По данным инструментальных методов обследования, проведенного после лекарственного лечения, отмечена картина положительной динамики в виде уменьшения размеров и числа забрюшинных и подвздошных ЛУ (рис. 3). Выявлены немногочисленные вторично измененные ЛУ забрюшинного пространства и малого таза: паракавальные и парааортальные размером до 1,7 × 0,9 см, на уровне общей правой и подвздошной артерии справа и бифуркации брюшной аорты размером до 1,6 × 1,1 см, единичные подвздошные справа размером до 1,2 × 0,9 см. По данным МРТ органов малого таза также отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения опухоли в предстательной железе и размеров



Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства после лекарственного лечения: отмечаются метастатически измененные лимфатические узлы забрюшинного пространства (стрелка)

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the abdominal cavity and retroperitoneal space after drug treatment: metastatic lymph nodes (arrow) in the retroperitoneal space



Рис. 4. Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства после лекарственного лечения: уменьшение метастатически измененных лимфатических узлов забрюшинного пространства после лекарственного лечения (стрелка)

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the abdominal cavity and retroperitoneal space after drug treatment: drug-induced changes in the metastatic lymph nodes (arrow) in the retroperitoneal space

подвздошных ЛУ (рис. 4). По результатам КТ органов грудной клетки от 24.01.2017 и ОСГ от 03.02.2017 данных о наличии отдаленных метастазов нет.

Состояние больного было повторно обсуждено на консилиуме в отделении онкоурологии. С учетом наличия выраженной положительной динамики по данным комплексного обследования следующим этапом комбинированной терапии рекомендовано выполнение хирургического лечения. Пациенту 28.02.2017 была проведена РПЭ (стандартным позадилонным доступом) с расширенной тазовой и забрюшинной лимфаденэктомией (рис. 5–8), а также расширенная тазовая и парааортальная лимфаденэктомия: удалена obturatorная, наружная, внутренняя, общая подвздошная и пресакральная клетчатка с ЛУ справа и слева, парааортальная клетчатка до уровня почечных сосудов.

По результатам планового морфологического исследования во всех зонах, включая апекс в правой и левой долях предстательной железы, зарегистрирована ацинарная аденокарцинома с лечебным патоморфозом II степени, перинеуральным ростом, врастанием в капсулу железы, выходом в прилежащую жировую клетчатку по передней поверхности справа. Простатическая часть уретры и семенные пузырьки справа и слева интактны. В хирургическом крае резекции опухолевого роста нет. В 21 из 58 исследованных ЛУ определяются метастазы ацинарной аденокарциномы с лечебным патоморфозом II степени, врастанием в капсулу узлов, экстракапсулярным распространением в части из них.

Послеоперационный период у пациента протекал без осложнений. Дренажи из забрюшинного пространства

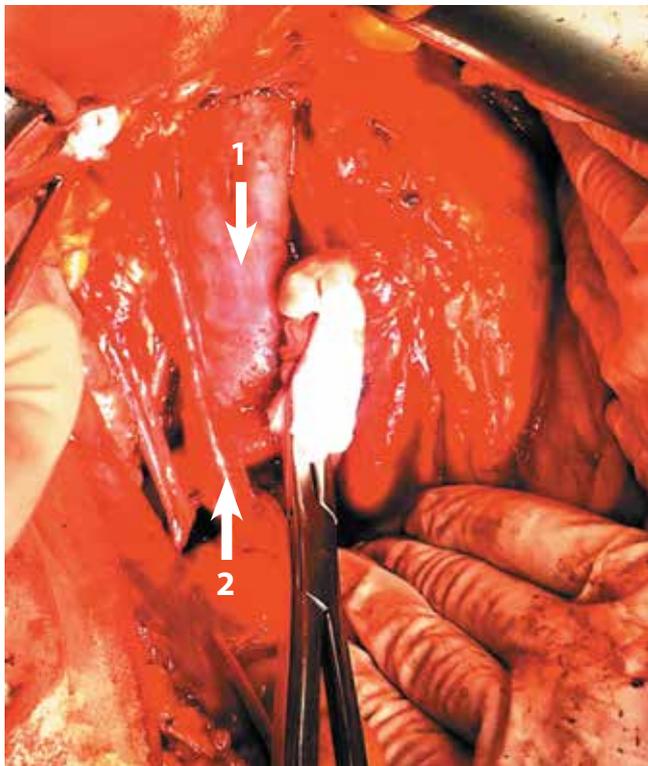


Рис. 5. Тазовая лимфаденэктомия и лимфаденэктомия в области бифуркации аорты: 1 – нижняя полая вена; 2 – правый мочеточник
Fig. 5. Pelvic lymphadenectomy and lymphadenectomy at the bifurcation of the aorta: 1 – inferior vena cava; 2 – right ureter

