

ТОМ 13

№ 4

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

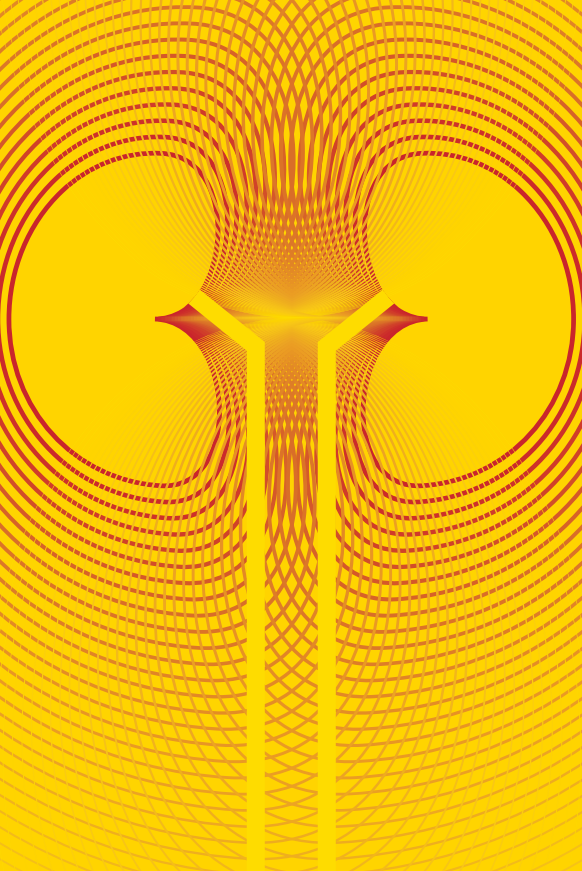
2017

**Маркеры острого повреждения паренхимы почки
после резекции с тепловой ишемией**

**Спасительная лимфаденэктомия у больных
с рецидивами рака предстательной железы
после радикального лечения**

**Адъювантная химиотерапия после радикальной
простатэктомии у больных местно-
распространенным раком предстательной
железы**

**Новые возможности лекарственной терапии
больных распространенным раком мочевого
пузыря**



ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

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

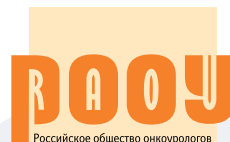
С 2006 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

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

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

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

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



www.roou.ru

www.oncourology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

Главная задача журнала «Онкоурология» – публиковать современную информацию о научных клинических исследованиях, диагностике, лечении онкоурологических заболеваний.

Цель издания – информировать специалистов по онкоурологии о достижениях в этой области, формировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода в терапии, объединяя, кроме урологов, врачей различных специальностей (радиологов, педиатров, химиотерапевтов и др.), способствовать повышению эффективности лечения пациентов с онкоурологическими нарушениями.

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

4 **ТОМ 13**
'17

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

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

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

Корректор В.А. Наумкина,
А.В. Лукина, Н.А. Виленикина
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
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 массо-
вых 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. № 4. 1–142.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 4000 экз.

www.oncourology.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Матвеев Борис Павлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения урологии 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. Цыба — 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 медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский 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)

Шаплыгин 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., профессор, руководитель онкологического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (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, и.о. директора 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)

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

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

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

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

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

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

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

www.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

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,
A.V. Lukina, N.A. Vilenkina
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager A.I. Belikova
belikova@abvpress.ru

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance

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

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

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

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

Cancer urology. 2017.
Vol. 13. No 4. 1–142.
© PH "ABV-Press", 2017
Pressa Rossii catalogue index:
42169

Printed at the Mediacolor LLC
4,000 copies

www.oncurology.abvpress.ru

4 VOL. 13
'17

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

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

Karyakin Oleg B., MD, PhD, Professor and Head of the Division for Radiation and Surgical Treatment of Urologic Diseases with a Group of Prostate Cancer Brachytherapy, 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 (Rostov-on-Don, Russian Federation)

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

Matveev Vsevolod B., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin 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 Bio-medical 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, Professor, Head of the Department of Oncology of the Central Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

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

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

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

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

<i>М.И. Волкова, Я.В. Гриднева, А.С. Ольшанская</i> Иммунотерапия уротелиального рака: реалии и перспективы	16
--	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

<i>О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Д.А. Розенко, Н.Д. Ушакова, С.Н. Димитриади, Ю.А. Погорелова, Н.Д. Черярина, Л.С. Козлова, К.П. Бойко, В.В. Гурнак</i> Динамика маркеров острого повреждения почек при использовании эпидуральной блокады во время резекции в условиях тепловой ишемии.	25
--	----

Б.Г. Гулиев

Лапароскопическое удаление новообразования верхнего полюса почки с ротацией ее вокруг сосудов	34
--	----

*С.З. Сафина, С.А. Варламов, А.В. Снеговой, И.С. Варламов,
Л.И. Гурина, Л.В. Манзюк, И.В. Тимофеев*

Пятилетняя общая выживаемость больных метастатическим раком почки, получавших эверолимус при прогрессировании на фоне лечения бевацизумабом: проспективное многоцентровое исследование CRAD001LRU02T	40
--	----

Рак предстательной железы

М.Ю. Шкурников, Б.Я. Алексеев

Ассоциация экспрессии генов рецепторов фактора роста тромбоцитов альфа и бета (<i>PDGFRA</i> и <i>PDGFRB</i>) с биохимическим рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.	45
--	----

*Г.М. Волгарева, В.Д. Ермилова, А.В. Хачатурян,
В.В. Татарский, В.Б. Матвеев, Л.С. Павлова*

Детекция с помощью полимеразной цепной реакции генетического материала вируса папилломы человека 16-го типа в операционном материале от больных раком предстательной железы	51
---	----

*А.О. Васильев, А.В. Говоров, А.А. Ширяев, С.О. Сухих, А.А. Жердев,
А.В. Шакуров, А.В. Пушкарев, Д.И. Цыганов, Д.Ю. Пушкарь*

Фокальная терапия рака предстательной железы: селекция пациентов, существующие ограничения и перспективы внедрения в клиническую практику	55
--	----

*О.И. Евсюкова, В.А. Черняев, О.А. Халмурзаев, К.А. Хафизов,
А.В. Хачатурян, М.М. Тхакохов, В.Б. Матвеев*

Оценка безопасности и целесообразности сальважной лимфаденэктомии у пациентов с лимфогенными метастазами рака предстательной железы после радикального лечения.	64
---	----

*А.А. Качмазов, Н.Г. Кешишев, И.Н. Огнерубова,
М.В. Григорьева, А.В. Казаченко, Б.Я. Алексеев*

Проблема раннего восстановления удержания мочи после радикальной простатэктомии.	70
---	----

С.Л. Поляков

Адьювантная химиотерапия после радикальной простатэктомии у пациентов, страдающих раком предстательной железы III–IV стадии без отдаленных метастазов . . .	79
--	----

<i>Б.Я. Алексеев, А.Н. Андрианов, А.Д. Каприн</i> Современные подходы к выбору терапии 1-й линии больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы.	85
<i>П.В. Мазин, Н.К. Мазина</i> Непрямое сравнение эффективности и безопасности энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы, прогрессирующего на фоне применения доцетаксела.	91
Рак мочевого пузыря	
<i>О.С. Стрельцова, А.В. Масленникова, Е.Б. Киселева, В.В. Дуденкова, К.Э. Юнусова, Е.А. Тарарова, В.Н. Крупин</i> Рак мочевого пузыря у больных после предшествующего облучения по поводу опухолей органов малого таза.	101
Рак полового члена	
<i>Е.И. Велиев, Е.А. Соколов, А.Б. Богданов, Р.А. Велиев, О.В. Паклина, Г.Р. Сетдикова, О.Б. Лоран</i> Гемангиоэпителиома полового члена (клинический случай)	107
ОБЗОРЫ	
<i>С.А. Ракул, Т.А. Камилова, А.С. Голота, С.Г. Щербак</i> Прогностические и предиктивные биомаркеры рака предстательной железы (обзор литературы)	111
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
<i>А.В. Хайленко, В.А. Черняев, К.М. Фигурин, В.Б. Матвеев</i> Описание клинического случая пациента с синхронным раком собственной и пересаженной почек.	122
<i>А.Ю. Павлов, З.Р. Сабирзянова, О.Г. Желудкова, А.В. Михальченко</i> Метастатический почечно-клеточный рак почки у ребенка 10 лет. Возможности таргетной терапии (клиническое наблюдение)	126
СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ	
<i>А.А. Киричек, Б.Ш. Камолов, В.Б. Матвеев</i> Обзор материалов конгресса Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2017 г.	133
ЮБИЛЕЙ	141

LECTURE

- M.I. Volkova, Ya.V. Gridneva, A.S. Ol'shanskaya*
Immunotherapy in urothelial cancer: recent data and perspectives 16

DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

- O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, D.A. Rozenko, N.D. Ushakova, S.N. Dimitriadi,
 Yu.A. Pogorelova, N.D. Cheryarina, L.S. Kozlova, K.P. Boyko, V.V. Gurnak*
**Dynamics of markers of markers of acute kidney injury when using epidural block
 during resection under warm ischemia. 25**

B.G. Guliev

- Laparoscopic removal of a tumor of the upper pole of the kidney
 with renal rotation around its vessels. 34**

*S.Z. Safina, S.A. Varlamov, A.V. Snegovoy, I.S. Varlamov,
 L.I. Gurina, L.V. Manzuk, I.V. Tsimafeyeu*

- Five-year overall survival of metastatic renal cell carcinoma patients treated
 with everolimus after progression on bevacizumab: a prospective multicenter
 study CRAD001LRU02T 40**

Prostate cancer

M.Yu. Shkurnikov, B.Ya. Alekseev

- Expression of platelet-derived growth factor alpha and beta genes *PDGFRA*
 and *PDGFRB* associated with biochemical recurrence of prostate cancer
 after radical prostatectomy 45**

*G.M. Volgareva, V.D. Ermilova, A.V. Khachatryan,
 V.V. Tatarskiy, V.B. Matveev, L.S. Pavlova*

- Polymerase chain reaction assay for the detection of human papillomavirus type 16
 genetic material in the intraoperative material from patients with prostate cancer 51**

*A.O. Vasilyev, A.V. Govorov, A.A. Shiryayev, S.O. Sukhikh, A.A. Zherdev,
 A.V. Shakurov, A.V. Pushkarev, D.I. Tsiganov, D.Yu. Pushkar*

- Focal therapy of prostate cancer: patient selection, current limitations,
 and perspective of introduction into clinical practice 55**

*O.I. Evsukova, V.A. Chernyaev, O.A. Khalmurzaev, K.A. Khafizov,
 A.V. Khachatryan, M.M. Tkhakokhov, V.B. Matveev*

- Evaluation of safety and advisability of salvage lymph node dissection in patients
 with lymphogenic metastases of prostate cancer after radical treatment 64**

*A.A. Kachmazov, N.G. Keshishev, I.N. Ognerubova,
 M.V. Grigor'eva, A.V. Kazachenko, B.Ya. Alekseev*

- The problem of early continence recovery after radical prostatectomy. 70**

S.L. Polyakov

- Adjuvant chemotherapy after radical prostatectomy in patients with stage III–IV
 prostate cancer without distant metastases 79**

<i>B. Ya. Alekseev, A.N. Andrianov, A.D. Kaprin</i> Current approaches to selection of the 1 st line therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer	85
<i>P.V. Mazin, N.K. Mazina</i> Efficacy and safety of enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel in post-docetaxel treatment of castration-resistant prostate cancer: meta-analysis data	91
Urinary bladder cancer	
<i>O.S. Strel'tsova, A.V. Maslennikova, E.B. Kiselyova, V.V. Dudenkova, K.E. Yunusova, E.A. Tararova, V.N. Krupin</i> Bladder cancer in patients after previous irradiation for treatment of tumors of the organs of the lesser pelvis	101
Penile cancer	
<i>E.I. Veliev, E.A. Sokolov, A.B. Bogdanov, R.A. Veliev, O.V. Paklina, G.R. Setdikova, O.B. Loran</i> Hemangiopericytoma of the penis (clinical case).....	107
REVIEWS	
<i>S.A. Rakul, T.A. Kamilova, A.S. Golota¹, S.G. Shcherbak</i> Prognostic and predictive biomarkers of prostate cancer.	111
CLINICAL NOTES	
<i>A.V. Khaylenko, V.A. Chernyaev, K.M. Figurin, V.B. Matveev</i> Description of a clinical case of synchronous cancer in the native and graft kidneys	122
<i>A.Yu. Pavlov, Z.R. Sabirzyanova, O.G. Zheludkova, A.V. Mikhalechenko</i> Metastatic renal cell carcinoma kidney in children 10 years old — possibility of targeted therapy	126
CONGRESS AND CONFERENS	
<i>A.A. Kirichek, B.Sh. Kamolov, V.B. Matveev</i> Review of the Proceedings of the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 Congress.....	133
JUBILEE	141

Иммунотерапия уротелиального рака: реалии и перспективы

М.И. Волкова, Я.В. Гриднева, А.С. Ольшанская

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

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

У больных уротелиальным раком ингибиторы контрольных точек, блокирующие такие звенья пути передачи иммунного сигнала, как рецептор программируемой смерти 1 (PD-1), его лиганд 1-го типа (PD-L1) и антиген цитотоксического лимфоцита 4 (CTLA-4) в рамках клинических испытаний продемонстрировали существенную противоопухолевую активность, высокую длительность ответов, а также приемлемый профиль токсичности. Недавно разработанные ингибиторы PD-1 — пембролизумаб и ниволумаб, а также ингибиторы PD-L1 — атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб — уже заставили пересмотреть существующие стандарты системной терапии уротелиального рака. Блокаторы CTLA-4 также исследуются при данном виде опухоли. Результаты исследования III фазы KEYNOTE-045 показали убедительное преимущество показателей общей выживаемости у больных резистентным уротелиальным раком, получавших пембролизумаб, по сравнению со стандартной химиотерапией 2-й линии. Атезолизумаб, ниволумаб, авелумаб и дурвалумаб также рекомендованы для лечения цисплатин-рефрактерных опухолей на основании результатов исследований II фазы. В 1-й линии терапии уротелиального рака у пациентов с противопоказаниями к назначению цисплатина доказана активность пембролизумаба и атезолизумаба. Актуальным является изучение биомаркеров, способных выделить когорту пациентов, имеющих высокий шанс ответа на иммунотерапию. Настоящий обзор представляет данные исследований, посвященных системной иммунотерапии уротелиального рака.

Ключевые слова: местно-распространенный и диссеминированный уротелиальный рак, ингибитор контрольных точек, иммунотерапия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-16-24

Immunotherapy in urothelial cancer: recent data and perspectives

M.I. Volkova, Ya.V. Gridneva, A.S. Ol'shanskaya

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

Immune-checkpoint inhibitors blocking the programmed death 1/programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L1) and cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) have shown a prominent anti-tumor activity with long-term responses and an acceptable toxicity profile in clinical trials. Pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, avelumab, and durvalumab are anti-PD-1/PD-L1 agents that redefine the standard of care for advanced urothelial carcinoma. CTLA-4 inhibitors are also under investigation in this setting. Phase III trial KEYNOTE-045 has demonstrated significant survival benefit in patients treated with pembrolizumab comparing with the standard second-line chemotherapy. Atezolizumab, nivolumab, avelumab, and durvalumab were also recommended for platinum-pretreated urothelial carcinoma patients based on phase II data. Following investigations of biomarkers such as PD-L1 expression are needed to determine high-responders to immunotherapy. This review article describes the advances in immunotherapy with immune-checkpoint inhibitors.

Key words: locally-advanced and metastatic urothelial carcinoma, immune-checkpoint inhibitor, immunotherapy

Уротелиальный рак, преимущественно развивающийся в мочевом пузыре и гораздо реже в почечной лоханке, мочеточнике или уретре, является распространенной злокачественной опухолью. Заболеваемость раком мочевого пузыря в разных регионах России колеблется от 3,2 до 23,0, а летальность — от 2,4 до 13,4 случаев на 100 тыс. населения. Существенных колебаний показателей заболеваемости и смертности от рака мочевого пузыря в течение последних десятилетий не отмечено. Стандартизованные эпидемиологические данные относительно уротелиального рака других локализаций в России отсутствуют [1].

Основным методом лечения неоперабельных местно-распространенных и диссеминированных форм уротелиального рака в течение долгих лет оставалась химиотерапия. У пациентов, ранее не получавших системного лечения, стандартом 1-й линии терапии является назначение многокомпонентных режимов, основанных на цисплатине: гемцитабин/цисплатин (GC); метотрексат, цисплатин, винбластин с доксорубицином или без него (MCV или MVAC), обеспечивающих ответ на лечение в 46–50 % случаев при медиане общей выживаемости 13,8 мес [2]. Однако около 50 % больных имеют противопоказания к назначению цисплатина: скорость клубочко-

вой фильтрации <60 мл/мин, снижение слуха или периферическая полинейропатия $\geq$ II степени или соматический статус по шкале ECOG $\geq$ 2. Для данной категории пациентов резервируется назначение дуплетных или триплетных режимов с включением карбоплатина, гемцитабина и паклитаксела (гемцитабин, карбоплатин (CarboGem); паклитаксел, карбоплатин; гемцитабин, карбоплатин, паклитаксел), позволяющих добиться лечебного эффекта в 20–65 % наблюдений при медиане общей выживаемости около 7 мес [3]. Факторы риска общей выживаемости больных, получающих 1-ю линию терапии, — низкий соматический статус и наличие висцеральных метастазов [4].

Во 2-й линии лечения стандартным является проведение монотерапии винфлунином, позволяющей добиться объективного ответа в 8,6 % случаев и обеспечивающей медиану общей выживаемости, равную 6,9 мес. По данным J. Bellmunt и соавт. (2009), к факторам риска общей выживаемости на фоне 2-й линии лечения относятся анемия, низкий соматический статус и метастазы в печень [5].

Таким образом, результаты цитотоксического лечения распространенных уротелиальных опухолей оставляют желать лучшего. Более того, старческий возраст, низкий соматический статус и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний нередко существенно затрудняют или делают невозможным проведение химиотерапии из-за развития непереносимой токсичности.

Обоснование иммунотерапии уротелиального рака

До недавнего времени не существовало стандартных режимов спасительной системной терапии распространенного уротелиального рака. Появление иммуноонкологических препаратов, относящихся к группе ингибиторов иммунных контрольных точек (прежде всего, рецептора программируемой смерти 1 (PD-1) и его лиганда (PD-L1)), прервало стагнацию в развитии системной терапии многих злокачественных опухолей, не обойдя вниманием и уротелиальный рак.

Уротелиальный рак характеризуется высокой мутационной нагрузкой [6], свидетельствующей о выраженной иммуногенности опухоли. Помимо этого, продемонстрировано, что раку мочевого пузыря свойственна высокая экспрессия PD-L1, прямо коррелирующая со стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли [7]. Эти факты теоретически обосновывают потенциальную эффективность ингибиторов контрольных точек при распространенном уротелиальном раке. Белок PD-1 — поверхностный рецептор Т-клеток, способный связываться со своими лигандами PD-L1 и PD-L2. При связывании PD-1 с опухолевым лигандом PD-L1 и, в меньшей степени, PD-L2 ингибируется противоопухолевый ответ.

Медикаментозная блокада PD-1 и PD-L1 индуцирует восстановление противоопухолевого ответа. Теоретически блок PD-L1 может иметь клиническое преимущество перед ингибированием PD-1 в отношении снижения риска развития аутоиммунных реакций за счет сохранения возможности связывания PD-1 с другим лигандом — PD-L2, экспрессируемым макрофагами и рядом опухолевых клеток. С другой стороны, отсутствие блокады связывания рецептора PD-1 и PD-L2, возможно, оставляет опухолевым клеткам шанс подавить противоопухолевую активность цитотоксических Т-лимфоцитов. В настоящее время разработаны моноклональные антитела к рецептору PD-1 ниволумаб и пембролизумаб, а также ингибиторы PD-L1 атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб [8].

Также проводятся исследования иммуноонкологических препаратов с другим механизмом действия. Антиген цитотоксического лимфоцита 4 (CTLA-4) — экспрессируемый Т-клетками рецептор, активация которого блокирует противоопухолевую активность Т-лимфоцитов. Ингибиторы CTLA-4 ипилимумаб и тремелиумаб способствуют активизации цитотоксических Т-лимфоцитов, индуцируя усиление иммунного ответа [8].

После длительного застоя системная иммунотерапия претендует на то, чтобы считаться настоящим прорывом в области лекарственной терапии распространенного уротелиального рака, способным принципиально изменить существующие терапевтические подходы. В настоящее время целый ряд новых иммунотерапевтических агентов с уникальным механизмом действия изучается в 1-й и 2-й линиях терапии диссеминированного уротелиального рака, мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, а также в качестве нео- и адъювантного лечения и конкурентной опции у кандидатов для лучевой терапии при местно-распространенных опухолях.

Иммунотерапия метастатического резистентного уротелиального рака

Пембролизумаб — иммуноглобулин G4 (IgG4), гуманизированное моноклональное антитело к PD-1, на сегодняшний день разрешенное в России для лечения распространенной меланомы, PD-L1-позитивного немелкоклеточного рака легкого (1-я и 2-я линия) [9].

В исследовании KEYNOTE-012 изучались безопасность, переносимость и противоопухолевая активность пембролизумаба при различных видах злокачественных опухолей, таких как рак желудка, тройной негативный рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, а также рак мочевыводящих путей. Допускалось включение в исследование пациентов с измеряемыми очагами согласно критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

version 1.1 (RECIST v. 1.1) уротелиальных и неуротелиальных опухолей, независимо от количества линий предшествующей терапии, с соматическим статусом по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1, адекватными органными функциями и экспрессией PD–L1 не менее 1 % в опухоли или опухолевой строме свежих биоптатов или архивных тканей. Основными критериями исключения являлись аутоиммунные заболевания, интерстициальная болезнь легких, второй рак, метастазы в центральную нервную систему, активные инфекции и предшествующая терапия костимуляторами Т-клеток и ингибиторами иммунных контрольных точек. Все больные получали пембролизумаб в дозе 10 мг/кг массы тела внутривенно, 1 раз в 2 нед, до полного ответа, прогрессирования или непереносимой токсичности. В исследование были включены 33 больных, 33 % из них ранее получали ≥ 3 предшествующих линий терапии, у 66 % были висцеральные и костные метастазы.

Первичной целью исследования являлась оценка безопасности, переносимости и частоты объективных ответов; вторичные цели включали анализ общей, беспрогрессивной выживаемости и длительности объективных ответов на лечение. При медиане наблюдения 13 мес объективный ответ был зарегистрирован у 25 % пациентов при частоте полных и частичных ответов 3 и 14 % соответственно. Частота объективных ответов у больных с положительной экспрессией PD–L1 достигла 38 %. На момент анализа медиана длительности объективного ответа не была достигнута, 12-месячная беспрогрессивная выживаемость равнялась 19 %. Пембролизумаб очень хорошо переносился больными при частоте нежелательных явлений III–IV степени тяжести 15 % ($n = 5$) [10, 11].

На основании многообещающих результатов KEYNOTE-012 было инициировано рандомизированное исследование III фазы KEYNOTE-045, направленное на сравнение эффективности пембролизумаба и традиционной химиотерапии у больных неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным уротелиальным раком, прогрессирующим на фоне или в течение 12 мес после завершения цитотоксического лечения, основанного на цисплатине. В исследование были включены 542 пациента, рандомизированные на терапию пембролизумабом (200 мг внутривенно, 1 раз в 3 нед, максимально – в течение 2 лет) или монокимиотерапию (паклитаксел (175 мг/м²), доцетаксел (75 мг/м²) или винфлулин (320 мг/м²) каждые 3 нед в течение 2 лет). Первичной целью являлась оценка общей и беспрогрессивной выживаемости во всей популяции исследования и у больных с комбинированной экспрессией PD–L1 ≥ 10 % по шкале, разработанной для данного исследования – Combined Positive Score (CPS). CPS подразумевала расчет количества клеток, имеющих на поверхности ли-

ганды PD–L1 (опухолевые клетки, лимфоциты, макрофаги) от общего числа клеток в образце опухолевой ткани, выраженное в процентах.

При медиане наблюдения 18,5 мес пембролизумаб обеспечивал достоверное преимущество общей выживаемости по сравнению с химиотерапией независимо от возраста, соматического статуса, предшествующей терапии, наличия метастазов в печени и экспрессии PD–L1. Медиана общей выживаемости в группах составила 10,3 и 7,4 мес (отношение рисков (ОР) 0,70; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,57–0,86; $p = 0,0004$), 18-месячная общая выживаемость – 36,1 и 20,5 % соответственно. Беспрогрессивная выживаемость также была существенно, но недостоверно выше в группе иммунотерапии (медиана – 2,1 мес vs 3,3 мес, 18-месячная – 16,8 % vs 3,5 %; $p = 0,32$). Частота объективных и полных ответов в группе пембролизумаба составила 21,1 и 7,8 %, в группе химиотерапии – 11,0 и 2,9 % соответственно. Медиана длительности ответа на фоне терапии пембролизумабом не достигнута, на фоне химиотерапии – 4,4 мес. Наличие экспрессии PD–L1 (CPS ≥ 10 %) не оказывало влияния на частоту объективных ответов и показатели выживаемости. Вместе с тем данный показатель, возможно, может считаться предиктивным маркером продолжительности объективного ответа, поскольку в группе пациентов с CPS ≥ 10 % доля ответов длительностью более 12 мес составила 77 %, а в общей популяции пациентов – 67 %. Иммунотерапия лучше переносилась пациентами: любые нежелательные явления, связанные с лечением, зарегистрированы у 61,3 % больных в группе пембролизумаба и у 90,2 % пациентов, получавших химиотерапию; токсичность $\geq$ III степени тяжести зарегистрирована у 16,5 и 49,8 % больных соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами пембролизумаба были зуд, слабость и тошнота, как правило, имевшие I–II степени тяжести. Нейтропения практически не развивалась на фоне иммунотерапии, но была нередким (15 %) нежелательным явлением на фоне химиотерапии при частоте фебрильных нейтропений, составившей 7,5 %. Иммуноопосредованные явления токсичности пембролизумаба, включавшие гипотиреоз и гипертиреоз, пневмонит и колит, отмечены у 45 (16,9 %) больных, а III–IV степени тяжести – у 12 (4,5 %) пациентов [12, 13].

Таким образом, пембролизумаб – первый иммуноонкологический препарат, продемонстрировавший увеличение показателей общей выживаемости у больных резистентным распространенным уротелиальным раком в сравнительном исследовании III фазы. В настоящее время проводится ряд исследований, изучающих пембролизумаб при уротелиальных опухолях в комбинации с другими препаратами.

Атезолизумаб (MPDL3280A) – IgG1, моноклональное антитело к PD–L1, продемонстрировавшее

многообещающую активность при распространенном уротелиальном раке в двухкогортном исследовании II фазы IMvigor 210 [14]. Терапия атезолизумабом при резистентных опухолях изучалась во 2-й когорте исследования, включившей 315 больных неоперабельным местно-распространенным или диссеминированным уротелиальным раком, ранее получавших препараты платины, с соматическим статусом по шкале ECOG 0–1, имеющих измеряемые опухолевые очаги согласно критериям RECIST v. 1.1, адекватные функции внутренних органов и костного мозга, а также отсутствие аутоиммунных и активных инфекционных заболеваний. Первичной целью исследования являлась оценка объективного ответа, вторичные цели включали анализ длительности ответа, беспрогрессивной и общей выживаемости.

Большинство (78 %) пациентов имели висцеральные метастазы, в том числе — в печень (22 %), у трети больных было более 1 фактора риска Bellmunt. Цисплатин ранее получали 73 %, карбоплатин — 26 % пациентов. Одну линию предшествующей терапии ранее назначали 40 %, >1 линии — 60 % пациентов. Все больные получали атезолизумаб внутривенно в дозе 1200 мг 1 раз в 3 нед.

Частота объективных ответов составила 16 %, при этом 6 % больных достигли полного ответа. Факторами неблагоприятного прогноза объективного ответа на лечение являлись метастазы в печень (5 % vs 19 %), висцеральные метастазы (10 % vs 31 %) и статус по шкале ECOG 1 (8 % vs 25 %). При медиане наблюдения 21 мес эффект сохранялся у 65 % ответивших на лечение пациентов, а медиана длительности ответа осталась не достигнутой (2,0–13,7 мес). Во всех случаях производили окрашивание опухоли на PD–L1. Статус экспрессии PD–L1 на инфильтрирующих лимфоцитах в микроокружении опухоли определяли как процент положительных иммунных клеток: IC0 (<1 %), IC1 (≥ 1 %, но <5 %) и IC2/3 (≥ 5 %). Частота объективных ответов у пациентов с экспрессией PD–L1 IC2/3 достигла 28 %, полных ответов — 14 %; данные показатели оказались существенно ниже в группе IC1 (11 и 3 % соответственно) и IC0 (9 и 2 % соответственно). Несмотря на уменьшение частоты ответов по мере снижения экспрессии PD–L1 на иммунных клетках, складывается впечатление, что даже пациенты с низкой экспрессией имели преимущество в отношении эффективности при назначении атезолизумаба по сравнению с историческим назначением традиционной химиотерапии 2-й линии. Медиана общей выживаемости в группе IC2/3 равнялась 11,9 мес (95 % ДИ 9,0 — не достигнута), в группе IC0/1 — 6,7 мес (95 % ДИ 5,4–8,0) и во всей когорте исследования — 7,9 мес (95 % ДИ 6,7–9,3). Атезолизумаб хорошо переносился, частота всех нежелательных явлений III–IV степени тяжести составила 18 %, иммуноассоциированные нежелатель-

ные явления III–IV степени тяжести развились в 5 % наблюдений. Наиболее частыми проявлениями токсичности были слабость, пневмонит, тошнота, снижение аппетита и диарея. Смертей, ассоциированных с лечением, не зарегистрировано [15].

IMvigor211 — рандомизированное исследование III фазы, сравнивавшее эффективность и безопасность атезолизумаба и химиотерапии (винфлуин, паклитаксел или доцетаксел) у пациентов с диссеминированным уротелиальным раком, прогрессирующим в течение или после как минимум одного цитотоксического режима терапии, основанного на препаратах платины ($n = 931$). Первичной целью исследования была иерархическая оценка общей выживаемости в зависимости от PD–L1-экспрессии, вторичной — анализ частоты объективного ответа, выживаемости без прогрессирования, продолжительности ответа и безопасности. Достоверных различий в общей выживаемости у пациентов, получавших атезолизумаб и химиотерапию согласно намерению лечить, не выявлено (медиана — 8,6 мес vs 8,0 мес (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,73–0,99)). В когорте пациентов с IC2/3 (>5 %) медиана общей выживаемости в лечебных группах составила 11,1 и 10,6 мес соответственно (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,63–1,21). Значения частоты общего ответа были аналогичны зарегистрированным ранее в исследовании II фазы IMvigor210 и сходными в обеих группах исследования. Медиана продолжительности ответа у пациентов, получавших атезолизумаб, составила 21,7 мес по сравнению с 7,4 мес у больных в группе химиотерапии. На момент окончания сбора данных у большинства (63 %) пациентов с ответом на лечение атезолизумабом этот ответ сохранялся, по сравнению с 21 % у тех, кто получал химиотерапию [16].

Дурвалумаб (MEDI4736) — IgG1, модифицированное человеческое моноклональное антитело к PD–L1. В исследование I/II фаз, изучавшее безопасность и эффективность данного препарата при солидных опухолях [17], были включены больные диссеминированным раком мочевого пузыря с противопоказаниями к назначению традиционной химиотерапии или прогрессированием на фоне ее проведения. Критерии включения подразумевали наличие соматического статуса по шкале ECOG 0–1 и удовлетворительных органных функций, окрашивание свежего биоптата или архивного опухолевого материала на PD–L1. Критериями исключения служили активные аутоиммунные заболевания, предшествующая терапия ингибиторами иммунных контрольных точек и метастазы в головной мозг. Дурвалумаб назначали внутривенно, в дозе 10 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед, в течение 12 мес или до прогрессирования, а также до развития непереносимой токсичности. При прогрессировании заболевания на фоне сохранения кли-

нического эффекта разрешалось продолжение терапии дурвалумабом. Кроме того, допускалось повторное назначение 12-месячного курса терапии при отсутствии противопоказаний к лечению и возможности применения других лечебных опций. Первые 20 больных были включены в исследование независимо от статуса PD-L1. Последующие больные включались только при экспрессии PD-L1 не менее чем в 5 % опухолевых клеток. После анализа экспрессии PD-L1 в опухоли первых 20 больных пограничным значением положительной экспрессии считали положительное окрашивание 25 % опухолевых и иммунных клеток.

Первичной целью исследования являлась безопасность, вторичной — оценка частоты объективных ответов (сумма полных и частичных эффектов) и контроля за опухолью в течение 12 нед (сумма полных, частичных эффектов и стабилизаций). В исследование был включен 61 пациент, при этом PD-L1-положительные опухоли были у 40 из них. Большинство (93,4 %) больных ранее получали не менее одной, 31,1 % — 3 и более линии терапии. Метастазы в печень имелись в 29,5 %, анемия — в 23,0 % наблюдений. Безопасность оценивали у 60, ответ на лечение — у 42 больных.

Связанные с лечением нежелательные явления развились у 39 (63,9 %) пациентов. Наиболее частыми из них оказались слабость, диарея и снижение аппетита. Чаще всего явления токсичности имели низкую степень выраженности, достигнув III степени тяжести только в 3 (4,9 %) случаях. Иммуноопосредованные осложнения (диарея, зуд, реакции, связанные с инфузией) были зарегистрированы в 14/61 (23,0 %) наблюдениях.

Частота объективных ответов составила 31 % (в PD-L1-положительной подгруппе — 46,4 %, в PD-L1-отрицательной подгруппе — 0 %). Частота контроля за опухолью в PD-L1-положительной подгруппе равнялась 57,1 %, в PD-L1-отрицательной подгруппе — 28,6 %. При субанализе частоты ответов в зависимости от экспрессии PD-L1 на опухолевых или иммунных клетках было выявлено, что объективный ответ развился у 46,7 % больных в подгруппе PD-L1-положительных опухолевых клеток и только у 22,2 % пациентов с PD-L1-отрицательными опухолевыми клетками; при PD-L1-положительных иммунных клетках этот показатель составил 55,6 %, при PD-L1-отрицательных иммунных клетках — 12,5 %. При медиане наблюдения 6,5 мес медиана времени до развития ответа равнялась 6,3 нед. Медиана длительности ответа не была достигнута; на момент анализа у 12/13 (92,3 %) ответивших на лечение пациентов ответ продолжался [17].

На основании полученных результатов Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США присвоило дурвалумабу статус «прорыва» в лечении пациентов с PD-L1-положи-

тельным цисплатин-резистентным уротелиальным раком. Дурвалумаб в настоящее время продолжают изучать при уротелиальных опухолях в монорежиме, а также в комбинации с тремелимуабом.

Авелумаб (MSB0010718C) — полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1) к PD-L1. В продолжающемся исследовании I фазы препарат изучают при рецидивных или рефрактерных местнораспространенных и диссеминированных солидных опухолях у больных с соматическим статусом по шкале ECOG 0–1 и адекватными органными функциями. Критериями исключения служат метастазы в центральную нервную систему, трансплантация органов, аутоиммунные и тяжелые сердечно-сосудистые заболевания. Первичными целями исследования являются поиск дозолимитирующей токсичности и анализ частоты объективных ответов по критериям RECIST v. 1.1; ко вторичным целям относятся изучение осложнений, связанных с лечением, оценка иммуноассоциированных онкологических результатов (лучшего общего ответа, беспрогрессивной выживаемости), беспрогрессивной, общей выживаемости, длительности ответа, а также анализ экспрессии PD-L1 опухолью, сывороточных цитокинов и антител к авелумабу.

Все больные независимо от экспрессии PD-L1 получали авелумаб в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед, внутривенно, до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Предварительные результаты, достигнутые в когорте больных уротелиальным раком ($n = 44$) при медиане наблюдения 11 мес, следующие. Ассоциированные с лечением нежелательные явления имели место в 68,2 % случаев и были представлены в основном реакциями на инфузию, слабостью, астенией и тошнотой. Третьей степени тяжести достигли астения, миозит, снижение аппетита и повышение креатининфосфокиназы или аспаратаминотрансферазы. Смертей, обусловленных лечением, не зарегистрировано. Частота объективных ответов составила 18,2 % (2 полных и 6 частичных), стабилизаций — 38,6 %. Экспрессия PD-L1 оценена у 35 больных. Пограничным значением являлось окрашивание ≥ 5 % опухолевых клеток. PD-L1-положительными признаны 12/35 (34,3 %) образцов. Частота объективных ответов в PD-L1-положительной подгруппе равнялась 50,0 %, что существенно выше, чем 4,3 % у PD-L1-отрицательных пациентов. Беспрогрессивная выживаемость на 24-й неделе составила 58,3 % в PD-L1-положительной подгруппе по сравнению с 16,6 % в PD-L1-отрицательной подгруппе. Общая 12-месячная выживаемость независимо от статуса PD-L1 достигла 50,9 % [18]. Проводится рандомизированное исследование III фазы.

Ниволумаб — полностью человеческое моноклональное антитело к PD-1 (IgG4), в России разрешенное к применению в терапии меланомы и рака

почки, а также немелкоклеточного рака легкого (2-я линия) [19].

Ниволумаб был изучен в качестве монотерапии при диссеминированном уротелиальном раке в многоцентровом открытом исследовании I/II фазы CheckMate 032 у пациентов, получавших не менее 1 предшествующей линии лечения, включавшего препараты платины, независимо от статуса PD-L1. Все больные получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг, 1 раз в 2 нед, внутривенно, до прогрессирования заболевания. Первичной целью исследования являлась частота объективных ответов по критериям RECIST v. 1.1, вторичной целью — анализ безопасности, длительности объективного ответа, беспрогрессивной и общей выживаемости. Лечение получили 78 больных, из которых 67 % ранее получили 2 и более линии терапии. Частота объективных ответов составила 24,4 % и не зависела от уровня экспрессии PD-L1. Связанные с лечением нежелательные явления III–IV степени тяжести развились у 22 % пациентов; наиболее частыми из них были повышение уровня сывороточной липазы (5 %) и амилазы (4 %). У 3 % больных также были зарегистрированы слабость, сыпь, диспноэ, снижение уровня лимфоцитов и нейтрофилов. Серьезные осложнения имели место у 46 % больных, 10 % из них были признаны связанными с терапией ниволумабом. В 2 (3 %) случаях токсичность (пневмонит и тромбоцитопения) послужила показанием к перерыву в лечении и привела к смерти пациентов [20, 21].

CheckMate 275 — исследование II фазы, включившее 270 больных метастатическим уротелиальным раком, прогрессирующим на фоне химиотерапии, основанной на препаратах платины, получавших ниволумаб в дозе 3 мг/кг массы тела, 1 раз в 2 нед, внутривенно, до прогрессирования или непереносимой токсичности. Висцеральные метастазы были у 84 % пациентов, 42 % больных ранее получали одну, 29,3 % — более 1 линии предшествующей терапии. Частота объективных ответов достигла 19,6 % при медиане времени до реализации лечебного эффекта, равной 1,9 мес, и медиане длительности ответа, не достигнутой на момент анализа результатов исследования. Экспрессия PD-L1 ≥ 1 и ≥ 5 % была выявлена в образцах опухолевой ткани у 45,9 и 30,7 % больных соответственно. Частота объективных ответов нарастала по мере увеличения уровня экспрессии PD-L1 и составила 28,4 % при положительном окрашивании ≥ 5 % клеток, и 16,1 % у пациентов с экспрессией PD-L1 < 5 %. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 2 мес (1,87 мес при экспрессии PD-L1 < 1 % ($n = 143$) и 3,55 мес — при экспрессии PD-L1 ≥ 1 % ($n = 122$)). Медиана общей выживаемости равнялась 8,74 мес у всех больных (5,95 мес при экспрессии PD-L1 < 1 % и 11,3 мес — при экспрессии PD-L1 ≥ 1 %). Нежелательные явления III–IV степени тяжести, связанные

с лечением, имели место в 18 % наблюдений. Самыми распространенными из них были слабость (2 %) и диарея (2 %). Трое больных умерли: 1 — от сердечно-сосудистого заболевания, 1 — от пневмонита и 1 — от острой дыхательной недостаточности. Качество жизни пациентов, получавших ниволумаб, улучшалось и сохранялось на более высоком уровне по сравнению с исходным в течение всего курса лечения [22]. Ниволумаб продолжают изучать при уротелиальном раке в ряде клинических исследований, в том числе в комбинации с ипилимумабом.

Ипилимумаб — полностью гуманизированное моноклональное антитело к CTLA-4 (IgG1), зарегистрированное для лечения меланомы [23]. Безопасность монотерапии ипилимумабом в качестве неоадьювантного лечения исследовалась у 12 пациентов с резектабельным уротелиальным раком T1–T2. Применялись 2 дозировки препарата: 3 и 10 мг/кг массы тела. У 4 (33,3 %) больных развилась токсичность III степени тяжести, в 2 (16,7 %) случаях при использовании высокой дозы препарата потребовался перерыв в терапии. У 8 (66,7 %) больных, подвергнутых цистэктомии, уменьшилась стадия рака мочевого пузыря; у 4 (33,3 %) пациентов с ранее выявлявшимися клетками рака в моче цитологическое исследование и флуоресцентная гибридизация *in situ* не обнаружили опухоли после лечения ипилимумабом [24].

Завершилось многоцентровое исследование II фазы, изучавшее эффективность и переносимость 2 циклов стандартной химиотерапии в режиме GC с последующими 4 циклами GC в комбинации с ипилимумабом у больных распространенным уротелиальным раком. Первичной целью исследования являлось изучение процента больных, переживших 1 год. Вторичные цели включали анализ безопасности, частоты объективных ответов и беспрогрессивной выживаемости. В исследование вошли 36 пациентов, 58 % из них имели висцеральные метастазы, в том числе метастазы в печень (20 %). Медиана общей выживаемости составила 14,6 мес, медиана беспрогрессивной выживаемости — 8,0 мес. Нежелательные явления III–IV степени тяжести, зарегистрированные в исследовании, включали нейтропению (36 %), гипонатриемию (31 %), анемию (25 %), тромбоцитопению (19 %), почечную недостаточность (19 %) и тромбоэмболические осложнения (11 %). Иммуноопосредованная токсичность III–IV степени тяжести включала колит (6 %), гипофизит (3 %), гипертиреозидизм (1 %) и сыпь (1 %) [25]. Предложенный режим не позволил добиться хороших онкологических результатов при неприемлемо высокой токсичности и не рекомендован к дальнейшему изучению.

Тем не менее ипилимумаб продолжает исследоваться при уротелиальном раке, в том числе в комбинации с другими ингибиторами контрольных точек.