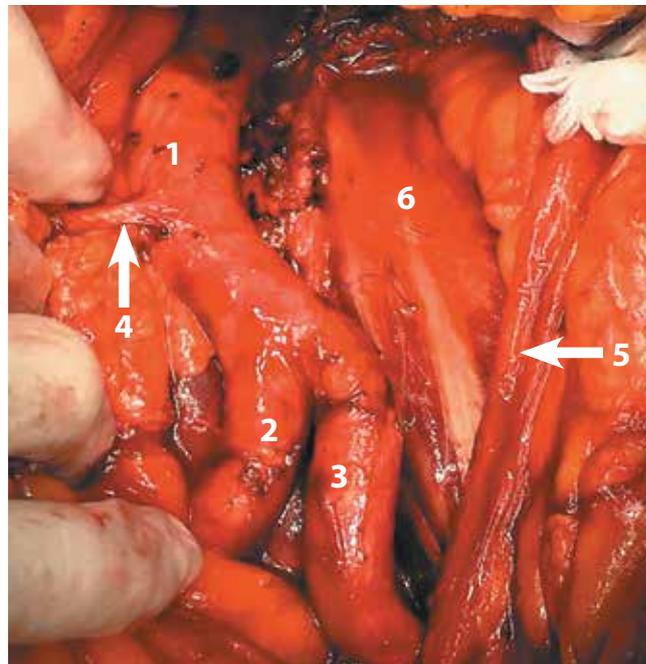


Рис. 7. Вид операционного поля после выполнения парааортальной лимфаденэктомии: 1 – аорта; 2 – правая общая подвздошная артерия; 3 – левая общая подвздошная артерия; 4 – нижняя брыжеечная артерия; 5 – левый мочеточник; 6 – левая поясничная мышца
Fig. 7. View of the surgical field after para-aortic lymphadenectomy: 1 – aorta; 2 – right common iliac artery; 3 – left common iliac artery; 4 – inferior mesenteric artery; 5 – left ureter; 6 – left psoas muscle

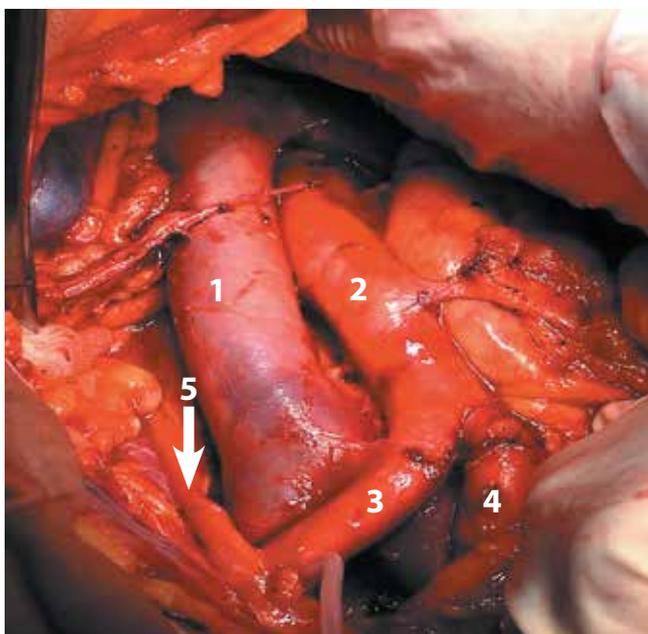


Рис. 6. Вид операционного поля после выполнения паракавальной, меж-аортокавальной и парааортальной лимфаденэктомии: 1 – нижняя полая вена; 2 – аорта; 3 – правая общая подвздошная артерия; 4 – левая общая подвздошная артерия; 5 – левый мочеточник
Fig. 6. View of the surgical field after paracaval, interaortocaval, and para-aortic lymphadenectomy: 1 – inferior vena cava; 2 – aorta; 3 – right common iliac artery; 4 – left common iliac artery; 5 – left ureter

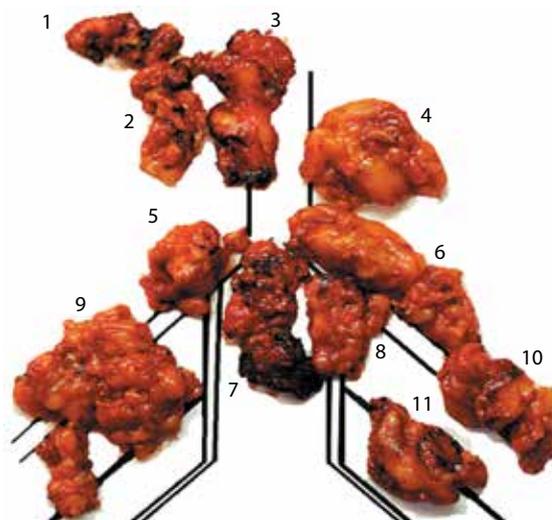


Рис. 8. Макропрепарат удаленных лимфатических узлов: 1 – клетчатка ворот почки справа; 2 – паракавальная клетчатка; 3 – межаортокавальная клетчатка; 4 – парааортальная клетчатка; 5 – общая подвздошная клетчатка справа; 6 – общая подвздошная клетчатка слева; 7 – пресакральная клетчатка; 8 – внутренняя подвздошная клетчатка слева; 9 – наружная подвздошная и Obturatorная клетчатка справа; 10 – наружная подвздошная клетчатка слева; 11 – Obturatorная клетчатка слева
Fig. 8. Gross specimen of removed lymph nodes: 1 – right renal hilum tissue; 2 – paracaval tissue; 3 – interaortocaval tissue; 4 – para-aortic tissue; 5 – right common iliac tissue; 6 – left common iliac tissue; 7 – presacral tissue; 8 – left internal iliac tissue; 9 – external iliac and obturator tissue on the right; 10 – left external iliac tissue; 11 – left obturator tissue

и малого таза удалены на 4-е и 7-е сутки. По данным цистографии от 07.03.2017 выхода контрастного вещества за пределы везикоуретрального анастомоза не выявлено. Уретральный катетер удален 09.03.2017, восстановлено самостоятельное мочеиспускание. Больному проводили симптоматическую, антибактериальную, инфузионную терапию, профилактику тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. По данным контрольного УЗИ органов малого таза и брюшинного пространства в брюшной полости и полости малого таза наблюдалось умеренное количество (около 50 мл) свободной жидкости, в брюшинном пространстве жидкость не определялась. Пациент в удовлетворительном состоянии был выписан под наблюдение онколога по месту жительства. При контрольном обследовании через 1 мес после операции уровень ПСА составил 0,008 нг/мл, по данным контрольного УЗИ органов малого таза, брюшной полости и брюшинного пространства свободной или ограниченной жидкости не выявлено. При контрольном обследовании через 2 (28.04.2017) и 3 (29.05.2017) мес после проведенного хирургического лечения уровень ПСА составил 0,003 и 0,004 нг/мл соответственно. В настоящее время больной не получает никакого дополнительного лекарственного лечения.

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует удовлетворительные непосредственные результаты комбинированного лечения больного лимфогенно-диссеминированным РПЖ с метастазами в тазовые ЛУ и ЛУ забрюшинного пространства. С учетом отсутствия данных о наличии резидуальной опухоли после выполненной терапии в течении 2 мес динамического наблюдения, вероятно, можно надеяться на хорошие отдаленные результаты лечения у пациента. Неоадьювантная химиотерапия отечественным препаратом новотакс® в комбинации с андрогендепривационной терапией является эффективным и безопасным методом лечения с минимальной токсичностью. Проведение данного неоадьювантного режима позволило впоследствии выполнить хирургическое вмешательство. Доказанная эффективность ХГТ при лечении метастатического РПЖ, а также результаты многочисленных приведенных выше работ по применению такой комбинированной терапии в неоадьювантном режиме перед хирургическим методом терапии позволяют рассматривать данное направление в онкологии как научно обоснованное и клинически значимое, однако требуется проведение дальнейших более крупных исследований.

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. Матвеев В.Б. Клиническая онкоурология. М., 2003. С. 525–570. [Matveev V.B. Clinical oncology. Moscow, 2003. Pp. 525–570. (In Russ.)].
3. Thompson I.M., Tangen C., Basler J., Crawford E.D. Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. J Urol 2002;168(3):1008–12. DOI: 10.1097/01.ju.0000026656.62692.67. PMID: 12187210.
4. Culp S.H., Schellhammer P.F., Williams M.B. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. Eur Urol 2014;65(6):1058–66. DOI: 10.1016/j.eururo.013.11.012. PMID: 24290503.
5. Febbo P.G., Richie J.P., George D.J. et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. Clin Cancer Res 2005;11:5233–40. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR-05–0299. PMID: 16033841.
6. Chi K.N., Chin J.L., Winquist E. et al. Multicenter phase II study of combined neoadjuvant docetaxel and hormone therapy before radical prostatectomy for patients with high risk localized prostate cancer. J Urol 2008;180(2):565–70. DOI: 10.1016/j.juro.2008.04.012. PMID: 18554663.
7. Носов А.К., Петров С.Б., Рева С.А. и др. Исследование безопасности и эффективности химиотерапии доцетакселем перед радикальной простатэктомией у больных раком предстательной железы промежуточного и высокого риска (наблюдение в течение 11,4 года). Онкоурология 2014;10(4): 52–61. [Nosov A.K., Petrov S.B., Reva S.A. et al. Results of a unicenter randomized study of the safety and efficiency of docetaxel chemotherapy before radical prostatectomy in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer: An 11.4-year follow-up. Onkourologiya = Oncology 2014;10(4):52–61. (In Russ.)].
8. Fizazi K., Lesaunier F., Delva R. et al. A phase III trial of docetaxel-estramustine in high-risk localized prostate cancer: a planned analysis of response, toxicity and quality of life in the GETUG-12 trial. Eur J Cancer 2012;48(2):209–17. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.10.015. PMID: 22119204.
9. Zurita A.J., Pisters L.L., Wang X. et al. Integrating chemohormonal therapy and surgery in known or suspected lymph node metastatic prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2015;18(3):276–80. DOI: 10.1038/pcan.2015.23. PMID: 26171883.
10. Eastham J.A., Kelly W.K., Grossfeld G.D., Small E.J. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90203: a randomized phase 3 study of radical prostatectomy alone versus estramustine and docetaxel before radical prostatectomy for patients with high-risk localized disease. Urology 2003;62:55–62. DOI: 10.1016/j.urology.2003.09.052.

Статья поступила: 25.04.2017. Принята в печать: 14.06.2017.

Article received: 25.04.2017. Accepted for publication: 14.06.2017.