Комбинация ниволумаба и ипилимумаба. Недавно опубликованы предварительные результаты рандомизированного исследования I/II фазы CheckMate 032, направленного на изучение ниволумаба в монорежиме или в комбинации с ипилимумабом в различных дозовых режимах при диссеминированном раке уротелия. Больные с прогрессией опухоли после химиотерапии, основанной на препаратах платины, получали ниволумаб или ниволумаб в комбинации с ипилимумабом: ипилимумаб 3 мг/кг массы тела в комбинации с ниволумабом 1 мг/кг массы тела (Nivo1/Ipi3) или ипилимумаб 1 мг/кг массы тела и ниволумаб 3 мг/кг массы тела (Nivo3/Ipi1), каждые 3 нед, 4 цикла. В дальнейшем пациенты получали ниволумаб каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Медиана наблюдения составила 15,2 мес в группе ниволумаба, 16,7 мес в группе Nivo3/Ipi1 и 7,8 мес в группе Nivo1/Ipi3. Наиболее высокая (38,5 %) частота объективных ответов была достигнута в группе Nivo1/Ipi3 при частоте полных ответов 4 %. Комбинация Nivo3/Ipi1 обеспечила объективный ответ у 26 %, а полный ответ — у 3 % пациентов. Монотерапия ниволумабом также обеспечивала неплохие показатели эффективности (24,4 и 6,0 соответственно) [20]. Многообещающие результаты терапии в режиме Nivo1/Ipi3 подтолкнули исследователей к ранней инициации рандомизированного исследования III фазы, сравнивающего такую лечебную схему с химиотерапией при диссеминированном уротелиальном раке, не дождавшись данных об эффективности и безопасности Nivo1/Ipi3 при длительных сроках наблюдения.

Иммунотерапия распространенного уротелиального рака у больных с противопоказаниями к терапии цисплатином

Пембролизумаб. Эффективность и безопасность пембролизумаба в 1-й линии терапии распространенного уротелиального рака изучались в рамках многоцентрового исследования II фазы KEYNOTE-052. Первичной целью протокола являлась оценка частоты объективных ответов согласно критериям RECIST v. 1.1 у всей когорты пациентов и в зависимости от статуса экспрессии PD—L1 в опухолевых и иммунных клетках (макрофагах, лимфоцитах) биоптата опухоли, полученного на момент включения в исследование (CPS). В исследование вошли 374 больных, не получавших системного лечения по поводу распространенного уротелиального рака и имеющих противопоказания к терапии цисплатином. Около трети (34 %) пациентов были старше 80 лет, 45 % больных имели соматический статус по шкале ECOG 2, висцеральные метастазы были выявлены в 87 % наблюдений. Из 374 пациентов 370 получили не менее 1 внутривенной инфузии пембролизумаба в дозе 200 мг, 1 раз в 3 нед.

Объективный ответ на лечение был зарегистрирован у 89 (24 %) из 370 пациентов. Ответы реализовывались достаточно быстро: медиана времени до ответа составила 2 (2,0—2,1) мес. При медиане наблюдения 5 (3,0—8,6) мес 74 (83 %) из 89 ответов продолжались, медиана продолжительности ответа не была достигнута (95 % ДИ 9,0 мес — не достигнут), а ответы длительностью ≥ 6 мес отмечались у 78 % пациентов (95 % ДИ 63—87). При расчетном пограничном значении экспрессии PD—L1, равном 10 %, гиперэкспрессия PD—L1 оказалась ассоциирована с увеличением частоты объективных ответов (42/110 (38 %)). Эффективность терапии пембролизумабом зависела от локализации метастатических очагов: при поражении только лимфатических узлов частота объективных ответов составила 47 %, а при висцеральных метастазах — 23 %.

Пембролизумаб хорошо переносился больными. Наиболее распространенными нежелательными явлениями III—IV степени тяжести, связанными с лечением, являлись слабость (2 %), повышение уровня сывороточной щелочной фосфатазы (1 %) и снижение мышечной силы (1 %). Серьезные нежелательные явления имели место у 36 (10 %) больных. Только 1 пациент умер от осложнений лечения (миозит в сочетании с тиреоидитом, гепатитом, пневмонией III степени и миокардитом IV степени тяжести). Таким образом, в исследовании KEYNOTE-052 пембролизумаб продемонстрировал удовлетворительную противоопухолевую активность и приемлемую переносимость у больных распространенным уротелиальным раком с противопоказаниями к назначению цисплатина. На основании полученных результатов пембролизумаб стал новой опцией для лечения этой тяжелой категории пациентов [26]. Изучение эффективности пембролизумаба в 1-й линии терапии уротелиального рака продолжается в рамках исследования III фазы KEYNOTE-361.

Атезолизумаб в 1-й линии терапии распространенного уротелиального рака у больных с противопоказаниями к терапии цисплатином изучали в 1-й когорте исследования IMvigor210. Атезолизумаб назначали в дозе 1200 мг, внутривенно, каждые 3 нед, до прогрессирования заболевания. Первичной целью исследования являлась оценка частоты объективного ответа по критериям RECIST v. 1.1. Медиана возраста 119 включенных пациентов составила 73 года, при этом 21 % больных были в возрасте 80 лет и старше. В 10 % случаях ранее проводилась лучевая терапия, 66 % пациентов имели висцеральные метастазы. В большинстве (71 %) случаев исходная скорость клубочковой фильтрации была < 60 мл/мин; 13 % больных имели снижение слуха до 25 дБ и более, в 6 % наблюдений имелась периферическая нейропатия II степени и выше, 20 % пациентов имели соматический статус по шкале ECOG ≥ 2 . Объективный ответ на лечение зарегистрирован у 23 %, полный ответ — у 9 %

больных. При медиане наблюдения 17,2 мес медиана длительности ответа не была достигнута. Атезолизумаб хорошо переносился крайне ослабленными пациентами 1-й когорты: нежелательные явления, связанные с лечением, наблюдались у 66 % (III–IV степени тяжести — у 16 %) больных. Чаще всего регистрировались слабость, зуд и диарея. Один больной умер от сепсиса [27]. Полученные результаты обнадеживают в отношении возможностей лечения пациентов, ранее не имевших перспектив получения переносимого эффективного лечения.

Заключение

После 30-летней стагнации последние достижения иммуноонкологии в терапии распространенного уротелиального рака перевернули существующие представления о перспективах лечения данного вида опухолей. В настоящее время пембролизумаб является единственным препаратом, обеспечившим преимущество общей выживаемости у больных с резистентными опухолями по сравнению с традиционной химиотерапией. Тем не менее впечатляющие результаты применения других ингибиторов контрольных точек, достигнутые в нерандомизированных исследованиях, также позволили рекомендовать атезолизумаб, ниволумаб, дурвалумаб и авелумаб для 2-й линии терапии уротелиального рака, хотя и с меньшей категорией доказательности. Высокая эффективность пембролизумаба и атезолизумаба в сочетании с хорошей переносимостью, наконец, сделала возможным проведение длительного лечения больных распространенными уротелиальными опухолями с противопоказаниями

к терапии цисплатином. Оба препарата вошли в стандарты лечения этой тяжелой категории пациентов наряду с режимами терапии, основанными на карбоплатине. Несмотря на то, что экспрессия PD–L1 явно коррелирует с более высокой частотой ответов на терапию ингибиторами контрольных точек, в настоящее время назначение лечения препаратами данной группы не требует тестирования PD–L1. Дальнейшее изучение экспрессии PD–L1 и выделение критериев отбора больных с наибольшей ожидаемой эффективностью ингибиторов иммунных контрольных точек — лишь один из многочисленных вопросов иммуноонкологии, требующих ответа. Текущие и запланированные клинические исследования должны помочь выявить оптимальную последовательность, возможность комбинации и наилучшую продолжительность лечения ингибиторами контрольных точек при уротелиальном раке. Огромный интерес представляет изучение данной группы препаратов в нео- и адъювантном режиме у операбельных больных и у кандидатов для лучевой терапии. Использование иммунотерапии начинает продвигаться в направлении лечения более ранних стадий опухолей уротелия. Не исключено, что через некоторое время остроту приобретет вопрос возможности повторного назначения иммуноонкологических агентов при рецидивах заболевания у пациентов, ранее получавших ингибиторы иммунных контрольных точек. Хотя на эти вопросы еще предстоит ответить, мы действительно далеко продвинулись в лечении уротелиального рака, и широкий спектр новых иммунотерапевтических агентов принес надежды нашим пациентам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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, 2017. 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, 2017. 236 p. (In Russ.)].
2. von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068–77. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068. PMID: 11001674.
3. 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.
4. Bajorin D.F., Dodd P.M., Mazumdar M. et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3173–81. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.10.3173. PMID: 10506615.
5. 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 urothe-

- lial tract. *J Clin Oncol* 2009;27(27): 4454–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534. PMID: 19687335.
6. Kandath C., McLellan M.D., Vandin F. et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* 2013;502(7471):333–9. DOI: 10.1038/nature12634. PMID: 24132290.
7. Inman B.A., Sebo T.J., Frigola X. et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer* 2007;109(8):1499–505. DOI: 10.1002/cncr.22588. PMID: 17340590.
8. Gupta S., Gill D., Poole A., Agarwal N. Systemic immunotherapy for urothelial cancer: current trends and future directions. *Cancers (Basel)* 2017;9(2):15. DOI: 10.3390/cancers9020015. PMID: 28134806.
9. Merck Sharp & Dohme Corp; County Cork, Ireland: 2014. Pembrolizumab [package insert].
10. Plimack E.R., Bellmunt J., Gupta S. et al. Pembrolizumab (MK-3475) for advanced urothelial cancer: updated results and biomarker analysis from KEYNOTE-012. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl. S15):4502. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4502.
11. Gupta S., O'Donnell P.H., Plimack E.R. et al. A phase 1b study of pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer; Proceedings of the 2015 AUA Annual Meeting; New Orleans, LA, USA. 15–19 May 2015; abstract MP68-11.
12. Bellmunt J., De Wit R., Vaughn D.J. et al. KEYNOTE-045: open-label, phase III study of pembrolizumab versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for previously treated advanced urothelial cancer; Proceedings of the 2016 SITC Annual Meeting; National Harbor, MD, USA. 9–13 November 2016.
13. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683. PMID: 28212060.
14. Powles T., Eder J.P., Fine G.D. et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515(7528): 558–62. DOI: 10.1038/nature13904. PMID: 25428503.
15. Loriot Y., Rosenberg J.E., Powles T.B. et al. Atezolizumab (atezo) in platinum (plat)-treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): updated OS, safety and biomarkers from the Ph II IMvigor210 study. *Ann Oncol* 2016;27(6):266–95.
16. Powles T. IMvigor211: A phase III randomized study examining Atezolizumab versus chemotherapy for platinum-treated advanced urothelial carcinoma. Presented at the Second special conference of the European Association for Cancer Research (EACR), the American Association for Cancer Research (AACR) and the Italian Cancer Society (SIC), in Florence, Italy. June, 2017.
17. Massard C., Gordon M.S., Sharma S. et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(26):3119–25. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9761. PMID: 27269937.
18. Apolo A.B., Infante J.R., Hamid O. et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic urothelial carcinoma from the JAVELIN solid tumor phase 1b trial: analysis of safety, clinical activity, and PD-L1 expression. *J Clin Oncol* 2016;34:4514.
19. Инструкция по медицинскому применению препарата ниволумаб (Опдиво) (ЛП-004026 от 22.12.2016). [Instructions for the medical use of the drug nivolumab (Opdivo) (LP-004026 dated December 22, 2016). (In Russ.)].
20. Sharma P., Bono P., Kim J.W. et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in metastatic urothelial cancer (mUC): results from the phase I/II CheckMate 032 study. *J Clin Oncol* 2016;34:4501.
21. Sharma P., Callahan M.K., Bono P. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1590–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30496-X. PMID: 27733243.
22. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7. PMID: 28131785.
23. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030. PMID: 26027431.
24. Carthon B.C., Wolchok J.D., Yuan J. et al. Preoperative ctla-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. *Clin Cancer Res* 2010;16(10):2861–71. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0569. PMID: 20460488.
25. Galsky M.D., Hahn N.M., Albany C. et al. Phase II trial of gemcitabine + cisplatin + ipilimumab in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:abstract 357.
26. Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;1470–2045(17):30616–2. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2. PMID: 28967485.
27. Balar A.V., Galsky M.D., Loriot Y. et al. Atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in cisplatin-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): primary analysis of IMvigor210 cohort 1. *J Clin Oncol* 2016. Abstract LBA4500.

Статья поступила: 20.11.2017. Принята в печать: 20.12.2017.

Article received: 20.11.2017. Accepted for publication: 20.12.2017.

Динамика маркеров острого повреждения почек при использовании эпидуральной блокады во время резекции в условиях тепловой ишемии

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Д.А. Розенко, Н.Д. Ушакова, С.Н. Димитриади, Ю.А. Погорелова, Н.Д. Черярина, Л.С. Козлова, К.П. Бойко, В.В. Гурнак

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России; Россия, 344027 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Елена Михайловна Франциянц super.gortom@yandex.ru

Цель исследования — изучение динамики ранних биомаркеров острого повреждения почек у больных клинически локализованным раком при резекции почки по электротивным показаниям в условиях тепловой ишемии с предварительным проведением эпидуральной блокады.

Материалы и методы. Для изучения нефропротективного влияния эпидуральной блокады при резекции почки и тепловой ишемии в крови и моче 35 больных локализованным раком с проведением эпидуральной блокады (основная группа) и 37 пациентов с локализованным раком без проведения эпидуральной блокады (контрольная группа) до вмешательства и через 40 мин после начала операции, а также на 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода методом иммуноферментного анализа были исследованы 5 маркеров острого повреждения почек: цистатин С, интерлейкин 18, NGAL, L-FABP и KIM-1. По фоновому уровню цистатина С в сыворотке крови все больные были разделены на 2 группы: с уровнем показателя ≤ 1000 нг/мл и > 1000 нг/мл.

Результаты. Применение эпидуральной блокады в периоперационном периоде у больных локализованным раком при резекции почки в условиях тепловой ишемии оказывает нефропротективный эффект, позволяя сохранить функциональные показатели почек на исходном уровне в отличие от стандартного ведения больных.

Ключевые слова: рак почки, эпидуральная блокада, биомаркер острого повреждения почек

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-25-33

Dynamics of markers of markers of acute kidney injury when using epidural block during resection under warm ischemia

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, D.A. Rozenko, N.D. Ushakova, S.N. Dimitriadis, Yu.A. Pogorelova, N.D. Cheryarina, L.S. Kozlova, K.P. Boyko, V.V. Gurnak

Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya, Rostov-on-Don 344027, Russia

Objective: to investigate the time course of changes in the early biomarkers of acute kidney injury in patients with clinically localized cancer during partial nephrectomy, as electively indicated, under thermal ischemia with prior epidural block.

Materials and methods. To analyze the nephroprotective effect of an epidural block in kidney resection with warm ischemia, markers of acute kidney injury (cystatin C, interleukin 18, NGAL, L-FABP and KIM-1) were studied by ELISA in the blood and urine of 35 patients with local cancer with an epidural block (main group) and 37 patients with local cancer without an epidural block (control group) before surgery and 40 min after its beginning and on days 1 and 3 of the postoperative period. All patients were divided into 2 groups by the levels of cystatin C in the blood serum: 1000 ng/ml and lower, and over 1000 ng/ml.

Results. Epidural block during the perioperative period in kidney resection with warm ischemia for patients with local cancer had an obvious nephroprotective effect allowing maintaining the initial renal functional parameters, in contrast to the standard disease management.

Key words: renal cancer, epidural block, biomarker of acute kidney injury

Введение

Резекция почки, выполняемая по поводу локализованной формы рака, обеспечивает сопоставимую с нефрэктомией онкологическую выживаемость больных [1]. Как правило, такая операция проводится в условиях тотальной тепловой ишемии с пережатием почечных сосудов. Время ишемии имеет немаловажное значение в развитии острого повреждения почек

(ОПП), с возможным переходом болезни в хроническую форму [2]. Однако до сих пор не определен безопасный порог времени тепловой ишемии, так как каждая ее минута вносит свой вклад в развитие ОПП и снижение почечной функции. Малоизученной остается проблема прогнозирования острой почечной недостаточности. По данным метаанализа, 21 % госпитализированных взрослых больных во всем мире

имеют ОПП [3]. Наиболее частой причиной ОПП является ишемически-реперфузионное повреждение почек [4].

Понятие ОПП было определено концептуально как быстрое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), происходящее в течение нескольких часов или дней [5]. ОПП в значительной степени протекает бессимптомно, и установление диагноза этого все более распространяющегося процесса в настоящее время зависит от функциональных биомаркеров, таких как креатинин сыворотки крови. К сожалению, данный биомаркер является отсроченным и ненадежным показателем ОПП по разным причинам [6]. Мало-численность ранних структурных биомаркеров затрудняет диагностику ОПП на начальной стадии и, следовательно, препятствует своевременному применению профилактических мер. Клинически используемые биомаркеры ОПП должны быть неинвазивными, с применением легко доступных образцов, таких как кровь или моча; быстро измеримыми, стандартными, клинически опробованными методами; чувствительными, с широким динамическим диапазоном, пороговые значения которых позволяют стратифицировать риск; специфичными, чтобы от дифференцировать ОПП от прerenальной азотемии и хронического заболевания почек; дающими возможность своевременного начала терапии и мониторинга ответа на вмешательство [7].

ОПП — сложное заболевание с несколькими патогенетическими причинами, и вполне возможен тот факт, что одного биомаркера не будет достаточно для ранней диагностики [8]. Поэтому для определения ОПП может быть необходима панель биомаркеров. Понимание ранней реакции на стресс почки к острому повреждению, в том числе и ишемической природы, выявило ряд белков, которые представляют собой потенциальные биомаркеры. Наиболее перспективными из этих новых биомаркеров ОПП считаются цистатин С, KIM-1, L-FABP и интерлейкин 18 (IL-18) [9].

Известно, что комбинированная противоишемическая защита почки — наиболее эффективное средство предупреждения постишемических функциональных расстройств [10].

Цель исследования — изучение динамики ранних биомаркеров ОПП у больных клинически локализованным раком при резекции почки по электро-вным показаниям в условиях тепловой ишемии с предварительным проведением эпидуральной блокады.

Материалы и методы

Резекция почки по электро-вным показаниям в условиях тепловой ишемии продолжительностью в 15–20 мин (средняя продолжительность $18,4 \pm 1,3$ мин) была выполнена 35 больным (17 мужчинам и 18 женщинам — основная группа). Средний возраст больных

составил $59,7 \pm 7,7$ года. Степень сложности планируемой резекции почки определяли по шкале RENAL (средняя сумма $7,4 \pm 0,8$ балла) по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии органов брюшинного пространства. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на операцию и участие в исследовании. Эпидуральную блокаду осуществляли путем катетеризации эпидурального пространства на уровне Th10–L1 с последующим введением с помощью шприцевого дозатора или эластомерной микродозной помпы смеси ропивакаина в дозе 2 мг/мл и адреналина в дозе 2 мкг/мл со скоростью 6–10 мл/ч интраоперационно и в течение 3 сут послеоперационного периода.

Контрольную группу составили 37 пациентов (20 мужчин и 17 женщин), сопоставимых по возрасту и степени сложности резекции почки, анестезиологическое пособие которым осуществляли по стандартным методикам, без эпидуральной блокады.

В крови и моче больных до операции и через 40 мин после начала вмешательства, а также в 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода методом иммуноферментного анализа изучены 5 маркеров ОПП: цистатин С (BioVendor, Чехия), NGAL (BCMDiagnostics, США), L-FABP (Hycultbiotech, Нидерланды), KIM-1 (BCMDiagnostics, США), IL-18 (BenderMedSystems, США). По фоновому уровню цистатина С в сыворотке крови все больные были разделены на 2 подгруппы: в 1-й уровень показатель составил ≤ 1000 нг/мл, во 2-й — > 1000 нг/мл.

СКФ рассчитывали по следующей формуле [11]:

$$\text{СКФ} = 80,35 / \text{цистатин С} - 4,32.$$

Статистическую обработку данных выполняли с применением пакета программ SPSS 11.5 для Windows. Для оценки значимости различия показателей в группах предварительно определяли соответствие полученных выборок нормальному закону распределения. Использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения маркеров ОПП в крови и моче больных представлены в табл. 1 и 2.

Установлено, что уровень цистатина С в крови до операции у больных 1-й подгруппы основной и контрольной групп был в 1,6 и 1,5 раза соответственно ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов 2-й подгруппы. Показатели маркера у пациентов 1-й подгруппы не имели достоверных различий со значениями таковых у здоровых доноров, тогда как показатели маркера пациентов 2-й подгруппы превосходили нормативные значения в среднем в 1,5 раза. В моче больных 1-й подгруппы уровень цистатина С, напротив, был практически

Таблица 1. Уровень маркеров острого повреждения почек в крови больных раком почки в периперационном периоде
Table 1. Blood levels of markers for perioperative acute kidney injury in patients with kidney cancer

Этап исследования Stage of investigation	Группа больных Patient group	Цистатин С, нг/мл (норма 871,7 ± 89,1 нг/мл) Cystatin C, ng/ml (normal 871.7 ± 89.1 ng/ml)		Скорость клубочковой фильтрации по цистатину С (норма 85,5 ± 5,2) Glomerular filtration rate from cystatin C (normal 85.5 ± 5.2)		КИМ-1, нг/мл (норма 0,20 ± 0,01 нг/мл) KIM-1, ng/ml (normal 0.20 ± 0.01 ng/ml)		Интерлейкин 18, пг/мл (норма 32,7 ± 2,6 пг/мл) Interleukin 18, pg/ml (normal 32.7 ± 2.6 pg/ml)		L-FABP, нг/мл (норма 0,42 ± 0,03 нг/мл) L-FABP, ng/ml (normal 0.42 ± 0.03 ng/ml)	
		1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2	1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2	1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2	1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2	1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2
До операции Before surgery	Основная Study	787,4 ± 110,3*	1284,0 ± 113,7	97,7 ± 12,3*	58,3 ± 6,2	0,18 ± 0,02*	0,14 ± 0,01	20,9 ± 1,8*	90,7 ± 8,6	0,37 ± 0,07*	0,92 ± 0,09
	Контрольная Control	854,9 ± 98,3*	1246,6 ± 134,2	89,6 ± 7,2*	61,0 ± 5,7	0,17 ± 0,03*	0,090 ± 0,007	20,5 ± 2,1*	87,6 ± 8,9	0,40 ± 0,05*	0,65 ± 0,07
Во время операции During surgery	Основная Study	927,7 ± 86,5	1062,0 ± 101,3	86,6 ± 8,3	71,3 ± 7,4	0,18 ± 0,02*	0,13 ± 0,01	40,4 ± 4,1*,**	85,9 ± 8,8	1,70 ± 0,15*,**	2,5 ± 0,2**
	Контрольная Control	913,1 ± 76,8*	1389,3 ± 107,8	85,5 ± 8,3*	53,5 ± 4,7	0,16 ± 0,02*	0,50 ± 0,04**	69,7 ± 5,8*,**	84,9 ± 8,6	1,30 ± 0,15*,**	0,95 ± 0,10**
Через 1 сут после операции 24 hours after surgery	Основная Study	1100,0 ± 94,2*,**	1392,0 ± 131,2	68,7 ± 10,3**	53,4 ± 4,8	0,20 ± 0,03*	0,11 ± 0,02	41,3 ± 3,9*,**	81,6 ± 7,9	0,53 ± 0,09*,**	0,76 ± 0,08
	Контрольная Control	998,3 ± 94,7*	1794,2 ± 144,5**	76,2 ± 8,1*	40,5 ± 3,4**	0,18 ± 0,02*	0,70 ± 0,06**	63,7 ± 6,4*,**	100,6 ± 11,3	0,60 ± 0,08**	0,67 ± 0,09
Через 3 сут после операции 3 days after surgery	Основная Study	989,6 ± 121,4*	1245,0 ± 110,6	76,9 ± 8,6	60,2 ± 5,3	0,20 ± 0,02*	0,12 ± 0,02	19,5 ± 1,8*	85,2 ± 8,3	0,27 ± 0,02**	0,28 ± 0,03**
	Контрольная Control	1315,2 ± 118,3*,**	1954,6 ± 176,8**	56,8 ± 5,2*,**	36,8 ± 3,2**	0,45 ± 0,04*,**	0,67 ± 0,07**	68,7 ± 7,2*,**	102,3 ± 13,7	0,3 ± 0,04**	0,3 ± 0,03**

* Достоверно по отношению к данному показателю во 2-й подгруппе.

** Significant in relation to this indicator in Subgroup 2.

** Достоверно по отношению к фоновой величине данного показателя ($p \leq 0,05$).

*** Significant in relation to the background value of this indicator ($p \leq 0,05$).

Таблица 2. Уровень маркеров острого повреждения почек в моче больных раком почки в периоперационном периоде
Table 2. Urinary levels of markers for perioperative acute kidney injury in patients with kidney cancer

Этап исследования Stage of investigation	Группа больных Patient group	Цистатин С, нг/мл Cystatin C, ng/ml (норма 1058,7 ± 83,5 нг/мл) (normal 1058.7 ± 83.1 ng/ml)		KIM-1, нг/мл KIM-1, ng/ml (норма 0,95 ± 0,20 нг/мл) (normal 0.95 ± 0.20 ng/ml)		Интерлейкин 18, пг/мл Interleukin 18, pg/ml (норма 18,8 ± 2,1 пг/мл) (normal 18.8 ± 2.1 pg/ml)		L-FABP, нг/мл (норма 0,30 ± 0,02 нг/мл) L-FABP, ng/ml (normal 0.30 ± 0.02 ng/ml)	
		1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2	1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2	1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2	1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2
До операции Before surgery	Основная Study	2154,0 ± 223,6*	1088,0 ± 86,4	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,3	18,1 ± 2,4	17,6 ± 1,8	0,30 ± 0,03*	0,49 ± 0,05
	Контрольная Control	1768,2 ± 154,9*	1238,8 ± 106,4	0,93 ± 0,08	0,90 ± 0,06	20,6 ± 2,8	20,2 ± 1,9	0,40 ± 0,08*	0,70 ± 0,06
Во время операции During surgery	Основная Study	2562,0 ± 241,8	2880,0 ± 213,9**	2,2 ± 0,2*, **	3,3 ± 0,4**	107,5 ± 9,8*, **	185,2 ± 17,6**	16,1 ± 1,5*, **	10,4 ± 1,1**
	Контрольная Control	924,4 ± 83,5*, **	1315,2 ± 121,7	0,96 ± 0,09	0,90 ± 0,08	91,8 ± 8,4*, **	116,4 ± 10,2**	4,30 ± 0,45**	4,60 ± 0,51**
Через 1 сут после операции 24 hours after surgery	Основная Study	1428,0 ± 123,7*, **	2850,0 ± 241,5**	2,1 ± 0,2*, **	2,9 ± 0,3**	23,6 ± 3,4*	37,4 ± 3,8**	2,4 ± 2,0*, **	7,6 ± 0,69**
	Контрольная Control	1490,9 ± 127,6*	3396,3 ± 187,4**	1,0 ± 0,1*	2,2 ± 0,2**	53,0 ± 5,1*, **	34,7 ± 3,6**	2,70 ± 0,33**	2,10 ± 0,24**
Через 3 сут после операции 3 days after surgery	Основная Study	1972,0 ± 148,6*	2828,8 ± 614,4**	2,8 ± 0,3*, **	4,4 ± 0,5**	11,8 ± 1,2*, **	15,6 ± 1,3	1,0 ± 0,98*, **	4,30 ± 0,32**
	Контрольная Control	3737,3 ± 816,4**	3256,2 ± 263,5**	1,9 ± 0,2**	1,9 ± 0,2**	29,4 ± 3,0*, **	16,9 ± 1,8	1,8 ± 0,2*, **	5,1 ± 0,6**

*Достоверно по отношению к данному показателю во 2-й подгруппе.

*Significant in relation to this indicator in Subgroup 2.

**Достоверно по отношению к фоновой величине данного показателя ($p \leq 0,05$).

**Significant in relation to the background value of this indicator ($p \leq 0.05$).

в среднем в 1,7 раза выше, чем у пациентов 2-й подгруппы.

В динамике исследования у больных 1-й подгруппы основной группы уровень цистатина С в крови повышался на 39,7 % ($p < 0,05$) относительно фоновых величин только через 1 сут после операции и возвращался к исходным значениям через 3 сут. В моче больных 1-й подгруппы основной группы через 1 сут уровень данного показателя снижался в 1,5 раза ($p < 0,05$) и повышался до фоновых величин на 3-и сутки, а у больных 2-й подгруппы уровень цистатина С повышался в 2,6 раза через 40 мин после начала операции и оставался таким через 1 и 3 сут.

Несколько иная ситуация наблюдалась у больных контрольной группы. Так, у пациентов 1-й подгруппы контрольной группы увеличение уровня цистатина С в крови на 54 % относительно фоновых величин отмечено только на 3-и сутки после вмешательства, а в крови больных 2-й подгруппы на 1-е сутки — на 44 % и на 3-и сутки — на 56,8 %. В моче пациентов 1-й подгруппы контрольной группы через 40 мин после начала операции уровень цистатина С снижался относительно фона в 1,9 раза, восстанавливался до контрольных значений через 1 сут и затем увеличивался в 2,1 раза через 3 сут. В моче больных 2-й подгруппы уровень маркера не изменялся через 40 мин после начала вмешательства, повышался через 1 сут в 2,7 раза и оставался таким через 3 сут.

Цистатин С в настоящее время признан мировым медицинским сообществом как самый точный эндогенный маркер СКФ, по своим диагностическим характеристикам значительно превосходящий креатинин [12]. Причина, по которой уровень цистатина С при развитии ОПП повышается раньше уровня креатинина сыворотки крови, не ясна. Возможное объяснение состоит в том, что цистатин С представляет собой идеальный эндогенный маркер СКФ: он производится всеми ядродержащими клетками с постоянной скоростью, не зависит от изменения массы тела, питания или пола, свободно фильтруется в клубочках, не реабсорбируется и не секретируется в канальцах. В отличие от этого уровень креатинина в сыворотке крови зависит от многих неренальных факторов, влияющих на его генерацию и канальцевую секрецию [9]. Результаты изучения СКФ по уровню цистатина С в основной и контрольной группах представлены в табл. 1. Установлено, что до начала операции у больных 1-й подгруппы обеих групп показатель СКФ не имел достоверных отличий от нормативных значений, тогда как у пациентов 2-й подгруппы он был снижен в среднем на 31,8 %.

В динамике исследования больных 1-й и 2-й подгрупп основной группы показатель СКФ не имел достоверных отличий от фоновых значений практически во все исследуемые сроки. У пациентов 1-й подгруппы

контрольной группы только через 3 сут было отмечено некоторое снижение СКФ по цистатину С на 36,6 %, что расценивается как умеренное. У больных 2-й подгруппы контрольной группы через 1 и 3 сут наблюдалось уменьшение показателя СКФ относительно фоновых величин на 33,6 и 39,7 % соответственно, снижение относительно нормативных значений составило 52,6 и 57,0 % соответственно.

Молекула повреждения почек KIM-1 была впервые обнаружена как ген, являющийся маркером регуляции в ишемической почке крысы. Дальнейшие исследования показали, что KIM-1 — один из наиболее обильно индуцируемых протеинов в почках после ОПП [13]. В моче KIM-1 — неинвазивный, чувствительный и воспроизводимый биомаркер для раннего выявления ишемического ОПП. Результаты изучения KIM-1 в крови и моче больных представлены в табл. 1 и 2. До операции уровень маркера в крови пациентов 1-й подгруппы основной и контрольной групп не имел достоверных отличий от нормативных показателей. В крови больных 2-й подгруппы уровень KIM-1 был снижен относительно пациентов 1-й подгруппы в 1,3 раза в основной группе и в 1,9 раза в контрольной относительно нормативных значений показатель KIM-1 был снижен в 1,4 и 2,2 раза соответственно. В этот срок исследования уровень маркера в моче больных обеих групп был одинаков и не имел достоверных отличий от нормативных значений. Изменений показателя в крови больных обеих подгрупп основной группы в динамике исследования не обнаружено ни в один срок. В крови больных 1-й подгруппы контрольной группы повышение содержания KIM-1 в 2,6 раза относительно фоновых величин выявили через 3 сут. Увеличение в 5,6 раза показателя в крови больных 2-й подгруппы контрольной группы отмечено через 40 мин от момента начала операции, через 1 сут оно выросло в 7,8 раза и сохранялось на таком уровне через 3 сут.

В моче больных основной группы повышение уровня маркера KIM-1 выявлено через 40 мин после начала операции в 1,7 ($p < 0,05$) и 2,2 раза у больных 1-й и 2-й подгрупп соответственно. Через 1 сут этот показатель оставался на прежних позициях и несколько увеличивался через 3 сут, превышая фоновые значения в 2,2 и 2,9 раза соответственно. В моче пациентов 1-й подгруппы контрольной группы содержание маркера повысилось в 2 раза только через 3 сут, а у больных 2-й группы — в среднем в 2,3 раза через 1 сут и оставалось на достигнутом уровне через 3 сут.

Провоспалительный цитокин IL-18 является одновременно посредником и биомаркером ишемического ОПП, о чем свидетельствует следующее: экспрессия IL-18 увеличивается в почках при ОПП, ингибирование IL-18 защищает мышей от ОПП, содержание IL-18 увеличивается в моче у мышей и человека при ОПП [9]. Доказано, что IL-18 может освобождаться из

поврежденных трубчатых эпителиальных клеток в моче и служит биомаркером ОПП [14].

Результаты изучения IL-18 в крови и моче больных представлены в табл. 1 и 2. До операции в крови пациентов 1-й подгруппы основной и контрольной групп уровень маркера был в среднем на 36,7 % ниже нормативных величин, а в крови больных 2-й подгруппы, напротив, в 2,7 раза выше. В моче больных основной и контрольной групп в этот срок исследования показатель не имел достоверных отличий от значений у доноров.

Через 40 мин после начала операции содержание IL-18 в крови больных 1-й подгруппы основной группы повышалось в 1,9 раза, оставаясь на этом уровне через 1 сут и возвращаясь к исходному уровню через 3 сут. В крови пациентов 1-й подгруппы контрольной группы уровень маркера в этот срок увеличивался в 3,4 раза и оставался таким через 1 и 3 сут. В крови больных 2-й подгруппы основной и контрольной групп во все исследуемые сроки содержание маркера не изменялось относительно фоновых величин.

В моче пациентов 1-й подгруппы основной группы повышение в 6 раз уровня IL-18 обнаружено через 40 мин после начала операции, затем наблюдалось резкое его снижение до фоновых величин через 1 сут и падение относительно фона в 1,5 раза через 3 сут. В 1-й подгруппе контрольной группы уровень маркера увеличивался в 3,5 раза также через 40 мин после начала операции, через 1 и 3 сут отмечено прогрессивное снижение показателя в 1,7 и 1,8 раза относительно соответствующего предыдущего срока исследования. В моче больных 2-й подгруппы основной группы содержание IL-18 увеличивалось в 10,5 раза относительно фоновых значений через 40 мин после операции, оставалось повышенным в 2,1 раза относительно фона через 1 сут и не имело достоверных отличий от показателя до операции через 3 сут. Практически аналогичная динамика уровня IL-18 была отмечена в моче больных 2-й подгруппы контрольной группы: увеличение в 3,9 раза относительно фоновых значений через 40 мин после операции, снижение в 3,4 раза относительно предыдущего срока исследования через 1 сут и отсутствие достоверных отличий от показателя до операции через 3 сут.

Белок, связывающий печеночные жирные кислоты L-FABP, — протеин с молекулярной массой 14 kDa, в норме выявляется в проксимальных извитых и прямых канальцах почки [15]. Вестерн-блотт-анализ подтвердил наличие L-FABP в моче. Его уровень спустя 4 ч после операции на сердце в моче был мощным независимым индикатором риска развития ОПП. Исследования показывают, что уровень L-FABP в моче также может быть многообещающим показателем ОПП [16].

Результаты изучения содержания L-FABP в крови и моче больных представлены в табл. 1 и 2. Установлено, что до операции в крови и моче больных 1-й

подгруппы уровень маркера не имел достоверных отличий от нормативных значений, тогда как у пациентов 2-й подгруппы он превышал их в 2,2 и 1,6 раза соответственно в крови и моче в основной группе и в 1,5 и 2,3 раза соответственно в контрольной. Через 40 мин после операции наблюдалось резкое повышение уровня L-FABP в крови: в 4,6 и 2,7 раза соответственно у больных 1-й и 2-й подгрупп основной группы, в 3,3 и 1,5 раза соответственно у пациентов контрольной группы. В моче в этот срок исследования также отмечено увеличение уровня L-FABP в 53,7 и 21,2 раза соответственно у больных 1-й и 2-й подгрупп основной группы, в 10,8 и 6,6 раза соответственно у пациентов 1-й и 2-й подгрупп контрольной группы. Через 1 сут в крови уровень маркера снизился относительно предыдущего срока исследования в среднем в 3,2 раза у пациентов 1-й и 2-й подгрупп основной группы и в 2,2 и 1,4 раза соответственно у больных контрольной группы. В моче в этот срок показатель уменьшился относительно предыдущего срока наблюдения в 6,7 и 1,4 раза соответственно у больных 1-й и 2-й подгрупп основной группы, в 1,6 и 2,2 раза соответственно у пациентов контрольной группы, однако во всех случаях оставался значительно выше фоновых значений. Через 3 сут в крови больных 1-й и 2-й подгрупп обеих групп уровень L-FABP был ниже фоновых величин: в основной группе — в 1,4 ($p < 0,05$) и 3,3 раза, в контрольной — в 1,3 и 2,2 раза соответственно. Однако в моче пациентов основной и контрольной групп в этот срок показатели превосходили фоновые значения: в 1-й подгруппе — в 3,3 и 4,5 раза, во 2-й — в 8,8 и 7,3 раза соответственно.

В течение последнего 10-летия проводились исследования по созданию моделей и методов, позволяющих идентифицировать несколько белков в моче или сыворотке крови, которые сигнализируют о структурных повреждениях почечных канальцев [17]. Тем не менее использование этих биомаркеров не было внедрено в клиническую практику для выявления ОПП, в частности из-за недостатка доказательств, представленных в небольших исследованиях. Введение нового понятия — острое повреждение почек — позволит на ранних этапах диагностировать нарушение функции почек с проведением своевременной коррекции и предотвращением усугубления почечной недостаточности [18].

При анализе полученных результатов очевидно, что эпидуральная блокада сохраняет статус СКФ на протяжении 3 сут послеоперационного периода без изменения, тогда как при стандартной анестезии у больных 2-й подгруппы контрольной группы СКФ по цистатину С уменьшается через 1 сут в 1,5 раза, через 3 сут снижение СКФ отмечено в обеих подгруппах контрольной группы: в 1-й — в 1,6 раза, во 2-й — в 1,7 раза относительно фоновых величин.

Хотя цистатин С и относят к группе биомаркеров ОПП, он не является непосредственно маркером паренхиматозного повреждения, а отражает изменения СКФ [19]. Этот маркер свободно проходит через базальную мембрану клубочка, реабсорбируется в канальцах почек, отсутствует его канальцевая секреция. Повышение уровня этого биомаркера в сыворотке крови отражает снижение СКФ, а в моче указывает на канальцевую дисфункцию [20].

Относительно IL-18 создается двоякое впечатление. Этот цитокин относится к провоспалительным и выделяется в мочу эпителием проксимальных канальцев под действием повреждающих факторов. Считается, что на его уровень не влияют большинство нефротоксинов, хроническая болезнь почек, инфекция мочевого тракта, нефротический синдром или преренальная азотемия [21]. С другой стороны, определение повышенного уровня IL-18 в моче позволяет предсказать наличие ОПП за 24 ч до роста уровня сывороточного креатинина [22].

В настоящем исследовании мы не обнаружили повышения маркера в моче ни до начала операции, ни через 3 сут после нее. Однако отмечено значительное возрастание уровня IL-18 через 40 мин от момента начала вмешательства и с достоверным снижением через 1 сут после него, причем в обеих группах больных. Такая же особенность наблюдалась и в крови больных 1-й подгруппы основной группы, т. е. его увеличение через 40 мин от момента начала операции и с достоверным снижением через 1 сут после нее. В крови пациентов 1-й подгруппы контрольной группы, однако, нормализации показателя не отмечено и через 3 сут после операции. В крови больных 2-й подгруппы обеих групп данный показатель был изначально высоким и не реагировал на проводимые мероприятия во все сроки исследования.

Динамику L-FABP и KIM-1, по-видимому, целесообразно рассматривать как показатель адекватной детоксикационной функции почек — выведение метаболитических субстратов, продуцируемых в условиях нарушения тканевого метаболизма при ишемии/реперфузии органа.

KIM-1, известный также как TIM-1, поскольку экспрессируется на низком уровне субпопуляциями активированных Т-клеток, является гликопротеином, который принимает участие в клеточном взаимодействии. Его концентрация увеличивается в проксимальных отделах нефрона при ОПП различного генеза [13]. Было выдвинуто предположение, что канальцевые поражения почек при хронической сердечной недостаточности могут присутствовать и у пациентов с нормальной функцией почек [23]. Увеличение выделения KIM-1 с мочой более специфично для ишемического поражения почек и не зависит от других повреждающих факторов. Известно, что образующийся

при повреждении почек KIM-1 воздействует на сохранившие эпителиальные клетки и превращает их в фагоциты, усиливает фагоцитоз омертвевших клеток, повышает интенсивность процессов восстановления структуры и функции почечной ткани. После повреждения канальцев почек KIM-1 начинает выводиться с мочой [13].

Результаты, полученные в настоящем исследовании, показывают отсутствие накопления маркера в крови больных основной группы на протяжении всего срока исследования при увеличении его содержания в моче через 40 мин от момента начала операции, что можно рассматривать как адекватную санацию почек и процесс восстановления структуры и функции почечной ткани. Несколько другая ситуация регистрируется в контрольной группе: уровень KIM-1 в крови больных 2-й подгруппы увеличился через 40 мин от момента начала операции и оставался высоким через 3 сут, однако выделение маркера с мочой нельзя назвать адекватным; через 3 сут в крови и моче больных 1-й подгруппы найдено увеличение содержания KIM-1 в среднем в 2 раза.

Печеночная форма белка L-FABP экспрессируется не только в печени, но и в извитой и прямой частях почечных канальцев. Существует обстоятельство, ограничивающее его применение как маркера ОПП: этот белок выражено экспрессируется в печени, свободно фильтруется клубочками, но большая часть быстро реабсорбируется мегалинзависимым механизмом в проксимальных канальцах [24]. В почках человека L-FABP содержится преимущественно в проксимальных канальцах, которые используют жирные кислоты в качестве основного источника энергии.

Динамику изменения уровня L-FABP в крови и моче больных контрольной и основной групп в настоящем исследовании также целесообразно рассматривать как санацию почек, однако более растянутую во времени. Так, при нормальном содержании маркера в крови через 3 сут после операции его уровень в моче пациентов обеих групп был повышен, особенно у больных 2-х подгрупп.

Заключение

В течение последних десятилетий появились новые биомаркеры для диагностики ОПП. Однако они были проверены путем сравнения с «золотым стандартом», которым является оценка уровня креатинина. Универсальное определение возможности развития ОПП имеет важное значение для его своевременного лечения. Нужно найти способ включить в определение возможности развития ОПП биомаркеры, которые показывают непосредственное повреждение, вместе с биомаркерами, используемыми в настоящее время для измерения функции фильтрации. Это определение должно формулироваться на основе фактических данных,

а не на основе мнений или консенсуса. В настоящее время опыт работы с биомаркерами острой травмы почек по-прежнему ограничен. Таким образом, несмотря на имеющийся опыт в оценке функции почек, есть еще место для совершенствования.