Чикаго, 2–6 июня 2017 г.

Обзор материалов 53-го ежегодного конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO)

Со 2 по 6 июня 2017 г. в Чикаго (США) состоялся очередной конгресс Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO). Ежегодный конгресс ASCO объединяет более 35 000 профессионалов из широкого круга специальностей, занимающихся проблемами онкологии. Более половины ежегодных участников конгресса являются представителями других стран, около 6000 принятых тезисов поступают более чем из 80 стран. Информация, представленная на ежегодном конгрессе ASCO, помогает установить глобальные стандарты высокого качества по лечению пациентов с онкологическими заболеваниями. В данном обзоре приведены наиболее значимые результаты исследований, представленные на заседаниях конгресса, которые касались вопросов онкоурологии.

Рак предстательной железы

Ожидаемые, но от этого не менее весомые данные были получены по результатам исследования LATITUDE (K. Fizazi и соавт.) у пациентов с впервые выявленным метастатическим раком предстательной железы (РПЖ) с наличием 2 из 3 факторов высокого риска прогрессирования (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , ≥ 3 костных метастазов, наличие висцеральных метастазов), которым к андрогендепривационной терапии (АДТ) добавлялся абиратерон (АВІ) 1000 мг + преднизолон 5 мг/сут по сравнению с пациентами, получавшими АДТ вместе с плацебо. При медиане наблюдения 30,4 мес у мужчин, получавших АВІ, риск смерти был на 38 % ниже, чем у тех, кто получал плацебо. Медиана общей выживаемости еще не была достигнута в группе АВІ, в группе плацебо она составила 34,7 мес. Прием АВІ также был связан с 53 % снижением риска радиологического прогрессирования заболевания, разница между группами составила 18,2 мес. Комбинация АДТ + АВІ + преднизолон имела благоприятное соотношение риск/польза и признана целесообразной для раннего назначения при недавно диагностированном гормоночувствительном метастатическом РПЖ.

Похожие данные были получены по результатам исследования STAMPEDE (N. James и соавт.). Это крупнейшее многогрупповое многоступенчатое рандомизированное клиническое исследование, проводимое в Великобритании и Швейцарии. Текущий анализ сравнивал стандартную терапию (АДТ + лучевая терапия) с комбинацией стандартная терапия + АВІ у мужчин с высоким риском прогрессирования РПЖ, которым проводилась АДТ. У пациентов был диагностирован либо местно-распространенный, либо метастатический РПЖ, и все они впервые начали АДТ. Стандартная терапия включала АДТ в течение

минимум 2 лет. Пациенты с местно-распространенным РПЖ (48 % всех пациентов) в дополнение к АДТ получали лучевую терапию. При медиане наблюдения 40 мес в группе стандартной терапии произошло 262 случая летального исхода, в группе АВІ — 184. Трехлетняя общая выживаемость составила 83 % в группе АВІ против 76 % в группе стандартной терапии. Прием АВІ снижал вероятность прогрессирования заболевания (радиологическая, клиническая или биохимическая) на 71 % по сравнению со стандартной терапией. В исследовании STAMPEDE было показано, что добавление АВІ к стандартному начальному режиму лечения при местно-распространенном и метастатическом РПЖ снижало относительный риск смерти на 37 %. Данные исследований LATITUDE и STAMPEDE дают убедительные доказательства возможности использования АВІ вместе со стандартной кастрационной терапией, прежде всего при метастатическом РПЖ.

Завершилось исследование III фазы (A. Nabid и соавт.), в котором сравнивались результаты применения лучевой терапии в сочетании с АДТ в течение 36 (1-я группа) и 18 мес (2-я группа) при РПЖ группы высокого риска прогрессирования. Всего в исследование были рандомизированы 630 пациентов. При медиане наблюдения 9,4 года умерли 290 пациентов (147 в 1-й группе против 143 во 2-й). Десятилетняя общая выживаемость составила 62,4 % в 1-й группе против 62,0 % во 2-й, различия между группами были статистически недостоверными. Анализ QoL (шкала оценки качества жизни) показал значимую разницу ($p < 0,001$) в 6 шкалах и 13 пунктах в пользу 18-месячного режима АДТ, причем 2 из них представляли клинически значимую разницу в медианах показателей ≥ 10 баллов. Таким образом, авторы резюмируют, что при РПЖ

высокого риска АДТ в сочетании с лучевой терапией можно безопасно сократить с 36 до 18 мес без ущерба для результатов выживаемости или качества жизни.

На конгрессе впервые были опубликованы промежуточные данные рандомизированного исследования (К. Chi и соавт.) сравнения последовательности назначения препаратов АВИ и энзалутамида (ENZA) при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ (мКРРПЖ). В этом исследовании предусмотрен перекрестный дизайн с переходом из одной лечебной группы в другую при росте уровня простатического специфического антигена (ПСА). Всего были включены 202 пациента. Медиана наблюдения на данный момент составила 12,8 мес. При приеме препаратов в 1-й линии терапии мКРРПЖ снижение уровня ПСА более чем на 50 % в течение 12 нед в группе АВИ отмечено у 53 % больных против 73 % в группе ENZA ($p = 0,004$), снижения уровня ПСА не наблюдалось у 21 % против 15 % пациентов соответственно ($p = 0,243$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 7,4 мес против 8,0 мес (отношение рисков (ОР) 0,88; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,61–1,27) в пользу приема ENZA. Таким образом, в исследовании было показано различие в ответах по уровню ПСА между группами АВИ и ENZA, но не получено статистически достоверной разницы в ВБП при применении препаратов в 1-й линии.