По результатам настоящего исследования можно сделать заключение, что применение эпидуральной

блокады (основная группа) в периоперационном периоде у больных локализованным раком при резекции почки в условиях тепловой ишемии оказывает отчетливый нефропротективный эффект, позволяя сохранить функциональные показатели почек на исходном уровне в отличие от стандартного ведения пациентов (контрольная группа).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sun M., Bianchi M., Trinh Q.D. et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged ≥ 75 years with multiple comorbidities. *BJU Int* 2013;111(1):67–73. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11254.x. PMID: 22612472.
2. Becker F., Roos F.C., Janssen M. et al. Short-term functional and oncologic outcomes of nephron-sparing surgery for renal tumours ≥ 7 cm. *Eur Urol* 2011;59(6):931–7. DOI: 10.1016/j.euro.2011.02.017. PMID: 21371812.
3. Susantitaphong P., Cruz D.N., Cerda J. et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(9):1482–93. DOI: 10.2215/CJN.00710113. PMID: 23744003.
4. Singbartl K., Kellum J.A. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification and outcomes. *Kidney Int* 2012;81(9):819–25. DOI: 10.1038/ki.2011.339. PMID: 21975865.
5. Van Biesen W., Vanholder R., Lameire N. Determination of acute renal failure: Small and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1314–9. DOI: 10.2215/CJN.02070606/. PMID: 17699363.
6. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a troponin as a biomarker for acute kidney damage human. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:419–28.
7. Nguyen M.T., Devarajan P. Biomarkers for the early diagnosis of acute renal injury. *Pediatr Nephrol* 2008;23(12):2151–7. DOI: 10.1007/s00467-007-0470-x. PMID: 17394022.
8. Herget-Rosenthal S., Bokenkamp A., Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007;40(3–4):153–61. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2006.10.014. PMID: 17234172.
9. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н. и др. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки. *Онкоурология* 2015;11(3):34–9. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Dimitriadi S.N. et al. Role of markers for acute kidney injury in surgical management of patients with renal cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;11(3):34–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-34-39.
10. Edelstein C.L. Biomarkers of acute renal injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15(3):222–34. DOI: 10.1053/j.ackd.2008.04.003. PMID: 18565474.
11. Hoek F., Kemperman F., Krediet R. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2024–31.
12. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin Med Diagn* 2008;4(2):387–98. DOI: 10.1517/17530059.2.4.387. PMID: 19079800.
13. Sterner G., Björk J., Carlson J. et al. Validation of a new plasma cystatin C-based formula and the Modification of Diet in Renal Disease creatinine-based formula for determination of glomerular filtration rate. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(3):242–9.
14. Waikar S.S., Curhan G.C., Wald R. et al. Declining mortality in patients with ARF, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1143–50. DOI: 10.1681/ASN.2005091017. PMID: 16495376.
15. Soni S.S., Pophale R., Ronco C. New biomarkers for acute renal injury. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(8):1257–63. DOI: 10.1515/CCLM.2011.664. PMID: 21726165.
16. Чингаева Г.Н., Жумабекова М.А., Мамуова Г.Б. и др. Острое повреждение почек – современный взгляд. *Вестник КазНМУ* 2013;(4):1. Доступно по: <http://cyberleninka.ru/article/n/ostroe-povrezhdenie-pochek-sovremennyy-vzglyad> (дата обращения 02.03.2017). [Chingaeva G.N., Zhumabekova M.A., Mamuova G.B. et al. Acute kidney injury – a modern look. *Vestnik KazNMU = Bulletin of KazNMU* 2013;(4):1. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/ostroe-povrezhdenie-pochek-sovremennyy-vzglyad> (date 02.03.2017). (In Russ.)].
17. Nakamura T., Sugaya T., Kawagoe Y. et al. Effect of pravastatin on urinary liver-type fatty-acid-binding protein in patients with nondiabetic mild chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006;26(1):82–6. DOI: 10.1159/000091956. PMID: 16534182.
18. Mir M.C., Pavan N., Parekh D.J. Current paradigm for ischemia in kidney surgery. *J Urol* 2016;195(6):1655–63. DOI: 10.1016/j.juro.2015.09.099. PMID: 26804756.
19. Parekh D.J., Weinberg J.M., Ercole B. et al. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(3):506. DOI: 10.1681/ASN.2012080786. PMID: 23411786.
20. Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010;4(29):357–65. DOI: 10.1159/000309421. PMID: 20389065.
21. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney Inter-

- national supplements 2012. Vol. 2, Issue 1.
22. Morgan C.J., Zappitelli M., Robertson C.M. et al. Risk factors for and out-comes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr* 2013;162(1):120–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.06.054. PMID: 22878115.
 23. Jungbauer C.G., Birner C., Jung B. et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur J Heart Fail* 2011;13(10): 1104–10. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr102. PMID: 21846754.
 24. Уразаева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. *Практическая медицина* 2014;1(4):125–30. [Urazaeva L.I., Maksudova A.N. Biomarkers of early renal damage: a literature review. *Prakticheskaya meditsina* = Practical Medicine 2014;1(4):125–30. (In Russ.)].

Лапароскопическое удаление новообразования верхнего полюса почки с ротацией ее вокруг сосудов

Б.Г. Гулиев

Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Бахман Гидаятович Гулиев gulievb@mail.ru

Цель исследования — изучить результаты лапароскопической резекции опухолей верхнего полюса почки с использованием методики ее ротации вокруг сосудов.

Материалы и методы. В анализ включены результаты оперативного лечения 12 больных с новообразованиями верхнего полюса почки, которым выполнена лапароскопическая парциальная нефрэктомия с ротацией ее вокруг сосудистой ножки. Чрезбрюшинным доступом производили мобилизацию почки с сосудами, затем ее разворачивали вокруг них таким образом, что верхний полюс с опухолью оказывался на месте нижнего. При этой методике дорзально локализованное образование после ротации располагалось кпереди, что делало удобным его дальнейшую резекцию. После удаления опухоли и гемостаза почку устанавливали в ее обычное положение.

Результаты. С использованием данной методики у всех пациентов удалось выполнить лапароскопическую резекцию почки. Длительность лапароскопической парциальной нефрэктомии в среднем составила $120,0 \pm 35,0$ (90–210) мин, тепловой ишемии — $14,5 \pm 7,8$ (10–26) мин, объем кровопотери — $120,0 \pm 65,5$ (60–300) мл. При патоморфологическом исследовании у 11 (91,7 %) больных выявлен почечно-клеточный рак, у 1 (8,3 %) — ангиомиолипома почки. Период наблюдения составил 6–24 мес, за это время наличия местного рецидива опухоли и отдаленных метастазов не зарегистрировано.

Заключение. Использование методики ротации почки вокруг сосудистой ножки облегчает лапароскопическую чрезбрюшинную резекцию дорзально расположенных опухолей верхнего полюса и минимизирует количество интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: почка, опухоль, рак, хирургия, резекция почки, парциальная нефрэктомия, лапароскопия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-34-39

Laparoscopic removal of a tumor of the upper pole of the kidney with renal rotation around its vessels

B.G. Guliev

Department of Urology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Objective is to investigate the results of laparoscopic resection of tumors of the upper pole of the kidney using the method of renal rotation around its vessels.

Materials and methods. The analysis included results of surgical treatment of 12 patients with tumors of the upper pole of the kidney who underwent laparoscopic partial nephrectomy with rotation around the vascular pedicle. The kidney and its vessels were mobilized transperineally, then the kidney was rotated around its vessels in such a way that the upper pole containing the tumor was located in place of the lower pole. In this technique, dorsally located tumor was positioned frontally after rotation, making its subsequent resection more manageable. After tumor removal and hemostasis, the kidney was returned to its normal position.

Results. Using this technique, laparoscopic nephrectomy was possible in all patients. Mean duration of laparoscopic partial nephrectomy was 120.0 ± 35.0 (90–210) min, warm ischemia time — 14.5 ± 7.8 (10–26) min, blood loss — 120.0 ± 65.5 (60–300) ml. Pathomorphological examination revealed renal cell carcinoma in 11 (91.7 %) patients, renal angiomyolipoma — in 1 (8.3 %) patient. Follow-up duration was 6–24 months; during this time no local recurrence or distant metastasis were observed.

Conclusion. Use of renal rotation around its vascular pedicle expedites laparoscopic transperineal resection of dorsally located tumors of the upper pole and minimizes the number of intra- and postoperative complications.

Key words: kidney, tumor, cancer, surgery, kidney resection, partial nephrectomy, laparoscopy

Введение

За последние 3 десятилетия число больных с инцидентальными почечными опухолями увеличилось, что связано с широким внедрением различных

методов визуализации [1, 2]. При этом в основном диагностируют небольшие образования в стадии T1, составляющие около 48–66 % вновь выявленного почечно-клеточного рака [3]. Согласно рекомендациям

Европейской и Американской ассоциаций урологов методом выбора при оперативном лечении данной группы пациентов является парциальная нефрэктомия [4, 5]. В настоящее время такая операция выполняется транс- или ретроперитонеальным доступом [2, 6–8]. Лапароскопическая парциальная нефрэктомия (ЛПН) за последнее десятилетие стала альтернативой открытой резекции почки [6–10]. При этом функциональные и онкологические результаты этих 2 вмешательств отличаются незначительно [8–10]. Локализация и размеры опухоли оказывают большое влияние на технику выполнения ЛПН. Наиболее сложными для резекции являются эндофитные или синусные образования почки, расположенные глубоко и близко к чашечно-лоханочной системе и почечным сосудам [11–14]. Опухоли, находящиеся на противоположной от доступа (транс- или ретроперитонеальной) поверхности почки, приводят к определенным сложностям при их резекции и выполнении гемостаза. Чрезбрюшинная ЛПН при дорзальных опухолях верхнего полюса почки может осложниться увеличением времени операции и тепловой ишемией и объема кровопотери [15]. Мобилизация и ротация почки вокруг сосудов могут изменить локализацию новообразования и сделать последующую резекцию более удобной и безопасной.

Материалы и методы

С 2010 по 2017 г. в Клинике урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова лапароскопическая резекция почки выполнена 125 больным. Из них идентифицированы 12 пациентов с опухолями верхнего полюса по задней поверхности, которым произведена ЛПН с применением метода ротации почки вокруг ее сосудов. Среди них было 8 (66,7 %) мужчин и 4 (33,3 %) женщины, средний возраст составил $52,6 \pm 11,3$ (46–68) года, индекс массы тела – $28,4 \pm 1,6$ (24,7–32,8) кг/м². Предоперационное обследование включало лабораторные исследования, ультразвуковое исследование и спиральную компьютерную томографию органов брюшной полости, динамическую сцинтиграфию. Предоперационно диагностирована опухоль верхнего полюса правой почки у 7 (58,3 %), левой – у 5 (41,7 %) больных. Размеры новообразований составляли 2,5–4,8 см. Пациентов с опухолью единственной почки не было. Предоперационное исследование позволило определить характеристики опухоли, включая ее размер, локализацию и сложность, на основании нефрометрической шкалы R.E.N.A.L. У 5 пациентов зарегистрирована сумма баллов 4 по шкале R.E.N.A.L., у 3 – 5, у 2 – 6, у 1 – 7 и у 1 – 10. Лабораторные исследования, включая определение уровней гемоглобина и креатинина, использовали для изучения результатов ЛПН с помощью сравнения пре- и послеоперационных показателей. Данные больных приведены в табл. 1.

Таблица 1. Сведения о больных, которым выполнена лапароскопическая парциальная нефрэктомия при опухолях верхнего полюса почки
Table 1. Data on patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy for tumors of the upper pole of the kidney

Показатель Characteristic	Значение Value
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	8 (60,0) 4 (40,0)
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	$55,6 \pm 11,3$ (46–68)
Средний индекс массы тела (диапазон), кг/м ² Mean body mass index (range), kg/m ²	$24,4 \pm 1,6$ (24,2–32,6)
Средний размер опухоли (диапазон), см Mean tumor size (range), cm	3,6 (2,5–4,8)
Локализация, n (%): Location, n (%): слева left справа right	7 (58,3) 5 (41,7)
Уровень креатинина, мкмоль/л Creatinine level, $\mu\text{mol/l}$	$75,0 \pm 6,5$
Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin level, g/l	$132,0 \pm 10,5$

Техника ЛПН с ротацией почки вокруг сосудистой ножки заключается в следующем. В положении больного лежа на боку в подвздошной области устанавливают троакар размером 11 мм для лапароскопа, проводят инсуффляцию органов брюшной полости до 12 мм рт. ст. После диагностической лапароскопии под визуальным контролем проводят 2 троакара размером по 11 мм медиальнее пупка и ниже реберной дуги под подключичной линией. Дополнительный троакар размером 6 мм для ассистента устанавливают по передней аксиллярной линии над гребнем подвздошной кости. При локализации опухоли в верхнем полюсе почки, особенно по задней поверхности, ее трансперитонеальное выделение и безопасная резекция представляются сложными (рис. 1). В этих случаях мы использовали методику ротации почки вокруг сосудистой ножки. Для этого выделяли ее полностью с сосудами и верхней третью мочеточника (рис. 2). Далее проводили ротацию почки вокруг сосудистой ножки под таким углом, что позволяло достичь удобной экспозиции опухоли и облегчало ее дальнейшую резекцию (рис. 3). Всем больным выполнена ЛПН с селективной тепловой ишемией. Перед удалением образования на ветвь ренальной артерии, кровоснабжающей верхний полюс,



Рис. 1. Компьютерная томограмма больной, 64 лет: визуализируется опухоль верхнего полюса правой почки по дорзальной поверхности размером 4,7 см

Fig. 1. Computed tomography image of a female patient, 64 years of age: a tumor of the upper pole of the right kidney on the dorsal surface of size 4.7 cm is visible

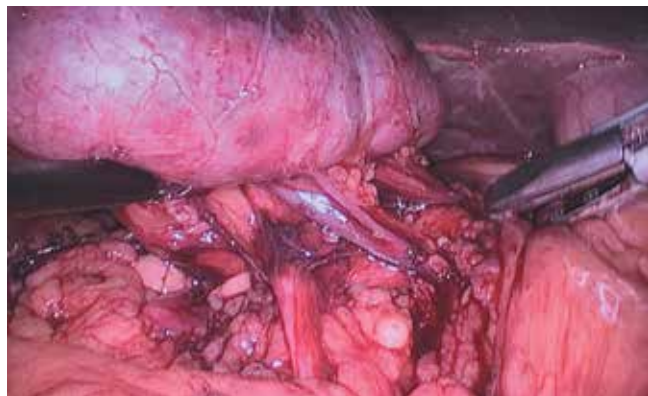


Рис. 2. Лапароскопическая резекция опухоли верхнего полюса, мобилизована правая почка с сосудами и верхней третью мочеточника

Fig. 2. Laparoscopic resection of a tumor of the upper pole, the right kidney with vessels and the upper third of the ureter are mobilized

накладывали резиновый турникет, после его натяжения устанавливали клипсу Hem-o-lock. Затем лапароскопическими ножницами иссекали опухоль, отступая от ее края 2–3 мм. Пережатие артериальной ветви обеспечивало бескровное операционное поле и хорошую визуализацию границ резекции. При глубоком расположении опухоли и вскрытии чашечно-лоханочной системы образовавшийся дефект ушивали непрерывным швом ($n = 2$). Затем нитью V-lock на дефект паренхимы накладывали гемостатические швы (рис. 4).

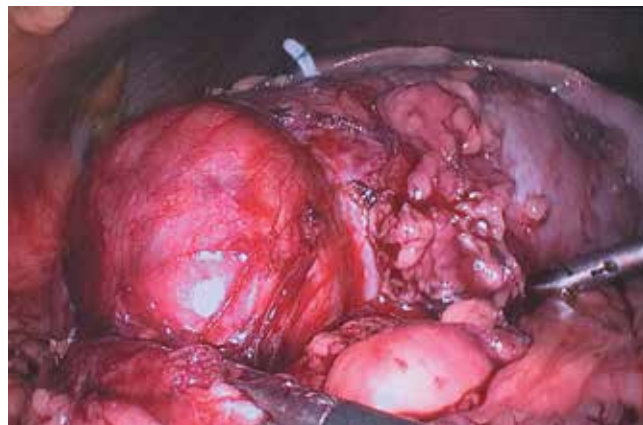


Рис. 3. Ротация почки вокруг сосудистой ножки, хорошо видна опухоль верхнего полюса

Fig. 3. Rotation of the kidney around the vascular pedicle, tumor of the upper pole is clearly visible

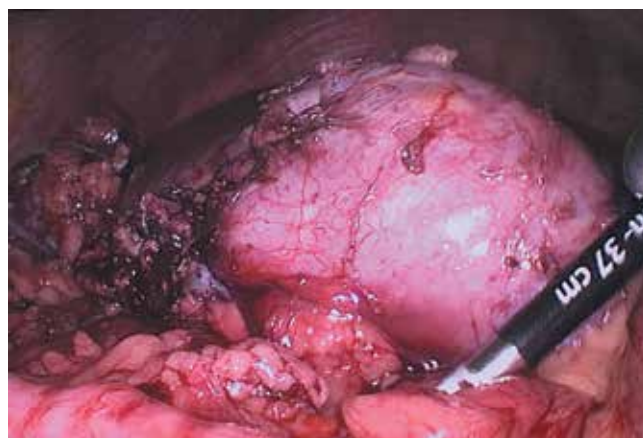


Рис. 4. Резекция опухоли, наложены гемостатические швы

Fig. 4. Tumor resection, hemostatic suture is applied

После резекции опухоли и проведения гемостаза восстанавливали первоначальное положение почки путем ее обратной ротации вокруг ножки.

В послеоперационном периоде оценивали такие параметры, как длительность операции и тепловой ишемии, объем кровопотери, сроки госпитализации больных. Резецированное образование направляли на патоморфологическое исследование для уточнения гистологической структуры, стадии заболевания и состояния края резекции. В послеоперационном периоде повторно определяли уровни гемоглобина и креатинина. За период наблюдения в $18,6 \pm 5,0$ (6–28) мес проанализированы ранние онкологические результаты, наличие местного рецидива и отдаленных метастазов.

Результаты

Всем больным произведена успешная лапароскопическая резекция опухоли верхнего полюса почки. Конверсии в открытую операцию или лапароскопическую радикальную нефрэктомия не было. Продолжитель-

ность ЛПН в среднем составила $120,0 \pm 35,0$ (90–210) мин, тепловой ишемии — $14,5 \pm 7,8$ (10–26) мин. Содержание креатинина до ЛПН было $75,0 \pm 10,5$ мкмоль/л, после нее — 80 ± 18 мкмоль/л, значимой разницы между этими показателями не было ($p > 0,05$). Среди оперированных больных случаев острой почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа, не наблюдали. Средний объем кровопотери составил $120,0 \pm 65,5$ мл. Концентрация гемоглобина до вмешательства — $132,0 \pm 10,5$ г/л, после него — $114,0 \pm 8,6$ г/л, наблюдаемая разница не была достоверной. Интра- и послеоперационно гемотрансфузию не проводили. Продолжительность госпитализации составила $5,0 \pm 1,6$ (3–8) сут. Послеоперационные осложнения отмечены у 3 (25,0 %) больных: лихорадка — у 2 (16,7 %), послеоперационный парез кишечника — у 1 (7,1 %). Случаев подтекания мочи по дренажу, паранефрального затека и гематомы не зарегистрировано. Интра- и послеоперационные результаты ЛПН при опухоли верхнего полюса почки показаны в табл. 2. Все пациенты имели негативный край опухоли и стадию заболевания T1 с пропорцией T1a и T1b у 10 (83,3 %) и 2 (16,7 %) пациентов ретроспективно. При патоморфологическом исследовании в 11 (91,7 %) случаях выявлен почечно-клеточный рак, в 1 (8,3 %) — ангиомиолипома почки. За период наблюдения наличия местного рецидива опухоли и отдаленных метастазов не зарегистрировано.

Обсуждение

В настоящее время благодаря широкому внедрению современных методов визуализации чаще диагностируют небольшие опухоли (стадии T1) [1, 2, 4], при которых показана лапароскопическая резекция почки [6–10]. Сравнительный анализ результатов открытой и лапароскопической органосохраняющей ренальной хирургии показал, что ЛПН является эффективным способом удаления небольших (<4 см) опухолей почки, а функциональные и онкологические показатели этих вмешательств идентичны [8–10]. При эндовидеохирургическом лечении заболеваний почки применяют трансперитонеальный и ретроперитонеальный доступы, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. При забрюшинной ЛПН обеспечивается прямой доступ к задней поверхности почки и структурам ее синуса, реже требуется диссекция ренальной артерии, ниже риск травмы органов брюшной полости и пареза кишечника [16]. Однако урологи, занимающиеся лапароскопической ренальной хирургией, чаще предпочитают чрезбрюшинную ЛПН. Она обеспечивает достаточно большую рабочую полость и лучшую ориентацию в анатомических структурах, является оптимальной при опухолях передней поверхности почки.

При сложной локализации опухоли независимо от ее размера могут возникнуть технические проблемы

Таблица 2. Результаты лапароскопической резекции опухоли верхнего полюса почки с ротацией вокруг сосудистой ножки

Table 2. Results of laparoscopic resection of a tumor of the upper pole of the kidney with rotation around its vascular pedicle

Показатель Characteristic	Значение Value
Средняя длительность операции (диапазон), мин Mean surgery duration (range), min	$120,0 \pm 35,0$ (90–210)
Средняя длительность тепловой ишемии (диапазон), мин Mean warm ischemia time (range), min	$14,5 \pm 7,8$ (10–26)
Средний объем кровопотери (диапазон), мл Mean blood loss (range), ml	$120,0 \pm 65,5$ (60–300)
Средняя продолжительность госпитализации (диапазон), мин Mean duration of hospitalization (range), min	$5,0 \pm 1,6$ (3–8)
Уровень креатинина, мкмоль/л Creatinine level, $\mu\text{mol/l}$	80 ± 18
Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin level, g/l	$114,0 \pm 8,6$
Интраоперативные осложнения, n (%) Intraoperative complications, n (%)	1 (8,3)
Патоморфологическое исследование, n (%): Pathomorphological examination, n (%):	
почечно-клеточный рак renal cell carcinoma	11 (91,7)
ангиомиолипома angiomyolipoma	1 (8,3)

с выполнением ЛПН. К ним относятся эндофитные образования синуса почки и ее верхнего полюса. Чрезбрюшинная резекция опухоли по задней поверхности, особенно в верхнем полюсе, может быть сложной, с увеличением продолжительности операции и тепловой ишемии, объема кровопотери.

Так, результаты 123 лапароскопических резекций почки показали, что при новообразованиях верхнего полюса наблюдаются ббльшие объем кровопотери и количество осложнений по сравнению с таковыми при опухолях другой локализации [17]. При ЛПН опухолей верхнего и нижнего полюса наблюдали значимо высокий процент гемотрансфузии (25 % против 6 %) [18]. Интраоперационные (17 % против 4 %) и послеоперационные (22 % против 7 %) осложнения также чаще диагностированы при резекции образования верхнего полюса почки, однако разница не была достоверной. Идентичное отличие в количестве осложнений (на 8 % больше при ЛПН опухолей верхнего полюса) выявили R. Narayanan и соавт. [19]. На основании собственного опыта K.C. Zorn и соавт. [18] и R. Narayanan и соавт. [19] сделали вывод о том, что у больных с новообразованиями данной локализации предпочтительным может быть открытый доступ.

Эндофитные опухоли верхнего полюса могут лимитировать выполнение ЛПН. Мобилизация почки с ее ротацией вокруг сосудистой ножки меняет положение опухоли таким образом, что ее резекция и выполнение гемостаза становятся относительно удобными и простыми. Эта методика позволяет решить проблемы, с которыми встречаются при чрезбрюшной ЛПН опухоли верхнего полюса. В недавней публикации о результатах ЛПН при образованиях синуса почки показано, что она может быть достаточно мобилизована и ротирована для оптимизации визуализации и резекции [18]. На основании данного опыта метод ротации почки вокруг сосудистой ножки может применяться при ЛПН образований верхнего полюса по дорзальной поверхности. При этом в зависимости от локализации опухоли направление и углы

почечной ротации могут отличаться. Так, по данным литературы и нашим результатам, при чрезбрюшной ЛПН для прямой визуализации и адекватной резекции новообразования почки, расположенного в верхнем полюсе, необходим ее поворот приблизительно на 140–180° [20, 21].

ЛПН с ротацией почки нами была выполнена 12 пациентам со средним размером опухоли 3,6 (2,5–4,8) см. Длительность операции и тепловой ишемии, объем кровопотери при данной методике значимо не отличались от таковых показателей при стандартной ЛПН. Так, у оперированных нами больных время тепловой ишемии составило $14,5 \pm 7,8$ мин, послеоперационный уровень креатинина — 80 ± 18 мкмоль/л и объем кровопотери — $120,0 \pm 65,5$ мл. Незначительное снижение уровня гемоглобина после выполнения ЛПН и отсутствие необходимости гемотрансфузии могут быть связаны с надежным контролем на этапе резекции опухоли верхнего полюса после поворота почки. Все 12 пациентов имели отрицательный край резекции по данным патоморфологического исследования. Однако существуют некоторые ограничения к использованию ЛПН с ротацией почки, что в основном связано с вариабельностью анатомии почечных сосудов. В большинстве случаев они состоят из артерии и одной или двух вен, отходящих от брюшной аорты, и нижней полой вены. При наличии нижнеполярных сосудов или артериальных ветвей от подвздошных сосудов ротация почки может привести к их травме и кровотечению. Поэтому у больных с опухолью верхнего полюса почки на предоперационном этапе необходимо с помощью спиральной компьютерной ангиографии уточнить анатомию почечных сосудов.

Заключение

Чрезбрюшинная резекция новообразований верхнего полюса почки, особенно по ее дорзальной поверхности, вызывает трудности. Методика ротации почки вокруг сосудистой ножки позволяет с минимальными осложнениями удалить опухоли подобной локализации.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hollingsworth J.M., Miller D.C., Daignault S., Hollenbeck B.K. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J National Cancer Inst* 2006;98(18):1331–4. DOI: 10.1093/jnci/dij362. PMID: 16985252.
2. Аляев, Ю.Г., Крапивин А.А. Выбор диагностической и лечебной тактики при опухоли почки. М.: Триада, 2005. 221 с. [Alyayev Yu.G., Krapivin A.A. Selection of diagnostic and treatment tactics for kidney tumors. Moscow: Triada, 2005. 221 p. (In Russ.)].
3. Volpe A., Panzarella T., Rendon R.A. et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004;100(4): 738–45. DOI: 10.1002/cncr.20025. PMID: 14770429.
4. Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010;58(3):398–406. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.06.032. PMID: 20633979.
5. Campbell S.C., Novick A.C., Belldegrun A. et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009;182(4):1271–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.004. PMID: 19683266.
6. Матвеев В.Б., Алексеев Б.Я. Лапароскопическая хирургия в онкологии. М.: АБВ-пресс, 2007. 214 с. [Matveev V.B., Alekseev B.Ya. Laparoscopic surgery in oncology. Moscow: ABV-press, 2007. 214 p. (In Russ.)].
7. Van Poppel H., Becker F., Cadeddu J.A. et al. Treatment of localized renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60(4):662–72. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.040. PMID: 21726933.
8. Lane B.R., Gill I.S. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol* 2010;183(2):473–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.10.023. PMID: 20006866.
9. Gill I.S., Kavoussi L.R., Lane B.R. et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007;178(1):41–6. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.038. PMID: 17574056.
10. Gong E.M., Orvieto M.A., Zorn K.C. et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol* 2008;22(5):953–7. DOI: 10.1089/end.2007.0300. PMID: 18363510.
11. Richstone L., Montag S., Ost M. et al. Laparoscopic partial nephrectomy for hilar tumors: evaluation of short-term oncologic outcome. *Urology* 2008;71(1):36–40. DOI: 10.1016/j.urology.2007.09.062. PMID: 18242361.
12. George A.K., Herati A.S., Rais-Bahrami S. et al. Laparoscopic partial nephrectomy for hilar tumors: oncologic and renal functional outcomes. *Urology* 2014;83(1):111–5. DOI: 10.1016/j.urology.2013.08.059. PMID: 24119677.
13. Nadu A., Kleinmann N., Laufer M. et al. Laparoscopic partial nephrectomy for central tumors: analysis of perioperative outcomes and complications. *J Urol* 2009;181(1):42–7. DOI: 10.1016/j.juro.2008.09.014. PMID: 19012908.
14. Lattouf J.B., Beri A., D'Ambros O.F. et al. Laparoscopic partial nephrectomy for hilar tumors: Technique and results. *Eur Urol* 2008;54(2):409–18. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.04.007. PMID: 18440123.
15. Rais-Bahrami S., Lima G.C., Varkarakis I.M. et al. Intraoperative conversion of laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol* 2006;20(3):205–8. DOI: 10.1089/end.2006.20.205. PMID: 16548731.
16. Xu B., Zhang Q., Jin J. Retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy for moderately complex renal hilar tumors. *Urol Int* 2014;92(4):400–6. DOI: 10.1159/000354391. PMID: 24296329.
17. Venkatesh R., Weld K., Ames C.D. et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal masses: effect of tumor location. *Urology* 2006;67(6):1169–74. DOI: 10.1016/j.urology.2006.01.089. PMID: 16765174.
18. Zorn K.C., Gong E.M., Mendiola F.P. et al. Operative outcomes of upper pole laparoscopic partial nephrectomy: comparison of lower pole laparoscopic and upper pole open partial nephrectomy. *Urology* 2007;70(1):28–34. DOI: 10.1016/j.urology.2007.02.059. PMID: 17656202.
19. Narayanan R., O'Malley R.L., Mehedint D., Schwaab T. Upper pole kidney tumors: open or laparoscopic partial nephrectomy? *J Clin Oncol* 2012;30(suppl 5):abstract 429.
20. Kaplan J.R., Chang P., Percy A.G., Wagner A.A. Renal transposition during minimally invasive partial nephrectomy: a safe technique for excision of upper pole tumors. *J Endourol* 2013;27(9):1096–100. DOI: 10.1089/end.2013.0225. PMID: 23750561.
21. Song S., Zhang H., Huang Y. et al. The application of renal pedicle rotation method in retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy for renal ventral tumors. *J Endourol* 2015;29(9):1038–43. DOI: 10.1089/end.2015.0064. PMID: 26136149.

Пятилетняя общая выживаемость больных метастатическим раком почки, получавших эверолимус при прогрессировании на фоне лечения бевацизумабом: проспективное многоцентровое исследование CRAD001LRU02T

С.З. Сафина¹, С.А. Варламов², А.В. Снеговой³, И.С. Варламов², Л.И. Гурина⁴, Л.В. Манзюк³, И.В. Тимофеев⁵

¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан»;

Республика Татарстан, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656049 Барнаул, ул. Никитина, 77;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59/63;

⁵Бюро по изучению рака почки; Россия, 109147 Москва, переулок Маяковского, 2

Контакты: Суфия Зыева Сафина ksafin@mail.ru

Введение. В исследовании CRAD001LRU02T эффективности эверолимуса у больных метастатическим почечно-клеточным раком, получавших ранее терапию бевацизумабом в комбинации с интерфероном или без него, медиана общей выживаемости (ОВ) составила 17,4 мес (95 % доверительный интервал 13,5–21,3 мес).

Цель работы — оценка 5-летней ОВ и отдаленной токсичности в этом исследовании.

Материалы и методы. Данные по ОВ были получены у 37 пациентов, рефрактерных к терапии бевацизумабом и получивших эверолимус в рамках проспективного многоцентрового исследования. Большинство пациентов — мужчины, 89 % больных имели статус по шкале ECOG 0/1, 51 % пациентов получили предшествующую терапию бевацизумабом в комбинации с интерфероном. Благоприятный прогноз имели 38 % больных, промежуточный — 62 %.

Результаты. При медиане наблюдения 5 лет 5-летняя ОВ составила 16,2 % (95 % доверительный интервал 14,1–18,3 %), 1- и 3-летняя ОВ — 81,0 и 43,0 % соответственно. Медиана продолжительности 2-й линии терапии эверолимусом составила 315 (61–569) сут. С медианой длительности 3,6 мес 3-ю линию терапии получили 11 (29,7 %) пациентов. Подтвержденные объективные ответы отмечены у 5 (14,0 %) больных. Стабилизация болезни наблюдалась у 70,0 % (n = 26) пациентов. Полного ответа спустя 4 года терапии достиг 1 (2,7 %) пациент. Из-за обострения системной красной волчанки 1 (2,7 %) больной по собственному желанию прекратил терапию эверолимусом и 1 (2,7 %) пациент имел перерыв в лечении в течение 14 сут в связи с развитием гипергликемии III степени токсичности. Нежелательных явлений IV степени тяжести не выявлено.

Заключение. Терапия эверолимусом привела к 5-летней ОВ 16,2 % у больных метастатическим почечно-клеточным раком, ранее резистентных к терапии бевацизумабом. Длительная терапия эверолимусом не была ассоциирована с новыми видами выраженной токсичности или повышением частоты нежелательных явлений.

Ключевые слова: эверолимус, бевацизумаб, интерферон, метастатический рак почки, 5-летняя общая выживаемость

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-40-44

Five-year overall survival of metastatic renal cell carcinoma patients treated with everolimus after progression on bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T

S.Z. Safina¹, S.A. Varlamov², A.V. Snegovoy³, I.S. Varlamov², L.I. Gurina⁴, L.V. Manzuk³, I.V. Tsimafeyev⁵

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan;

29 Sibirskiy Trakt St., Kazan' 420029, Republic of Tatarstan;

²Altai Regional Oncology Dispensary; 77 Nikitina St., Barnaul 656049, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;

24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁴Primorsky Regional Oncology Center; 59/63 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia;

⁵Kidney Cancer Research Bureau; 2 Mayakovskogo Pereulok, Moscow 109147, Russia

Background. In a CRAD001LRU02T study of everolimus for metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with bevacizumab ± interferon, median overall survival (OS) was 17.4 months (95 % confidence interval 13.5–21.3 month).

Objective of final analysis was to evaluate 5-year OS and long-term toxicity in this study.

Materials and methods. Survival data were collected from 37 patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma who received everolimus in a completed prospective multicenter study. Patients were predominantly male, 89 % had ECOG performance

status of 0/1, 51 % received previous bevacizumab in combination with interferon, and 38/62% had MSKCC favorable/intermediate risk disease.

Results. The 5-year survival rate was 16.2% (95 % confidence interval 14.1–18.3 %), with a median follow-up of 5 years. The 1-, and 3-year OS rates were 81.0 and 43.0 %, respectively. The median duration of second-line of everolimus was 315 (range 61–569) days. 11 (29.7 %) patients received third-line therapy with a median duration of 3.6 months. Confirmed objective tumor responses were seen in 5 (14.0 %) patients. 70.0 % ($n = 26$) patients had a stable disease. 1 (2.7 %) patient achieved complete response after 4 years of therapy. One (2.7 %) patient discontinued everolimus therapy on their own accord due to relapse of systemic lupus erythematosus and one (2.7 %) patient had 14-days interruption of an everolimus therapy due to grade 3 hyperglycemia. No grade 4 treatment-related toxicity was found.

Conclusions. Everolimus provided an estimated 5-year survival rate of 16.2 % for bevacizumab-resistant metastatic renal cell carcinoma. Prolonged everolimus was not associated with new types or increased severity of adverse events.

Key words: everolimus, bevacizumab, interferon, metastatic renal cell carcinoma, 5-year overall survival

Введение

Стандартом 1-й линии терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) остаются сунитиниб, пазопаниб, а также комбинация бевацизумаба с интерфероном (ИФН) [1, 2]. Согласно результатам последних исследований после 1-й линии терапии ингибиторами тирозинкиназы можно рекомендовать акситиниб [3], комбинацию ленватиниба и эверолимуса [4] или ниволумаб [5]. Переход с бевацизумаба на акситиниб не позволяет добиться лучшей эффективности лечения по сравнению с сорафенибом (отношение рисков для выживаемости без прогрессирования (ВБП) 1,147 (0,573–2,295) [3]; отношение рисков для общей выживаемости (ОВ) при сравнении бевацизумаба с сунитинибом 0,821 (0,568–1,185)), эффективность ленватиниба и ниволумаба при прогрессировании на бевацизумабе не изучалась [4, 5].

Задачей проспективного многоцентрового исследования CRAD001LRU02T была оценка эффективности эверолимуса при лечении больных светлоклеточным мПКР, получавших бевацизумаб в комбинации с ИФН или без него в предшествующей линии терапии. Ранее мы сообщали о достижении первичной конечной точки — пропорции пациентов, остающихся без признаков прогрессирования заболевания [6]. Также при первом анализе была достигнута удовлетворительная медиана ВБП, которая составила 11,5 мес [7].

Цель работы — оценка 5-летней ОВ, а также частоты объективных ответов и токсичности эверолимуса при длительном его назначении.

Материалы и методы

Критерии включения/исключения. В исследование вошли пациенты в возрасте ≥ 18 лет со светлоклеточным мПКР и прогрессированием заболевания во время или в течение 6 мес после прекращения терапии бевацизумабом с ИФН или без него. К основным условиям включения относили наличие измеряемых очагов заболевания согласно критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); благоприятный или промежуточный прогноз согласно критериям

MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center); адекватную функцию почек: клиренс креатинина (измеренный напрямую или рассчитанный по формуле) >60 мл/мин, абсолютное число гранулоцитов $\geq 1500/\text{мм}^3$, уровень тромбоцитов $\geq 100\,000/\text{мм}^3$, уровень билирубина $\leq 1,5$ верхней границы нормы; а также подписанное информированное согласие. Пациенты не могли участвовать в данном исследовании, если ранее они получали терапию ингибитором мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) — темсиролимусом или эверолимусом, при наличии метастазов в центральную нервную систему, по поводу которых не проводилось лечение, а также при наличии неконтролируемых медицинских нарушений (например, нестабильной стенокардии, застойной сердечной недостаточности с симптоматикой, недавно перенесенного инфаркта миокарда или сахарного диабета).

Процедура стадирования включала компьютерную томографию (КТ) грудной и брюшной полости, а также тазового дна. Кроме того, при наличии соответствующей симптоматики протоколом исследования были предусмотрены КТ или магнитно-резонансная томография головного мозга и сканирование костей.

Исследование было одобрено этическими комитетами и экспертными советами организаций каждого из участвующих центров: Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Татарстан (Казань), Алтайского краевого онкологического диспансера (Барнаул), Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (Москва), Приморского краевого онкологического диспансера (Владивосток). Все пациенты представили письменное информированное согласие. Данное исследование было зарегистрировано в системе ClinicalTrials.gov под номером NCT02056587

Лечение. Пациентам проводили непрерывную терапию эверолимусом по 10 мг внутрь 1 раз в сутки. Цикл определялся как 28 сут терапии; оценку безопасности выполняли каждые 14 сут на протяжении первых 3 циклов, далее — каждые 4 нед. При достижении

длительных объективных ответов или стабилизации заболевания (более 3 лет) лечение продолжалось.

При развитии клинически значимых нежелательных явлений (гематологических или прочих), которые считали ассоциированными с эверолимусом, прерывали прием препарата или снижали дозу по номограмме, описанной в протоколе. В подобных случаях дозу необходимо было снизить до 5 мг 1 раз в сутки. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, возникновения неприемлемой токсичности, смертельного исхода или до отмены препарата, или необходимости его отменить по какой-либо иной причине.

Оценка результатов и биостатистический анализ. Эффективность терапии оценивали у всех пациентов (составивших популяцию для анализа intention-to-treat (по принципу «назначенного лечения»)). Оценку опухоли (магнитно-резонансная томография или КТ) выполняли методом скрининга с последующим повтором каждые 56 сут на всем протяжении оставшейся части исследования, а также при отмене изучаемого препарата. Кроме того, проводили дополнительное сканирование, если это требовалось для подтверждения ответа (не ранее чем через 4 нед и не позже чем через 6 нед после первоначального наблюдения), или в любое время при возникновении подозрения на прогрессирование заболевания.

У всех пациентов, получавших по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата, выполняли оценку его безопасности. Она предусматривала мониторинг и документацию всех нежелательных явлений, регулярный мониторинг гематологических показателей и результатов биохимического анализа крови (лабораторных оценок), регулярное измерение жизненно важных функций, результаты врачебного осмотра, а также применения всех сопутствующих препаратов и прочих видов терапии. Оценку степеней нежелательных явлений и лабораторных отклонений проводили согласно Общим критериям терминологии нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Национального института рака США в версии 3.0.

С учетом ранее проведенных исследований по оценке эффективности эверолимуса при мПКР у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне выполнения таргетной терапии, воздействующей на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) [8], за первичную конечную точку принимали долю пациентов, у которых отсутствовало прогрессирование заболевания на протяжении 56 сут. При этом использовали двухэтапный дизайн по Simon со статистической мощностью 80 % и риском α -ошибки 5 %. На 1-м этапе были включены 23 больных. Планировалось продолжить набор пациентов, если у более чем 13 из них не будет прогрессирования заболевания. Предполагалось включить в данное исследование 37 пациентов, а гипотеза заключалась

в подтверждении отсутствия прогрессирования заболевания по крайней мере у 24 больных.

Показатели выживаемости рассчитывали от даты начала терапии до даты прогрессирования заболевания или смерти (для ВБП) или даты смертельного исхода (для ОВ). Кривые выживаемости оценивали по методу Каплана–Майера. Пятилетнюю ОВ определяли как пропорцию пациентов, проживших 5 лет и более.

Результаты

Включенные в исследование в период с декабря 2011 г. по октябрь 2013 г. 37 больных наблюдались до августа 2017 г. Средний возраст пациентов составил 60,5 (41–66) года. Исходные характеристики представлены в таблице. Большинство больных — мужчины, 89 % пациентов имели функциональный статус по шкале ECOG 0–1, 51 % — ранее получали бевацизумаб в комбинации с ИФН и 38 % — относились к благоприятной прогностической категории согласно критериям MSKCC, 62 % — к группе промежуточного прогноза. Медиана длительности терапии составила 315 (61–569) сут. К моменту завершения сбора данных для оценки 5-летней ОВ лечение продолжали 4 (10,8 %) пациента. С медианой длительности лечения 3,6 мес 3-ю линию терапии получили 11 (29,7 %) пациентов. Основной причиной отмены терапии являлось прогрессирование заболевания.

Частота объективных ответов на лечение. После 1-го этапа исследования у 19 из 23 пациентов были достигнуты либо частичные ответы ($n = 3$), либо стабилизация заболевания ($n = 16$), в связи с чем согласно первоначальному плану набор пациентов был продолжен. После выполнения общего плана по включению 37 больных частота контроля заболевания составила 84 % ($n = 31$). Подтвержденные объективные ответы зарегистрированы у 5 (14,0 %) пациентов. У 1 (2,7 %) больного через 4 года терапии наблюдался полный ответ. Один (2,7 %) пациент отказался от дальнейшего приема эверолимуса. Через 6 мес активного наблюдения у этого пациента был отмечен рецидив метастаза, после чего терапия эверолимусом была возобновлена. В 26 (70,0 %) случаях была достигнута стабилизация заболевания. Медиана времени до ответа составила 100,8 сут.

Выживаемость. За период наблюдения с 2011 по 2017 г. смерть была зафиксирована в 31 наблюдении. Пятилетняя ОВ составила 16,2 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 14,1–18,3 %), 1- и 3-летняя ОВ — 81,0 и 43,0 % соответственно. Медиана ОВ составила 17,4 мес (95 % ДИ 13,5–21,3 мес). Медиана ВБП составила 11,5 мес (95 % ДИ 8,8–14,2 мес).

Токсичность. В течение всего периода наблюдения неожиданных проявлений токсичности не наблюдалось. Наиболее распространенными нежелательными

Характеристика пациентов

Patient characteristics

Показатель Characteristic	n	%
Пол: Sex:		
мужской male	28	76
женский female	9	24
Функциональный статус по шкале ECOG: ECOG performance status:		
0, 1	29	78
2, 3	8	22
Прогноз по критериям MSKCC: Prognosis per the MSKCC criteria:		
благоприятный favorable	14	38
промежуточный intermediate	23	62
Светлоклеточный гистологический тип Clear-cell renal cell carcinoma	37	100
Нефрэктомия в анамнезе History of nephrectomy	37	100
Системная терапия в анамнезе: History of systemic therapy:		
бевацизумаб + интерферон bevacizumab + interferon	19	51
только бевацизумаб bevacizumab only	18	49

эффектами II степени тяжести были утомляемость (19 %) и неинфекционный пневмонит (8 %). Ни у одного пациента, получавших лечение, не отмечено развития инфекций. У 1 из 37 больных терапия эверолимусом была отменена по его желанию в связи с рецидивом системной красной волчанки, у другого пациента имела место временная приостановка приема эверолимуса длительностью 14 сут из-за развития гипергликемии III степени. Связанных с терапией проявлений токсичности IV степени тяжести не зарегистрировано.

Обсуждение

Согласно результатам ретроспективного регистрового исследования RENSUR5 в период с 2010 по 2011 г. таргетную терапию 1-й линии в России проводили 13,4 % больных мПКР [9–11]. Во 2-й линии лекарственное лечение было назначено 15,7 % пациентов, а таргетная терапия — 10,5 %. Недостаточное обеспечение таргетными препаратами отразилось на показателях 1-, 3- и 5-летней ОБ — 49,4; 18,9 и 8,2 % соответственно. Нужно подчеркнуть, что в исследовании

RENSUR5 анализ выживаемости проводили, начиная с 1-й линии терапии. В настоящем исследовании CRAD001LRU02T анализ соответствующих показателей продолжительности жизни выполняли от начала 2-й линии терапии эверолимусом у пациентов с мПКР, уже прогрессировавших на фоне бевацизумаба с ИФН или без него. Тем не менее даже в такой ситуации удалось превысить показатели 1-, 3- и 5-летней ОБ, которые составили 81,0; 43,0 и 16,2 %. Таким образом, назначение эверолимуса позволило в 2 раза улучшить показатели продолжительности жизни пациентов.

Еще более впечатляющим может быть не прямое сравнение медиан ОБ в исследованиях RENSUR5 и CRAD001LRU02T. Так, медиана ОБ, рассчитанная начиная с 1-й линии терапии, в реальной жизни составила 12 мес, что, пожалуй, напоминает результаты эпохи цитокинов. При использовании эверолимуса во 2-й линии в исследовании CRAD001LRU02T медиана ОБ составила 17,4 мес. К этому показателю можно добавить известные значения эффективности комбинации бевацизумаба и ИФН в 1-й линии терапии 8,5–10,2 мес [12, 13], чтобы составить представление о «суммарной» ОБ.

В исследовании III фазы CheckMate 025 эверолимус изучали у больных, получивших ингибиторы тирозинкиназы в 1-й и/или 2-й линиях терапии [14]. Медиана ОБ в данном исследовании составила 19,6 мес. Похожие показатели продемонстрированы в исследовании III фазы METEOR — 16,5 мес [15]. Медиана ОБ в крупном исследовании RECORD-3, в котором эверолимус использовался только после сунитиниба, составила 29,5 мес [16]. Обобщая эти данные, можно сказать, что применение эверолимуса после таргетных препаратов, в том числе после бевацизумаба, может приводить к увеличению продолжительности жизни больных мПКР.

Длительное использование эверолимуса не приводило к кумулятивной токсичности. Частота нежелательных явлений оставалась стабильной и не возрастала со временем, что позволило проводить терапию без редукции доз и перерывов у большинства пациентов.

Наиболее распространенным вариантом токсичности II степени тяжести были утомляемость и неинфекционный пневмонит — хорошо известные нежелательные явления препарата. Гипергликемия III степени выявлена у 1 пациента и успешно купирована. Неизвестных ранее нежелательных явлений в течение нескольких лет приема эверолимуса не зарегистрировано.

Заключение

Эверолимус в качестве 2-й линии терапии при мПКР у пациентов, ранее получавших бевацизумаб в комбинации с ИФН или без него, продемонстрировал благоприятный профиль токсичности при

многообещающей противоопухолевой активности, выражающейся в удовлетворительных показателях 5-летней ОВ. Для лучшего описания роли эверолимуса

са в данной популяции требуется проведение более крупных исследований, возможно, изучение комбинации эверолимуса с леватинибом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Спонсором данного исследования выступило Бюро по изучению рака почки (Москва).

Financing. This study was funded by the Kidney Cancer Research Bureau (Moscow).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2017;(7): 404–10. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Kharkevich G.Yu. Practical guidelines on drug treatment of renal cell carcinoma. Malignant tumors: RUSSCO practical guidelines 2017;(7):404–10. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-404-410.
2. Tsimafeyeu I., Zart J.S., Chung B. Cytoreductive radiofrequency ablation in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) with small primary tumours treated with sunitinib or interferon- α . BJU Int 2013;112(1):32–8. DOI: 10.1111/bju.12107. PMID: 23746142.
3. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011;378(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. PMID: 22056247.
4. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol 2015;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9. PMID: 26482279.
5. McDermott D.F., Motzer R.J., Atkins M.B. et al. Long-term overall survival (OS) with nivolumab in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from phase I and II studies. J Clin Oncol 2016;34(suppl; abstr 4507).
6. Tsimafeyeu I., Snegovoy A., Varlamov S. et al. Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T. Target Oncol 2015;10(3):423–7. DOI: 10.1007/s11523-014-0347-4. PMID: 25466382.
7. Тимофеев И., Снеговой А., Варламов С. и др. Применение эверолимуса у больных метастатическим раком почки, ранее получавших бевацизумаб: проспективное многоцентровое исследование CRAD001LRU02T. Онкоурология 2015;11(2):34–9. [I. Tsimafeyeu, A. Snegovoy, S. Varlamov et al. Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T. Onkourologiya 2015;11(2):34–9. (In Russ.)].
8. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008;372(9637):449–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9. PMID: 18653228.
9. Tsimafeyeu I., Zolotareva T., Varlamov S. et al. Five-year overall survival among patients with metastatic renal cell carcinoma: results of Russian population-based study RENSUR5. J Clin Oncol 2017;35(suppl 5S; abstr 20).
10. Goss P.E., Strasser-Weippl K., Lee-Bychkovsky B.L. et al. Challenges to effective cancer control in China, India, and Russia. Lancet Oncol 2014;15(5):489–538. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70029-4. PMID: 24731404.
11. Tsimafeyeu I., Zolotareva T., Varlamov S. et al. Five-year survival of patients with metastatic renal cell carcinoma in the Russian Federation: results from the RENSUR5 Registry. Clin Genitourin Cancer 2017;15(6):e1069–72. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.07.017. PMID: 28882737.
12. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010;28(13):2137–43. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561. PMID: 20368558.
13. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370(9605):2103–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61904-7. PMID: 18156031.
14. 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;72(6):962–71. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.010. PMID: 28262413.
15. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17(7):917–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3. PMID: 27279544.
16. Knox J.J., Barrios C.H., Kim T.M. et al. Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC. Ann Oncol 2017;28(6):1339–45. DOI: 10.1093/annonc/mdx075. PMID: 28327953.

Статья поступила: 31.10.2017. **Принята в печать:** 29.11.2017.

Article received: 31.10.2017. **Accepted for publication:** 29.11.2017.

Ассоциация экспрессии генов рецепторов фактора роста тромбоцитов альфа и бета (*PDGFRA* и *PDGFRB*) с биохимическим рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

М.Ю. Шкурников, Б.Я. Алексеев

Московский 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

Контакты: Максим Юрьевич Шкурников mshkurnikov@imscs.msu.ru

Проведен метаанализ результатов профилирования транскриптома образцов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии у пациентов без метастатического поражения лимфатических узлов. Показана взаимосвязь экспрессии рецепторов фактора роста тромбоцитов альфа и бета (*PDGFRA* и *PDGFRB*), ассоциированных с лимфогенным метастазированием, с вероятностью и временем наступления биохимического рецидива.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лимфатический узел, метод опорных векторов, биохимический рецидив

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-45-50

Expression of platelet-derived growth factor alpha and beta genes *PDGFRA* and *PDGFRB* associated with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy

M. Yu. Shkurnikov, B. Ya. Alekseev

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

We performed genome-wide transcriptome meta-analysis of prostate cancer samples after radical prostatectomy of patients without lymph node metastasis. Significant associations were determined between expression of platelet-derived growth factor alpha and beta genes (*PDGFRA* and *PDGFRB*) and probability and time of onset of biochemical recurrence.

Key words: prostate cancer, lymph node, support vector machine, biochemical recurrence

Метастатическое поражение лимфатических узлов (ЛУ) является неблагоприятным прогностическим фактором при раке предстательной железы (РПЖ) [1]. Так, у 75 % пациентов с поражением ЛУ разовьются метастазы в кости в течение 5 лет независимо от лечения [2].

Гистологическое исследование для обнаружения метастазов рака в ЛУ сопряжено с вероятностью ошибки, а именно ложноотрицательного ответа. Прежде всего это связано с невозможностью тотального изучения ЛУ [3]. Показано, что экстенсивное изучение ЛУ на серийных или пошаговых срезах с использованием иммуногистохимических реакций повышает частоту выявления метастазов и/или изолированных опухолевых клеток (ОК). Однако такой подход связан с увеличением затрат при относительно низком росте диагностических показателей [4].

Метастазирование — комплексный процесс, в ходе которого ОК мигрируют из первичной опухоли, проникают в циркуляторное русло и впоследствии

задерживаются в отдаленных органах (чаще в печени и легких) или в ЛУ, где и дают начало метастазу. Обсуждается несколько возможных механизмов диссеминации ОК: инвазия в окружающие ткани, метастазирование в отдаленные органы через опухольиндуцированные кровеносные капилляры и метастазирование через опухольассоциированные лимфатические капилляры сначала в сторожевые, а затем и в отдаленные ЛУ, и оттуда в отдаленные органы. Несмотря на то что клиническая значимость поражения ЛУ очевидна [1], мало что известно о молекулярных механизмах, способствующих диссеминации ОК через лимфатические капилляры в сторожевые ЛУ и далее. Традиционно лимфатическим капиллярам отводится пассивная роль в процессе метастазирования ОК в ЛУ. Предполагается, что ОК попадают в лимфатические капилляры вместе с током интерстициальной жидкости [5] за счет их более высокой проницаемости по сравнению с кровеносными капиллярами и отсутствия целостной базальной мембраны [6]. Открытие в 1996 г. факторов роста эндотелия сосудов

С и D (VEGF-C и VEGF-D) и их рецептора VEGFR-3 на поверхности эндотелиальных клеток лимфатических сосудов позволило по-новому взглянуть на механизмы лимфогенного метастазирования [7]. Было показано, что VEGF-C (совместно с VEGF-D) вызывает опухолю-индуцированный лимфангиогенез в ксенотранспланта-тах и трагенных мышинных опухолевых моделях с последующим метастазированием в сторожевые ЛУ [8–11]. Экспрессия VEGF-C клетками РПЖ коррелирует с наличием метастазов в ЛУ. Кроме того, высокая экспрес-сия VEGF-C клетками РПЖ коррелирует с высокой плотностью лимфатических капилляров в строме опу-холи [11]. Тем не менее в мышинной модели РПЖ чело-века было показано, что подавление экспрессии как VEGF-C, так и VEGFR-3 в клетках опухоли хотя и при-водит к более чем 10-кратному снижению плотности лимфатических капилляров в ее строме, но не снижает количество метастазов в ЛУ. Данный факт позволяет сделать вывод о том, что для лимфогенного метастази-рования РПЖ достаточно и предсуществующих лимфа-тических капилляров [12].

Цель исследования — оценка взаимосвязи экспрес-сии генов, ассоциированных с лимфогенным метаста-зированием, с биохимическим рецидивом (БХР) РПЖ у пациентов после радикальной простатэктомии без вовлечения ЛУ.

Материалы и методы

Оценку совокупной прогностичности генов, ассо-циированных с неоплимогенезом, осуществляли с при-менением методики на основе метода опорных векто-ров [13]. Из публично доступных микрочиповых наборов данных была создана метавыборка, включаю-щая в качестве обучающей выборку GSE46602 [14], в качестве контрольной — выборку GSE10645 [15]. В обучающей выборке для оценки уровней экспрессии использовали микрочипы Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array, в контрольной — Illumina DASL Assay. В обучающей выборке не обнаружено метастазов в ЛУ ни у одного пациента. В тестовой выборке доля пациентов с поражением ЛУ составляла <20 % и не раз-личалась в когортах с БХР и без него. Клиническая ха-рактеристика пациентов представлена в табл. 1.

Список генов, ассоциированных с лимфогенным метастазированием, был сформирован на основе ана-лиза публикаций [12, 16–20] и включал следующие гены: *VEGFC*, *VEGFD*, *VEGFR3*, *VEGFR2*, *NRP2*, *VEGFA*, *NRP1*, *IGF1*, *IGF2*, *IGF1R*, *HGF*, *KIT*, *ANGPT1*, *ANGPT2*, *TEK*, *IL7*, *IL7R*, *EFNB2*, *EFNB4*, *PDGFB*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *GHI*, *GHR*, *ADM*, *FGFR3*.

При оценке совокупной прогностичности пар ге-нов на основе обучающей выборки строили бинарный линейный классификатор, при этом применяли метод опорных векторов [21] (подробнее см. в [13]). В каче-стве основного параметра, оценивающего качество

работы классификатора, использовали показатель AUC (area under curve, площадь под ROC-кривой). Классификатор признавали удовлетворительным, если в обучающей выборке значение AUC было не ме-нее 0,8, а в контрольной — не менее 0,6.

На завершающем этапе анализа качество класси-фикаторов оценивали в тестовой выборке, образцы которой не использовались при построении класси-фикатора. Для тестовой выборки строили, в частно-сти, кривые выживаемости Каплана–Майера и оце-нивали статистическую значимость их расхожимости. Для оценки статистической значимости различий применяли *log-rank*-тест; приводимые ниже уровни статистической значимости (*p*-value) являются двусто-ронними.

Результаты

Анализ обучающей выборки показал, что индиви-дуальная экспрессия только одного гена обладает AUC >0,8: *PDGFRB* (чувствительность 0,77, специфичность 0,93). Построение классификаторов на основе экс-прессии пар генов позволило выявить 14 пар с AUC >0,8. Наиболее информативные пары генов представ-лены в табл. 2.

Анализ контрольной выборки показал, что все гены неоплимогенеза обладают низкой предсказательной силой. Наиболее информативным показателем прогно-за БХР является экспрессия гена *PDGFRA* (чувствитель-ность 0,5, специфичность 0,7, AUC 0,61) (рис. 1).

Предсказательной силой с AUC >0,6 обладали 2 из 14 пар генов, выявленных в обучающей выборке. В дополнение к ним еще 4 пары продемонстрировали значимое расхождение кривых Каплана–Майера для безрецидивной выживаемости (табл. 3, рис. 2).

Обсуждение

Было выявлено, что среди генов неоплимогенеза наибольшей индивидуальной прогностической цен-ностью в качестве предиктора БХР в обучающей вы-борке являлся ген *PDGFRB*, однако в тестовой вы-борке он показал худшую предсказательную силу, а наиболее информативным оказался ген *PDGFRA*. Рецепторы, кодируемые этими генами, и их лиганды играют ключевую роль в качестве регуляторов клеточ-ного роста и деления и оказывают значительное вли-яние на раковые клетки и опухолевое окружение. Было показано, что при РПЖ лиганд PDGF-D может быть вовлечен в остеокластическую дифференцировку и развитие костных метастазов [22]. Высокий уровень PDGFR-B в опухолевой строме и неопухолевой ткани предстательной железы при РПЖ был ассоциирован с более короткой опухолеспецифичной выживаемо-стью [23]. И хотя применение ингибиторов рецепто-ров PDGF не было связано с улучшением выживае-мости пациентов при РПЖ, а в некоторых случаях

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	Обучающая выборка Training sample		Контрольная выборка Control sample	
	без БХР (<i>n</i> = 14) without BR (<i>n</i> = 14)	с БХР (<i>n</i> = 22) with BR (<i>n</i> = 22)	без БХР (<i>n</i> = 195) without BR (<i>n</i> = 195)	с БХР (<i>n</i> = 200) with BR (<i>n</i> = 200)
Возраст, лет Age, years	61,9 ± 5,2	62,4 ± 6,3	65,3 ± 6,4	65,6 ± 6,4
Период наблюдения/время наступления БХР, лет Follow-up duration/time of BR, years	5,0 ± 1,6	2,0 ± 1,9	11,6 ± 3,1	2,7 ± 2,1
Предоперационный уровень простатического специфического антигена, нг/мл Preoperative prostate-specific antigen level, ng/ml	12,0 ± 5,1	22,1 ± 10,6	11,9 ± 13,3	18,8 ± 22,5
Сумма баллов по шкале Глисона: Total Gleason score:				
4	1	0	2	7
5	5	2	44	72
6	6	3	110	27
7	1	14	16	87
8	0	3	22	7
9	1	0	1	7
10	0	0	2	72
Стадия: Stage:				
pT2a	3	0	111	54
pT2c	10	6	111	54
pT3a	1	7	43	45
pT3b	0	9	20	54
pTxN ⁺	0	0	21	47
Край резекции: Resection margin:				
отрицательный negative	12	8	н/д n/a	н/д n/a
положительный positive	2	14	н/д n/a	н/д n/a

Примечание. БХР — биохимический рецидив; н/д — нет данных.

Note. BR — biochemical recurrence; n/a — data not available.

даже ускоряло развитие распространенных форм РПЖ [24], не исключается прогностическое значение этих маркеров для выбора тактики ведения пациентов с РПЖ.

Ранее была изучена прогностическая роль рецептора PDGFR-В и его лигандов PDGF-В и PDGF-D в когорте из 535 пациентов после простатэктомии. Экспрессию указанных лигандов оценивали в неопластической ткани и окружающей строме. Повышенная экспрессия рецептора PDGFR-В была отмечена в доброкачественной гиперпластической ткани и опухолеассоциированной строме, но не в эпителии, а уровень белка коррелировал с клиническим рецидивом (отношение рисков 2,17; $p = 0,010$) и БХР (отношение рисков 1,58; $p = 0,002$) [25]. Однако в представленном нами исследовании показано, что единовременная оценка экспрессии

PDGFRA и PDGFRB позволяет достичь более высоких значений AUC, чем оценка экспрессии каждого гена в отдельности. При этом в двухфакторной модели с более высокой вероятностью развития рецидива коррелируют более высокая экспрессия PDGFRB и более низкая экспрессия PDGFRA. Несмотря на то что оба рецептора обеспечивают проведение митогенных сигналов, рецептор PDGFR-В, по-видимому, в значительно большей степени, чем PDGFR-A, связан с трансформацией клеток [26]. Поскольку рецепторы PDGFR-A и PDGFR-В могут образовывать гомо- и гетеродимеры при проведении сигналов от своих лигандов, вероятно, что более высокая экспрессия PDGFRB при более низкой экспрессии PDGFRA обеспечивает образование большего количества гомодимеров PDGFR-В с более высоким трансформирующим потенциалом, что объяснило бы

Таблица 2. Статистические характеристики лучших классификаторов в обучающей выборке

Table 2. Statistic characteristics of the best classifiers in the training sample

Ген 1 Gene 1	Ген 2 Gene 2	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	AUC
<i>PDGFRB</i>	<i>IGF2</i>	0,71	0,95	0,89
<i>PDGFRB</i>	<i>TEK</i>	0,86	0,86	0,89
<i>PDGFRB</i>	<i>FLT4</i>	0,86	0,86	0,87
<i>PDGFB</i>	<i>IGF1R</i>	0,86	0,86	0,87
<i>PDGFRB</i>	<i>PDGFRA</i>	0,50	0,95	0,87
<i>PDGFRB</i>	<i>PDGFB</i>	0,64	0,91	0,87
<i>PDGFRB</i>	<i>IGF1R</i>	0,79	0,86	0,86
<i>PDGFRB</i>	<i>IGF1</i>	0,71	0,86	0,86
<i>PDGFRB</i>	<i>KDR</i>	0,64	0,86	0,86
<i>IGF1R</i>	<i>TEK</i>	0,79	0,82	0,84
<i>FLT4</i>	<i>IGF1R</i>	0,64	0,86	0,82
<i>PDGFB</i>	<i>FLT4</i>	0,64	0,77	0,82
<i>KDR</i>	<i>IGF1R</i>	0,36	0,95	0,80
<i>PDGFB</i>	<i>IGF2</i>	0,43	0,95	0,80

Примечание. AUC — площадь под ROC-кривой.

Note. AUC — area under the ROC-curve.

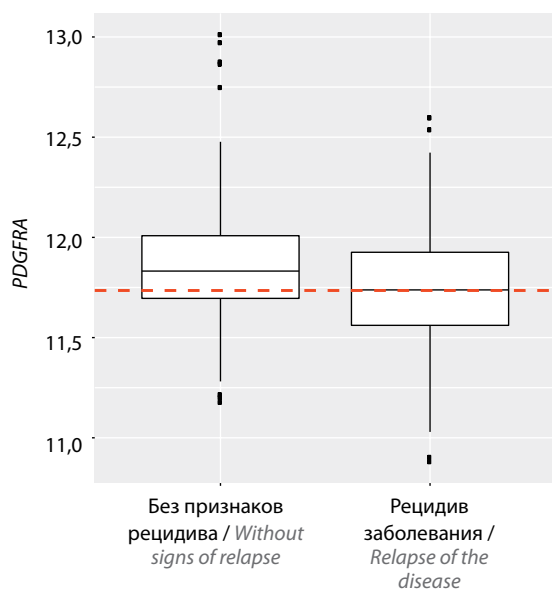


Рис. 1. Экспрессия гена *PDGFRA* в контрольной выборке
Fig. 1. *PDGFRA* gene expression in the control sample

наблюдаемые прогностические тенденции в данной паре генов.

Также с высоким показателем AUC в отношении БХР оказалась пара генов *PDGFRB* и *IGF1*. Ранее была

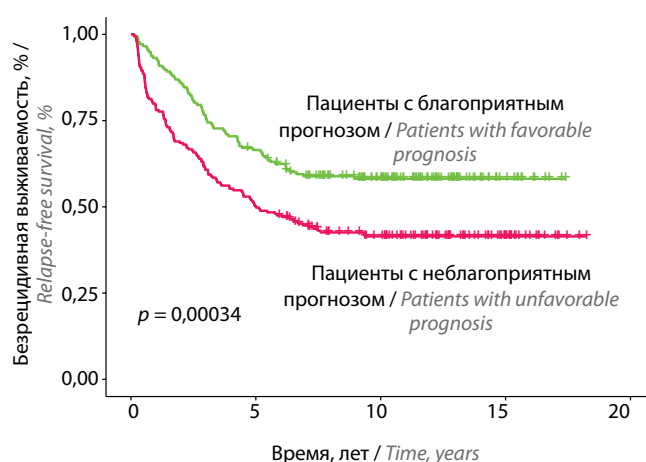


Рис. 2. Кривые Каплана—Мейера, построенные на основании экспрессии генов *PDGFRA* и *PDGFRB* в образцах контрольной выборки
Fig. 2. Kaplan—Meier curves plotted based on *PDGFRA* and *PDGFRB* genes expression in the samples of the control sample

описана возможная сеть взаимодействий *IGF1* и *PDGF-BB* при РПЖ [27]. Ген *IGF1* кодирует инсулиноподобный фактор роста 1, сигнальный путь которого связан с метаболизмом, гомеостазом глюкозы, клеточным ростом, делением и дифференцировкой, а также апоптозом, при этом ось *IGF* может быть вовлечена в развитие ряда опухолей, включая РПЖ [28].

Таблица 3. Статистические характеристики лучших классификаторов в контрольной выборке

Table 3. Statistical characteristics of the best classifiers in the control sample

Ген 1 Gene 1	Ген 2 Gene 2	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	AUC	p для кривых Каплана–Майера p for the Kaplan–Meier curves
<i>PDGFRA</i>	<i>PDGFRB</i>	0,53	0,64	0,63	0,0003
<i>PDGFRB</i>	<i>IGF1</i>	0,58	0,61	0,60	0,0002
<i>PDGFB</i>	<i>FLT4</i>	0,60	0,53	0,60	0,01
<i>IGF1R</i>	<i>PDGFB</i>	0,69	0,44	0,58	0,01
<i>PDGFB</i>	<i>IGF2</i>	0,65	0,46	0,57	0,05
<i>IGF1R</i>	<i>FLT4</i>	0,62	0,49	0,56	0,04

Было отмечено, что ряд однонуклеотидных полиморфизмов гена *IGF1* связан с развитием более распространенных форм РПЖ и более высокой вероятностью БХР [29]. Экспрессия рецептора IGF1 (*IGF1R*) была достоверно повышена в опухолевой ткани РПЖ при сумме баллов по шкале Глисона 3 и 4 относительно доброкачественной ткани, однако при сумме баллов по шкале Глисона 5 эти различия уже не были достоверными, кроме того, данный рецептор не являлся предиктором БХР при РПЖ. Количество самого лиганда *IGF1* в крови пациентов с РПЖ в этом исследовании также не было предиктором БХР [28]. Однако в указанном исследовании изучали экспрессию белковых продуктов генов *IGF1* и *IGF1R*, а в нашем анализе оценивали уровень экспрессии матричной РНК этих генов. Экспрессия гена *IGF1* вошла в прогностическую пару с AUC >0,6 в тестовой выборке, при этом при более высокой вероятности

развития рецидива отмечалась более высокая экспрессия *PDGFRB* и более низкая экспрессия *IGF1*. Возможно, сочетанное изменение экспрессии данных генов определяет конкретные сдвиги в активации сигнальных путей клеток, что и обеспечивает в дальнейшем возникновение БХР.

Заключение

Метастатическое поражение ЛУ является неблагоприятным прогностическим фактором при РПЖ. Гистологическое исследование для обнаружения метастазов рака в ЛУ сопряжено с вероятностью ложноотрицательного ответа. Результаты данного исследования продемонстрировали взаимосвязь экспрессии *PDGFRA* и *PDGFRB*, ассоциированных с лимфогенным метастазированием, с вероятностью и временем наступления БХР РПЖ у пациентов без вовлечения ЛУ после радикальной простатэктомии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 16-15-00290).

Financing. The study was financed by the Russian Science Foundation (project No. 16-15-00290).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis and local treatment with curative intent. Eur Urol 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.euro.2016.08.003. PMID: 27568654.
- Smith J.A., Seaman J.P., Gleidman J.B., Middleton R.G. Pelvic lymph node metastasis from prostatic cancer: influence of tumor grade and stage in 452 consecutive patients. J Urol 1983;130(2):290–2. PMID: 6876275.
- Schilling D., Hennenlotter J., Gakis G. et al. Prospective assessment of histological serial sectioning of pelvic lymph nodes in prostate cancer: a cost-benefit analysis. BJU Int 2012;110(6 Pt B):E166–71. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.10928.x. PMID: 22314026.
- Karalak A., Homcha-Em P. Occult axillary lymph node metastases discovered by serial section in node-negative breast cancer. J Med Assoc Thai 1999;82(10):1017–9. PMID: 10561965.

5. Hartveit E. Attenuated cells in breast stroma: the missing lymphatic system of the breast. *Histopathology* 1990;16(6):533–43. PMID: 2376396.
6. Pepper M.S., Tille J.C., Nisato R., Skobe M. Lymphangiogenesis and tumor metastasis. *Cell Tissue Res* 2003;314(1):167–77. DOI: 10.1007/s00441-003-0748-7. PMID: 12883995.
7. Joukov V., Pajusola K., Kaipainen A. et al. A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. *EMBO J* 1996;15(2):1751. PMID: 8612600.
8. Stacker S.A., Caesar C., Baldwin M.E. et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med* 2001;7(2):186–91. DOI: 10.1038/84635. PMID: 11175849.
9. Skobe M., Hawighorst T., Jackson D.G. et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med* 2001;7(2):192–8. DOI: 10.1038/84643. PMID: 11175850.
10. Mandriota S.J., Jussila L., Jeltsch M. et al. Vascular endothelial growth factor-C-mediated lymphangiogenesis promotes tumour metastasis. *EMBO J* 2001;20(4):672–82. DOI: 10.1093/emboj/20.4.672. PMID: 11179212.
11. Tsurusaki T., Kanda S., Sakai H. et al. Vascular endothelial growth factor-C expression in human prostatic carcinoma and its relationship to lymph node metastasis. *Br J Cancer* 1999;80(1–2):309–13. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690356. PMID: 10390013.
12. Wong S.Y., Haack H., Crowley D. et al. Tumor-secreted vascular endothelial growth factor-C is necessary for prostate cancer lymphangiogenesis, but lymphangiogenesis is unnecessary for lymph node metastasis. *Cancer Res* 2005;65(21):9789–98. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0901. PMID: 16267000.
13. Galatenko V.V., Shkurnikov M.Y., Samatov T.R. et al. Highly informative marker sets consisting of genes with low individual degree of differential expression. *Sci Rep* 2015;5:14967. DOI: 10.1038/srep14967. PMID: 26446398.
14. Mortensen M.M., Hoyer S., Lynnerup A.S. et al. Expression profiling of prostate cancer tissue delineates genes associated with recurrence after prostatectomy. *Sci Rep* 2015;5(1):16018. DOI: 10.1038/srep16018. PMID: 26522007.
15. Nakagawa T., Kollmeyer T.M., Morlan B.W. et al. A tissue biomarker panel predicting systemic progression after PSA recurrence post-definitive prostate cancer therapy. *PLoS One* 2008;3(5):e2318. DOI: 10.1371/journal.pone.0002318. PMID: 18846227.
16. Briganti A., Suardi N., Capogrosso P. et al. Lymphatic spread of nodal metastases in high-risk prostate cancer: the ascending pathway from the pelvis to the retroperitoneum. *Prostate* 2012;72(2):186–92. DOI: 10.1002/pros.21420. PMID: 21538428.
17. Burton J.B., Priceman S.J., Sung J.L. et al. Suppression of prostate cancer nodal and systemic metastasis by blockade of the lymphangiogenic axis. *Cancer Res* 2008;68(19):7828–37. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1488. PMID: 18829538.
18. Nathanson S.D. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. *Cancer* 2003;98(2):413–23. DOI: 10.1002/cncr.11464. PMID: 12872364.
19. Zhang H., Maders M.H., Li J. et al. Loss of NKX3.1 favors vascular endothelial growth factor-C expression in prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68(21):8770–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1912. PMID: 18974119.
20. Karlsson M.C., Gonzalez S.F., Welin J., Fuxe J. Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis through the lymphatic system. *Mol Oncol* 2017;11(7):781–91. DOI: 10.1002/1878-0261.12092. PMID: 28590032.
21. Cortes C., Vapnik V. Support-Vector Networks. *Machine Learning* 1995;20(3):273–97.
22. Huang W., Fridman Y., Bonfil R.D. et al. A novel function for platelet-derived growth factor-D: induction of osteoclastic differentiation for intraosseous tumor growth. *Oncogene* 2012;31(42):4527–35. DOI: 10.1038/onc.2011.573. PMID: 22158043.
23. Hägglöf C., Hammarsten P., Josefsson A. et al. Stromal PDGFR-beta expression in prostate tumors and non-malignant prostate tissue predicts prostate cancer survival. *PLoS One* 2010;5(5):e10747. DOI: 10.1371/journal.pone.0010747. PMID: 20505768.
24. Rosenberg A., Mathew P. Imatinib and prostate cancer: lessons learned from targeting the platelet-derived growth factor receptor. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(6):787–94. DOI: 10.1517/13543784.2013.787409. PMID: 23540855.
25. Nordby Y., Richardsen E., Rakaee M. et al. High expression of PDGFR-β in prostate cancer stroma is independently associated with clinical and biochemical prostate cancer recurrence. *Sci Rep* 2017;7:43378. DOI: 10.1038/srep43378. PMID: 28233816.
26. Li Y., Cozzi P.J., Russell P.J. Promising tumor-associated antigens for future prostate cancer therapy. *Med Res Rev* 2010;30(1):67–101. DOI: 10.1002/med.20165. PMID: 19536865.
27. Trevino V., Tadesse M.G., Vannucci M. et al. Analysis of normal-tumour tissue interaction in tumours: prediction of prostate cancer features from the molecular profile of adjacent normal cells. *PLoS One* 2011;6(3):e16492. DOI: 10.1371/journal.pone.0016492. PMID: 21479216.
28. Breen K.J., O'Neill A., Murphy L. et al. Investigating the role of the IGF axis as a predictor of biochemical recurrence in prostate cancer patients post-surgery. *Prostate* 2017;77(12):1288–300. DOI: 10.1002/pros.23389. PMID: 28726241.
29. Chang C.F., Pao J.B., Yu C.C. et al. Common variants in *IGF1* pathway genes and clinical outcomes after radical prostatectomy. *Ann Surg Oncol* 2013;20(7):2446–52. DOI: 10.1245/s10434-013-2884-y. PMID: 23397154.

Статья поступила: 16.10.2017. Принята в печать: 17.12.2017.

Article received: 16.10.2017. Accepted for publication: 17.12.2017.

Детекция с помощью полимеразной цепной реакции генетического материала вируса папилломы человека 16-го типа в операционном материале от больных раком предстательной железы

Г.М. Волгарева*, В.Д. Ермилова*, А.В. Хачатурян, В.В. Татарский, В.Б. Матвеев, Л.С. Павлова
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

Введение. Высокие показатели заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) и смертности от этой патологии, а также их высокие темпы роста свидетельствуют о важности изучения природы РПЖ. Вопрос о возможной ассоциации РПЖ с онкогенными вирусами папилломы человека (ВПЧ) остается открытым.

Цель работы — изучение хирургически удаленной ткани предстательной железы у больных РПЖ на предмет присутствия в ней онкогена E7 ВПЧ 16-го типа, основного типа ВПЧ, ответственного за возникновение рака шейки матки.

Материалы и методы. Методом полимеразной цепной реакции протестированы удаленные при радикальной простатэктомии ткани предстательной железы 17 больных РПЖ. Для лучшей сохранности ДНК использовали криоконсервированные (не подвергавшиеся обработке формалином и парафином) образцы опухолей. Учитывали свойственный РПЖ мультифокальный характер роста, применив метод микродиссекций для накопления однородных клеток (рака, дисплазии, нормального эпителия железы).

Результаты. ДНК онкогена E7 ВПЧ 16-го типа обнаружена в материалах от 7 больных РПЖ из 17 обследованных, в том числе во всех 5 случаях, когда ДНК была выделена из гомогенных областей РПЖ.

Заключение. Полученный результат позволяет предполагать, что ВПЧ 16-го типа нередко присутствует в предстательной железе российских больных РПЖ.

Ключевые слова: предстательная железа, рак, профилактика, онкогенный вирус папилломы человека

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-51-54

Polymerase chain reaction assay for the detection of human papillomavirus type 16 genetic material in the intraoperative material from patients with prostate cancer

G.M. Volgareva*, V.D. Ermilova*, A.V. Khachatryan, V.V. Tatarskiy, V.B. Matveev, L.S. Pavlova

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

Background. The high rates of prostate cancer (PC) morbidity and mortality, as well as their high growth rates suggest that investigations of the nature of PC are of importance. The possible association of PC with high-risk human papillomaviruses (HPV) remains open.

Objective: to examine surgically removed prostate tissue from patients with PC for HPV 16 type E7 oncogene, the main type of HPV being responsible for cervical cancer.

Materials and methods. Polymerase chain reaction was used to test the prostate tissues removed from 17 patients with PC during radical prostatectomy. Cryopreserved (formalin- and paraffin- untreated) tumor samples were employed for better preservation of DNA. The multifocal growth pattern typical of PC was taken into account using microdissection to accumulate homogeneous prostate cancer, dysplastic, and intact epithelial cells.

Results. HPV 16 type E7 oncogene DNA was detected in the samples from 7 patients with PC out of the 17 examinees, including all 5 cases where DNA had been isolated from the homogeneous regions of PC.

Conclusion. The finding may suggest that HPV 16 is frequently present in the prostate glands of Russian patients with PC.

Key words: prostate, cancer, prevention, high-risk human papillomavirus

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место в мире среди злокачественных опухолей

у мужчин [1]. Понимания причин возникновения РПЖ пока не существует. Высокие показатели заболеваемости и смертности, а также их высокие темпы

*Эти авторы внесли равный вклад в выполнение работы.

роста свидетельствуют о важности изучения природы развития РПЖ и поиска способов его профилактики.

Одним из этиологических факторов возникновения РПЖ могут быть онкогенные вирусы папилломы человека (ВПЧ). Несмотря на то, что вопрос о возможности ассоциации РПЖ с ВПЧ обсуждается длительное время, он по-прежнему остается открытым. Актуальность решения этого вопроса очевидна: в случае подтверждения участия ВПЧ в генезе РПЖ открывается перспектива предупреждения данного заболевания путем вакцинации мальчиков, созданной для профилактики рака шейки матки (РШМ).

Для РШМ показано, что злокачественное превращение эпителиальной клетки осуществляется под воздействием белковых продуктов 2 генов онкогенных ВПЧ: *E6* и *E7*. Основным среди онкогенных ВПЧ, или ВПЧ типов высокого онкогенного риска, ответственным за возникновение более чем 50 % случаев РШМ, является ВПЧ 16-го типа (ВПЧ-16) [2, 3].

Цель работы — изучение операционных материалов от пациентов с РПЖ на предмет присутствия онкогена *E7* ВПЧ-16 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Материалы и методы

В исследование вошли 17 пациентов с РПЖ. Все больные проходили лечение в урологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Для лучшей сохранности нуклеиновых кислот работу провели на криоконсервированных (не подвергавшихся обработке формалином и парафином) тканях предстательной железы (ПЖ), удаленной при радикальной простатэктомии. С учетом характерного для РПЖ мультицентрического роста опухоли патологически измененные области удаленной ПЖ морфолог (В.Д. Ерилова) на первом этапе выделял при вырезке макроскопически; в дальнейшем на криостатных срезах был использован метод микродиссекций с параллельным микроскопическим анализом материала, из которого выделяли ДНК. Возраст больных, значения уровня простатического специфического антигена в сыворотке крови, сумма баллов по шкале Глисона (по результатам предварительной биопсии опухоли), а также стадия опухоли по системе TNM представлены в таблице.

Вырезку патологически измененных участков ПЖ морфолог проводил не позднее 1–2 ч после операции, затем фрагмент ткани с макроскопически видимой патологией, предназначенный для детекции ВПЧ, помещали в морозильную камеру (при температуре -70°C). Микродиссекцию криостатных срезов и выделение ДНК выполняли с помощью протеиназы К в соответствии с процедурой, описанной G. Zhongmin и соавт. [4]. Из фрагмента ткани ПЖ, отобранного морфологом, с использованием криостата готовили 2 серийных среза толщиной 5 мкм. Один из них окрашивали гема-

токсином и эозином и применяли в дальнейшем для микроскопического распознавания участков дисплазий, РПЖ и нормального эпителия. Соответствующие обозначения наносили непосредственно на покровные стекла этих препаратов. Другой препарат не окрашивали, его использовали для проведения микродиссекции, которую выполняли под лупой, при этом каждый раз меняли скальпель во избежание контаминации. В подавляющем большинстве случаев провели микродиссекцию одного участка с препарата, исключение составил больной № 1, для которого представилось возможным выделить ДНК из 2 областей, соответствующих слабой и тяжелой простатическим интраэпителиальным неоплазиям, — Pin I и Pin III соответственно. Собранные клетки инкубировали в буферном растворе (0,01 М Трис-НСl; pH 8,0; 0,001 М EDTA; 0,5 % Tween 20), содержащем 500 мкг/мл протеиназы К, при температуре 55°C в течение ночи, после чего фермент инактивировали, нагревая смесь 10 мин при температуре 95°C .

Успешность выделения ДНК контролировали с помощью ПЦР с праймерами к гену домашнего хозяйства *GAPDH*. Использовали прямой (5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3') и обратный (5'-TCCACCACCTGTGCTGTA-3') праймеры. Длина ПЦР-продукта составляла 450 пар оснований (п.о.). Режим реакции был следующим: 94°C — 5 мин, 94°C — 30 с (28 циклов), 58°C — 30 с, 72°C — 60 с, заключительная элонгация при 72°C — 2 мин. Детекцию ВПЧ-16 проводили с помощью ПЦР с типоспецифическими праймерами к онкогену *E7* вируса: прямым (5'-CGGACAGAGCCCATGTACAAT-3') и обратным (5'-GAACAGATGGGGCACAACAAT-3'). Длина ПЦР-продукта составляла 144 п.о. Режим реакции был следующим: 94°C — 4 мин, 94°C — 30 с (35 циклов), 58°C — 30 с, 72°C — 90 с, заключительная элонгация при 72°C — 6 мин.

При постановке ПЦР в качестве положительного контроля служил вариант, содержащий ДНК, выделенную из клинического образца ВПЧ-16-положительного РШМ; отрицательным контролем служила реакционная смесь для ПЦР, не содержащая ДНК. Результаты учитывали только в случае получения адекватных данных в положительном и отрицательном контролях.

Разделение ДНК проводили в горизонтальном агарозном геле в буфере ТАЕ в присутствии бромистого этидия. Продукты амплификации *GAPDH* разделяли в 1,5 % агарозном геле, продукты амплификации *E7* ВПЧ-16 — в 2,0 % агарозном геле. Бромистый этидий вносили в раствор агарозы при температуре 50°C до конечной концентрации 0,5 мкг/мл. Для определения размеров продуктов использовали ДНК-маркер с шагом 100 п.о.