В исследование IV фазы PLATO (G. Attard и соавт.) были включены 509 пациентов с хемонаивным мКРРПЖ, которые в 1-й линии терапии получали ENZA. После ПСА-прогрессирования на фоне лечения ENZA пациенты были рандомизированы в группу продолжения лечения ENZA в комбинации с АВИ и в группу АВИ. При срезе данных (07.11.2016) 84 пациента продолжали прием ENZA, 174 прекратили участие в исследовании и 251 был рандомизирован в группы ENZA + АВИ и АВИ. Средняя продолжительность лечения составила 5,6 мес для обеих групп. Медиана ВБП составила 5,7 мес в группе ENZA + АВИ и 5,6 мес в группе АВИ ($p = 0,22$). Частота ПСА-ответа составила 0,8 % для группы ENZA + АВИ и 2,5 % для группы АВИ ($p = 0,31$). Медиана радиологической ВБП составляла 10,0 и 7,0 мес для групп ENZA + АВИ и АВИ соответственно ($p = 0,02$). Прием ENZA + АВИ после ПСА-прогрессирования на фоне ENZA был связан с повышением артериального давления и появлением тошноты и не приводил к статистически значимому увеличению ВБП.

Почечно-клеточный рак

На сегодняшний день использование адъювантной терапии таргетными препаратами при почечно-клеточном раке (ПКР) группы неблагоприятного прогноза не имеет под собой убедительной доказательной базы, так как известно, что данные завершённых исследований ASSURE и S-TRAC не продемонстриро-

вали преимущества этой стратегии. На проходящем конгрессе были доложены результаты исследования PROTECT RCC (R. Motzer и соавт.), в котором оценивались эффективность и безопасность пазопаниба (PAZ) по сравнению с плацебо у пациентов с ПКР в группе неблагоприятного прогноза после хирургического вмешательства. Всего в исследование были включены 1538 пациентов, которые были рандомизированы на 2 группы: больные 1-й группы получали PAZ в дозе 800 мг/сут, пациенты 2-й группы – плацебо в течение 12 мес. В целях улучшения переносимости препарата большинству ($n = 1135$) пациентов была снижена доза PAZ до 600 мг, а первичная конечная точка изменена на безрецидивную выживаемость в группе PAZ 600 мг. По сравнению с плацебо при приеме PAZ в дозе 600 мг не удалось значимо улучшить безрецидивную выживаемость (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,70–1,06; $p = 0,16$). Тем не менее при анализе результатов приема PAZ 800 мг было отмечено снижение риска прогрессирования заболевания на 31 % (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,51–0,94; $p = 0,02$). Кроме того, при оценке данных всех пациентов, получавших лечение независимо от дозы, прием PAZ уменьшал риск прогрессирования заболевания на 20 % (ОР 0,80; 95 % ДИ 0,68–0,95; $p = 0,01$). Исследование не достигло первичной конечной точки в группе PAZ 600 мг, однако отмечалось снижение риска прогрессирования на 31 % в группе PAZ 800 мг. Профили безопасности в группах PAZ 600 и 800 мг были одинаковыми и соответствовали предыдущему опыту PAZ. В заключение R. Motzer заявил, что применение PAZ не рекомендовано для адъювантной терапии пациентам с неблагоприятным прогнозом.

На конгрессе были озвучены интересные данные, которые касались адъювантной терапии сунитинибом при ПКР неблагоприятного прогноза в исследовании S-TRAC, в котором проводилась валидация 16-генной шкалы вероятности рецидива (B. Escudier и соавт.). Исследование было спроектировано проспективно с использованием предварительно определенных генов, алгоритма, конечных точек, аналитических методов с применением первичных тканей ПКР из 212 оцениваемых проб. Уровень экспрессии гена определяли с помощью полимеразной цепной реакции. Первичный анализ был сфокусирован на стадии III ($n = 193$). Базовые характеристики были схожими в группах сунитиниба и плацебо, а также у пациентов с экспрессией генов и без нее. Прогностическая ценность анализа 16-генной шкалы вероятности рецидива была подтверждена в S-TRAC. Шкалы вероятности рецидива теперь подтверждены с последовательными результатами в 2 отдельных исследованиях (данные уровня IB). Эти результаты могут помочь выявить пациентов с высоким риском, которые получают более высокую абсолютную пользу от адъювантного лечения.