При выполнении микродиссекций применяли протеиназу К «Хеликон» (Россия). Праймеры были

Характеристика больных раком предстательной железы: результаты детекции онкогена E7 вируса папилломы человека 16-го типа в тканях удаленных предстательных желез
Characteristics of patients with prostate cancer; results of detection of human papillomavirus type 16 E7 oncogene in removed prostate tissues

№ пациента Patients	Возраст, лет Age, years	Стадия по TNM TNM stage	Уровень простатического антигена в сыворотке крови, нг/мл Serum prostate-specific antigen level, ng/ml	Сумма баллов по шкале Глисона в предоперационном биоптате Total Gleason scores in preoperative material	Гистологическое заключение об операционном материале Histological evidence on intraoperative material	Гистологическое заключение о криостат- ном препарате, из которого выделили ДНК Histological evidence on the cryostat section taken for DNA isolation	Результат детекции онкогена E7 вируса папилломы человека 16-го типа Result of detection of human papillomavirus 16 type E7 oncogene
1	52	T2N0M0	5,9	7	Мелкоацинарный рак Small acinar carcinoma	Pin I Pin III	+
2	60	T2N0M0	8,1	7	Умеренно-дифференциро- ванная аденокарцинома Moderate-grade adenocarcinoma	Pin III	—
3	56	T2N0M0	9,3	6	Мелкоацинарный рак Small acinar carcinoma	Pin III	—
4	64	T2N0M0	5,2	7	Мелкоацинарный рак Small acinar carcinoma	Pin III	—
5	52	T2N0M0	42,0	6	Мелкоацинарный рак Small acinar carcinoma	Pin III	—
6	63	T2N0M0	4,7	6	Мелкоацинарный рак Small acinar carcinoma	Рак Carcinoma	+
7	63	T2N0M0	6,0	6	Мелкоацинарный рак Small acinar carcinoma	Pin III	—
8	66	T2N0M0	12,6	6	Мелкоацинарный рак Small acinar carcinoma	Рак Carcinoma	+
9	63	T3N0M0	4,9	6	Мелкоацинарный рак Small acinar carcinoma	Pin III	—
10	68	T2N0M0	42,0	7	Мелкоацинарный рак Small acinar carcinoma	Рак Carcinoma	+
11	69	T2N0M0	32,8	7	Мелкоацинарный рак Small acinar carcinoma	Рак Carcinoma	+
12	67	T2N0M0	8,4	6	Мелкоацинарный рак Small acinar carcinoma	Нормальная ткань Intact tissue	—
13	58	T2NxM0	22,8	8	Мелкоацинарный рак Small acinar carcinoma	Аденоз Adenosis	+
14	55	T3N0M0	34,0	7	Элементов опухоли не обнаружено; лечебный патоморфоз рака No tumor elements; therapeutic pathomorphosis of carcinoma	Нормальная ткань Intact tissue	—
15	68	T2N0M0	5,5	7	Мелкоацинарный рак Small acinar carcinoma	Доброкачественная гиперплазия Benign hyperplasia	—
16	63	T2N0M0	8,4	8	Мелкоацинарный рак Small acinar carcinoma	Доброкачественная гиперплазия Benign hyperplasia	—
17	65	T2N0M0	4,6	7	Мелкоацинарный рак Small acinar carcinoma	Рак Carcinoma	+

синтезированы в компании «Литех» (Россия). При постановке ПЦР использовали смесь нуклеотидов и DreamTaq™ буфер (Fermentas, Литва), а также Taq ДНК-полимеразу и готовую смесь для ПЦР ScreenMix (оба реагента — производства «Евроген», Россия). Для выявления продуктов амплификации в электрофореze использовали агарозу, TAE-буфер и этидиум бромид «Панэко» (Россия), а также маркер длин фрагментов ДНК (100+ bp DNA Ladder) «Евроген» (Россия). ПЦР проводили на приборе Терцик (ДНК-технологии, Россия), результаты электрофореза ПЦР-продуктов анализировали и фотографировали на аппарате Image Quant Las 4000 (GE Healthcare, Великобритания).

Результаты

При гистологическом исследовании операционного материала (см. таблицу) наличие раковой опухоли в ПЖ было подтверждено для 16 из 17 больных. Во всех этих случаях, кроме одного, был выявлен мелкоацинарный рак, у 1 пациента (№ 2) — умеренно-дифференцированная аденокарцинома. В ткани ПЖ больного № 14 элементов опухоли не обнаружено; имелись обширные поля фиброза, скудные лимфоидные инфильтраты, единичные атрофичные протоки — картина соответствовала полному лечебному патоморфозу рака.

Результаты гистологического анализа препаратов, служивших ориентиром для последующих микродиссекций, представлены в графе 7 таблицы. Гомогенные участки раковой ткани присутствовали на криостатных срезах в 5 случаях (пациенты № 6, 8, 10, 11 и 17). На 7 препаратах

(от больных № 1–5, 7 и 9) были отмечены Pin, причем в материале от больного № 1 присутствовали и слабая (Pin I), и тяжелая (Pin III) неоплазии. В остальных случаях микродиссекции провели на участках нормальной ткани (больные № 12 и 14), доброкачественной гиперплазии (больные № 15 и 16) и аденоза (больной № 13).

Тестирование в ПЦР позволило обнаружить наличие ДНК E7 ВПЧ-16 в лизатах, полученных с препаратов от 7 из 17 обследованных больных (см. таблицу). Положительным оказался результат при тестировании всех 5 случаев рака, а также обеих Pin, присутствовавших на препарате от больного № 1.

В связи с результатом, полученным в настоящей работе, уместно упомянуть данные V. Smelov и соавт.: при скрининге выборки здоровых российских мужчин в ПЦР на присутствие в их мочеполовой системе ВПЧ авторы обнаружили, что 42 % из обследованных были положительными по ВПЧ типов высокого онкогенного риска [5].

Заключение

Длительное время предметом исследований и дискуссий остаются вопросы о возможной роли онкогенных ВПЧ при таких распространенных формах рака, как рак легкого [6] и молочной железы [7]. Впервые на группе российских больных РПЖ нами получены результаты, которые свидетельствуют о возможном вовлечении ВПЧ-16 в генез этой распространенной формы злокачественных новообразований. Представленные данные важны для выяснения этиологии и разработки мер профилактики РПЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. zur Hausen H. Papillomaviruses — to vaccination and beyond. *Biochemistry (Mosc)* 2008;73(5):498–503. PMID: 18605974.
4. Guo Z., Wu F., Asplund A. et al. Analysis of intratumoral heterogeneity of chromosome 3p deletions and genetic evidence of polyclonal origin of cervical squamous carcinoma. *Mod Pathol* 2001;14(2):54–61. DOI: 10.1038/modpathol.3880256. PMID: 11235906.
5. 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.
6. Ragin C., Obikoya-Malomo M., Kim S. et al. HPV-associated lung cancer: an international pooled analysis. *Carcinogenesis* 2014;35(6):1267–75. DOI: 10.1093/carcin/bgu038. PMID: 24523449.
7. de Villiers E.M., Sandstrom R.E., zur Hausen H., Buck C.E. Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamillae and in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res* 2005;7 (1):1–11. DOI: 10.1186/bcr940. PMID: 15642157.

Статья поступила: 31.01.2017. **Принята в печать:** 24.08.2017.

Article received: 31.01.2017. **Accepted for publication:** 24.08.2017.

Фокальная терапия рака предстательной железы: селекция пациентов, существующие ограничения и перспективы внедрения в клиническую практику

А.О. Васильев¹, А.В. Говоров¹, А.А. Ширяев¹, С.О. Сухих¹, А.А. Жердев²,
А.В. Шакуров², А.В. Пушкарёв^{2, 3}, Д.И. Цыганов^{2, 3}, Д.Ю. Пушкарёв¹

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

²Научно-исследовательский институт энергетического машиностроения ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана»; Россия, 105005 Москва, Лефортовская набережная, 1;

³кафедра медицинской техники ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Александр Олегович Васильев alexvasilyev@me.com

Фокальная терапия является перспективным вариантом лечения локализованного рака предстательной железы у пациентов низкого и промежуточного риска. Сочетание минимальной инвазивности, контроля над заболеванием и возможности проведения повторного лечения в случае рецидива позволило значительно повысить интерес к фокальной терапии. Однако до окончательного ее внедрения в клиническую практику еще предстоит преодолеть ряд существенных ограничений, таких как селекция пациентов, визуализация очагов опухоли, выбор метода воздействия и планирование хода операции, а также разработка протокола последующего наблюдения. Результаты проведенных исследований показывают, что фокальная терапия оказывает минимальное воздействие на качество жизни пациента, вместе с тем ее онкологическую эффективность еще предстоит оценить по сравнению с радикальными методами лечения.

Ключевые слова: фокальная терапия, рак предстательной железы, селекция пациентов, онкологическая эффективность, качество жизни

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-55-63

Focal therapy of prostate cancer: patient selection, current limitations, and perspective of introduction into clinical practice

A.O. Vasilyev¹, A.V. Govorov¹, A.A. Shiryayev¹, S.O. Sukhikh¹, A.A. Zherdev²,
A.V. Shakurov², A.V. Pushkarev^{2, 3}, D.I. Tsiganov^{2, 3}, D.Yu. Pushkar¹

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

²Power Engineering Research Institute, Bauman Moscow State Technical University;
1 Lefortovskaya Naberezhnaya, Moscow 105005, Russia;

³Department of Medical Equipment, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Focal therapy is a promising option for localized prostate cancer treatment in low and intermediate risk patients. The combination of minimal invasiveness, disease control and the possibility of re-treatment in case of recurrence have significantly increased interest in focal therapy. However, before the final introduction of focal therapy into clinical practice, a number of significant limitations have yet to be overcome, such as patient selection, visualization of target, the choice of the treatment modality and the surgery planning, as well as the development of a follow-up protocol. Studies have shown that focal therapy has minimal impact on the quality of life, but its oncological effectiveness has yet to be evaluated in comparison with radical methods of treatment.

Key words: focal therapy, prostate cancer, patient selection, oncological efficacy, quality of life

Введение

К концу 2016 г. в России было зарегистрировано 38 812 новых случаев заболевания раком предстательной железы (РПЖ), что практически в 2,5 раза больше, чем в 2005 г. В определенной степени этому способствовало внедрение программ ранней диагностики РПЖ, а также общая

осведомленность и информированность населения. Данный факт, в свою очередь, привел к увеличению числа выявленных случаев заболевания локализованным РПЖ (56,7 % в клинической стадии T1–2) в 2016 г. [1].

Главной задачей любого из существующих методов лечения РПЖ является полное избавление пациента

от заболевания, тем не менее присущий радикальным методам высокий риск развития побочных эффектов может накладывать ограничение на их применение у части больных. Концепция фокальной терапии (ФТ) направлена на минимизацию интра- и послеоперационных осложнений и сохранение качества жизни пациентов при полном контроле над заболеванием. По мнению D.G. Murphy и соавт., предпосылкой к выполнению ФТ является обнаружение основного очага рака (index lesion) — опухоли наибольшего объема, имеющей, как правило, максимальную сумму баллов по шкале Глисона и коррелирующей с риском развития рецидива РПЖ [2]. Эффективное лечебное воздействие на данный участок может привести к полному уничтожению опухолевого очага, предотвращению местного распространения и метастазирования. «Неосновные» очаги опухоли, по мнению S.R. Bost и соавт., чаще имеют высокую дифференцировку, менее агрессивны, склонны к медленному развитию и, как следствие, минимально влияют на риск возникновения рецидива РПЖ [3]. Совокупное использование современных методов диагностики РПЖ, включая выполнение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) с картированием и последующей прицельной биопсией предстательной железы (ПЖ), позволяет выявить наличие клинически незначимых участков опухоли и с 90 % вероятностью обнаружить основной очаг [4]. Геномный анализ 30 мужчин, умерших от диссеминированного РПЖ, проведенный W. Liu и соавт., подтвердил, что большинство метастатических опухолей ПЖ возникают из единственной раковой клетки-предшественника [5]. Данный факт укрепил гипотезу о моноклональном происхождении метастазов из основного очага опухоли [6].

В то же время противники теории основного очага опухоли высказывают предположение о том, что «неосновные» очаги также могут иметь высокий метастатический потенциал. По мнению P.C. Boutros и соавт., результаты проведенных исследований демонстрируют высокую гетерогенность геномных механизмов в случае мультифокального РПЖ, что ставит под сомнение эффективность лечения основного очага опухоли [7]. По данным исследования, проведенного M.S. Sabel и соавт., системный ответ организма в ответ на разрушение опухолевых клеток может привести к снижению секреции иммуносупрессивных факторов, индуцированию противоопухолевой иммунной реакции и активации незрелых дендритных клеток, способных уничтожить оставшиеся опухолевые клетки [8].

С момента первой публикации в 2002 г. работы G.M. Onik и соавт. ФТ рассматривают как альтернативный вариант лечения определенной группы мужчин с локализованным РПЖ. [9]. Основными трудностями, препятствующими активному внедрению

в клиническую практику ФТ, на протяжении долгих лет считали низкую диагностическую ценность трансректальной биопсии ПЖ и мультифокальный характер РПЖ [10]. Проведенный E.J. Bass и H.U. Ahmed критический обзор литературы позволил выделить дополнительные ограничения ФТ, среди которых актуальными на сегодняшний день являются проблема визуализации основного очага опухоли и отсутствие достаточного числа рандомизированных контролируемых исследований [11].

В настоящей работе представлен обзор литературы последних лет по ФТ РПЖ, а также собственный опыт клиники урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в лечении локализованного РПЖ с помощью фокальной криоабляции. Были проанализированы англоязычные источники, поиск которых проводили по базам данных Embase, Cochrane Library's и Medline (PubMed) за период с января 2007 г. по март 2017 г. с учетом ключевых слов «фокальная терапия», «субтотальная терапия», «гемиабляция», «простата», «лечение», «локализованный рак простаты».

В настоящее время различают ряд методик ФТ в зависимости от источника энергии: 1) криотерапию; 2) высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (high intensity focused ultrasound, HIFU); 3) фотодинамическую терапию (ФДТ); 4) лазерную интерстициальную термотерапию; 5) брахитерапию; 6) необратимую электропорацию; 7) радиочастотную абляцию (см. рисунок).



Методики фокальной терапии по степени встречаемости в литературе (к моменту написания статьи). HIFU (high intensity focused ultrasound) — высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук; PDT (photodynamic therapy) — фотодинамическая терапия; LITT (laser-induced interstitial thermotherapy) — лазериндуцированная интерстициальная термотерапия; IRE (irreversible electroporation) — необратимая электропорация; RFA (radiofrequency ablation) — радиочастотная абляция; TOOKAD® — фотоактивируемый препарат, производный бактериохлорофиллов, используемый при фотодинамической терапии, направленной на сосуды

Focal therapy methods according to their mentions in literature (at the time of article preparation). HIFU — high intensity focused ultrasound; PDT — photodynamic therapy; LITT — laser-induced interstitial thermotherapy; IRE — irreversible electroporation; RFA — radiofrequency ablation; TOOKAD® — photodynamic drug, a derivative of bacteriochlorophylls, used in photodynamic therapy targeting vessels

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2017 г. ФТ отмечена как перспективный метод лечения, однако ее назначение пациентам может быть проведено только в рамках клинических исследований (уровень доказательности 3, степень рекомендаций А) [12].

Данные систематического обзора 37 исследований, посвященных различным методам ФТ, были представлены М. Valerio и соавт. в начале 2017 г. Авторы проанализировали результаты лечения более 3 тыс. пациентов с РПЖ, перенесших в период с 1995 по 2015 г. ФТ с использованием различных источников энергии. Показано, что несмотря на относительно благоприятный профиль токсичности в краткосрочной и среднесрочной перспективе, онкологическая эффективность ФТ остается недоказанной из-за отсутствия достоверных сравнительных исследований со стандартными методиками лечения, такими как радикальная простатэктомия и дистанционная лучевая терапия [13].

В то время как исследования, оценивающие эффективность HIFU-терапии, в ряде случаев относятся к проспективным, большинство исследований фокальной криотерапии являются ретроспективными и имеют более продолжительный период последующего наблюдения. Дизайн проведенных в период с 2008 по 2016 г. исследований, характеристика различных групп пациентов, функциональные результаты, а также общая выживаемость при выполнении различных методов ФТ представлена в табл. 1. Из всех существующих методов ФТ криотерапия и HIFU-терапия наиболее изучены. Проведенный обзор показал, что применение ФТ редко приводит к побочным явлениям и оказывает минимальное воздействие на качество жизни, тем не менее существующий ряд значительных ограничений может сдерживать внедрение ФТ в клиническую практику [13].

Скептический настрой в отношении ФТ, по мнению E.J. Bass и H.U. Ahmed [11], объясняется наличием ряда факторов, требующих «уточнения». Так, например, не до конца решен вопрос о мультифокальности и визуализации РПЖ, роли, функциональной и онкологической эффективности ФТ среди существующих методов лечения, а также о рандомизированных контролируемых исследованиях.

Переход к сатурационной (≥ 12 –18 биоптатов) биопсии ПЖ позволил выявлять потенциально большее число очагов рака. Тем не менее лишь у 23 % пациентов по данным послеоперационного патогистологического заключения рак действительно является унифокальным или унилатеральным [14]. Для обнаружения мультифокального поражения была предложена трансперинеальная сатурационная биопсия ПЖ, позволяющая выявлять клинически значимый рак путем получения биоптатов через каждые 5 мм с использо-

ванием координатной решетки для брахи- или криотерапии [15]. Эффективность мпМРТ в ходе трансперинеальной биопсии ПЖ была оценена М. Tran и соавт.; в ходе исследования прогностическая ценность ложноотрицательного результата для исключения клинически значимого рака контралатеральной доли составила 91 % [16].

В 2017 г. группой из 16 экспертов под руководством К.Т. Тау были обнародованы результаты Дельфийского консенсуса по определению основных критериев селекции пациентов для ФТ [17]. Вопросы, в которых авторы пришли к единому мнению, приведены в табл. 2, сохраняющиеся разногласия в отношении селекции пациентов – в табл. 3. В ходе проведенного исследования эксперты заключили, что очаг поражения с суммой баллов по шкале Глисона 3 + 4, при возможности полного его удаления, является «идеальным вариантом» для выполнения ФТ. Вместе с тем единого мнения относительно проведения ФТ у больных РПЖ высокого риска не достигнуто. Большинство экспертов сделали заключение о том, что мпМРТ – стандартный метод визуализации при селекции пациентов для ФТ. Немаловажная роль была уделена эректильной функции в вопросах отбора пациентов и ее сохранению после оперативного лечения. Единогласным решением экспертной группы было определено, что сохранение эректильной функции является ведущим звеном в селекции пациентов для ФТ по сравнению с другими методами лечения РПЖ. Часть экспертов высказалась в поддержку принятия решения в пользу ФТ даже при полном отсутствии эректильной функции, ссылаясь на лучшие функциональные результаты ФТ в удержании мочи и снижении риска травмы соседних органов (например, прямой кишки).

Стремительное развитие медицинских технологий привело к появлению новых разновидностей ФТ, в основе которых лежат общепринятые физические факторы. В 2015 г. С.М. Моог и соавт. представили результаты лечения 12 пациентов с локализованным РПЖ низкого риска с помощью таргетной сосудистой ФДТ, с использованием препарата TOOKAD® Soluble (WST11) [18]. Всем пациентам была выполнена внутривенная инъекция препарата из расчета 4 мг/кг массы тела с последующей активацией источником света (длина волны 753 нм), введенным трансперинеально. Спустя 7 дней после процедуры проводили МРТ, оценку функции мочеиспускания и эректильной функции путем заполнения опросников IPSS (International Prostate Symptom Score) и IIEF (International Index of Erectile Function). Через 6 мес после лечения у 10 (83 %) пациентов рецидива заболевания не обнаружено, статистической разницы с дооперационными показателями IPSS и IIEF не выявлено.

Данные III фазы открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования

Таблица 1. Характеристика методов фокальной терапии и групп пациентов согласно проведенным исследованиям [13]

Table 1. Characteristics of focal therapy methods and patient groups in the conducted studies [13]

Характеристика Characteristic	HIFU	Криотерапия Cryotherapy	Криотерапия* Cryotherapy*	PDT	LITT	Брахитерапия Brachytherapy	IRE	RFA
Стадия исследования Trial stage	I–IIb	IIa–IIb		I–IIb	I–IIa	IIa–IIb	I–IIa	I
Дизайн Design	Исследование для проверки концепции – проспективное исследование по разработке методики Proof of concept study; prospective to develop protocol	Ретроспективное исследование серии случаев – проспективное исследование по разработке процедуры Retrospective study of a case series; prospective to develop protocol	Ретроспективное исследование Retrospective study	Проспективное исследование по разработке методики Prospective study to develop protocol	Исследование для проверки концепции – проспективное исследование по разработке методики Proof of concept study; prospective to develop protocol	Ретроспективное исследование Retrospective study	Исследование для проверки концепции – ретроспективное исследование серии случаев Proof of concept study; retrospective of a case series	Исследование для проверки концепции Proof of concept study
Визуализация Visualization	MPT MRI	MPT или цветное доплеровское картирование MRI or color Doppler flow mapping	Цветовое доплеровское картирование Color Doppler flow mapping	MPT MRI	MPT MRI	MPT MRI	MPT MRI	н/д n/a
Тип абляции Ablation type	Комбинация (гемиабляция/фокальная абляция) Combination (hemiablation/focal ablation)	Комбинация (гемиабляция/фокальная абляция) Combination (hemiablation/focal ablation)	Гемиабляция Hemiablation	Фокальная терапия или гемиабляция Focal therapy or hemiablation	Фокальная абляция Focal ablation	Фокальная абляция или абляция периферической зоны Focal ablation or ablation of the peripheral zone	Абляция основного очага или фокальная абляция Ablation of the main lesion or focal ablation	Фокальная абляция Focal ablation
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	346	1950	5	116	50	339	66	15
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	63,0 (62–70)	66,8 (63,8–68,1)	62,2 (54–68)	63,9 (61–71)	63,5 (57,6–66,0)	62,3 (56–75)	65 (44–75)	н/д n/a
Простатический специфический антиген, нг/мл Prostate-specific antigen, ng/ml	7,3 (5,8–8,3)	6,3 (5,2–7,2)	5,6 (2,8–9,2)	6,4 (2,3–15,0)	5,4 (4,5–5,7)	6 (3,6–13,9)	6,1 (3,0–25,0)	н/д n/a

Окончание табл. 1

End of table 1

Характеристика Characteristic	HIFU	Криотерапия Cryotherapy	Криотерапия* Cryotherapy*	PDT	LITT	Брахитерапия Brachytherapy	IRE	RFA
Сумма баллов по шкале Глисона Total Gleason grade	От 3 + 3 до ≥8 From 3 + 3 to ≥8	От 3 + 3 до ≥8 From 3 + 3 to ≥8	3 + 3 и 3 + 4 3 + 3 and 3 + 4	3 + 3 и 3 + 4 3 + 3 and 3 + 4	От 3 + 3 до 4 + 3 From 3 + 3 to 4 + 3	3 + 3 и 3 + 4 3 + 3 and 3 + 4	От 3 + 3 до 4 + 4 From 3 + 3 to 4 + 4	н/д n/a
Стратификация рисков Risk stratification	Низкий, промежуточный или высокий Low, intermediate or high	Низкий, промежуточный или высокий Low, intermediate or high	Низкий и промежуточный Low and intermediate	Низкий и промежуточный Low and intermediate	Низкий Low	От низкого до промежуточного From low to intermediate	От низкого до промежуточного From low to intermediate	н/д n/a
Период наблюдения (диапазон), мес Follow-up duration (range), months	12 (0–28,5)	26 (17,6–48,8)	24,5	6	4,5 (0,8–6)	61	6	н/д n/a
Общая выживаемость, % Overall survival, %	100	100	100	100	100	н/д n/a	100	н/д n/a
Недержание мочи, % Urinary incontinence, %	3,7	2,0	0	16,7	0	н/д n/a	0	н/д n/a
Сохранение эректильной функции, % Preservation of erectile function, %	88,6	81,5	100	88,4	100	н/д n/a	95,0	н/д n/a
Частота серьезных нежелательных явлений, %: Rate of severe adverse events, %:								
стриктура уретры urethral stricture	3,4	1,1	0	1,2	0	н/д n/a	н/д n/a	н/д n/a
острая задержка мочи acute urinary retention	2,9	3,8	0	12,8	22,4	4,8	н/д n/a	н/д n/a
инфекции мочевыводящих путей urinary tract infection	8,2	0	0	15,4	0	н/д n/a	н/д n/a	н/д n/a
фистула fistula	0	0	0	0	0	0	н/д n/a	н/д n/a

Примечание. HIFU (high intensity focused ultrasound) – высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук; PDT (photodynamic therapy) – фотодинамическая терапия; LITT (laser-induced interstitial thermotherapy) – лазериндуцированная интерстициальная термотерапия; IRE (irreversible electroporation) – необратимая электропорация; RFA (radiofrequency ablation) – радиочастотная абляция; MRT – магнитно-резонансная томография; н/д – нет данных.

Note. HIFU – high intensity focused ultrasound; PDT – photodynamic therapy; LITT – laser-induced interstitial thermotherapy; IRE – irreversible electroporation; RFA – radiofrequency ablation; MRI – magnetic resonance imaging; n/a – data not available.

*Собственные данные клиники урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

*Data of the Urology Clinic of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Таблица 2. Вопросы о ФТ, в ответах на которые эксперты пришли к единому мнению [17]

Table 2. Questions of FT that experts agree upon [17]

Определение Definition	ФТ — лечение ограниченного фокуса (таргетная абляция или абляция основного очага опухоли) или ограниченного опухолю участка предстательной железы (гемиабляция) FT is treatment of a limited focus (targeted ablation or ablation of the main tumor lesion) or a part of the prostate limited to the tumor (hemiblation)
Роль биопсии/визуализации Role of biopsy/visualization	Предпочтительный метод визуализации для селекции пациентов для ФТ — мпМРТ. При принятии решения в выборе таргетной абляции или абляции основного очага имеет важное значение мпМРТ. Наличие при мпМРТ подозрительного участка (PIRADSv2 4/5) предусматривает гистологическое подтверждение. При оценке подозрительных по данным мпМРТ участков предпочтительна fusion-биопсия (МРТ/ТРУЗИ). В случае отсутствия возможности выполнения мпМРТ или наличия противопоказаний к выполнению последней проведение стандартной трансректальной биопсии из 12 точек является недостаточным для селекции пациентов для ФТ The preferred method of visualization for selection of patients for FT is mpMRI. mpMRI plays an important role in making a decision about using targeted ablation or ablation of the main lesion. Presence of a suspicious area in mpMRI (PIRADSv2 4/5) entails histological confirmation. Evaluation of suspicious areas per mpMRI is preferably performed using fusion-guided biopsy (MRI/TRUS). In case of impossibility of mpMRI or presence of contraindications to the procedure, standard transrectal 12-core biopsy is insufficient for selection of patients for FT
Клинические факторы заболевания Clinical factors of the disease	ФТ может быть рекомендована пациентам с РПЖ низкого и промежуточного риска по классификации D'Amico. У пациентов с локализованным РПЖ, суммой баллов по шкале Глисона 3 + 4, ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 10 лет и единственным основным очагом рака ФТ является подходящим методом лечения. Пациенты с уровнем общего простатического специфического антигена ≤ 10 нг/мл подходят для выполнения ФТ. Подозрительные по данным мпМРТ очаги $< 1,5$ мл подходят для ФТ. Подозрительные по данным мпМРТ очаги $< 3,0$ мл подходят для ФТ при условии их локализации в одной половине предстательной железы. Раковые фокусы, занимающие 20 % предстательной железы по данным мпМРТ, подходят для ФТ. Пациенты с подозрительными по данным мпМРТ очагами, занимающими 20 %, либо очагами до 25 % и локализующимися в одной половине предстательной железы, подходят для ФТ. ФТ является приемлемой стратегией лечения у пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 4 + 3. Допускается наличие очага с суммой баллов по шкале Глисона 3 + 3 в 1 биоптате при отсутствии лечения FT can be recommended for patients with prostate cancer of low or intermediate risk per the D'Amico classification. In patients with localized prostate cancer, total Gleason grade of 3 + 4, expected lifespan ≥ 10 years, and a single cancer lesion, FT is an appropriate treatment method. Patients with prostate-specific antigen level ≤ 10 ng/ml can undergo FT. Suspicious per mpMRI lesions < 1.5 ml are eligible for FT. Suspicious per mpMRI lesions < 3.0 ml are eligible for FT if they are localized in one half of the prostate. Cancer foci occupying 20 % of the prostate per mpMRI are eligible for FT. Patients with suspicious lesions per mpMRI occupying 20 % of the prostate or up to 25 % if they are located in one part of the prostate are eligible for FT. FT is an appropriate treatment strategy in patients with total Gleason grade of 4 + 3. Presence of a lesion with total Gleason grade of 3 + 3 in biopsy in absence of treatment is allowed
Факторы со стороны пациента Patient's side factors	Прогнозы относительно выживаемости после перенесенной ФТ схожи с таковыми в международных рекомендациях. Сохранение эректильной функции является важным элементом в отношении ФТ. Отсутствие эректильной функции не должно быть противопоказанием для выполнения ФТ. Наличие симптомов нижних мочевых путей легкой или умеренной степени не является противопоказанием для выполнения ФТ. Пациенты с объемом предстательной железы < 50 см³ подходят для проведения ФТ. В случае объема предстательной железы > 50 см³ возможность выполнения ФТ зависит от локализации, объема пораженной ткани и метода ФТ Prognosis for survival after FT is close to international standards. Preservation of erectile function is an important element of FT. Absence of erectile function should not be a contraindication for FT. Presence of mild or intermediate lower urinary tract symptoms is not a contraindication for FT

Примечание. Здесь и в табл. 3: ФТ — фокальная терапия; мпМРТ — мультипараметрическая магнитно-резонансная томография; ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование; РПЖ — рак предстательной железы.

Note. Here and in Table 3: FT — focal therapy; mpMRI — multiparametric magnetic resonance imaging; TRUS — transrectal ultrasound; PC — prostate cancer.

Таблица 3. Вопросы о ФТ, в ответах на которые консенсус не достигнут [17]

Table 3. Questions on FT that are not agreed upon [17]

Роль биопсии/ визуализации Role of biopsy/ visualization	Необходимость визуализации и когнитивной биопсии. Необходимость биопсии, основанной на данных МРТ. Количество биоптатов вне очага поражения по данным мпМРТ (количество биопсий/взятых биоптатов). Проведение биопсии перед ФТ в случаях, когда проведение мпМРТ противопоказано Necessity of visualization and cognitive biopsy. Necessity of biopsy based on MRI data. Number of biopsies beyond the lesion per mpMRI data (number of biopsies/extracted samples). Performance of biopsy before FT in cases when mpMRI is contraindicated
Клинические факторы заболева- ния Clinical factors of the disease	Возможность выполнения ФТ у пациентов с РПЖ высокой степени. Возможность выполнения ФТ у пациентов с уровнем простатического специфического антигена ≥ 10 нг/мл. Роль плотности РН1 в селекции пациентов для ФТ. Наличие очага поражения > 3 мл, и/или занимающего > 25 % ткани, и/или с суммой баллов по шкале Глисона $\geq (4+4)$. Является ли приемлемым оставлять «непролеченной» зону с суммой баллов по шкале Глисона $3 + 3$ и с более чем 1 пораженным опухолью столбиком или зону с суммой баллов по шкале Глисона $3 + 4$ при любом числе положительных столбиков Possibility of FT in patients with high grade prostate cancer. Possibility of FT in patients with prostate-specific antigen level ≥ 10 ng/ml. Role of PHI density in selection of patients for FT. Presence of lesion > 3 ml and/or occupying > 25 % of the tissue and/or with Gleason grade $\geq 4 + 4$. Is it appropriate to leave a zone "untreated" with Gleason grade $3 + 3$ and with more than 1 affected core or a zone with Gleason score $3 + 4$ for any number of positive cores
Факторы со стороны пациента Patient's side factors	Диапазон выживаемости в группах пациентов, перенесших ФТ. Минимальное значение по ПЕФ, при котором отсутствует целесообразность проведения ФТ. Влияние симптомов со стороны нижних мочевых путей тяжелой степени на селекцию пациентов для ФТ Survival range in patient groups after FT. Minimal value per IIEF when FT is inappropriate. Effect of severe lower urinary tract symptoms on selection of patients for FT

Примечание. PHI (prostate health index) — индекс здоровья предстательной железы; ПЕФ (international index of erectile function) — опросник по оценке выраженности эректильной дисфункции.

Note. PHI — Prostate Health Index; IIEF — International Index of Erectile Function.

(CLIN1001 PCM301) по сравнительной оценке ФДТ, направленной на сосуды, представили A.R. Azzouzi и соавт. [19]. Исследование было проведено в период с 2011 по 2013 г. в 47 европейских медицинских центрах с включением 413 пациентов с локализованным РПЖ низкого риска (сумма баллов по шкале Глисона $3 + 3$), разделенных на 2 группы: 1-я ($n = 206$) — ФДТ, направленная на сосуды, 2-я ($n = 207$) — активное наблюдение. Пациентам 1-й группы внутривенно вводили препарат паделипорфин из расчета 4 мг/кг массы тела в течение 10 мин с последующей активацией источником света (длина волны 753 нм с фиксированной мощностью 150 мВт/см) в течение 22 мин 15 с. Всем больным каждые 3 мес выполняли анализ крови на определение уровня общего простатического специфического антигена и пальцевое ректальное исследование; биопсию ПЖ проводили каждый год. Медиана наблюдения составила 24 мес. В 1-й группе прогрессирование заболевания выявлено у 58 (28 %) больных, во 2-й — у 120 (58 %) ($p < 0,0001$). Наиболее распространенными побочными явлениями в 1-й группе были простатит (2 %), острая задержка мочи (2 %) и эректильная дисфункция (1 %). У 15 пациентов 1-й группы отмечена хрониче-

ская задержка мочи, разрешившаяся у всех больных в течение 2 мес. Наиболее распространенным серьезным нежелательным явлением во 2-й группе был инфаркт миокарда ($n = 3$). Авторы сделали вывод о безопасном и эффективном применении ФДТ, направленной на сосуды, у пациентов с локализованным РПЖ низкого риска, рассматривающих вопрос ФТ и отказывающихся от радикального лечения.

Альтернативой существующим методам ФТ РПЖ, по мнению A. Villers и соавт., может служить выполнение робот-ассистированной резекции ПЖ, проведение которой наиболее оправдано у пациентов с локализованным раком в передней зоне ПЖ [20]. Промежуточные данные показали хорошие функциональные и онкологические результаты.

Важную роль в процессе понимания и оценки эффективности фокального криохирургического метода лечения занимают экспериментальные исследования *in vitro* (в том числе на желатиновой модели) и *ex vivo*. Проведенные ранее собственные экспериментальные исследования по оценке степени криоповреждающего воздействия на ткань ПЖ доказали эффективность последней при лечении пациентов с местно-распро-

страненным РПЖ [21, 22], а также зависимость крио-воздействия от качественных и количественных режимов замораживания.

Перспективным вариантом совершенствования фокальной многозондовой криохирургии является прогнозирование ее результатов с помощью применения средств современного компьютерного моделирования (в основе которого лежат различные численные методы) [23]. Потенциально компьютерное моделирование может как демонстрировать предполагаемые результаты криотерапии (для проверки проведенных выбора количества и расположения криоинструментов, экспозиции и других параметров процедуры), так и визуализировать процесс для различных вариантов проведения конкретной процедуры (для интраоперационного формирования областей замораживания сложной неправильной формы).

Программных продуктов, полноценно реализующих задачи прогнозирования криотерапии, на сегодняшний день не существует. Современные решения еще не способны достаточно точно учитывать основные особенности каждого конкретного случая. Однако качество моделирования криотерапии еще не достигло насыщения и имеет потенциал к развитию. Для получения полных и, следовательно, более точных результатов прогнозирования важно учитывать взаимное влияние криоинструментов в процессе замораживания, внутренние источники тепла в целевой зоне в виде кровотока, реальные теплофизические свойства биотканей, расположение криозондов и их технические характеристики, а также формировать персонализированные геометрические расчетные модели [24–27]. При этом при уточнении описанных выше параметров расчета для верификации того или иного средства компьютерного моделирования необходим целый комплекс экспериментальных исследований

для различных характерных ситуаций. Только после сравнительного анализа расчетных и экспериментальных данных возможно будет использовать компьютерное моделирование для предоперационного планирования. Такой инструмент планирования может позволить как значительно повысить точность позиционирования криозондов, так и дать новые возможности в выборе их взаимного расположения при проведении фокальной криотерапии.

ФТ возможна при условии установления точной локализации злокачественного образования внутри ПЖ. Поскольку существующие методы визуализации не позволяют достоверно судить о распространенности опухоли внутри ПЖ, единственным методом картирования РПЖ является трансперинеальная биопсия. В связи с этим ФТ РПЖ считают экспериментальным видом лечения, выполнение которого возможно при условии полного понимания пациентом всех преимуществ и недостатков данного вмешательства.

Заключение

На сегодняшний день ФТ РПЖ — постоянно эволюционирующий метод как в технологическом плане, так и в понимании биологических процессов, лежащих в его основе. Результаты проведенных клинических исследований доказали эффективность ФТ у пациентов с локализованным РПЖ групп низкого и промежуточного риска. Существующие ограничения в виде селекции пациентов, их мониторинга в послеоперационном периоде и отсутствия долгосрочных наблюдений являются «краеугольными камнями» в любом из существующих методов ФТ. Проведение проспективных исследований, оценивающих роль ФТ в лечении РПЖ, позволит в значительной степени улучшить его онкологическую эффективность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 16-19-10567). **Financing.** The study was financed by the Russian Foundation for Basic Research (project No 16-19-10567).

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. Murphy D.G., Walton T.J., Connolly S., Costello A.J. Focal therapy for localised prostate cancer: are we asking the correct research questions? BJU Int 2012;109(1):1–3. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10804.x. PMID: 22151749.
3. Bott S.R., Ahmed H.U., Hindley R.G. et al. The index lesion and focal therapy: an analysis of the pathological characteristics of prostate cancer. BJU Int 2010;106(11): 1607–11. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09436.x. PMID: 20553262.

4. Futterer J.J., Briganti A., De Visschere P. et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015;68(6):1045–53. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.013. PMID: 25656808.
5. Liu W., Laitinen S., Khan S. et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2009;15(5):559–65. DOI: 10.1038/nm.1944. PMID: 19363497.
6. Ahmed H.U. The index lesion and the origin of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(17):1704–6. DOI: 10.1056/NEJMcibr0905562. PMID: 19846858.
7. Boutros P.C., Fraser M., Harding N.J. et al. Spatial genomic heterogeneity within localized, multifocal prostate cancer. *Nat Genet* 2015;47(7):736–45. DOI: 10.1038/ng.3315. PMID: 26005866.
8. Sabel M.S., Nehs M.A., Su G. et al. Immunologic response to cryoablation of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90(1):97–104. DOI: 10.1007/s10549-004-3289-1. PMID: 15770533.
9. Onik G.M., Narayan P., Vaughan D. et al. Focal “nerve-sparing” cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. *Urol* 2002;60(1):109–14. PMID: 12100934.
10. Ouzzane A., Betrouni N., Valerio M. et al. Focal therapy as primary treatment for localized prostate cancer: definition, needs and future. *Future Oncol* 2017;13(8):727–41. DOI: 10.2217/fon-2016-0229. PMID: 27882770.
11. Bass E.J., Ahmed H.U. Focal therapy in prostate cancer: a review of seven common controversies. *Cancer Treat Rev* 2016;51:27–34. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.07.004. PMID: 27846402.
12. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. EAU–ESTRO–ESUR–SIOG guidelines on prostate cancer. Netherlands: European Association of Urology, 2017. 146 p.
13. Valerio M., Cerantola Y., Eggen S.E. et al. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *Eur Urol* 2017;71(1):17–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.044. PMID: 27595377.
14. Abdollah F., Scattoni V., Raber M. et al. The role of transrectal saturation biopsy in tumour localization: pathological correlation after retropubic radical prostatectomy and implication for focal ablative therapy. *BJU Int* 2011;108(3):366–71. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09876.x. PMID: 21087451.
15. Singh P.B., Anele C., Dalton E. et al. Prostate cancer tumour features on template prostate-mapping biopsies: implications for focal therapy. *Eur Urol* 2014;66(1):12–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.045. PMID: 24207133.
16. Tran M., Thompson J., Böhm M. et al. Combination of multiparametric MRI and transperineal template-guided mapping biopsy of the prostate to identify candidates for hemi-ablative focal therapy. *BJU Int* 2016;117(1):48–54. DOI: 10.1111/bju.13090. PMID: 25682968.
17. Tay K.J., Scheltema M.J., Ahmed H.U. et al. Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an International Delphi Consensus Project. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(3):294–9. DOI: 10.1038/pcan.2017.8. PMID: 28349978.
18. Moore C.M., Azzouzi A.R., Barret E. et al. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localised prostate cancer using WST11-vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy. *BJU Int* 2015;116(6):888–96. DOI: 10.1111/bju.12816. PMID: 24841929.
19. Azzouzi A.R., Vincendeau S., Barret E. et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;18(2):181–91. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30661-1. PMID: 28007457.
20. Villers A., Flamand V., Arquimedes R.C. et al. Robot-assisted partial prostatectomy for anterior prostate cancer: a step-by-step guide. *BJU Int* 2017;119(6):968–74. DOI: 10.1111/bju.13785. PMID: 28111893.
21. Говоров А.В., Васильев А.О., Ковылина М.В. и др. Эффективность криовоздействия в зависимости от количественных и качественных режимов замораживания. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(1):24–8. [Govorov A.V., Vasilyev A.O., Kovylyna M.V. et al. Efficacy of cryodestruction depending on the qualitative and quantitative settings of the freezing and thawing. *Experimental’naya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2015;(1):24–8. (In Russ.)].
22. Жердев А.А., Шакуров А.В., Пушкарёв А.В. и др. Исследование характеристик криозондов при различных режимах работы. *Медицинская техника* 2016;(5):41–4. [Zherdev A.A., Shakurov A.V., Pushkarev A.V. et al. Investigation of the characteristics of cryoprobes under various operating conditions. *Meditinskaya tekhnika* = Medical Equipment 2016;(5):41–4. (In Russ.)].
23. Васильев А.О., Говоров А.В., Пушкарёв А.В. и др. Теплофизическое моделирование криохирургической операции на примере рака предстательной железы. *Технологии живых систем* 2014;11(4):47–53. [Vasilyev A.O., Govorov A.V., Pushkarev A.V. et al. Thermophysical modeling of cryosurgical surgery using prostate cancer as an example. *Tekhnologii zhivyykh sistem* = Technologies of Living Systems 2014;11(4):47–53. (In Russ.)].
24. Zherdev A.A., Shakurov A.V., Pushkarev A.V. et al. Measurement of characteristics of cryoprobes under different operation modes. *Biomedical Engineering* 2017;50(5):344–7. DOI: 10.1007/s10527-017-9652-4.
25. Бурков И.А., Пушкарёв А.В., Цыганов Д.И. и др. Исследование температурного распределения на рабочей поверхности малоинвазивного криозонда. *Автоматизация. Современные технологии* 2015;(9):23–5. [Burkov I.A., Pushkarev A.V., Tsiganov D.I. et al. Investigation of the temperature distribution on the working surface of a minimally invasive cryoprobe. *Avtomatizatsiya. Sovremennyye tekhnologii* = Automation. Modern Technologies 2015;(9):23–5. (In Russ.)].
26. Пушкарёв А.В., Васильев А.О., Шептуннов С.А. и др. Исследование факторов повреждения биотканей для создания криохирургического оборудования. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки* 2016;4(40):122–34. [Pushkarev A.V., Vasilyev A.O., Sheptunov S.A. et al. Investigation of factors of biotissue damages for creation of cryosurgical equipment. *Izvestiya vysshihkh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskyye nauki* = News of Higher Educational Institutions. The Volga Region. Medical Sciences 2016;4(40):122–34. (In Russ.)].
27. Жердев А.А., Цыганов Д.И., Шакуров А.В. и др. Экспериментальное исследование тепловых характеристик малоинвазивных криозондов при различной мощности охлаждения. *Медицинская техника* 2017;5(305):15–8. [Zherdev A.A., Tsiganov D.I., Shakurov A.V. Experimental study of the thermal characteristics of minimally invasive cryoprobes at different cooling capacities. *Meditinskaya Tekhnika* = Medical Equipment 2017;5(305):15–8. (In Russ.)].

Статья поступила: 30.06.2017. Принята в печать: 30.10.2017.

Article received: 30.06.2017. Accepted for publication: 30.10.2017.

Оценка безопасности и целесообразности сальважной лимфаденэктомии у пациентов с лимфогенными метастазами рака предстательной железы после радикального лечения

О.И. Евсюкова¹, В.А. Черняев¹, О.А. Халмурзаев¹, К.А. Хафизов¹,
А.В. Хачатурян¹, М.М. Тхакохов², В.Б. Матвеев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

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

Контакты: Ольга Игоревна Евсюкова dr.samuseva@gmail.com

Введение. Частота прогрессирования рака предстательной железы после радикальных методов лечения составляет около 40 %. В настоящее время имеются данные о том, что пациенты с олигометастазами имеют более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с обширным опухолевым поражением. В 78 % случаев олигометастазы локализируются в тазовых и забрюшинных лимфатических узлах. Хирургическое удаление всех определяемых метастазов может излечить рецидив рака предстательной железы, однако возможность применения сальважной лимфаденэктомии (СЛАЭ) в клинической практике остается ограниченной из-за отсутствия данных о хирургических и онкологических результатах этого метода лечения.

Цель исследования — оценить хирургические и ранние онкологические результаты СЛАЭ у больных раком предстательной железы с прогрессированием заболевания после радикальных методов лечения.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В анализ включены данные 17 пациентов с биохимическим рецидивом рака предстательной железы и признаками лимфогенного прогрессирования заболевания по данным позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с компьютерной томографией с радиофармацевтическими препаратами ¹⁸F-холином (n = 14; 82,35 %) и ⁶⁸Ga-мембранным простатическим специфическим антигеном (n = 1; 5,88 %) и магнитно-резонансной лимфографии с использованием препарата Combidex (ultra-small superparamagnetic iron oxides, USPIO) (n = 2; 12,0 %). Всем больным в период с октября 2014 г. по декабрь 2016 г. была выполнена СЛАЭ.

Результаты. Послеоперационные осложнения наблюдались в 58,8 % (n = 10) случаев. Ни у одного пациента не отмечено развития осложнений III и IV степеней тяжести по классификации Clavien–Dindo. При медиане наблюдения 17,5 (5–31) мес полный биохимический ответ в виде снижения уровня простатического специфического антигена <0,2 нг/мл наблюдался у 5 (29,4 %) больных. Среднее время до назначения гормональной терапии составило 6,6 (1–12) мес. При таком сроке наблюдения 53 % пациентов не получали гормональную терапию.

Заключение. Таким образом, СЛАЭ является безопасным хирургическим вмешательством с низким числом серьезных осложнений. СЛАЭ можно успешно использовать у хорошо отобранных больных в качестве диагностического метода, дающего точное представление о состоянии лимфатических узлов. Удаление олигометастазов позволяет добиться длительного безрецидивного периода у отдельных больных и отсрочить время назначения гормональной терапии.

Ключевые слова: спасительная лимфаденэктомия, рак предстательной железы, биохимический рецидив, позитронно-эмиссионная томография

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-64-69

Evaluation of safety and advisability of salvage lymph node dissection in patients with lymphogenic metastases of prostate cancer after radical treatment

O.I. Evsukova¹, V.A. Chernyaev¹, O.A. Khalmurzaev¹, K.A. Khafizov¹,
A.V. Khachatryan¹, M.M. Tkhakokhov², V.B. Matveev¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

Background. The rate of prostate cancer progression after radical treatment is about 40 %. Currently, some data suggest that patients with oligometastases have a more favorable prognosis than patients with extensive tumor lesions. In 78 % of cases, oligometastases are localized in the pelvic and retroperitoneal lymph nodes. Surgical removal of all detectable metastases can cure prostate cancer recurrence, however the possibility of using salvage lymph node dissection (sLND) in clinical practice remains limited due to the lack of data on surgical and oncological outcomes of this treatment method.

The study objective is to evaluate surgical and early oncological outcomes of sLND in patients with progressive prostate cancer after radical treatment.

Materials and methods. The study was conducted at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The analysis included 17 patients with biochemical prostate cancer recurrence and symptoms of lymphogenic disease progression based on positron emission tomography/computed tomography with radiopharmaceuticals ^{18}F -choline ($n = 14$; 82.35 %) and ^{68}Ga -prostate-specific membrane antigen ($n = 1$; 5.88 %) and magnetic resonance lymphography with Combidex (ultra-small superparamagnetic iron oxides, USPIO) ($n = 2$; 12.0 %). All patients underwent sLND in the period from October of 2014 to December of 2016.

Results. Postoperative complications were observed in 58.8 % ($n = 10$) of cases. No grade III and IV complications per the Clavien–Dindo classification were registered. For median follow up duration of 17.5 (5–31) months, full biochemical response in the form of decreased prostate-specific antigen < 0.2 ng/ml was observed in 5 (29.4 %) patients. Mean time to prescription of hormone therapy was 6.6 (1–12) months. Considering this follow up duration, 53 % of patients hadn't received hormone therapy.

Conclusion. Therefore, sLND is a safe surgical intervention with low number of severe complications. sLND can be successfully used in well-selected patients as a diagnostic tool and provide accurate information on the state of lymph nodes. Removal of oligometastases allows to achieve long-term relapse-free period in individual patients and postpone prescription of hormone therapy.

Key words: salvage lymph node dissection, prostate cancer, biochemical recurrence, positron emission tomography

Введение

Несмотря на хорошие онкологические результаты радикальной простатэктомии у пациентов с локализованным раком предстательной железы (РПЖ), биохимический рецидив после радикального лечения развивается в 40 % случаев [1–4]. При этом увеличение уровня простатического специфического антигена (ПСА) может быть показателем как развития местного рецидива, так и генерализации опухолевого процесса. Определение опухолевого очага, приводящего к росту уровня маркера, является ключевым фактором в принятии решения о выборе тактики лечения пациентов. У больных с местным рецидивом стандартным подходом считается проведение спасительной лучевой терапии. В случае прогрессирования заболевания основной метод лечения — антиандрогенная терапия [1, 5].

В настоящее время все больше данных указывают на то, что пациенты с ограниченным количеством метастазов, так называемыми олигометастазами, имеют более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с обширным опухолевым поражением [6]. В 78 % случаев олигометастазы локализуются в тазовых и забрюшинных лимфатических узлах (ЛУ) [7]. Внедрение в клиническую практику таких методов лучевой диагностики, как позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с радиофармацевтическими препаратами на основе холина и мембранного ПСА, магнитно-резонансная (МР) лимфография с наночастицами железа, позволило с более высокой точностью определять локализацию метастазов РПЖ, в частности олигометастазов в ЛУ. Возможность визуализации лимфогенных метастазов послужила толчком к изучению эффективности их хирургического удаления, выполнению сальважной лимфаденэктомии (СЛАЭ). В настоящей статье представлен опыт применения СЛАЭ у больных с лимфогенным прогрессированием РПЖ.

Цель исследования — оценка хирургических и ранних онкологических результатов СЛАЭ у больных РПЖ с прогрессированием заболевания после радикальных методов лечения.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В анализ включены 17 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ и признаками лимфогенного прогрессирования заболевания по данным ПЭТ-КТ с ^{18}F -холином ($n = 14$; 82,35 %), ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -мембранным ПСА ($n = 1$; 5,88 %) и МР-лимфографии с использованием препарата Combidex (ultra-small superparamagnetic iron oxides, USPIO) ($n = 2$; 12,0 %). Всем больным в период с октября 2014 г. по декабрь 2016 г. была выполнена СЛАЭ. Пациентам, у которых лимфогенное прогрессирование заболевания было диагностировано по данным МР-лимфографии с наночастицами железа, для исключения метастазов иной локализации и местного рецидива дополнительно проводили трансректальное ультразвуковое исследование и скинтиграфию костей скелета.

Средний возраст больных на момент выполнения СЛАЭ составил 62 (53–75) года, медиана уровня ПСА — 4,3 нг/мл. К группе высокого риска прогрессирования заболевания по классификации D'Amico относились 14 (82,3 %) больных, промежуточный риск имели 3 (17,6 %). У 16 (94,0 %) пациентов лимфогенное прогрессирование заболевания зарегистрировано после хирургического лечения, у 1 (6,0 %) — после брахитерапии. При этом у 2 пациентов спустя 2 и 84 мес после первичного лечения было отмечено развитие местного рецидива по данным МР-томографии с контрастным препаратом Гадовист. Этим больным была выполнена криодеструкция местного рецидива с достижением надир уровня ПСА 0,175 и 0,061 нг/мл соответственно. В последующем при констатации лимфогенного про-

грессирования заболевания по результатам ПЭТ-КТ с ^{18}F -холином данные о наличии местного рецидива отсутствовали. Адъювантную терапию после радикальной простатэктомии получили 8 (47,0 %) больных (дистанционную лучевую терапию на область таза и тазовые ЛУ – 6 (35,0 %) и гормонотерапию – 2 (11,7 %)). Среднее время от первичного лечения до проведения СЛАЭ составило 43,2 (3–154) мес. Характеристика пациентов и опухоли на момент первичного лечения и к моменту СЛАЭ отражена в таблице.

По данным ПЭТ-КТ и МР-лимфографии всем 17 пациентам, включенным в исследование, выполнена расширенная тазовая лимфаденэктомия (рТЛАЭ) или рТЛАЭ с забрюшинной лимфаденэктомией (ЗЛАЭ).

рТЛАЭ, включающая удаление всей клетчатки с ЛУ вдоль общих подвздошных, наружных и внутренних подвздошных сосудов, клетчатки запирающей ямки, а также пресакральной области, была проведена 3 (17,6 %) пациентам (рис. 1). рТЛАЭ с ЗЛАЭ выполнена 14 (82,3 %) больным. Границы ЗЛАЭ включали удаление всей клетчатки с ЛУ вдоль аорты и нижней полой вены от почечных ножек до бифуркации аорты (рис. 2). Мы выделили 11 стандартных зон лимфодиссекции, согласно которым были маркированы гистологические препараты и оценивалась корреляция результатов ПЭТ-КТ и МР-лимфографии с данными морфологического исследования. К этим стандартным зонам отнесли: парааортальную, аортокавальную, ретроаортальную, паракавальную, ретрокавальную, общие подвздошные справа и слева, наружные подвздошные справа и слева, внутренние подвздошные справа и слева, obturatorную, пресакральную и зону бифуркации аорты. Все пациенты, включенные в исследование, были оперированы открытым доступом.

Результаты

Медиана продолжительности выполнения рТЛАЭ составила 130 мин, рТЛАЭ + ЗЛАЭ – 150 мин, средний объем кровопотери при рТЛАЭ – 600 (500–800) мл, при рТЛАЭ + ЗЛАЭ – 678 (0–2200) мл.

Послеоперационные осложнения регистрировали в 58,8 % ($n = 10$) случаев, при этом наиболее частым (47 % ($n = 8$)) осложнением явилась лимфорея, средняя продолжительность которой составила 20 (9–33) сут.

В 11,7 % ($n = 2$) случаев наблюдали развитие послеоперационного пареза кишечника, в 11,7 % ($n = 2$) – лимфоцеле, в 5,8 % ($n = 1$) – послеоперационного панкреатита. Ни у одного пациента не отмечено развития осложнений III и IV степеней тяжести по классификации Clavien–Dindo.

По данным планового морфологического исследования всего было удалено 304 ЛУ у 17 пациентов. Медиана числа удаленных ЛУ составила 24 (13–34). Метастазы в удаленные ЛУ отмечены у 16 (94,1 %)

Характеристика пациентов на момент первичного лечения и выполнения СЛАЭ ($n = 17$)

Patient data at the time of primary treatment and sLND ($n = 17$)

Характеристика Characteristic	Значение Value
На момент первичного лечения At the time of primary treatment	
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	59 (51–70)
Медиана уровня ПСА (диапазон), нг/мл Median PSA (range), ng/ml	11 (7,09–82,0)
Сумма баллов по шкале Глисона n (%): Total Gleason score, n (%):	3 (17,6) 6 (41,2) 7 (41,2) 8–10
Стадия, n (%): Stage, n (%):	1 (5,8) pT2a 1 (5,8) pT2b 1 (5,8) pT2c 8 (47,0) pT3a 6 (35,3) pT3b 7 (41,2) pN1
Адъювантная терапия, n (%): Adjuvant therapy, n (%):	6 (35,0) дистанционная лучевая терапия external beam radiotherapy гормонотерапия radiotherapy and hormone treatment
Среднее времени до ПСА-рецидива, мес Mean time to PSA recurrence, months	19,1 (2–48)
На момент выполнения СЛАЭ At the time of sLND	
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	62 (53–75)
Медиана уровня ПСА (диапазон), нг/мл Median PSA (range), ng/ml	4,3 (0,42–22,0)
Среднее время от первичного лечения до выполнения СЛАЭ (диапазон), мес Mean time from primary treatment to sLND (range), months	43,2 (3–154)

Примечание. СЛАЭ – сальважная лимфаденэктомия; ПСА – простатический специфический антиген.

Note. sLND – salvage lymph node dissection; PSA – prostate-specific antigen.

больных. Медиана выявленных при плановом морфологическом исследовании метастазов в ЛУ составила 9 (1–20). Стоит отметить, что у 13 (76,4 %) из 17 пациентов при рутинном гистологическом исследовании были обнаружены метастазы в ЛУ, которые не были определены по данным предоперационной ПЭТ-КТ



Рис. 1. Вид операционного поля после выполненной расширенной тазовой лимфаденэктомии: удалена клетчатка с лимфатическими узлами вдоль общей, наружной и внутренней подвздошных артерий, клетчатка с лимфатическими узлами obturatorной ямки и пресакральной области

Fig. 1. Surgical field after extended pelvic lymph node dissection: tissues with lymph nodes along the common iliac, external and internal iliac arteries was removed, as well as tissues with lymph nodes of the obturator foramen and presacral area



Рис. 2. Вид операционной поля после выполненной забрюшинной лимфаденэктомии: удалена парааортальная, аортокавальная, ретроаортальная, паракавальная, ретрокавальная клетчатка с лимфатическими узлами, клетчатка в зоне бифуркации аорты

Fig. 2. Surgical field after retroperitoneal lymph node dissection: paraaortic, aortocaval, retroaortic, paracaval, retrocaval tissues with lymph nodes and tissues in the area of the aortic bifurcation were removed

и МР-лимфографии. У 1 (5,8 %) пациента при плановом морфологическом обследовании метастазов в удаленные ЛУ не выявлено. Этому больному было предложено динамическое наблюдение с повторной ПЭТ-КТ при повышении уровня ПСА.

При оценке динамики уровня ПСА через 40 дней после выполнения СЛАЭ ответ на проведенную терапию в виде снижения уровня маркера отмечен у 11 (64,7 %) пациентов, у 4 (23,5 %) наблюдали стабилизацию уровня ПСА и у 2 (11,7 %) – рост маркера. При медиане наблюдения 17,5 (5–31) мес полный биохимический ответ в виде снижения уровня ПСА <0,2 нг/мл зарегистрирован у 5 (29,4 %) больных. У 8 (47,0 %) пациентов в среднем через 5,2 (2–9) мес отмечена генерализация процесса – реализация отдаленных метастазов (легкие, медиастинальные ЛУ, забрюшинные ЛУ, кости). Среднее время до назначения гормональной терапии составило 6,6 (1–12) мес. При таком сроке наблюдения 53 % пациентов не получали гормональную терапию.

Обсуждение

Согласно данным литературы СЛАЭ может являться эффективным и безопасным методом лечения хорошо отобранных пациентов с лимфогенным прогрессированием РПЖ [1, 8–15]. Частота развития хирургических осложнений в нашей серии наблюдений составила 58,8 %, что соответствует результатам других исследований. В разных сериях наблюдений хирургические осложнения возникали в 0–90 % случаев и чаще были низкой (I–II по классификации Clavien–Dindo) степени тяжести [10, 12, 16, 17]. Наиболее часто встречающиеся осложнения после выполнения СЛАЭ, описанные в литературе, – лимфорей, лихорадка и динамическая кишечная непроходимость. Необходимость в повторном хирургическом вмешательстве вследствие тяжелых осложнений сообщалась спорадически [1, 9]. Наши данные подтверждают тот факт, что большинство послеоперационных осложнений не являются тяжелыми (I–II по классификации Clavien–Dindo) и не требуют активного терапевтического или хирургического вмешательства.

СЛАЭ у больных с лимфогенными олигометастазами после радикального лечения демонстрирует удовлетворительные ранние онкологические результаты. Среди наших больных при медиане наблюдения 17,5 мес полный биохимический ответ отмечен у 29,4 % пациентов. Среднее время до назначения гормональной терапии составило 6,6 мес. На момент оценки результатов исследования при медиане наблюдения 17,5 мес гормональной терапии не получали 53 % пациентов. Подобные результаты описывают Т. Claeys и соавт. у 13 пациентов с лимфогенным прогрессированием РПЖ [10]. Медиана уровня ПСА перед выполнением СЛАЭ составила 2,1 (0,69–

26,54) нг/мл. Медиана количества удаленных ЛУ — 11 (1–21), метастатически пораженных — 1 (0–6). На 40-й день после операции у 8 (67 %) пациентов был отмечен биохимический ответ в виде снижения предоперационного уровня ПСА, при этом у 3 (23 %) больных наблюдали полный биохимический ответ (уровень ПСА <0,2 нг/мл). Медиана наблюдения составила 22 (4–60) мес, при этом медиана времени до ПСА-прогрессирования — 4,1 (0–20) мес. У 8 (54 %) пациентов наблюдалось клиническое прогрессирование. Медиана выживаемости без клинического прогрессирования — 7 (3–38) мес. Андрогендепривационная терапия была начата 3 (23 %) пациентам, показатель 2-летней выживаемости без проведения андрогендепривационной терапии составил 79,5 %. У 23,5 % ($n = 4$) было отмечено развитие осложнений II–III степеней тяжести по классификации Clavien–Dindo.

В другом мультицентровом исследовании, проведенном М. Oderda и соавт., описаны результаты СЛАЭ у 106 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ и метастазами в забрюшинные и тазовые ЛУ после радикального лечения, а также возникшие послеоперационные осложнения [13]. Авторы описывают развитие послеоперационных осложнений в 33,9 % случаев, из них только у 10 (9,4 %) пациентов — III степени тяжести в соответствии с классификацией Clavien–Dindo. Медиана уровня ПСА перед оперативным лечением составила 3,1 (0,2–47,0) нг/мл, медиана числа удаленных ЛУ — 21,7 (2–78), медиана выявленных метастазов в ЛУ согласно данным планового морфологического исследования — 3 (0–33). У 50,9 % больных через 1 мес после хирургического лечения уровень ПСА был <0,2 нг/мл. У 32,1 % пациентов отмечали биохимический ответ (уровень ПСА <0,2 нг/мл) при медиане наблюдения 22 мес. Среднее время до развития биохимического рецидива после выполнения СЛАЭ составило 19,1 (15,0–23,1) мес у 72 (67,9 %) пациентов.

Б.Я. Алексеев и соавт. оценили эффективность метода СЛАЭ в мультицентровом исследовании, в которое в общей сложности были включены 57 больных с биохимическим прогрессированием РПЖ после проведенного радикального лечения и с подтвержденными

ми метастазами в ЛУ по данным ПЭТ-КТ с ^{11}C -холином [15]. Всем пациентам выполняли рТЛАЭ. Медиана выявленных при морфологическом анализе метастазов в ЛУ составила 3 (1–22) против 9 (1–20) в нашем исследовании. Медиана наблюдения после проведения СЛАЭ в исследовании данных авторов составила 12 (6–48) мес. Авторы не описывают периоперационные осложнения. Однако при анализе онкологических результатов СЛАЭ у 13 (22,8 %) больных через 1 мес после спасительного лечения был отмечен полный ответ (снижение уровня ПСА <0,2 нг/мл). Среднее время от операции до возникновения биохимического рецидива составило 12,6 (6–48) мес, что сами авторы трактуют как удовлетворительный онкологический результат.

В нашем исследовании с небольшой медианой наблюдения рассмотрена разнообразная группа пациентов с гетерогенной первичной гистологией (сумма баллов по шкале Глисона 6–9) и значительным диапазоном уровня ПСА на момент выполнения СЛАЭ (0,42–22,0 нг/мл). Очевидно, что более тщательный отбор пациентов может улучшить онкологические результаты СЛАЭ и выявить пациентов, которые смогут получить наибольшую пользу от данного оперативного вмешательства с учетом частоты периоперационных осложнений.

Заключение

Таким образом, СЛАЭ является безопасным хирургическим вмешательством с небольшим числом серьезных осложнений. СЛАЭ может успешно использоваться у хорошо отобранных больных в качестве диагностического метода, дающего точное представление о состоянии ЛУ. Подтвержденное отсутствие метастазов в ЛУ может служить аргументом для уменьшения объема спасительной лучевой терапии у пациентов с биохимическим рецидивом после выполнения простатэктомии. Удаление олигометастазов позволяет добиться длительного безрецидивного периода у отдельных больных и отсрочить время назначения гормональной терапии. Лечебное значение СЛАЭ требует дальнейшего изучения с включением большего числа пациентов и более длительным сроком наблюдения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rigatti P, Suardi N., Briganti A. et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol* 2011;60(5):935–43. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.060. PMID: 21840116.
2. Simmons M.N., Stephenson A.J., Klein E.A. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51(5):1175–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.01.015. PMID: 17240528.
3. Suardi N., Porter C.R., Reuther A.M. et al. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 2008;112(6):1254–63. DOI: 10.1002/cncr.23293. PMID: 18286530.
4. Boorjian S.A., Thompson R.H., Tollefson M.K. et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* 2011;59(6):893–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.026. PMID: 21388736.
5. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65(1):124–37. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.046. PMID: 24207135.
6. Schweizer M.T., Zhou X.C., Wang H. et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Ann Oncol* 2013;24(11):2881–6. DOI: 10.1093/annonc/mdt335. PMID: 23946329.
7. Ost P., Bossi A., Decaestecker K. et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015;67(5):852–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.004. PMID: 25240974.
8. Scattoni V., Montorsi F., Picchio M. et al. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 2004;93(5):680–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2003.04692.x. PMID: 15009088.
9. Abdollah F., Karnes R.J., Suardi N. et al. Predicting survival of patients with node-positive prostate cancer following multimodal treatment. *Eur Urol* 2014;65(3):554–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.025. PMID: 24094576.
10. Claeys T., Van Praet C., Lumen N. et al. Salvage pelvic lymph node dissection in recurrent prostate cancer: surgical and early oncological outcome. *Biomed Res Int* 2015;2015:198543. DOI: 10.1155/2015/198543. PMID: 25695051.
11. Oderda M., Joniau S., Spahn M., Gontero P. Debulking surgery in the setting of very high-risk prostate cancer scenarios. *BJU Int* 2012;110(6 Pt B):E192–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.10942.x. PMID: 22313515.
12. Suardi N., Gandaglia G., Gallina A. et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol* 2015;67(2):299–309. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.011. PMID: 24571959.
13. Oderda M. Outcomes of salvage lymph node dissection for prostate cancer with clinical nodal relapse: results of a multicentric, retrospective study. *EMJ* 2016;1(2):108–15.
14. Peeters C., Ponette D., van Poppel H. Salvage pelvic lymph node dissection after radical prostatectomy for biochemical and lymph node recurrence. *Urol Int* 2017;98(3):367–9. DOI: 10.1159/000356990. PMID: 25228162.
15. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Рева С.А. и др. Спасительная лимфаденэктомия у больных с лимфогенным прогрессированием РПЖ после проведенного радикального лечения: результаты многоцентрового исследования. *Онкоурология* 2016;12(4):70–80. [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Reva S.A. et al. Salvage lymphadenectomy in patients with lymphogenic prostate cancer progression after radical treatment: results of a multicenter study. *Onkorologiya = Cancer Urology* 2016;12(4):70–80. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-70-80.
16. Rinnab L., Mottaghy F.M., Simon J. et al. [11C]cholinePET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer: preliminary results of a prospective study. *Urol Int* 2008;81(2):191–7. DOI: 10.1159/000144059. PMID: 18758218.
17. Jilg C.A., Rischke H.C., Reske S.N. et al. Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. *J Urol* 2012;188(6):2190–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.041. PMID: 23083862.

Статья поступила: 20.07.2017. Принята в печать: 14.11.2017.

Article received: 20.07.2017. Accepted for publication: 14.11.2017.

Проблема раннего восстановления удержания мочи после радикальной простатэктомии

А.А. Качмазов, Н.Г. Кешишев, И.Н. Огнерубова, М.В. Григорьева, А.В. Казаченко, Б.Я. Алексеев

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: Александр Александрович Качмазов kac.68@mail.ru

Введение. Часто недержание мочи после выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ) регистрируют в первые 2–6 мес после оперативного вмешательства. В целях сокращения периода инконтиненции разработаны и усовершенствованы различные хирургические методы, направленные на сохранение и восстановление структур, участвующих в механизме удержания мочи.

Цель работы – оценить эффективность применения оригинального метода формирования уретроцистоанастомоза в раннем восстановлении функции удержания мочи.

Материалы и методы. Проанализированы данные 126 пациентов, подвергнутых позадилобной РПЭ. В зависимости от метода формирования уретроцистоанастомоза больные были разделены на 2 группы: пациентам 1-й группы ($n = 52$) выполнена РПЭ с суспензией уретры *m. levator ani*, 2-й ($n = 74$) – стандартная РПЭ. В 1-й группе на переднюю и заднюю стенки уретры накладывали 6 лигатур: в проекции 12 и 6 ч условного циферблата через слизистую, подслизистую оболочки и гладкомышечный слой; на 10, 2, 4 и 8 ч – более латерально с захватом медиальных краев *m. levator ani*. Восстановление функции удержания мочи оценивали через 1, 7 и 14 сут с момента удаления уретрального катетера и далее через 30, 90, 180 и 365 сут после проведения РПЭ. Критерием удержания мочи служило отсутствие подтекания мочи в покое или при физической нагрузке и необходимости использования страховочной прокладки.

Результаты. Достоверных различий в показателях удержания мочи на 1-е сутки после удаления уретрального катетера в обеих группах не выявлено ($p > 0,05$). В 1-й группе показатели континенции через 30, 90 и 180 сут после выполнения РПЭ были достоверно выше (57,7; 69,2 и 71,1 % соответственно) по сравнению со 2-й группой (35,1; 41,9 и 51,3 % соответственно) ($p < 0,05$).

Заключение. Результаты настоящей работы демонстрируют значительные преимущества РПЭ с суспензией уретры *m. levator ani* по сравнению со стандартной РПЭ по показателю восстановления континенции на 7, 14, 30, 90 и 180-е сутки после операции. Техника суспензии уретры *m. levator ani* проста в выполнении и обеспечивает восстановление функции удержания мочи в более ранние сроки после РПЭ.

Ключевые слова: континенция, радикальная простатэктомия, задняя суспензия уретры

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-70-78

The problem of early continence recovery after radical prostatectomy

A.A. Kachmazov, N.G. Keshishev, I.N. Ognerubova, M.V. Grigor'eva, A.V. Kazachenko, B.Ya. Alekseev

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

Background. The highest rate of incontinence after radical prostatectomy (RP) is observed in the first 2–6 months after surgery. In order to decrease the period of incontinence, various surgical methods aimed at preservation and reconstruction of structures participating in the mechanism of urine retention have been developed and improved.

The study objective is to evaluate effectiveness of an original method of formation of an urethral anastomosis in the early continence recovery.

Materials and methods. Data on 126 patients who underwent retropubic RP were analyzed. Depending on the method of urethral anastomosis formation, patients were divided into 2 groups: in the 1st group ($n = 52$) the patients underwent RP with urethra suspension *m. levator ani*, in the 2nd ($n = 74$) – standard RP. In the 1st group, 6 ligatures were applied to the anterior and posterior urethra walls: at the 12 and 6 hour projections through the mucosa, submucosa, and smooth muscle; at the 10, 2, 4, and 8 hour projections – more laterally with capture of the *m. levator ani* medial margins. Continence recovery was evaluated on days 1, 7, and 14 after urinary catheter removal and then at days 30, 90, 180, and 365 after RP. The criteria of continence were absence of urine leakage at rest and during physical activity and a necessity of using a safety liner.

Results. There weren't any significant differences at day 1 after urinary catheter removal between the two groups ($p > 0.05$). In the 1st group, continence values at days 30, 90, and 180 after RP were significantly higher (57.7, 69.2, and 71.1 %, respectively) compared to the 2nd group (35.1, 41.9, and 51.3 %, respectively) ($p < 0.05$).

Conclusion. Results of this work show significant benefits of RP with urethra suspension *m. levator ani* compared to standard RP per continence recovery criteria at days 7, 14, 30, 90, and 180 after the surgery. The technique of urethra suspension *m. levator ani* is easy to perform and ensures early continence recovery after RP.

Key words: continence, radical prostatectomy, anterior urethra suspension

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин и занимает ведущее место в структуре заболеваемости в различных странах и регионах мира.

Анализ статистики заболеваемости РПЖ в России с 2005 по 2015 г. свидетельствует о том, что за указанный период произошло увеличение общего числа больных данной патологией в 3 раза. Так, в 2015 г. зарегистрированы 38 042 новых случая РПЖ. Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ вырос с 43,1 до 128,4 на 100 тыс. населения [1].

На протяжении последних 15 лет среди альтернативных методов радикального лечения РПЖ увеличилась частота выполнения простатэктомии (позадилонной, лапароскопической, робот-ассистированной), которая позволяет достичь высоких показателей безрецидивной и общей выживаемости. Среди пациентов с впервые выявленным РПЖ в России в 2015 г. только лишь оперативному лечению подлежали 46,9 % больных, тогда как лучевому — 12,3 %. Частота применения комбинированного или комплексного лечения составила 36,8 % [1].

Благодаря улучшению качества ранней диагностики РПЖ за последние 2 десятилетия, прежде всего за счет широкого внедрения в практику определения уровня сывороточного простатического специфического антигена в качестве скринингового метода и различных видов биопсии предстательной железы, отмечается рост числа больных РПЖ относительно молодого возраста, подвергающихся радикальной простатэктомии (РПЭ), с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. Данный аспект нельзя не учитывать при оценке функциональных результатов хирургического лечения, которые определяются преимущественно 2 критериями: отсутствием симптомов недержания мочи и эректильной дисфункции [2, 3].

По наблюдениям специалистов, в течение 1-го года после выполнения РПЭ недержание мочи различной степени выраженности отмечается у 30–72 % больных [4–8], при этом наиболее высокие показатели частоты возникновения данного осложнения зарегистрированы в первые 2–6 мес после оперативного вмешательства [3, 9, 10].

Необходимость использования защитных прокладок крайне отрицательно влияет на качество жизни больного в послеоперационном периоде и зачастую служит ключевой причиной неудовлетворенности пациента проведенным лечением.

Ряд исследователей при оценке риска развития недержания мочи после проведения РПЭ широко изучали прогностическое значение таких показателей, как возраст больного, объем предстательной железы, длина уретры, индекс массы тела, исходное наруше-

ние функции нижних мочевыводящих путей, наличие в анамнезе оперативных вмешательств с нарушением сфинктерного механизма.

В целях сокращения периода инконтиненции были разработаны и усовершенствованы различные хирургические техники, направленные на сохранение и восстановление структур, участвующих в механизме удержания мочи. Одним из главных аспектов проблемы удержания мочи является понимание анатомии уретрального сфинктера, наружный мышечный слой которого представлен поперечно-полосатыми волокнами, наиболее выраженными в вентральном и вентролатеральных отделах. В литературе по отношению к данной структуре часто используют термин «поперечно-полосатый сфинктер» («рабдосфинктер») [11–14]. Внутренний мышечный слой уретрального сфинктера образован гладкими волокнами, смешанно ориентированными в 2 направлениях: циркулярном и продольном [15, 16]. Механическую поддержку сфинктерного аппарата обеспечивают: спереди — пубопростатические (пубоуретральные) связки, латерально — медиальный край *m. levator ani*. По задней полуокружности уретрального сфинктера точкой опоры служит срединный сухожильный шов (продолжение фасции Денонвилле), что, по мнению ряда авторов, в совокупности с сокращением *m. levator ani* играет решающее значение в механизме удержания мочи, подтягивая уретру вперед и вверх, облегчая тем самым закрытие сфинктера [17, 18].

В литературе, посвященной проблеме восстановления функции удержания мочи у больных РПЖ после выполнения РПЭ, значительное место отводится обсуждению методик суспензии уретроцистоанастомоза, предусматривающих его стабилизацию по передней, задней полуокружностям или сочетание обоих способов.

Хирургическая техника перевязки дорсального венозного комплекса, позволяющая одновременно добиться контроля над кровотечением и обеспечить оптимальную поддержку поперечно-полосатого сфинктера, была впервые описана Р.С. Walsh в 1998 г. Суть метода заключалась в наложении переднего шва уретры с захватом дорсального венозного комплекса и фиксации к надкостнице лобковой кости, а впоследствии сообщалось о его значении в раннем восстановлении функции удержания мочи у пациентов после РПЭ [18, 19].

Коллектив исследователей во главе с М. Noguchi в 2004 г. проанализировали функциональные результаты лечения 2 групп пациентов через 1, 3, 6 и 12 мес после проведения позадилонной РПЭ. В 1-ю группу включены 55 мужчин, которым на этапе наложения уретроцистоанастомоза швы по передней полуокружности уретры на 1 и 11 ч условного циферблата выполняли с захватом венозного дорсального комплекса

и пубопростатических связок. Контрольная группа состояла из 30 случайным образом отобранных пациентов, у которых не применяли технику передней суспензии при наложении уретроцистоанастомоза. Показатели континенции через 1 и 3 мес после хирургического лечения в 1-й группе больных составили 75 и 89 % соответственно и были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой, где аналогичные показатели составили лишь 13 и 67 % соответственно [20, 21].

В целях раннего восстановления функции удержания мочи у 19 пациентов, подвергнутых робот-ассистированной РПЭ, А. Takenaka и соавт. впервые использовали метод пубопростатической муфты — сохранение пубопростатических связок, восстановление целостности путем сшивания Arcus tendineus fasciі pelvis, сохраненных пубопростатических связок и детрузора на завершающем этапе после наложения уретроцистоанастомоза. Результаты применения описанной хирургической техники были опубликованы в 2007 г. Частота континенции достигала 63,2 % в период наблюдения 23—53 сут (медиана 38,1 сут), при этом немедленное удержание мочи после удаления уретрального катетера отмечено в 42,1 % случаев, полное удержание мочи через 1 и 4 нед — в 52,6 и 71,4 % случаев соответственно [22].

В исследовании V. Patel и соавт. популяция больных после проведения робот-ассистированной РПЭ была распределена на 2 группы: в 1-ю ($n = 94$) входили мужчины без выполнения суспензии уретроцистоанастомоза, во 2-ю ($n = 237$) — пациенты, которым была проведена передняя суспензия. Всем больным сохраняли пубопростатические связки и накладывали поддерживающий шов под углом 90° в направлении справа налево между уретрой и дорсальным венозным комплексом, затем через надкостницу лобковой кости и далее вновь между уретрой и дорсальным венозным комплексом через надкостницу лобковой кости, описывая фигуру цифры 8, завершая формированием узла умеренной степени натяжения. Статистически достоверные различия показателей континенции для 1-й и 2-й групп наблюдались через 3 мес, составив 83,0 и 92,8 % соответственно. Кроме того, во 2-й группе пациентов восстановление функции удержания мочи происходило в более короткие сроки (медиана 7,338 нед; 95 % доверительный интервал (ДИ) 6,387—8,288) по сравнению с 1-й группой (медиана 9,585 нед; 95 % ДИ 7,558—11,612) [23].

В дополнение к вышеописанному методу передней суспензии уретроцистоанастомоза А. Rapatsoris и соавт. предложили выполнять пликацию передней фибромускулярной стромы культи уретры путем наложения гофрирующего шва при экстраперитонеоскопической РПЭ. При описании хирургической техники у 142 пациентов авторы указали на то, что вкол иглы должен

быть осуществлен на 10 ч условного циферблата, а выкол — на 11 ч, следующий вкол иглы — на 1 ч условного циферблата, выкол — на 2 ч, формируя складку передних периуретральных тканей. Таким образом, при медиане периода наблюдения 9,5 (1—20) мес полное удержание мочи зарегистрировано в 81 % случаев [24].

Метод задней реконструкции впервые был описан F. Россо и соавт. в 2006 г. По мнению авторов, раннее недержание мочи связано прежде всего с сокращением анатомической и функциональной длины уретры в результате каудальной ретракции уретрального сфинктера и с нарушением целостности фасции Денонвиллье. На завершающем этапе формирования уретроцистоанастомоза заднюю стенку уретрального сфинктера соединяют с остаточной фасцией Денонвиллье по задней поверхности мочевого пузыря, на 1—2 см в краниодорсальном направлении от шейки мочевого пузыря. Популяция больных после проведения РПЭ была распределена на 2 группы: 1-я ($n = 250$) — пациенты с применением метода задней суспензии, 2-я ($n = 50$) — без суспензии. Континенция в 1-й группе на момент выписки из стационара, через 1 и 3 мес наблюдения достигнута у 62,4; 74,0 и 85,2 % пациентов, тогда как во 2-й группе — у 14,04; 30,0 и 46,0 % больных соответственно. Через 12 мес после операции результаты в обеих группах оказались сопоставимы — 94,0 и 90,0 % [17].

Однако результаты проведенных в более поздние сроки работ по изучению влияния задней суспензии на восстановление удержания мочи продемонстрировали небольшое преимущество или вовсе не имели преимуществ по сравнению с традиционными методами.

Так, D.E. Sutherland и соавт. разделили 94 пациентов на 2 равные по численности группы, в одной из которых использовали метод задней суспензии, описанный F. Россо и соавт., в другой выполняли уретроцистоанастомоз традиционным методом. Конечной точкой наблюдения считали 3 мес после хирургического лечения. Полное удержание мочи отмечено у 33 (81 %) мужчин в контрольной группе и 29 (63 %) мужчин в группе задней суспензии ($p = 0,07$) [25].

В исследовании N. Joshi и соавт. сравнили функциональные результаты 53 робот-ассистированных РПЭ с задней реконструкцией и 54 робот-ассистированных РПЭ без реконструкции. Первой группе пациентов задняя реконструкция была выполнена путем наложения непрерывного шва, сопоставляющего дистально отсеченную фасцию Денонвиллье и поперечно-полосатый сфинктер. Медиана периода наблюдения составила 9,2 мес. Показатели инконтиненции в контрольной группе через 3 и 6 мес наблюдения составили 69 ($n = 37$) и 51 % ($n = 26$) по сравнению с 75 ($n = 39$) и 43 % ($n = 22$) в группе задней реконструкции. Таким образом, не выявлено статистически

достоверных различий, свидетельствующих о преимуществе в случае выполнения задней реконструкции уретры [26].

Противоположные результаты приводят R.F. Coelho и соавт. В проспективную серию наблюдений вошли 803 пациента, которым в течение 12 мес была выполнена робот-ассистированная РПЭ с применением метода задней суспензии ($n = 437$) или без восстановления поддерживающего аппарата уретры. При реконструктивной технике использовали 2 нити (каждая по 12 см), связанные между собой. Свободный край фасции Денонвилле сопоставляли с поперечно-полосатым сфинктером непрерывным швом одной нитью, при этом 2-й нитью сопоставляли заднюю полуокружность шейки мочевого пузыря (через все слои) с задней стенкой уретры. На завершающем этапе нити связывали между собой. Среди пациентов, которым была выполнена задняя реконструкция, через 1 и 4 нед с момента удаления уретрального катетера удержание мочи наблюдалось у 28,7 и 51,6 % мужчин, в то время как в контрольной группе — у 22,7 и 42,7 % ($p = 0,045; 0,016$) [27].

В попытке внести ясность в вопрос о роли задней реконструкции в раннем восстановлении континенции после проведения РПЭ В. Россо и соавт. в 2012 г. опубликовали результаты проведенного метаанализа 11 ретро- и проспективных исследований. Согласно полученным данным применение техники задней реконструкции способствовало улучшению восстановления удержания мочи лишь в течение первых месяцев после операции, и через 3 мес наблюдения достоверных различий в показателях континенции не получено [28]. Тем не менее в ходе дальнейшего анализа с включением результатов 21 исследования А.А. Грассо и соавт. показали, что в случае выполнения задней реконструкции вероятность раннего восстановления функции удержания мочи через 1 мес после РПЭ выше в 1,77 раза (95 % ДИ 1,43–2,20), через 3 мес — в 1,32 раза (95 % ДИ 1,10–1,59) [29].

В диссертационной работе С.Н. Димитриади (2011) проведен сравнительный анализ функциональных результатов применения различных модификаций РПЭ у 95 пациентов: без суспензии, с передней суспензией и полное восстановление фасциальных структур малого таза. Данные работы свидетельствуют о том, что наилучшие функциональные результаты по раннему восстановлению самостоятельного удержания мочи отмечают в группе пациентов, которым выполняли тотальное восстановление фасциальных структур малого таза по А. Тевари, а также с помощью модифицированной методики (при дефиците фасции Денонвилле) — 77,3 и 78,9 % пациентов, удерживающих мочу, через 1 мес после операции соответственно [30, 31].

Представляет интерес работа V. Ficarra и соавт., в которой описана техника формирования уретроци-

стоанастомоза с захватом медиальных краев *m. levator ani*. Позадилонная РПЭ выполнена 121 пациенту: в 70 случаях — с задней суспензией (основная группа), в 50 — по стандартной методике (контрольная группа). Применение задней уретральной суспензии было независимым фактором прогноза раннего восстановления функции удержания мочи. В основной группе больных через 1, 4, 8 и 12 нед после удаления уретрального катетера континенция отмечена у 45,7; 65,7; 84,3 и 90,0 % пациентов соответственно. Показатели континенции в контрольной группе за указанные периоды составили 19,6; 31,4; 41,2 и 62,7 %. Разница между группами была статистически достоверной ($p = 0,001$) [32].

Таким образом, на сегодняшний день сравнение эффективности описанных методик, направленных на восстановление механизма удержания мочи, представляется весьма трудным и обуславливает необходимость поиска новых и усовершенствования уже существующих методов для улучшения функциональных результатов РПЭ.

Цель работы — оценить эффективность применения оригинального метода формирования уретроцистоанастомоза в раннем восстановлении функции удержания мочи.