Продолжаются исследования комбинаций препаратов в 1-й линии терапии метастатического ПКР, в основном это касается сочетания таргетной терапии и ингибиторов контрольных иммунных точек. В исследовании фазы Ib JAVELIN Renal 100 (Т.К. Choueiri и соавт.) оценивались безопасность и клиническая эффективность комбинации авелумаба и акситиниба у пациентов с метастатическим ПКР, которые ранее не получали какую-либо системную терапию. По состоянию на 30.12.2016 в исследование были включены 55 пациентов. В течение отчетного периода зарегистрированы 2 случая летального исхода: 1 – из-за прогрессирования заболевания и 1 связанный с использованием обоих препаратов (миокардит). Нежелательные явления привели к прекращению приема авелумаба у 5 (9,1 %) пациентов и акситиниба у 4 (7,3 %). Подтвержденный ответ на лечение составил 54,5 % (95 % ДИ 40,6–68,0) на основе 2 случаев полного ответа и 28 случаев частичного. Неподтвержденный ответ на лечение составил 60,0 % (95 % ДИ 45,9–73,0). Профиль безопасности комбинации авелумаб + акситиниб представлялся управляемым и совместимым с теми агентами, которые использовались в режиме монотерапии, наблюдалась ранняя обнадеживающая противоопухолевая активность.

В исследовании II фазы IMmotion150 при метастатическом ПКР (М. Atkins и соавт.) сравнивали 3 варианта лечения: атезолизумаб (ATEZO) + бевацизумаб (BEV) против ATEZO или сунитиниба. В этом исследовании при прогрессировании на ATEZO и сунитинибе был предусмотрен кроссовер в режим ATEZO + BEV. Статус PD–L1 определяли иммуноферментным методом, а первичный анализ был изменен до получения окончательных данных, чтобы отразить конечные точки, оцениваемые по радиологической ВБП (RECIST 1.1) и экспрессии PD–L1 ≥ 1 % (PD–L1+). В 54 % случаев отмечался статус PD–L1+. У пациентов с PD–L1+ 1-я линия лечения (ATEZO + BEV) приводила к коэффициенту риска ВБП 0,64. После прогрессирования на 1-й линии терапии 78 % пациентов группы сунитиниба и 60 % группы ATEZO впоследствии получали ATEZO + BEV и достигли уровня ответа на лечение 28 и 24 % соответственно. Безопасность использования препаратов была сопоставима с известными индивидуальными профилями ATEZO и BEV. Комбинация ATEZO + BEV приводила к увеличению противоопухолевой активности в 1-й линии терапии у пациентов с PD–L1. Предварительная активность в режиме 2-й линии была продемонстрирована у пациентов, которые перешли на ATEZO + BEV, независимо от предшествующей терапии.

Рак мочевого пузыря

Известно, что химиотерапия 2-й линии при метастатическом уротелиальном раке имеет ограничен-

ную клиническую пользу, общая выживаемость составляет около 7–9 мес. В исследовании III фазы KEYNOTE-045 (D. Vajarin и соавт.) проводилось сравнение пембролизумаба (PEMBRO) с паклитакселом, доцетакселом и винфлунином при рецидивирующем прогрессирующем уротелиальном раке после ранее проведенной химиотерапии на основе платиновых препаратов. Всего были рандомизированы 542 пациента (270 в группу PEMBRO и 272 в группу химиотерапии). По состоянию на 18.01.2017 медиана наблюдения составила 18,5 (14,2–26,5) мес. Медиана общей выживаемости была достоверно более длительной в группе PEMBRO по сравнению с группой химиотерапии (10,3 и 7,4 мес соответственно; ОР 0,70; $p < 0,001$), и достоверность результатов не зависела от экспрессии PD–L1 (ОР: коэффициент PD–L1 статуса (CPS) < 1 % – 0,84; CPS ≥ 1 % – 0,59; CPS < 10 % – 0,76; CPS ≥ 10 % – 0,57). Преимущество общей выживаемости в группе PEMBRO наблюдалось независимо от возраста, функционального статуса пациента, предшествующей терапии, метастазов в печень, гистологии и выбора химиотерапии. Показатель 18-месячной выживаемости (95 % ДИ) составил 36,1 (30,1–42,0) % в группе PEMBRO и 20,5 (15,2–25,8) % в группе химиотерапии. ВБП не отличалась между группами. Ответ на проводимое лечение был выше в группе PEMBRO по сравнению с химиотерапией (21,1 и 11,0 % соответственно), а средняя длительность ответа была больше (не достигнута (1,6–20,7 мес) и 4,4 (1,4–20,3) мес соответственно). В 69 % случаев в группе PEMBRO и в 36 % случаев в группе химиотерапии длительность ответа составила ≥ 12 мес. Меньшее число пациентов испытали нежелательные явления, связанные с лечением PEMBRO, по сравнению с химиотерапией (любая степень – 61,3 и 90,2 %; степень $\geq III$ – 16,5 и 49,8 % соответственно). Преимущество общей выживаемости и хороший профиль безопасности PEMBRO над химиотерапией поддерживаются с более длительным наблюдением. В совокупности эти результаты подтверждают потенциал PEMBRO в качестве нового стандарта лечения пациентов с уротелиальным раком, которые ранее получали препараты платины.