Материалы и методы

В исследование включены 126 пациентов, перенесших позадилонную РПЭ в период с января 2014 г. по январь 2016 г. на базе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина.

Статистическую обработку данных проводили в программе MedCalc. Описательная статистика включала частотные характеристики переменных; для количественных признаков рассчитывали средние арифметические значения, стандартное отклонение, медиану и размах. Для сравнения частотных характеристик использовали χ^2 -критерий. В целях выявления значимых различий наблюдаемых количественных показателей в сравниваемых группах пациентов применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Анализ восстановления способности к удержанию мочи после РПЭ проводили с помощью метода множительных оценок Каплана–Мейера, *log-rank*-теста. Статистически значимыми считали различия с уровнем значимости $p < 0,05$.

В зависимости от методики формирования уретроцистоанастомоза больные были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 52$) — пациенты, которым была выполнена РПЭ с суспензией уретры *m. levator ani*, 2-я ($n = 74$) — пациенты, перенесшие стандартную РПЭ (табл. 1).

Статистически значимых различий между группами при сравнении по таким показателям, как возраст, предоперационный уровень сывороточного простатического специфического антигена, объем предстатель-

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных раком предстательной железы в зависимости от метода формирования уретроцисто-анастомоза**Table 1.** Comparative characteristics of prostate cancer patients depending on the method of urethral anastomosis formation

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 52) 1 st group (n = 52)	2-я группа (n = 74) 2 nd group (n = 74)
Средний возраст (95 % ДИ), лет Mean age (95 % CI), years	62,50 (59,46–69,53)	64,0 (59,09–68,0)
Средний объем предстательной железы (95 % ДИ), см ³ Mean prostate volume (95 % CI), cm ³	64,50 (60,0–72,53)	60,0 (54,19–64,80)
Средний уровень простатического специфического антигена (95 % ДИ), нг/мл Mean prostate-specific antigen level (95 % CI), ng/ml	9,43 (7,10–11,10)	10,07 (8,17–12,06)
Стадия, n (%): Stage, n (%):		
pT2a	8 (15,38)	12 (16,22)
pT2b	16 (30,77)	23 (31,08)
pT2c	19 (36,54)	26 (35,13)
pT3a	4 (7,69)	6 (8,11)
pT3b	5 (9,62)	7 (9,46)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Total Gleason score, n (%):		
6 (3 + 3)	25 (48,08)	31 (41,89)
7 (3 + 4)	13 (25,0)	19 (25,68)
7 (4 + 3)	11 (21,15)	18 (24,32)
8 (4 + 4)	3 (5,77)	6 (8,11)

Примечание. Уровень значимости $p > 0,05$. ДИ — доверительный интервал.

Note. Significance level $p > 0.05$. CI stands for confidence interval.

ной железы, патологоанатомическая стадия, не получено, несмотря на некоторую численную разницу. Умеренно- и высокодифференцированная опухоль (сумма баллов по шкале Глисона 6) выявлена у 25 (48,1 %) пациентов 1-й группы и у 32 (41,9 %) больных 2-й группы. Низкодифференцированная опухоль (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7) зарегистрирована в 27 (51,9 %) и 43 (58,1 %) случаях в 1-й и 2-й группах соответственно ($p > 0,05$).

Билатеральная расширенная тазовая лимфаденэктомия произведена всем пациентам группы высокого риска прогрессирования заболевания. Хирургическая техника выполнения РПЭ была стандартной в обеих группах, за исключением этапа наложения уретроцистоанастомоза. Внутритазовую фасцию рассекали латеральнее «белой линии», пересекали пубопростатические связки. Волокна *m. levator ani* отводили латерально. Дорсальный венозный комплекс лигировали и пересекали до передней стенки мембранозного отдела уретры. Отделяли оставшуюся парауретральную ткань от верхушки предстательной железы и рассекали переднюю стенку уретры до появления в поле зрения катетера Фолея. Накладывали 3 лигатуры в проекции 10, 12 и 2 ч условного циферблата (через слизистую, подслизистую оболочки и гладкомышечный слой стенки уретры) в направлении изнутри кнаружи с использованием рассасывающегося

шовного материала. В 1-й группе пациентов — на 10 и 2 ч условного циферблата более латерально с захватом медиальных краев *m. levator ani*. Далее пересекали катетер Фолея, обнажая заднюю стенку уретры. На диссекторе, проведенном в слое между прямой кишкой и фасцией Денонвиллье, структуры задней стенки уретры послойно пересекали. В 1-й группе пациентов на заднюю стенку уретры накладывали 3 лигатуры: в проекции 4 и 8 ч условного циферблата более латерально с захватом медиальных краев *m. levator ani* и 6 ч; во 2-й группе — по стандартной методике. При использовании указанной методики интраоперационных осложнений не отмечено (рис. 1).

Все оперативные вмешательства были выполнены двумя хирургами (А, Б) с сохранением сосудисто-нервных пучков (двустороннее, одностороннее) у 4 (7,7 %) больных 1-й группы и 9 (12,2 %) пациентов 2-й группы. Шейку мочевого пузыря в обеих группах удалось сохранить в 93 (73,8 %) из 126 случаев (табл. 2). Продолжительность операции в среднем составила 175 ± 41 (100–280) мин.

В целях оценки состоятельности уретроцистоанастомоза контрольную цистографию выполняли на 7–10-е сутки после операции с последующим удалением уретрального катетера при условии отсутствия затеков рентгеноконтрастного вещества.

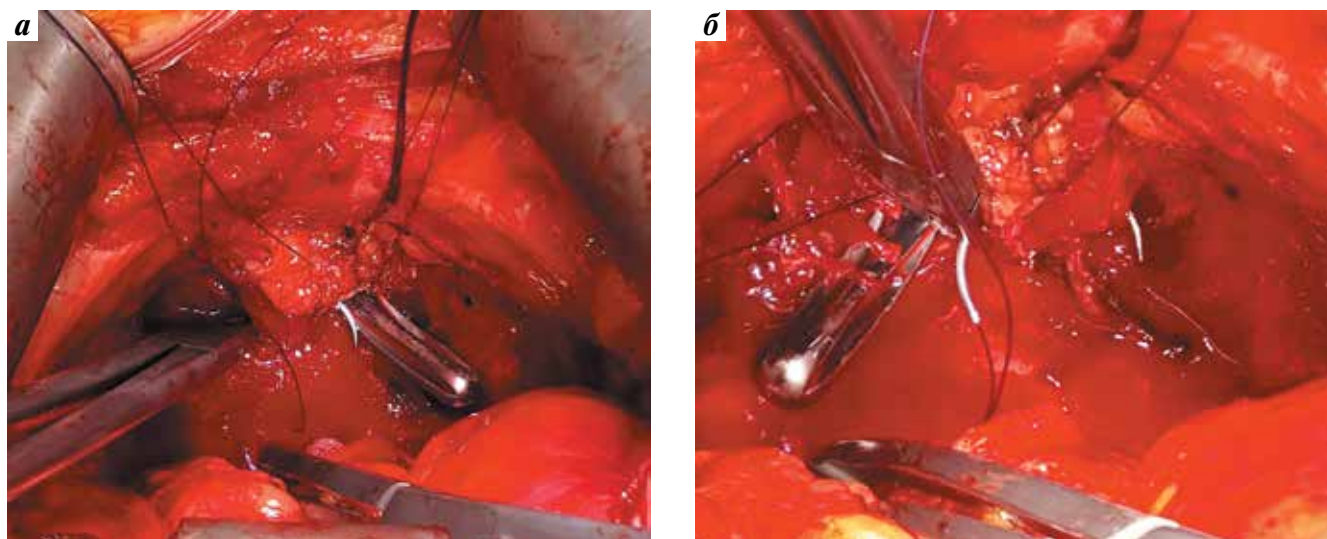


Рис. 1. Наложение лигатуры на 8 (а) и 4 (б) ч условного циферблата с захватом *m. levator ani*
Fig. 1. Ligature application at the 8 (a) and 4 (b) hour projections with *m. levator ani* capture

Таблица 2. Сравнительная характеристика хирургических аспектов при выполнении радикальной простатэктомии, n (%)

Table 2. Comparative characteristics of surgical aspects of radical prostatectomy, n (%)

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 52) 1 st group (n = 52)	2-я группа (n = 74) 2 nd group (n = 74)	Всего (n = 126) Total (n = 126)
Сохранение сосудисто-нервных пучков Preservation of neurovascular bundles	4 (7,69)	9 (12,16)	13 (10,31)
Сохранение шейки мочевого пузыря Preservation of the bladder neck	38 (73,07)	55 (74,32)	93 (73,80)
Хирург: Surgeon:			
А	23 (44,23)	32 (43,24)	55 (43,65)
Б	29 (55,77)	42 (56,76)	71 (56,35)

Примечание. Уровень значимости $p > 0,05$.
Note. Significance level $p > 0.05$.

Восстановление функции удержания мочи оценивали через 1, 7 и 14 сут с момента удаления уретрального катетера, и далее через 30, 90, 180 и 365 сут после выполнения РПЭ (табл. 3). Критерием удержания мочи служило отсутствие подтекания мочи в покое или при физической нагрузке и необходимости использования страховочной прокладки.

Результаты и обсуждение

Достоверных различий в показателях удержания мочи на 1-е сутки удаления уретрального катетера в обеих группах не выявлено ($p > 0,05$).

Анализ восстановления функции удержания мочи в течение последующих 365 сут свидетельствует о том, что после стандартной операции у большей части больных функция удержания мочи восстанавливается

через 6 мес и более, в то время как в 1-й группе полное удержание мочи достигается в 51,9 % случаев уже через 7 и 14 сут с момента удаления уретрального катетера. Статистически значимые различия показателей континенции в 2 группах получены через 30, 90 и 180 сут (рис. 2).

При сравнении кривых очевидно, что в 1-й группе показатели континенции через 30, 90 и 180 сут после РПЭ были достоверно выше (57,7; 69,2 и 71,1 % соответственно) по сравнению со 2-й группой (35,1; 41,9 и 51,3 % соответственно). Через 365 сут после операции континенция в 1-й и 2-й группах достоверно не различалась и находилась на уровне 75,0 и 60,8 % соответственно.

Недержание мочи является самым распространенным осложнением после выполнения РПЭ, которое

Таблица 3. Сравнительная характеристика темпов восстановления удержания мочи в послеоперационном периоде, n (%)

Table 3. Comparative characteristics of continence recovery rates in the postoperative period, n (%)

Время оценки функции удержания мочи, сутки Time of continence evaluation, days	1-я группа (n = 52) 1 st group (n = 52)	2-я группа (n = 74) 2 nd group (n = 74)	Всего (n = 126) Total (n = 126)	p
1-е 1 st	21 (40,38)	20 (27,03)	41 (32,54)	>0,05
7-е 7 th	27 (51,92)	20 (27,03)	47 (37,30)	<0,01
14-е 14 th	27 (51,92)	21 (28,38)	48 (38,10)	<0,01
30-е 30 th	30 (57,69)	26 (35,14)	56 (44,44)	<0,05
90-е 90 th	36 (69,23)	31 (41,89)	67 (53,17)	<0,01
180-е 180 th	37 (71,15)	38 (51,35)	75 (59,52)	<0,05
365-е 365 th	39 (75,0)	45 (60,81)	84 (66,67)	>0,05

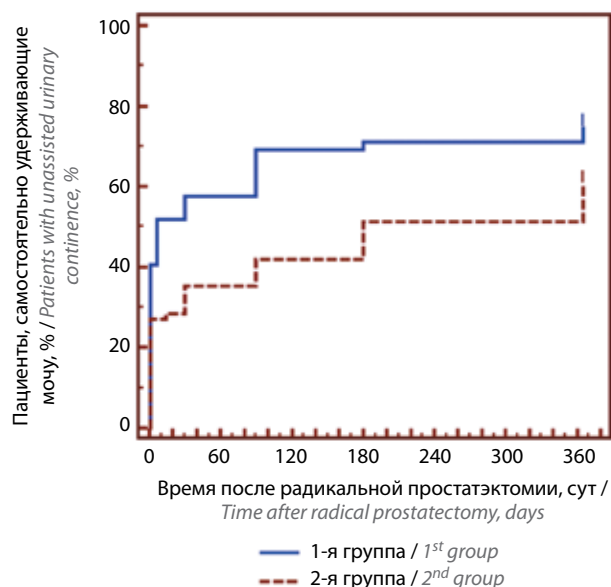


Рис. 2. Восстановление удержания мочи в послеоперационном периоде в обеих группах

Fig. 2. Continence recovery in the postoperative period in both groups

значительно ухудшает качество жизни пациентов [33]. Раннее восстановление функции удержания — хороший прогностический признак последующего удержания мочи в послеоперационном периоде.

Патофизиология удержания мочи после проведения РПЭ связана с анатомо-функциональными особенностями работы наружного сфинктера, который имеет подковообразную форму и окружает уретру

сверху и латерально. Наряду с наружным сфинктером в механизм удержания в качестве вспомогательного элемента вовлечена *m. levator ani*. Восстановление функции удержания мочи после РПЭ достигается преимущественно за счет тренировки *m. levator ani*, которая, приподнимаясь кверху при сокращении, создает механическое сопротивление непроизвольному подтеканию мочи [34]. Техника суспензии уретры *m. levator ani* позволяет добиться аналогичного эффекта интраоперационно и обуславливает раннее восстановление самостоятельного удержания мочи.

Результаты настоящей работы демонстрируют значительные преимущества РПЭ с суспензией уретры *m. levator ani* по сравнению со стандартной РПЭ: мы наблюдали значимые различия по показателю восстановления континенции на 7, 14, 30, 90 и 180-е сутки после операции. Статистически достоверные различия по данному показателю на 1-е сутки после удаления уретрального катетера и на 365-е сутки после операции не выявлены, несмотря на то, что доля пациентов, удерживающих мочу, в 1-й группе была выше по сравнению со 2-й группой. Отсутствие значимых различий между группами по доле пациентов, удерживающих мочу через год после оперативного вмешательства, может быть обусловлено объемом исследуемых выборок. Кроме того, следует отметить, что мышцы тазового дна и нервные волокна достигают максимального восстановления через год после РПЭ [35].

В целом результаты нашего исследования сопоставимы с данными, полученными V. Ficarra и соавт.,

которые также продемонстрировали преимущества применения техники уретросуспензии *m. levator ani*: на 7, 28, 56 и 84-е сутки после удаления уретрального катетера доля самостоятельно удерживающих мочу пациентов в группе суспензии уретры *m. levator ani* была статистически значимо выше по сравнению со стандартной РПЭ. В отличие от нашей техники, авторы данной статьи накладывали только 2 лигатуры — на 3 и 9 ч условного циферблата с захватом медиальной

порции *m. levator ani*, остальные лигатуры (на 10, 12, 2 и 6 ч) накладывали по стандартной методике [33].

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что техника суспензии уретры *m. levator ani* проста в выполнении и обеспечивает восстановление функции удержания мочи в более ранние сроки после РПЭ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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 «НМИЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2015. 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.)].
2. Liss M.A., Osann K., Canvasser N. et al. Continence definition after radical prostatectomy using urinary quality of life: evaluation of patient reported validated questionnaires. *J Urol* 2010;183(4): 1464–8. DOI: 10.1016/j.juro.2009.12.009. PMID: 20171689.
3. Sanda M.G., Dunn R.L., Michalski J. et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358(12):1250–61. DOI: 10.1056/NEJMoa074311. PMID: 18354103.
4. Begg C.B., Riedel E.R., Bach P.B. et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002;346(15):1138–44. DOI: 10.1056/NEJMsa011788. PMID: 11948274.
5. Barry M.J., Gallagher P.M., Skinner J.S., Fowler Jr F.J. Adverse effects of robotic-assisted laparoscopic versus open retropubic radical prostatectomy among a nationwide random sample of Medicare-age men. *J Clin Oncol* 2012;30(5):513–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.8621. PMID: 22215756.
6. Johansson E., Steineck G., Holmberg L. et al. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(9):891–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70162-0. PMID: 21821474.
7. Boorjian S.A., Eastham J.A., Graefen M. et al. A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes. *Eur Urol* 2012;61(4):664–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.11.053. PMID: 22169079.
8. Bauer R.M., Gozzi C., Hubner W. et al. Contemporary management of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol* 2011;59(6):985–96. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.03.020. PMID: 21458914.
9. Prabhu V., Sivarajan G., Taksler G.B. et al. Long-term continence outcomes in men undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(1):52–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.006. PMID: 23957946.
10. Donovan J.L., Hamdy F.C., Lane J.A. et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1425–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1606221. PMID: 27626365.
11. Strasser H., Bartsch C. Anatomy and innervation of the rhabdosphincter of the male urethra. *Semin Urol Oncol* 2000;18(1):2–8. PMID: 10719924.
12. Stolzenburg J.U., Schwalenberg T., Do M. et al. Is the male dog comparable to human? A histological study of the muscle systems of the lower urinary tract. *Anat Histol Embryol* 2002;31(4):198–205. DOI: 10.1046/j.1439-0264.2002.00395.x. PMID: 12196261.
13. Lunacek A., Schwentner C., Fritsch H. et al. Anatomical radical retropubic prostatectomy: "curtain dissection" of the neurovascular bundle. *BJU Int* 2005;95(9):1226–31. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05510.x. PMID: 15892806.
14. Cambio A.J., Evans C.P. Minimising postoperative incontinence following radical prostatectomy: considerations and evidence. *Eur Urol* 2006;50(5):903–13. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.08.009. PMID: 16956715.
15. Dorschner W., Stolzenburg J.U., Neuhaus J. Anatomic principles of urinary incontinence. *Urologe A* 2001;40(3): 223–33. PMID: 11405132.
16. Ganzer R., Blana A., Gaumann A. et al. Topographical anatomy of periprosthetic and capsular nerves: quantification and computerized planimetry. *Eur Urol* 2008;54(2):353–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.04.018. PMID: 18436370.
17. Rocco F., Carmignani L., Acquati P. et al. Early continence recovery after open radical prostatectomy with restoration of the posterior aspect of the rhabdosphincter. *Eur Urol* 2007;52(2):376–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.01.109. PMID: 17329014.
18. Walz J., Burnett A.L., Costello A.J. et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation

- of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010;57(2):179–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.11.009. PMID: 19931974.
19. Walsh P.C. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol* 1998;160(6 Pt 2):2418–24. PMID: 9817395.
20. Noguchi M., Noda S., Nakashima O. et al. Suspension technique improves rapid recovery of urinary continence following radical retropubic prostatectomy. *Kurume Med J* 2004;51:245–51. PMID: 15682831.
21. Noguchi M., Shimada A., Nakashima O. et al. Urodynamic evaluation of a suspension technique for rapid recovery of continence after radical retropubic prostatectomy. *Int J Urol* 2006;13(4):373–8. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01313.x. PMID: 16734853.
22. Takenaka A., Tewari A.K., Leung R.A. et al. Preservation of the puboprostatic collar and puboperineoplasty for early recovery of urinary continence after robotic prostatectomy: anatomic basis and preliminary outcomes. *Eur Urol* 2007;51(2):433–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2006.07.007>. PMID: 16904817.
23. Patel V.R., Coelho R.F., Palmer K.J., Rocco B. Periurethral suspension stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of the technique and continence outcomes. *Eur Urol* 2009;56(3):407–582. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.06.007. PMID: 19560260.
24. Papatsonis A., Mandron E. Anterior suspension of the dorsal vein complex and fixation of the anterior fibromuscular stroma during laparoscopic prostatectomy for facilitating early continence. *BJU Int* 2009;104(10):1542–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.09009.x. PMID: 19860758.
25. Sutherland D.E., Linder B., Guzman A.M. et al. Posterior rhabdosphincter reconstruction during robotic assisted radical prostatectomy: results from a phase II randomized clinical trial. *J Urol* 2011;185(4):1262–7. DOI: 10.1016/j.juro.2010.11.085. PMID: 21334025.
26. Joshi N., de Blok W., van Muilekom E., van der Poel H. Impact of posterior musculofascial reconstruction on early continence after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: results of a prospective parallel group trial. *Eur Urol* 2010;58(1):84–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.03.028. PMID: 20362386.
27. Coelho R.F., Chauhan S., Orvieto M.A. et al. Influence of modified posterior reconstruction of the rhabdosphincter on early recovery of continence and anastomotic leakage rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2011;59(1):72–80. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.08.025. PMID: 20801579.
28. Rocco B., Cozzi G., Spinelli M.G. et al. Posterior musculofascial reconstruction after radical prostatectomy: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;62(5):779–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.041. PMID: 22664219.
29. Grasso A.A., Mistretta F.A., Sandri M. et al. Posterior musculofascial reconstruction after radical prostatectomy: an updated systematic review and a meta-analysis. *BJU Int* 2016;118(1):20–34. DOI: 10.1111/bju.13480. PMID: 26991606.
30. Димитриади С.Н., Алексеев Б.Я., Татьянченко В.К., Перепечай В.А. Анатомические обоснования стабилизации уретроцистонеоанастомоза после радикальной простатэктомии путем восстановления фасциальных структур малого таза. *Медицинский вестник Башкортостана* 2011;6(2):284–5. [Dimitriadi S.N., Alekseev B.Ya., Tat'yanchenko V.K., Perepechay V.A. Anatomical rationales for urethra-vesicle neoanastomosis stabilization following radical prostatectomy by restoration of pelvic minor fascial structures. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal* 2011;6(2):284–5. (In Russ.)].
31. Перепечай В.А., Димитриади С.Н., Алексеев Б.Я. Технические особенности выполнения радикальной простатэктомии для раннего восстановления континенции. *Онкоурология* 2011;(1):37–44. [Perepechay V.A., Dimitriadi S.N., Alekseev B.Ya. Technical characteristics of radical prostatectomy for early continence recovery. *Onkourologiya = Oncourology* 2011;(1):37–44. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2011-7-1-37-44.
32. Ficarra V., Crestani A., Rossanese M. et al. Urethral-fixation technique improves early urinary continence recovery in patients who undergo retropubic radical prostatectomy. *BJU Int* 2017;119(2): 245–53. DOI: 10.1111/bju.13514. PMID: 27124744.
33. Wolin K.Y., Luly J., Sutcliffe S. et al. Risk of urinary incontinence following prostatectomy: the role of physical activity and obesity. *J Urol* 2010;183(2):629–33. DOI: 10.1016/j.juro.2009.09.082. PMID: 20018324.
34. Song C., Doo C.K., Hong J.H. et al. Relationship between the integrity of the pelvic floor muscles and early recovery of continence after radical prostatectomy. *J Urol* 2007;178(1): 208–11. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.044. PMID: 17499806.
35. Hoyland K., Vasdev N., Abrof A., Boustead G. Post-radical prostatectomy incontinence: etiology and prevention. *Rev Urol* 2014;16(4):181–8. PMID: 25548545.

Статья поступила: 31.07.2017. Принята в печать: 23.11.2017.

Article received: 31.07.2017. Accepted for publication: 23.11.2017.

Адъювантная химиотерапия после радикальной простатэктомии у пациентов, страдающих раком предстательной железы III–IV стадии без отдаленных метастазов

С.Л. Поляков

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

Контакты: Сергей Львович Поляков s.polyakov@yahoo.com

Цель исследования — изучение клинической эффективности метода лечения с использованием полихимиотерапии по схеме доцетаксел + винорельбин у больных раком предстательной железы III–IV стадии без отдаленных метастазов.

Материалы и методы. В исследование вошли 112 пациентов, которым в период с 2006 по 2010 г. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова была выполнена радикальная простатэктомия по поводу аденокарциномы предстательной железы.

Результаты. Разработанная схема химиотерапии после проведения радикальной простатэктомии продемонстрировала свою эффективность у пациентов с распространением опухоли, характеризующейся критерием pT3b–4pN0 или pT3apN0 с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) ≤ 7 и уровнем простатического специфического антигена до операции >20 нг/мл. У пациентов с опухолью pT3aN0 с индексом Глисона ≤ 7 и уровнем простатического специфического антигена до операции <20 нг/мл проведение адъювантной химиотерапии не оправдано.

Ключевые слова: рак предстательной железы, полихимиотерапия, радикальная простатэктомия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-79-84

Adjuvant chemotherapy after radical prostatectomy in patients with stage III–IV prostate cancer without distant metastases

S.L. Polyakov

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

Objective is study on the clinical efficacy of the treatment method using polychemotherapy in the docetaxel + vinorelbine regimen in patients with prostate cancer of stage III–IV without distant metastases.

Materials and methods. The study included 112 patients, who underwent radical prostatectomy on prostatic adenocarcinoma in the period 2006–2010 at N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus.

Results. The developed scheme of chemotherapy after radical prostatectomy showed its effectiveness in patients with the spread of a tumor characterized by the criterion pT3b–4pN0 or pT3apN0 with Gleason sum ≤ 7 and prostatic specific antigen level before operation >20 ng/ml. In patients with pT3aN0 tumor with a Gleason sum ≤ 7 and prostatic specific antigen level before surgery <20 ng/ml, adjuvant chemotherapy is not justified.

Key words: prostate cancer, polychemotherapy, radical prostatectomy

Введение

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) в Республике Беларусь характеризуется быстрыми темпами роста и в 2013 г. заняла 1-е место по темпам прироста среди всех злокачественных новообразований. По данным Белорусского канцер-регистра, за 10 лет интенсивные показатели заболеваемости увеличились с 37,3 в 2004 г. до 79,5 на 100 тыс. мужского населения в 2013 г. [1]. Внедрение скрининговых программ по раннему обнаружению РПЖ приводит к существенному изменению структуры распространенности злокачественного процесса у вновь

выявленных пациентов в пользу начальных стадий заболевания, тем не менее удельное число случаев местно-распространенного РПЖ остается достаточно большим. Местно-распространенный РПЖ характеризуется высокой (до 50–70 %) частотой развития биохимического рецидива (БХР) после выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ), заключающегося в бессимптомном увеличении уровня простатического специфического антигена (ПСА). С учетом неблагоприятных результатов лечения указанной категории пациентов в настоящее время проводятся исследования по изучению применения противо-

опухолевой химиотерапии при гормоночувствительном РПЖ в качестве адъювантного воздействия [2–5], демонстрирующие противоречивые результаты.

Цель исследования — изучение клинической эффективности метода лечения с использованием полихимиотерапии по схеме доцетаксел + винорельбин у больных РПЖ III–IV стадии без отдаленных метастазов, которым выполнялась РПЭ.

Материалы и методы

В исследование вошли 112 пациентов, которым в период с 2006 по 2010 г. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова была выполнена РПЭ по поводу аденокарциномы предстательной железы. Критериями включения явились гистологически верифицированный рак (аденокарцинома) в стадии pT3–4N0M0 или pT2–4N1M0, общее состояние по шкале Карновского 100–70, РПЭ с тазовой лимфаденэктомией, выполненной не ранее чем за 3 мес до исследования. При выявлении метастазов в тазовые лимфатические узлы (ЛУ)

после проведения РПЭ (pN1) должна быть выполнена хирургическая либо медикаментозная кастрация.

Всем пациентам на 1-м этапе выполняли РПЭ. После этого осуществляли рандомизацию в 2 равные группы путем стратификации в зависимости от состояния тазовых ЛУ (N0, N1). У пациентов 1-й группы (контрольной) проводили наблюдение, 2-й группы (основной) — полихимиотерапию по разработанной схеме. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Химиотерапию начинали после нормализации общего состояния пациента, через 3–6 нед после операции. Всего выполняли 4 курса полихимиотерапии по схеме: доцетаксел в дозе 70 мг/м² внутривенно в виде 60-минутной инфузии 1 раз в 21 день в сочетании с винорельбином в дозе 20 мг/м² внутривенно 1 раз в 21 день. Перед введением доцетаксела назначали премедикацию дексаметазоном в дозе 8 мг за 12, 6 и 1 ч до химиотерапии; в последующем дексаметазон в дозе 8 мг вводили пациенту каждые 12 ч в течение 2 сут.

Общая характеристика пациентов

Patients' characteristics

Показатель Characteristic	Значение Value		P
	Контрольная группа Control group	Исследуемая группа Treatment group	
Число пациентов, n Number of patients, n	59	53	
Средний возраст, лет Mean age, years	65,5 ± 5,8	64,3 ± 6,9	0,8
Медиана уровня простатического специфического антигена, нг/мл Median prostate-specific antigen level, ng/ml	18,3	16,0	0,45
Местная распространенность процесса, n (%): Local advancement, n (%): pT2c pT3a pT3b pT4a	4 (6,8) 23 (39,0) 32 (54,2) 0	1 (1,2) 18 (34,0) 32 (60,4) 2 (3,8)	0,2
Степень дифференцировки опухоли (сумма баллов по шкале Глисона), n (%): Tumor differentiation score (total Gleason score), n (%): ≤6 7 ≥8	33 (55,9) 15 (25,4) 10 (16,9)	27 (51,9) 16 (30,8) 9 (17,3)	0,3
Состояние регионарных лимфатических узлов, n (%): State of regional lymph nodes, n (%): N0 N1	30 (69,5) 18 (30,5)	36 (67,9) 17 (32,1)	0,1
R1, n (%)	1 (1,7)	0	0,9
Стадия заболевания, n (%): Disease stage, n (%): III IV	30 (69,5) 18 (30,5)	36 (67,9) 17 (32,1)	0,2

Общая характеристика пациентов представлена в таблице.

Во 2-й группе 17 (32,1 %) пациентов применяли гормональное лечение в виде хирургической кастрации, показанием к которой стало выявленное при послеоперационном гистологическом исследовании метастатическое поражение тазовых ЛУ. В 1-й группе данный показатель практически не отличался и составил 30,5 %.

Первичной конечной точкой исследования явилась оценка выживаемости, свободной от БХР, который констатировали при повышении уровня ПСА ($>0,2$ нг/мл), отмеченном не менее чем при 2 последовательных анализах крови. За начало наблюдения принимали дату хирургического лечения, датой завершения исследования считали 1 марта 2017 г.

Для оценки выживаемости использовали метод Каплана—Майера. Рассчитывали точечные и интервальные оценки выживаемости без БХР в разные контрольные сроки. Статистическую значимость различий определяли с помощью *log-rank*-теста. Статистический анализ выполняли с применением программы Statistica.

Результаты

Выполнение адъювантной полихимиотерапии после РПЭ по разработанной схеме доцетаксел + винорельбин характеризовалось удовлетворительной переносимостью (запланированное число курсов проведено в 79 % случаев). Только в 2 из 187 курсов полихимиотерапии развились тяжелые осложнения IV степени токсичности, потребовавшие отказа от продолжения лечения, летальных осложнений не зарегистрировано.

Медиана наблюдения составила 81,7 мес (3,0–117,1 мес). За указанный период БХР был зафиксирован у 40 (36,0 %) пациентов: у 15 (28,3 %) в основной группе и 25 (42,4 %) в контрольной.

При сравнении показателей выживаемости до развития БХР в группах в зависимости от метода лечения (рис. 1) были получены статистически значимые различия за счет увеличения выживаемости в основной группе. У всех пациентов медиана выживаемости не достигнута, 9-летняя выживаемость без БХР составила $70,3 \pm 6,5$ и $56,7 \pm 6,6$ % в основной и контрольной группах соответственно ($p = 0,041$).

Таким образом, применение химиотерапии по схеме доцетаксел + винорельбин позволило статистически значимо увеличить на 13,6 % выживаемость без БХР по сравнению с контролем.

В целях выделения подгрупп пациентов, у которых наиболее оправдано применение адъювантной химиотерапии в изолированном виде, был проведен анализ показателей выживаемости, свободной от БХР, в зависимости от степени местного распространения злокачественного процесса (pT2c–3a по сравнению

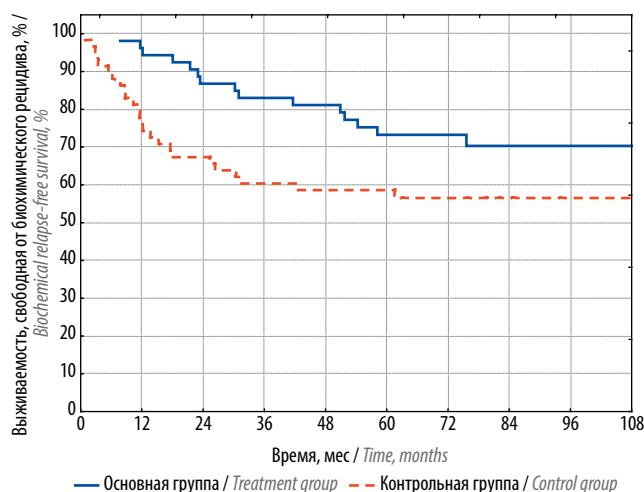


Рис. 1. Выживаемость, свободная от биохимического рецидива, в группах в зависимости от методов лечения

Fig. 1. Biochemical relapse-free survival in the groups depending on treatment method

с pT3b–4), дооперационного уровня ПСА (≤ 20 нг/мл по сравнению с >20 нг/мл), степени злокачественности (индекс Глисона ≤ 7 по сравнению с 8–10) и состояния тазовых ЛУ (pN0 по сравнению с pN1).

Выявлено, что у пациентов с низкодифференцированной аденокарциномой (индекс Глисона 8–10) показатели выживаемости для основной и контрольной групп статистически значимо не различались: 5-летняя выживаемость без БХР составила $66,7 \pm 15,7$ и $60,0 \pm 15,1$ % соответственно ($p = 0,9$). Напротив, у пациентов с индексом Глисона ≤ 7 получены существенные различия в показателях выживаемости в пользу комбинированного метода лечения: 5-летняя выживаемость без БХР у пациентов основной и контрольной групп составила $76,4 \pm 6,5$ и $57,5 \pm 7,2$ % соответственно (медиана выживаемости в обеих группах не достигнута; $p = 0,015$) (рис. 2).

При анализе показателей выживаемости у пациентов со степенью местной распространенности опухолевого процесса, соответствующей pT2c–3a, установлено, что применение химиотерапии не оказывало статистически значимого влияния на результаты лечения: 5-летняя выживаемость без БХР у пациентов основной и контрольной групп составила $73,7 \pm 10,1$ и $66,2 \pm 9,2$ % соответственно ($p = 0,5$). В то же время показатели выживаемости пациентов контрольной группы с pT3b–4 имели статистически значимую ($p = 0,03$) тенденцию к демонстрации более низких значений по сравнению с основной группой: 5-летняя выживаемость без БХР составила $48,7 \pm 9,0$ и $73,0 \pm 7,7$ % соответственно. Медиана выживаемости в основной группе не достигнута, в контрольной – 42,4 мес.

Выявлены статистически значимые различия в выживаемости, свободной от БХР, у пациентов

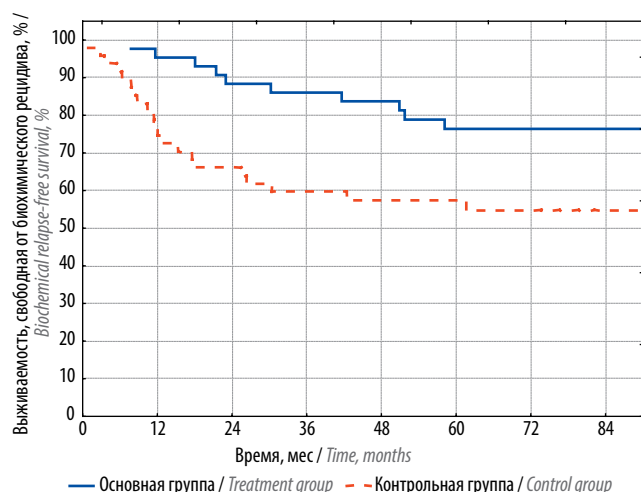


Рис. 2. Выживаемость, свободная от биохимического рецидива, в группах при сумме баллов по шкале Глисона ≤ 7

Fig. 2. Biochemical relapse-free survival in the groups for total Gleason score ≤ 7

с высоким ($>20,0$ нг/мл) дооперационным уровнем ПСА в изучаемых группах ($p = 0,01$) (рис. 3).

Медиана выживаемости в основной группе не достигнута, 5-летняя выживаемость без БХР составила $82,1 \pm 8,1$ %. Напротив, у пациентов контрольной группы показатель выживаемости без БХР был всего $50,0 \pm 9,4$ % (медиана 31,2 мес). У пациентов с уровнем ПСА ≤ 20 нг/мл различий в показателях выживаемости не получено: 5-летняя выживаемость без БХР в контрольной и основной группах составила $66,6 \pm 8,6$ и $69,0 \pm 8,6$ % соответственно, медиана не достигнута ($p = 0,6$).

В контрольной и основной группах 5-летняя выживаемость без БХР у пациентов с pN0 составила

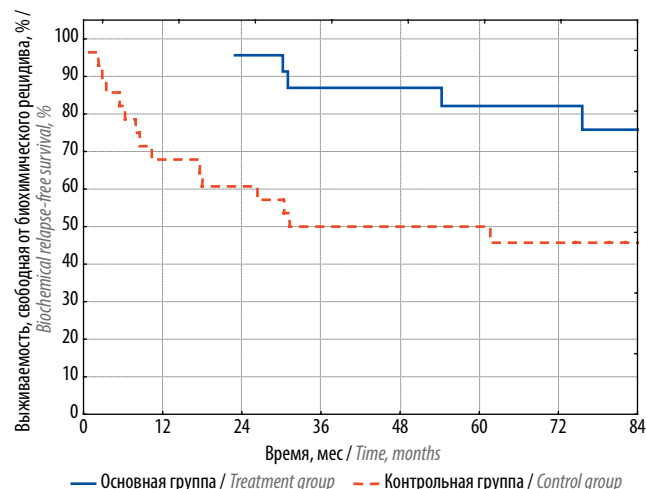


Рис. 3. Выживаемость, свободная от биохимического рецидива, в группах при уровне простатического специфического антигена >20 нг/мл

Fig. 3. Biochemical relapse-free survival in the groups for prostate-specific antigen level >20 ng/ml

$53,7 \pm 7,8$ и $69,0 \pm 7,8$ % соответственно, медиана не достигнута ($p = 0,067$), при наличии нодального поражения — $70,8 \pm 11,0$ и $82,4 \pm 9,2$ % соответственно ($p = 0,4$). Полученное различие в показателях выживаемости между пациентами с интактными и пораженными ЛУ возможно объяснить влиянием на риск развития БХР длительной андрогенной депривации в группе pN1, что делает затруднительной оценку влияния адъювантной химиотерапии на отдаленные результаты лечения у таких пациентов.

Обсуждение

Конечной точкой настоящего исследования явилась выживаемость, свободная от БХР заболевания. Выбор данного показателя в качестве критерия эффективности терапии обусловлен тем, что измерение уровня ПСА после радикального хирургического лечения, заключающегося в полном удалении всех источников выработки этого антигена, считается эффективным способом диагностики прогрессирования заболевания. Для местно-распространенного РПЖ появление определяемого уровня ПСА в плазме крови через временной промежуток после достижения надпороговых значений свидетельствует о возврате болезни (местном или системном прогрессировании). Согласно решению международного консенсуса [6, 7] значение уровня ПСА $>0,2$ нг/мл, подтвержденное не менее чем в 2 последовательных анализах крови, свидетельствует о наличии БХР заболевания. С учетом того, что при возникновении БХР всегда выполняется так называемое спасительное лечение (лучевая, гормональная терапия или их сочетание), которое может значительно продлить жизнь пациентам и в ряде случаев излечить их, оценка опухолевоспецифической выживаемости должна проводиться через 15–20 лет после установки диагноза. В связи с этим выживаемость, свободная от БХР, является важным и точным критерием эффективности выполняемого лечения.

Раннее назначение системной химиотерапии обосновано предполагаемым воздействием на микрометастазы, причем в данном исследовании системное воздействие в большинстве случаев (при pN0) не сочеталось с андрогенной депривацией. Возможность избежать кастрации в течение максимально длительного периода времени снижает вероятность развития побочных эффектов и осложнений гормональной терапии, а также развития гормональной резистентности.

Разработанная схема химиотерапии доцетаксел + винорельбин, применяемая после РПЭ у пациентов с местно-распространенным РПЖ, позволила статистически значимо увеличить на 13,6 % 9-летнюю выживаемость без БХР.

Результаты многих исследований показали, что предоперационный уровень ПСА является важным предиктором выживаемости до развития БХР.

В частности, в исследовании Р. Kupelian и соавт., в которое были включены 337 пациентов с клинически локализованным РПЖ, перенесших РПЭ в период с 1987 по 1993 г., при медиане наблюдения 36 мес 5-летняя выживаемость до БХР составила 89, 62, 56 и 26 % у пациентов с предоперационным уровнем ПСА <4, 4–10, 10–20 и >20 нг/мл соответственно [8].

По данным настоящего исследования установлено, что у пациентов с высоким (>20 нг/мл) дооперационным уровнем ПСА обосновано назначение химиотерапии после проведения РПЭ.

В ряде исследований, кроме предоперационного уровня ПСА, в качестве предиктора выживаемости до развития БХР после проведения РПЭ выступал также индекс Глисона в биопсийном материале [9–11]. Так, в исследовании G.D. Grossfeld и соавт., в которое были включены 547 пациентов, многофакторный анализ показал, что только предоперационный уровень ПСА на момент постановки диагноза и индекс Глисона по данным биопсии были значимыми независимыми предикторами возникновения БХР. Пациенты с индексом Глисона 8–10 и уровнем ПСА ≤10 нг/мл имели 5-летнюю выживаемость до БХР выше, чем пациенты с ПСА >10 нг/мл (47 % против 19 %; $p < 0,05$), а пациенты с индексом Глисона <8 и предоперационным уровнем ПСА ≥20 нг/мл – выше, чем пациенты с индексом Глисона ≥8 (45 % против 0 %; $p < 0,05$) [9].

Согласно полученным нами данным наиболее эффективной адъювантной химиотерапией была в группе пациентов с индексом Глисона ≤7.

Также применение адъювантной химиотерапии по разработанной схеме обосновано для пациентов

со степенью местного распространения опухоли, соответствующей рТ3b–4.

Пациенты с поражением регионарных ЛУ (с IV стадией заболевания) заведомо относятся к наиболее прогностически неблагоприятной группе [12]. При проведении подгруппового анализа установлено, что как при интактных, так и при метастатически пораженных ЛУ применение адъювантной химиотерапии не продемонстрировало статистически значимого увеличения показателей выживаемости. Это может быть связано с тем, что всем пациентам с наличием метастазов в регионарные ЛУ выполнялась хирургическая кастрация, приводившая к долговременному биохимическому контролю.

Заключение

Таким образом, разработанная схема химиотерапии доцетаксел + винорельбин после проведения РПЭ может быть рекомендована пациентам, страдающим РПЖ III–IV стадии без отдаленных метастазов, при распространении опухоли, характеризующейся критерием рТ3b–4pN0 или рТ3apN0 с индексом Глисона ≤7 и уровнем ПСА до операции >20 нг/мл. Пациентов с опухолью рТ3aN0 с индексом Глисона ≤7 и уровнем ПСА до операции <20 нг/мл можно наблюдать до повышения уровня ПСА >0,2 нг/мл.