Мы часто встречаем в клинической практике коморбидность и почечную недостаточность, которые препятствуют проведению химиотерапии при метастатическом и местно-распространенном уротелиальном раке. Результаты исследования II фазы KEYNOTE-052 (P. O'Donnell и соавт.) показали, что 1-я линия терапии PEMBRO эффективна и безопасна при поздних стадиях уротелиального рака. Были представлены обновленные данные по эффективности и безопасности (все пациенты имеют ≥ 6 мес наблюдения) и оценка биомаркеров, которые коррелировали с результатами лечения. Первичная конечная точка исследования – противоопухолевый ответ по радиологическим

данным (RECIST 1.1, независимый обзор). Оценку эффективности и безопасности проводили у 370 пациентов с ≥ 1 циклом лечения PEMBRO. Были определены ассоциации 18-генного профиля экспрессии (GEP) и ИHC PD-L1 с положительной оценкой (CPS) и противоопухолевым ответом. По состоянию на 19.12.2016 при срезе данных для анализа противоопухолевого ответа частота составила 29 % (95 % ДИ 24–34): 25 (7 %) и 81 (22 %) пациент достигли полного и частичного ответов соответственно. Еще 69 (19 %) больных имели стабилизацию опухолевого процесса как лучший ответ при условии, что клиническая выгода достигла 47 %. Среднее время ответа составило 2 (1–5) мес. При медиане наблюдения 8 (0,1–20) мес по всем точкам средняя продолжительность ответа не была достигнута (1+...18+ мес). У 74 % пациентов, ответивших на лечение, терапия продолжалась. Иммуноопосредованные нежелательные явления возникли у 76 (21 %) больных. Доказательства, подтверждающие положительную связь с ответом, наблюдались у первых 100 пациентов для обоих биомаркеров (GEP: $n = 72, p = 0,007$, площадь под ROC-кривой 0,69; CPS: $n = 96, p = 0,111$, площадь под ROC-кривой 0,58). Противоопухолевый ответ был отмечен у 110 пациентов с CPS ≥ 10 % и составил 47 % (95 % ДИ 38–57). Данные представленного исследования подтверждают, что применение PEMBRO приводит к клинически значимым, долговременным ответам при поздних стадиях уротелиального рака. В соответствии с биологией пути PD-1-биомаркеры (GEP и CPS) показали ожидаемые тенденции положительной ассоциации с ответом на PEMBRO. Исследуемый препарат хорошо переносился, в том числе у пожилых людей и пациентов с низким уровнем работоспособности.

Рак яичка

Несмотря на удовлетворительные результаты химиотерапии у пациентов с герминогенными опухолями яичка, около 15 % больных с рецидивирующим заболеванием неизлечимы. Иммунная терапия с применением PEMBRO является новым подходом к лечению пациентов с метастатическим раком яичка. На конгрессе были представлены результаты исследования II фазы (N. Adra и соавт.) по применению PEMBRO у больных с рецидивирующей герминогенной опухолью яичка, нечувствительной к химиотерапии платиновыми препаратами. Были зарегистрированы 12 пациентов. У всех больных диагностирована несеминома. Среднее число предыдущих схем химиотерапии составило 3 (1–6), среднее число проведенных циклов PEMBRO – 2 (1–8). Никаких частичных или полных ответов не наблюдалось. У 2 пациентов

была отмечена стабилизация состояния – на 12-й и 9-й неделе соответственно, 10 больных имели прогрессирование заболевания. У 2 пациентов в стабильном состоянии продолжался рост уровня альфа-фетопротеина, несмотря на радиологическую стабилизацию. Оба эти пациента имели отрицательный статус PD-L1. Это первое зарегистрированное исследование, в котором оценивались ингибиторы иммунной контрольной точки при герминогенных опухолях яичка. Хотя у 2 пациентов было стабильное заболевание, у каждого из них определялись маркеры опухолей, которые предполагали постоянную устойчивость к лечению. PEMBRO хорошо переносился, но, по-видимому, не имеет клинически значимой активности при рецидивирующих герминогенных опухолях яичка.

Семинома I стадии – наиболее часто встречаемый случай среди всех раков яичка. Вариантом ведения пациентов является динамическое наблюдение или адъювантная терапия, которая в подавляющем числе случаев включает 1 курс карбоплатина (AUC7). Большой размер опухоли и выход за капсулу яичка могут быть использованы для определения пациентов с более высоким риском развития рецидива. Недавние данные показали, что адъювантная химиотерапия карбоплатином лишь незначительно предотвращает развитие рецидива заболевания, и для этой группы пациентов следует исследовать более эффективные схемы адъювантной терапии. ABC-study (T. Tandstad и соавт.) – рандомизированное открытое исследование III фазы, сравнивающее эффективность стандартной адъювантной химиотерапии в виде 1 курса карбоплатина (AUC7) и 1 курса ВЕР (блеомицин, этопозид и цисплатин) у пациентов с 1 или 2 факторами риска. На основании данных SWENOTECA при использовании 1 курса адъювантной терапии карбоплатином (AUC7) частота возникновения рецидивов у пациентов с 1 или 2 факторами риска достигала 9 %. Исследователи рассматривают снижение безрецидивной выживаемости на 7 % как минимальную разницу, которая приведет к рутинному использованию 1 курса адъювантной химиотерапии по схеме ВЕР. Для того чтобы продемонстрировать улучшение показателя БРВ от 9 до 2 % с $\alpha = 0,05$ и $\beta = 0,80$, потребуется включение 348 пациентов. Набор в исследование начался в 2015 г., и по состоянию на 01.02.2017 были зарегистрированы 66 больных.

Подробнее ознакомиться с содержанием материалов, представленных на 53-м ежегодном конгрессе ASCO можно на сайте <http://meetinglibrary.asco.org>.

Р.А. Гафанов

Статья поступила: 16.06.2017. Принята в печать: 09.08.2017.

Article received: 16.06.2017. Accepted for publication: 09.08.2017.

Атдуеву Вагифу Ахмедовичу – 50 лет

Атдуев Вагиф Ахмедович родился 31 июля 1967 г. В 1993 г. он с отличием окончил лечебный факультет Нижегородского государственного медицинского института. С 1993 по 1995 г. проходил обучение в клинической ординатуре, а с 1995 по 1997 г. – в аспирантуре на базе кафедры общей хирургии Нижегородской государственной медицинской академии.

В 1997 г. В.А. Атдуев защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-морфологические аспекты резекции печени с использованием ультразвукового деструктора–аспиратора». С 1997 по 2001 г. он преподавал на кафедре общей хирургии с курсом урологии, с 2001 по 2004 г. на кафедре урологии на базе Нижегородской государственной медицинской академии.

В 2002 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Органосохраняющая хирургия опухолей паренхимы почки». В 2004 г. Вагиф Ахмедович проходил стажировку в Университетской клинике г. Эссен (Германия). Также в 2004 г. обучался на цикле «Урологические аспекты трансплантации почки» в Институте трансплантации органов и тканей.

С 2004 г. является руководителем урологической службы ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, с 2008 г. – главным внештатным урологом Министерства здравоохранения Нижегородской области. В.А. Атдуев – член профильной комиссии по урологии Министерства здравоохранения Российской Федерации.



В 2010 г. Вагифу Ахмедовичу присвоено звание профессора.

В 2012 г. В.А. Атдуев избран членом-корреспондентом Международной академии авторов научных открытий и изобретений. Является членом правления Нижегородского общества урологов, членом Российского общества урологов и онкоурологов и Европейской ассоциации урологов.

Вагиф Ахмедович опубликовал 177 научных работ, среди которых монография «Хирургия опухолей паренхимы почки» и глава руководства для врачей «Соединение тканей в хирургии». Является автором 6 патентов на изобретение. Разработал 5 учебно-методических пособий, используемых в педагогической работе. Под его руководством защищены 7 кандидатских и 1 докторская диссертация, он осуществляет научное руководство работой аспирантов и соискателей.

Неоднократно В.А. Атдуев выступал с лекциями и докладами на международных, российских и региональных

конференциях на различные актуальные темы урологии и онкологии. Он является организатором 3 международных, 10 региональных и более 30 областных конференций.

Вагиф Ахмедович ведет активную лечебную работу: выполняет сложнейшие высокотехнологичные хирургические вмешательства (более 250–300 операций в год); проводит консультативный прием больных из других лечебных учреждений Нижнего Новгорода, области и Приволжского Федерального округа; регулярно оказывает научно-методическую и консультативную помощь коллегам из соседних областей.

В 2004 г. Вагиф Ахмедович стал лауреатом Премии Нижнего Новгорода в области медицины за разработку и внедрение органосохраняющих операций при опухолях паренхимы почки, в 2009 г. – за внедрение трансплантации почки в практику здравоохранения Нижегородской области. В 2007 г. он был награжден почетной грамотой Департамента образования Нижегородской области в честь Дня Российской науки, в 2007, 2008 и 2015 гг. – Почетной грамотой главы администрации г. Нижний Новгород, в 2009 г. – Почетной грамотой Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, в 2015 г. – Почетным знаком главы г. Нижнего Новгорода № 280. Решением Президиума Российской академии естественных наук № 259 от 24.02.2015 за вклад в развитие медицины и здравоохранения В.А. Атдуев награжден почетной медалью Ивана Павлова. С 2016 г. является экспертом Российской академии наук.

Российское общество онкоурологов и редакция журнала «Онкоурология» искренне поздравляют Вагифа Ахмедовича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, профессиональных успехов и благополучия.

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 первичном 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 (бóльший 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: 10.17 650/17 26-9776-2016-12-3-14-21.

- Srigley J.R., Delahunt B., Eble J.N. et al. The International society of urological pathology (ISUP). Vancouver classification of renal neoplasia. Am J Surg Pathol 2013;37(10):1469–89. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318299f2d1.

- Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Калинин С.А. Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы. В кн.: Материалы конференции «Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки)». М., 2004. С. 28–31.

- Каприн А.Д., Нестеров П.В., Костин А.А. и др. Особенности хирургического этапа лечения пациентов, страдающих раком мочевого пузыря с синдромом нижних мочевых путей. Материалы I конгресса Рос. общества онкоурологов: Тез. докл. М., 2006. С. 87–88.

10. Конфликт интересов

В конце статьи необходимо указать наличие конфликта интересов для всех авторов. В случае отсутствия конфликта интересов в конце статьи следует констатировать следующее: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»/«Authors declare no conflict of interest».

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.

- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.

- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу roou@roou.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Онкоурология».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.