Пациентам с поражением регионарных ЛУ и/или опухолью с индексом Глисона ≥8 после выполнения РПЭ показана андрогенная депривация, проведение адъювантной химиотерапии этим пациентам возможно в рамках продолжающихся клинических исследований.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013). Под ред. О.Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2014. С. 171–177. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. Statistics of oncologic diseases in the Republic of Belarus (2004–2013). Ed. O.G. Sukonko. Minsk: N.N. Alexandrov RNPTS OMR, 2014. Pp. 171–177 (In Russ.)].
2. Pettaway C.A., Pisters L.L., Troncoso P. et al. Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therapy followed by radical prostatectomy: feasibility and preliminary results. J Clin Oncol 2000;18(5):1050–7. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.5.1050. PMID: 10694556.
3. Clark P.E., Peereboom D.M., Dreicer R. et al. Phase II trial of neoadjuvant estramustine and etoposide plus radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. Urology 2001;57(2):281–5. PMID: 11182337.
4. Oh W.K., George D.J., Kaufman D.S., Moss K. et al. Neoadjuvant docetaxel fol-
5. lowed by radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer: a preliminary report. Semin Oncol 2001;28(4 Suppl 15):40–4. PMID: 11685727.
6. Dreicer R., Klein E.A. Preliminary observations of singleagent docetaxel as neoadjuvant therapy for locally advanced prostate cancer. Semin Oncol 2001;28(4 Suppl 15):45–8. PMID: 11685728.
7. Boccon-Gibod L., Djavan W.B., Hammerer P. et al. Management of prostate specific antigen relapse in prostate cancer:

- a European Consensus. Int J Clin Pract 2004;58(4):382–90. PMID: 15161124.
7. Moul J.W. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. J Urol 2000;163(6):1632–42. PMID: 10799151.
8. Kupelian P., Katcher J., Levin H. et al. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. Urology 1996;48(2):249–60. PMID: 8753737.
9. Grossfeld G.D., Latini D.M., Lubeck D.P. et al. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. J Urol 2003;169(1): 157–63. DOI: 10.1097/01.ju.0000036470.57520.a0. PMID: 12478126.
10. Freedland S.J., Terris M.K., Csathy G.S. et al. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. J Urol 2004;171(6 Pt 1):2215–20. PMID: 15126788.
11. Демешко П.Д., Красный С.А. Биохимический рецидив рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Минск: Принтхаус, 2015. 160 с. [Demeshko P.D., Krasny S.A. Biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. Minsk: Print-house, 2015. 160 p (In Russ.)].
12. Демешко П.Д. Сравнительный анализ отдаленных результатов радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким онкологическим риском. Онкоурология 2015;12(2):61–8. [Demeshko P.D. Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for high risk prostate cancer: comparison of treatment outcomes. Onkourologiya = Cancer Urology 2015;12(2):61–8 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-61-68.

Статья поступила: 09.10.2017. Принята в печать: 25.12.2017.

Article received: 09.10.2017. Accepted for publication: 25.12.2017.

Современные подходы к выбору терапии 1-й линии больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев¹, А.Н. Андрианов², А.Д. Каприн¹

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

²Научно-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: Андрей Николаевич Андрианов mailandrianov@gmail.com

Гормональная терапия метастатического рака предстательной железы (мРПЖ) являлась «золотым стандартом» лечения с 1941 г. Однако показатели выживаемости у пациентов с данной патологией сохранялись на низком уровне. По результатам новых исследований раннее начало химиотерапии доцетакселом или антиандрогенной терапии абиратероном в комбинации со стандартной гормональной терапией позволяет значительно увеличить выживаемость больных мРПЖ. В представленном обзоре освещены данные этих исследований и целесообразность назначения доцетаксела или абиратерона в качестве 1-й линии терапии мРПЖ.

Ключевые слова: гормоночувствительный метастатический рак предстательной железы, гормональная терапия, химиотерапия, доцетаксел, абиратерон

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-85-90

Current approaches to selection of the 1st line therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer

B. Ya. Alekseev¹, A. N. Andrianov², A. D. Kaprin¹

¹National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N. N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

Hormone therapy of metastatic prostate cancer (mPC) has been the “golden standard” of treatment since 1941. However, survival rates in patients with this pathology have remained low. Based on the results of newer studies, early start of docetaxel chemotherapy or antiandrogen abiraterone therapy in combination with standard hormone therapy allows to significantly increase survival of patients with mPC. In this review, data from these studies and advisability of docetaxel and abiraterone at the 1st line therapy of mPC are discussed.

Key words: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, hormone therapy, chemotherapy, docetaxel, abiraterone

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто выявляемых злокачественных новообразований у мужчин. В России в 2016 г. отмечен 38371 новый случай данной патологии, а среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 7,12 % [1]. Несмотря на то что диагностика и лечение ранних форм РПЖ в настоящее время позволяют достигнуть практически стопроцентную 5-летнюю выживаемость пациентов с локализованными формами заболевания, общий показатель смертности от РПЖ продолжает расти со среднегодовым темпом прироста 3,21 % [1]. Это, помимо прочих причин, связано с достаточно высокой частотой первичного выявления распространенных и метастатических форм заболевания. Так, в России

в 2016 г. у 17,4 % пациентов с первично выявленным РПЖ диагностирована IV стадия заболевания [2]. По сведениям базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), в США в период с 2007 по 2013 г. метастатический РПЖ (мРПЖ) был выявлен у 5 % пациентов с РПЖ, при этом 5-летняя выживаемость этих больных составила 29,8 % (100 % при локализованном и местно-распространенном РПЖ) [3].

«Золотым стандартом» терапии мРПЖ с момента ее изучения С. Huggins и С. Hodges в 1941 г. считалась гормональная терапия агонистами рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона [4]. В 2005 г. анализ результатов лечения 80 больных мРПЖ в клинических исследованиях National Cancer Institute показал, что медиана времени до развития кастрационно-реф-

рактерного мРПЖ (мКРРПЖ) у больных с наличием метастазов на момент начала антиандрогенной терапии (ААТ) и без них составила 13,1 и 19,3 мес соответственно [5]. Низкие показатели выживаемости данной группы больных стали причиной поиска новых подходов к терапии мРПЖ.

Гормоночувствительный мРПЖ (мГЧРПЖ) является гетерогенным заболеванием, развитие которого обусловлено присутствием в опухолевой ткани как клонов клеток с наличием сигнального пути андрогенных рецепторов (АР⁺), так и с его отсутствием (АР⁻) [6,7]. Следовательно, поскольку оба пула клеток участвуют в развитии и прогрессировании данного заболевания, гормональная терапия в монорежиме, вероятно, предрасполагает к селекции и выживанию клеток АР⁻, жизнеспособных в среде с низкой концентрацией андрогенов [6]. Результаты доклинических исследований указывают на то, что развитие резистентности к ААТ может быть обусловлено как лигандзависимой, так и лиганднезависимой активацией андрогенного сигнального пути [6, 8]. Механизмы действия таксанов основаны на их способности связываться с β -тубулином, что приводит к ингибированию деполимеризации микротрубочек и, следовательно, к аресту клеточного цикла в фазе G(2)М, а также к ингибированию антиапоптотического белка Bcl-2 за счет его фосфорилирования [9]. Кроме того, данные ряда доклинических исследований показывают, что таксаны влияют и на андрогензависимые сигнальные пути за счет блокировки транслокации рецепторов в ядра клеток и последующей экспрессии их генов-эффекторов [10–12]. Таким образом, логичным является предположение о том, что доцетаксел, помимо своего цитотоксического эффекта на АР⁻-клоны клеток, также может действовать синергически с ААТ за счет своего влияния на АР.

Химиотерапия на основе таксанов

Доцетаксел — полусинтетический препарат из группы таксанов, антинеопластическая активность которого обусловлена цитостатическим действием как за счет ареста клеточного цикла в фазе G(2)М, так и за счет прямого действия на сигнальный путь АР. В 2004 г. после публикации данных исследований TAX 327 [13] и SWOG 99-16 [14], результатом которых стало увеличение показателей общей выживаемости (ОВ) на 2,4 и 1,9 мес соответственно при назначении доцетаксела и митоксантирона больным мРПЖ с прогрессированием на фоне ААТ, доцетаксел был одобрен для лечения мКРРПЖ.

В настоящее время опубликованы результаты 3 исследований III фазы, в которых доцетаксел применяли у больных мГЧРПЖ.

GETUG-AFU 15 — исследование III фазы, проведенное группой изучения опухолей мочеполовой системы

и французской ассоциацией урологов (Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Genital and Association Française d'Urologie), было первым сравнением эффективности ААТ в монорежиме с комбинированной химиогормональной терапией препаратом доцетаксел [15]. В исследование вошли 385 пациентов с впервые выявленным мРПЖ (в 71 % случаев метастазы обнаружены при первичной диагностике), без предшествующей терапии или получавшие ААТ в течение не более чем 2 мес до включения в анализ. На фоне ААТ 192 мужчинам проводили до 9 циклов химиотерапии доцетакселем в дозе 75 мг/м² поверхности тела каждые 3 нед. Медиана числа циклов химиотерапии составила 8, при этом 48 % пациентов получили все 9 циклов, 11 % больных потребовалось снижение дозы препарата. Наиболее частым (21 %) осложнением в группе химиотерапии была нейтропения, которая стала причиной 2 из 4 летальных исходов, после чего комитет по мониторингу данных рекомендовал назначать таким больным гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. После получения данной рекомендации летальных исходов, связанных с проводимой терапией, не зарегистрировано. Первичной целью исследования была ОВ, вторичными — выживаемость без клинического и биохимического прогрессирования. При первичной публикации результатов исследования, по достижении медианы времени наблюдения в 50 мес, статистически достоверных различий в ОВ между группами не достигнуто (58,9 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 50,8–69,1 мес) против 54,2 мес (95 % ДИ 42,2 мес — не достигнуто); отношение рисков (ОР) 1,01 (95 % ДИ 0,75–1,36); $p = 0,955$). Тем не менее в группе химиотерапии выживаемость без биохимического прогрессирования (22,9 мес против 12,9 мес; ОР 0,72 (95 % ДИ 0,57–0,91); $p = 0,005$) и без клинического прогрессирования (23,5 мес против 15,4 мес; ОР 0,75 (95 % ДИ 0,59–0,94); $p = 0,015$) оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе.

В 2016 г. были опубликованы обновленные результаты анализа (медиана времени наблюдения 83,9 мес) [16]. Достоверных различий в ОВ также не было достигнуто (62,1 мес (95 % ДИ 49,5–73,7) против 48,6 мес (95 % ДИ 40,9–60,6); ОР 0,88 (95 % ДИ 0,68–1,14); $p = 0,3$), тем не менее отмечено улучшение показателя ОВ исследуемой группы относительно контрольной. Достоверных различий в ОВ не удалось достигнуть также для группы больных плохого прогноза (39,8 мес (95 % ДИ 28,0–53,4 мес) против 35,1 мес (95 % ДИ 29,9–43,6 мес); ОР 0,78 (95 % ДИ 0,56–1,09); $p = 0,14$).

CHAARTED (Chemo-Hormonal therapy vs Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) — первое исследование III фазы, в котором показано достоверное увеличение ОВ при назначении доцетаксела больным мГЧРПЖ [17]. В исследование были включены 790 пациентов с мРПЖ. Допускалось

участие в исследовании больных, которым ранее назначали адъювантную гормональную терапию, при условии, что ее длительность не превышала 24 мес и она была завершена не менее чем за 12 мес до развития метастазов. Пациентов, которым уже проводили ААТ, рандомизировали не позднее 120-го дня с начала терапии.

После рандомизации в контрольную группу вошли 393 больных, которым выполняли ААТ в стандартном режиме, в группу комбинированного лечения — 397 пациентов, которым на фоне стандартной ААТ проводили до 6 циклов химиотерапии доцетакселом в дозе 75 мг/м² поверхности тела каждые 3 нед. У больных с выраженными побочными эффектами допускалось до 2 снижений дозы препарата (до 65 мг/м², затем до 55 мг/м² поверхности тела). Первичной целью исследования была ОВ, вторичными — ответ на терапию по результатам исследования крови на уровень простатического специфического антигена, время до развития мКРРПЖ и выживаемость без клинического прогрессирования. Первоначальный дизайн исследования предполагал включение больных с обширным метастатическим поражением (висцеральные метастазы или 4 и более костных метастазов с наличием как минимум 1 очага вне позвоночника и костей таза). Однако после обновления дизайна исследования было допущено включение больных с минимальной метастатической нагрузкой.

Впервые результаты анализа были опубликованы по достижении медианы времени наблюдения в 28,9 мес. Первичная цель исследования была достигнута — ОВ в группе комбинированного лечения оказалась на 13,6 мес больше, чем в контрольной (57,6 мес против 44,0 мес; ОР 0,61 (95 % ДИ 0,47–0,80); $p < 0,001$). Кроме того, добавление доцетаксела к стандартной ААТ достоверно увеличивало время до развития мКРРПЖ (20,2 мес против 11,7 мес; ОР 0,61 (95 % ДИ 0,51–0,72); $p < 0,001$), а также выживаемость без клинического прогрессирования (33,0 мес против 19,8 мес; ОР 0,61 (95 % ДИ 0,50–0,75); $p < 0,001$). При анализе результатов с учетом стратификации больных по распространенности метастатического процесса достоверное увеличение ОВ отмечено только в группе больных с обширным поражением (49,2 мес против 32,2 мес; ОР 0,60 (95 % ДИ 0,45–0,81); $p < 0,001$), в то время как в группе больных с минимальным поражением увеличение ОВ не достигло статистически достоверных значений (медиана не достигнута для обеих групп; ОР 0,60 (95 % ДИ 0,32–1,13); $p = 0,11$).

Обновленные данные исследования по достижении медианы времени наблюдения в 53,7 мес были опубликованы на конгрессе Европейского общества медицинских онкологов (Europe Society of Medical Oncology, ESMO) в 2016 г. [18]. При длительном наблюдении за больными отмечено достоверное увеличение

ОВ в группе комбинированного лечения (57,6 мес против 47,2 мес; ОР 0,73 (95 % ДИ 0,59–0,89); $p = 0,0018$). Аналогично результатам первой публикации достоверные различия в выживаемости выявлены только в группе распространенного метастатического поражения (57,6 мес против 47,2 мес; ОР 0,73 (95 % ДИ 0,59–0,89); $p = 0,0018$ в группе распространенного метастатического поражения и 63,5 мес против «не достигнуто»; ОР 1,04 (95 % ДИ 0,70–1,55); $p = 0,86$ в группе минимального метастатического поражения). На основании полученных данных авторы пришли к выводу о том, что для больных мГЧРПЖ с обширным метастатическим процессом назначение 6 циклов химиотерапии доцетакселом достоверно увеличивает показатели ОВ, время до развития кастрационно-рефрактерной фазы, безрецидивную и опухолеспецифическую выживаемость.

STAMPEDE (Systematic Therapy in Advancing of Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy) — многогрупповое многостадийное исследование II/III фазы, задачей которого стало сравнение различных вариантов лекарственного лечения больных с впервые выявленным мРПЖ с поражением регионарных лимфатических узлов, больных местно-распространенным РПЖ высокого риска (≥ 2 критериев: стадия T3–T4, сумма баллов по шкале Глисона 8–10, уровень простатического специфического антигена ≥ 40 нг/мл), а также пациентов с прогрессированием заболевания после предшествующего радикального хирургического и/или лучевого лечения с наличием критериев высокого риска [19]. В контрольную группу (ААТ) были включены 1184 пациента, 1185 больным проводили комбинированное лечение (ААТ + 6 циклов доцетаксела в дозе 75 мг/м² поверхности тела каждые 3 нед, максимально 6 циклов) с добавлением золедроновой кислоты ($n = 593$) и без нее ($n = 592$). ОВ, оцененная при достижении медианы времени наблюдения в 43 мес, была значительно выше в группах больных, получавших комбинированную терапию (81 мес против 71 мес; ОР 0,78 (95 % ДИ 0,66–0,93); $p = 0,006$ в группе пациентов, не получавших золедроновую кислоту, и 76 мес против 71 мес; ОР 0,82 (95 % ДИ 0,69–0,97); $p = 0,022$ в группе пациентов, получавших золедроновую кислоту). При анализе показателей ОВ среди больных мРПЖ (61 % случаев) также выявлено преимущество назначения доцетаксела в комбинации со стандартной терапией (медиана ОВ 60 мес против 45 мес; ОР 0,76; 95 % ДИ 0,62–0,92; $p = 0,005$). Таким образом, эти результаты подтвердили данные, полученные в исследовании CHAARTED, однако стоит отметить, что в исследовании STAMPEDE не проводили стратификацию по распространенности метастатического поражения.

Метаанализ исследований GETUG-AFU 15, CHAARTED и STAMPEDE. В 2016 г. М. Tucci и соавт. опубликовали

данные метаанализа 3 исследований III фазы, которые подтвердили гипотезу о том, что назначение доцетаксела в комбинации с ААТ больным мГЧРПЖ достоверно увеличивает ОВ по сравнению с гормональной терапией в монорежиме (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,60–0,90; $p = 0,002$) [20]. Химиотерапия доцетакселом позволяет добиться 33 % снижения риска смертности у больных с распространенным метастатическим поражением (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,51–0,88) и 22 % снижения у пациентов с минимальным метастатическим поражением (ОР 0,80; 95 % ДИ 0,49–1,32). На основании этих данных, обладающих I степенью достоверности, были выработаны рекомендации Национальной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), согласно которым всем больным мГЧРПЖ показано проведение в 1-й линии ААТ в комбинации с химиотерапией доцетакселом. Тем не менее с учетом относительно хорошего прогноза у пациентов с мГЧРПЖ с минимальным метастатическим поражением и отсутствия достоверных различий в ОВ в данной группе больных в исследовании CHAARTED целесообразно использовать индивидуальный подход при назначении комбинированной терапии 1-й линии.

Наиболее частым побочным явлением в группах комбинированного лечения во всех исследованиях была фебрильная нейтропения (8, 6 и 12 % в исследованиях GETUG-AFU 15, CHAARTED, STAMPEDE соответственно), которая стала причиной 2 летальных исходов в исследовании GETUG-AFU 15. Однако после назначения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов летальных исходов в данном исследовании не зарегистрировано. Если принимать во внимание то, что в исследованиях плохо представлена популяция мужчин в возрасте старше 70 лет (значимая доля больных мРПЖ), тщательная клиническая оценка, своевременный контроль и коррекция общесоматического статуса крайне важны при назначении терапии и ведении пациентов с мГЧРПЖ.

Кабазитаксел. С учетом успешных результатов исследований III фазы с применением доцетаксела в комбинированной терапии 1-й линии при мГЧРПЖ авторы из Швеции провели исследование III фазы, в котором больным с впервые выявленным мГЧРПЖ назначали 10 циклов химиотерапии кабазитакселом в дозе 25 мг/м² поверхности тела, после чего проводили стандартную ААТ [21]. Изначально планировалось включить в исследование 400 пациентов, однако оно было закрыто в связи с низкой скоростью набора пациентов. Всего в анализе приняли участие 31 пациент. На момент публикации данных медиана времени наблюдения составила 34 мес в исследуемой группе ($n = 15$) и 30 мес в контрольной (стандартная ААТ, $n = 16$). Медиана ОВ соста-

вила 32,5 и 29,5 мес в исследуемой и контрольной группах соответственно. Несмотря на положительные результаты, это исследование характеризуется слабым уровнем доказательности по причине малого числа включенных больных, однако полученные данные должны привести к дальнейшему изучению влияния комбинации ААТ с кабазитакселом в исследованиях III фазы.

Абиратерона ацетат

Абиратерон — высокоактивный селективный необратимый ингибитор CYP17, фермента, катализирующего 2 ключевые реакции биосинтеза дегидроэпиандростерона и андростендиона, предшественников тестостерона и эстрадиола [22, 23]. В 2011 г. по результатам клинического исследования III фазы COU-AA-301 абиратерон в комбинации с ААТ был одобрен в качестве терапии мКРПЖ [24].

Использование абиратерона в качестве терапии мГЧРПЖ изучено в 3 исследованиях III фазы, одно из которых все еще находится в активной фазе.

В исследовании **LATITUDE**, в которое были включены 1199 больных мГЧРПЖ высокого риска прогрессирования (≥ 2 критериев: сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , ≥ 3 метастатических очагов в кости, наличие висцеральных метастазов), при медиане времени наблюдения 30,4 мес медиана ОВ в группе комбинированного лечения не была достигнута, в то время как в группе плацебо она составила 34,7 мес [25]. В группе абиратерона 3-летняя выживаемость была достоверно выше по сравнению с группой плацебо (66 % против 49 %; ОР 0,62; 95 % ДИ 0,51–0,76; $p < 0,001$). Также достоверно больше оказались медиана времени до радиологического прогрессирования (33,0 мес против 14,8 мес; ОР 0,47; 95 % ДИ 0,39–0,55; $p < 0,001$), время до прогрессирования болевого синдрома (ОР 0,70; $p < 0,001$), время до биохимического прогрессирования (ОР 0,30; $p < 0,001$), время до начала следующей линии терапии (ОР 0,42; $p < 0,001$) и до начала химиотерапии (ОР 0,44; $p < 0,001$).

При анализе данных больных мКЧРПЖ из группы терапии абиратероном в исследовании **STAMPEDE** [26] ОВ была достоверно выше в группе комбинированного лечения (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,49–0,75) по сравнению с группой ААТ при показателях 3-летней ОВ 83 % против 76 % (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,52–0,76; $p < 0,001$).

Результаты исследования **PEACE-1** на настоящий момент не опубликованы, так как оно находится в активной фазе.

Последовательность терапии

На основании данных рандомизированных исследований как доцетаксел, так и абиратерон в комбина-

ции со стандартной ААТ являются «золотым стандартом» лечения больных мГЧРПЖ. С клинической точки зрения назначение доцетаксела в качестве препарата 1-й линии имеет несколько потенциальных преимуществ. Во-первых, пациенты с впервые выявленным мГЧРПЖ чаще характеризуются более высокими показателями общесоматического статуса вследствие меньшей распространенности заболевания и, следовательно, они легче смогут перенести химиотерапию. Кроме того, целесообразным считается одновременное воздействие первичного режима терапии как на AP^+ -клоны опухолевых клеток, так и на AP^- -клоны. С другой стороны, терапии абиратероном свойственна меньшая степень выраженности побочных эффектов, что в случае тяжелого общего состояния больного может стать фактором ее выбора в 1-й линии.

Заключение

Новые исследования III фазы в настоящее время изменили «золотой стандарт» первичной терапии больных мГЧРПЖ. Так, комбинированное лечение в качестве терапии 1-й линии больных мГЧРПЖ в настоящее время рекомендовано клиническими руководствами на основании данных с I уровнем доказательности. Решение о выборе препарата 1-й линии в настоящее время должно приниматься онкологом с учетом общего состояния, возраста пациента, распространенности опухолевого поражения, также немаловажной является стоимость предлагаемой терапии.

Тем не менее необходимо проведение дальнейших исследований для определения максимально эффективных схем терапии, эффективности новых препаратов, одобренных для лечения мРПЖ, возможности и целесообразности выполнения последовательных схем лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 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, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2018. 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, 2017. 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, 2017. 236 p. (In Russ.)].
3. National Cancer Institute. Stat Facts: Prostate Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
4. Denmeade S.R., Isaacs J.T. A history of prostate cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2002;2(5):389–96. DOI: 10.1038/nrc801. PMID: 12044015.
5. Sharifi N., Dahut W.L., Steinberg S.M. et al. A retrospective study of the time to clinical end-points for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2005;96(7):985–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05798.x. PMID: 16225513.
6. Ahmed M., Li L.C. Adaptation and clonal selection models of castration-resistant prostate cancer: current perspective. *Int J Urol* 2013;20(4):362–71. DOI: 10.1111/iju.12005. PMID: 23163774.
7. Prins G.S., Birch L., Greene G.L. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinology* 1991;129(6):3187–99. DOI: 10.1210/endo-129-6-3187. PMID: 1954898.
8. Karantanos T., Corn P.G., Thompson T.C. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. *Oncogene* 2013;32(49):5501–11. DOI: 10.1038/onc.2013.206. PMID: 23752182.
9. Pienta K.J. Preclinical mechanisms of action of docetaxel and docetaxel combinations in prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):3–7. PMID: 11685722.
10. Darshan M.S., Loftus M.S., Thadani-Mulero M. et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer. *Cancer Res* 2011;71(18):6019–29. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1417. PMID: 21799031.
11. Thadani-Mulero M., Nanus D.M., Giannakakou P. Androgen receptor on the move: boarding the microtubule expressway to the nucleus. *Cancer Res* 2012;72(18):4611–5. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0783. PMID: 22987486.
12. Gan L., Chen S., Wang Y. et al. Inhibition of the androgen receptor as a novel mechanism of taxol chemotherapy in prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69(21):8386–94. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1504. PMID: 19826044.
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. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513–20. DOI: 10.1056/NEJMoa041318. PMID: 15470214.

15. Gravis G., Fizazi K., Joly F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0. PMID: 23306100.
16. Gravis G., Boher J.M., Joly F. et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU 15 trial. *Eur Urol* 2016;70(2):256–62.
17. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015 20;373(8):737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
18. Sweeney C., Chen Y., Liu G. et al. Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone naïve metastatic prostate cancer (PrCa). *Ann Oncol* 2016;27(6):243–65.
19. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016 19;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. PMID: 26719232.
20. Tucci M., Bertaglia V., Vignani F. et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69(4):563–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.09.013. PMID: 26422676.
21. Andrén O., Widmark A., Fält A. et al. Cabazitaxel followed by androgen deprivation therapy significantly improves time to progression in patients with newly diagnosed metastatic hormone sensitive prostate cancer – a randomized, open label, phase III, multicenter trial. *ESMO congress 2017*, poster session.
22. Auchus R.J. The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30(1):101–19. PMID: 11344930.
23. Barrie S.E., Potter G.A., Goddard P.M. et al. Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450(17)alpha (17-alpha-hydroxylase/C17-20 lyase). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;50(5–6):267–73. PMID: 7918112.
24. De Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618. PMID: 21612468.
25. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174. PMID: 28578607.
26. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R. et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4):388–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900. PMID: 28578639.

Статья поступила: 04.12.2017. Принята в печать: 23.12.2017.

Article received: 04.12.2017. Accepted for publication: 23.12.2017.

Непрямое сравнение эффективности и безопасности энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы, прогрессирующего на фоне применения доцетаксела

П.В. Мазин, Н.К. Мазина

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 610998 Киров, ул. Карла Маркса, 112

Контакты: Надежда Константиновна Мазина espmaz@kirovvma.ru

Введение. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРПЖ) является распространенным тяжелым заболеванием во многих странах мира. В последнее время появились такие инновационные препараты, как энзалутамид, абиратерон и кабазитаксел.

Цель исследования — прямое сравнение клинической эффективности и безопасности применения энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела как препаратов 2-й линии терапии после использования доцетаксела для лечения КРПЖ, по данным зарубежной литературы.

Материалы и методы. Выполнено прямое сравнение эффективности и безопасности указанных препаратов по объединенным материалам регистрационных и независимых ретроспективных исследований. Были отобраны 13 статей, из них: исследования эффективности и безопасности энзалутамида — 2 работы; абиратерона — 7; кабазитаксела — 3; ортеронела — 1.

Результаты. Наиболее высокая вероятность снижения уровня простатического специфического антигена на 50 % и более, а также уменьшения поражения мягких тканей по системе Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) характерна для энзалутамида. В отношении шансов наступления нежелательных явлений энзалутамид и абиратерон не имели существенных различий от контрольных групп, кабазитаксел же увеличивал шансы наступления нежелательных явлений, особенно гематологического характера.

Заключение. Энзалутамид в режиме терапии 2-й линии после доцетаксела при метастатическом КРПЖ превосходит абиратерон и кабазитаксел по частоте снижения уровня простатического специфического антигена, что подтверждено прямым сравнением обобщенных групп. Энзалутамид безопаснее кабазитаксела и отличается от абиратерона отсутствием ряда нежелательных явлений.

Ключевые слова: энзалутамид, абиратерон, кабазитаксел, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, прямое сравнение, метаанализ, медиана общей выживаемости

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-91-100

Efficacy and safety of enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel in post-docetaxel treatment of castration-resistant prostate cancer: meta-analysis data

P.V. Mazin, N.K. Mazina

Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 112 Karla Marksa St., Kirov 610998, Russia

Background. Castration-resistant prostate cancer (CRPC) is wide-spread severe disease in many regions of the world. Enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel have been recently registered for the treatment of this condition.

Objective: to perform indirect comparison of enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel efficacy and safety in 2nd line “post-docetaxel” treatment of CRPC according to published clinical data.

Materials and methods. Indirect comparison was undertaken to extract efficacy and safety parameters of enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel from integrated registration pivotal trials and independent retrospective studies. 13 articles were selected: enzalutamide — 2, abiraterone — 7, cabazitaxel — 3 and orteronel 1 article.

Results. Enzalutamide had highest chances of prostatic specific antigen response (50 % and more decline from baseline) and highest chances of Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) soft-tissue objective response. Chances of enzalutamide and abiraterone adverse effects did not have serious difference from control groups in pivotal trials. Cabazitaxel increased adverse effects chances, mostly hematological adverse effects.

Conclusion. Treatment with enzalutamide of CRPC in 2nd line “post-docetaxel” provided best parameters of prostatic specific antigen response. Enzalutamide is safer than cabazitaxel and does not have several adverse events typical for abiraterone.

Key words: enzalutamide, abiraterone, cabazitaxel, castration-resistant prostate cancer, indirect comparison, meta-analysis, overall survival mediana

Введение

На сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) занимает 5-е место по частоте встречаемости в общей популяции и 2-е место по разновидности выявляемого рака среди мужчин. В 2012 г. данное заболевание стало причиной около 307 тыс. летальных исходов во всем мире [1, 2]. В США и других странах с достаточной монетизацией системы здравоохранения РПЖ выявляется на ранних стадиях, и пациентам своевременно проводят радикальное хирургическое или радиологическое лечение. Однако даже после этого в 20–30 % случаев через 2 года после постановки диагноза заболевание прогрессирует до метастатических и резистентных к гормональной терапии форм [3].

В России за 2016 г. был выявлен 38 371 новый случай РПЖ. При этом с 2006 по 2016 г. первичная заболеваемость увеличилась в 2,1 раза (с 18,09 до 38,37 тыс. новых случаев в год), а распространенность — в 2,2 раза [4]. Если показатели смертности от всех злокачественных заболеваний в последние годы имеют тенденцию к снижению, то смертность от РПЖ возрастает — с 2006 по 2016 г. она увеличилась с 10,08 до 12,23 на 100 тыс. населения [4]. Эпидемиологическая специфика России отличается от западной еще и тем, что большинство впервые выявленных случаев РПЖ в нашей стране диагностируют на стадии местно-распространенного (III стадия — 25,1 %) и метастатического (IV стадия — 17,4 %) процесса [4]. В отдельных регионах России доля выявления РПЖ в запущенных (III–IV) стадиях может достигать 77,3 % [5, 6].

Преобладание запущенных форм злокачественных новообразований предстательной железы характерно для стран со слабой монетизацией системы здравоохранения. В развитых странах Европы и Северной Америки кастрационно-резистентная форма РПЖ (КРРПЖ) развивается у 10–20 % больных в течение 5 лет после диагностирования заболевания [7, 8]. В нашей стране нет достоверных сведений об эпидемиологии КРРПЖ, однако, по некоторым данным, до 20 % выявляемых случаев этой патологии уже изначально резистентны к гормонотерапии [9, 10]. Средний срок развития устойчивости РПЖ к андрогендепривационной терапии составляет, по некоторым данным, около 2 лет [11].

Другой особенностью подходов к лечению РПЖ в развивающихся странах является недостаток средств для раннего и массового применения современных дорогостоящих лекарственных препаратов (энзалутамид, абиратерон и др.) в 1-й линии терапии метастатического КРРПЖ (мКРРПЖ). Следовательно, преобладающей и наиболее экономически доступной стратегией терапии мКРРПЖ для регионов с дефицитом бюджета системы здравоохранения оказывается общепризнанная с 2004 г. последовательность:

андрогендепривационная терапия — 1-я линия химиотерапии (доцетаксел + гормоны или дексаметазон изолированно при низких показателях индекса по шкале Карновского) — терапия гормональными препаратами последнего поколения при резистентности к доцетакселу. При таком алгоритме 1-я линия терапии мКРРПЖ обходится гораздо дешевле, чем 2-я [12].

Энзалутамид — селективный антиандроген 2-го поколения с большим (в среднем, 5,8 сут после однократного перорального приема) периодом полувыведения. Эта особенность позволяет дозировать прием энзалутамида в наиболее удобном для пациента режиме — 1 раз в сутки. Механизм действия подразумевает полную блокаду пути передачи сигнала андрогеновых рецепторов: высокоафинная антагонистическая блокада андрогенного рецептора путем связывания с ним, нарушение андрогенно-ядерной транслокации и сопряжения с ДНК, индукция апоптоза. При блокаде андрогенового рецептора, пребывающего в состоянии гиперэкспрессии, энзалутамид не имеет промежуточной активности агониста [13]. Являясь одним из самых удачных препаратов в своем классе, энзалутамид, в отличие от абиратерона, не требует сопутствующего приема преднизолона. Также не требуется дорогостоящей инфраструктуры, необходимой при работе с такими изотопами, как радий-223.

Несмотря на то, что доцетаксел по-прежнему широко используется при химиотерапии КРРПЖ, в последние годы онкоурологи развитых стран все чаще предпочитают начинать лечение данного заболевания с назначения абиратерона или энзалутамида, резервируя возможность применения доцетаксела во 2-й и последующих линиях терапии [12, 14]. С учетом довольно высоких параметров порога готовности платить, свойственных для США, Японии и стран Западной Европы [15], это возможно не только с медицинской, но и с финансовой точки зрения. С другой стороны, происходит отчетливый сдвиг к более раннему включению доцетаксела в схемы лечения гормоночувствительного РПЖ — у пациентов с впервые выявленным мКРРПЖ с высокой степенью распространенности процесса [12]. Таким образом, для стран с развитой экономикой ситуация, когда абиратерон и энзалутамид у больных мКРРПЖ назначались во 2-й линии терапии после доцетаксела, теряет актуальность. В случаях недостаточного финансирования здравоохранения использование доцетаксела в 1-й линии терапии мКРРПЖ, наоборот, становится все более экономически привлекательным.

Появление развернутых независимых ретроспективных или даже контролируемых рандомизированных исследований режима лечения мКРРПЖ «доцетаксел—абиратерон/энзалутамид» в ближайшие годы все более сомнительно, поскольку развитые страны

от него отходят, а в развивающихся странах с дефицитным бюджетом здравоохранения отсутствует необходимая исследовательская инфраструктура. Перечисленные обстоятельства в ближайшие годы осложняют проведение развернутых прямых метаанализов по схеме «энзалутамид — пост/доцетаксел», что повышает доказательную ценность статистического моделирования в виде непрямого сравнения [16] по данному вопросу.

Цель исследования — сопоставление обобщенных характеристик клинической эффективности и безопасности применения энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела как препаратов 2-й линии терапии после использования доцетаксела для лечения КРРПЖ, по данным зарубежной литературы.

Материалы и методы

В доступных открытых базах зарубежной научной медицинской периодической литературы было отобрано несколько типов публикаций о клинических исследованиях препаратов 2-й линии для лечения КРРПЖ после прогрессирования заболевания на фоне применения доцетаксела.

- Публикации по использованию абиратерона. Помимо результатов регистрационного исследования COU-AA-301 K. Fizazi и соавт. и дополняющей его статьи C.J. Logothetis и соавт. [17, 18], к настоящему моменту доступно большое количество независимых ретроспективных работ по назначениям этого лекарственного средства у больных тяжелыми формами КРРПЖ в Бельгии, Франции, Канаде, Италии и других странах [19–22]. Для сравнения были отобраны 7 статей [17–23], в которых сопоставление конечных точек с таковыми из ключевых исследований, на наш взгляд, методологически наиболее корректно.
- Статьи, посвященные применению препарата энзалутамид, для которого кроме работы H. Scher и соавт. по итогам крупного регистрационного исследования III фазы AFFIRM [24] оказалась доступна лишь независимая работа R. Nadal и соавт. [25].
- Группа методологически сходных статей по использованию кабазитаксела после доцетаксела, в которую вошли отчет J.S. de Bono и соавт. об итогах контролируемого рандомизированного исследования III фазы TROPIC, а также еще 2 публикации онкоурологов из Испании и Турции [26–28].
- Поскольку дизайн исследования TROPIC [1] существенно отличался от AFFIRM [17] и COU-AA-301 [24] конструкцией групп сравнения (в соответствующем контролируемом исследовании кабазитаксел сравнивали

с митоксантроном, а не с плацебо [26]), для не прямых сравнительных тестов результаты анализа контрольной группы из статьи J.S. de Bono [26] оказалось невозможно использовать. Для того чтобы синтетическая/итоговая группа плацебо по своей гетерогенности максимально соответствовала условиям реальной практики, в дополнение к контрольным группам исследований AFFIRM [24] и COU-AA-301 [17] были использованы данные контрольной группы из методологически сходного исследования TAK-700 по испытаниям ортеронела после доцетаксела [29].

В общей сложности для достижения целей настоящей работы были отобраны 13 статей: исследования эффективности и безопасности энзалутамида — 2, абиратерона — 7, кабазитаксела — 3 и ортеронела — 1.

Анализ эффективности терапии 2-й линии после применения доцетаксела при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы по данным доступных публикаций

Наиболее воспроизводимыми конечными точками в регистрационных контролируемых и независимых ретроспективных исследованиях, с результатами которых отобраны публикации для углубленного статистического анализа, являются:

- медиана общей выживаемости (показатель доступен для анализа в 11 из 13 отобранных публикаций) [17, 19–26, 28, 29];
- доля пациентов со снижением уровня простатического специфического антигена (ПСА) на 50 % и более (в 9 из 13 отобранных публикаций) [17, 19, 20, 22–27];
- доля пациентов с признаками уменьшения поражения мягких тканей по системе Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST, версия 1.1) (в 4 из 13 отобранных публикаций) [17, 24, 26, 29].

В целях нивелирования вероятных ошибок на этапе дизайна/рандомизации ключевых регистрационных исследований, увеличения гетерогенности и приближения к условиям реальной клинической практики из групп плацебо 3 регистрационных исследований AFFIRM, COU-AA-301 и TAK-700 для сравнительных статистических тестов была создана объединенная плацебо-группа численностью 1162 пациента. Значения показателей конечных точек частотного типа в этой группе были усреднены по численности входящих подгрупп. Впоследствии эта интегрированная плацебо-группа выступила основой для сравнительной оценки эффективности и безопасности энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела.

По показателю общей выживаемости оценки отношения шансов (ОШ) исходов с выстраиванием графиков в виде диаграмм [30] с 95 % доверительными интервалами были сделаны на основании данных оригинальных подгрупп 3 исследований [17, 24, 26] без каких-либо дополнительных объединений.

Таким образом, сопоставление объединенных групп из публикаций по энзалутамиду [24, 25], абиратерону [17–23] и кабазитакселу [26–28] с объединенной плацебо-группой [17, 24, 29] было предпринято в режиме непрямого сравнения [16, 31].

Анализ безопасности по данным доступных публикаций

Энзалутамид, абиратерон и кабазитаксел обладают разными профилями безопасности из-за различий в спектре нежелательных явлений (НЯ), многие из которых качественно не сопоставимы. Неоднородность в дизайне учета НЯ при проведении регистрационных исследований TROPIC [26], AFFIRM [17] и COU-AA-301 [24] предопределила невозможность конструирования обобщенных групп для метаанализа либо анализа не прямых сравнений НЯ. Поэтому все ОШ наступления НЯ вычисляли из сравнения экспериментальных и контрольных групп оригинальных исследований.

По результатам исследования AFFIRM энзалутамид отличился наименьшим перечнем зарегистрированных НЯ [24] по сравнению с абиратероном [17] и кабазитакселом [26]. При этом тяжелые НЯ, летальные исходы и отказы от лечения по причине возникновения НЯ чаще наблюдали в группе плацебо исследования AFFIRM. Болевой синдром при этом фиксировали не развернуто, его отмечали только как «скелетно-мышечную боль» и «головную боль». Специфическими НЯ терапии энзалутамидом были повышение уровня печеночных ферментов, сердечно-сосудистые осложнения и судороги, при этом НЯ со стороны системы кроветворения или инфекции не зарегистрированы.

В исследованиях TROPIC [26] и COU-AA-301 [17] спектр фиксируемых НЯ был обширней. В частности, в обеих работах отмечали такие снижающие качество жизни НЯ, как тошнота и рвота. Болевой синдром был представлен более подробно и дифференцировался на боль в спине, конечностях, костях, животе, суставах и нелокализованную боль. Также в этих исследованиях фиксировали пирексию, фебрильную нейтропению и мочеполовую инфекцию, которые могли быть индикатором серьезных осложнений, что не исключало назначение антибиотиков. Несмотря на то, что анемия, тромбоцитопения и нейтропения более специфичны для химиотерапии кабазитакселом, в исследовании COU-AA-301 [17] этим НЯ также было уделено должное внимание.

Если серьезную гематологическую токсичность регистрировали в основном при назначении

кабазитаксела, то специфическим недостатком применения абиратерона, присущим только этому препарату, являлся риск развития НЯ минералокортикоидного типа (гипокалиемия, отеки и нарушения сердечного ритма). Все эти НЯ были отражены в протоколе COU-AA-301 [17].

С учетом перечисленных фактов для унификации представления и сравнения шансов возникновения НЯ было предпринято следующее. Все болевые НЯ объединили в показатель «скелетно-мышечная боль», при этом для статистических расчетов использовали самый высокий показатель (для исследований COU-AA-301 и TROPIC — «боль в спине»). Поскольку по материалам публикаций невозможно было выявить процент сочетанных манифестаций болевых симптомов, допустили, что наибольшая частота одного из них поглощает более редкие болевые проявления.

Показатель «нелокализованная боль» в COU-AA-301 и TROPIC объединили с показателем «головная боль», который фиксировали в рамках исследования AFFIRM. В статистические расчеты включали самый частый из этих 2 показателей с поглощением более редкого. Таким же образом были унифицированы показатели «приливы» и «пирексия».

Ввиду принципиальной несравнимости систем учета контроля боли, выбранными организаторами COU-AA-301 и TROPIC, с балльным вопросником FACT-P, которому отдали предпочтение в исследовании AFFIRM, выкладки по влиянию лечения на шансы улучшения качества жизни пациентов не приводятся.

Непрямое сопоставление эффективности препаратов энзалутамид, абиратерон и кабазитаксел в режиме 2-й линии химиотерапии после применения доцетаксела в лечении распространенного кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Наиболее близкое к условиям реальной практики не прямое сопоставление результатов использования энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела в режиме 2-й линии после применения доцетаксела при лечении мКРПЖ оказалось возможно по 2 показателям: доле пациентов со снижением уровня ПСА на 50 % и более и доле пациентов с признаками уменьшения поражения мягких тканей по радиологическим данным.

Для осуществления этого непрямого сравнения была выполнена оценка ОШ наступления заданного исхода в нескольких объединенных группах. Так, плацебо-контингент был обобщен из плацебо-групп 3 регистрационных исследований [17, 24, 29]. Объединенная группа для анализа показателя «снижение ПСА на 50 % и более» в случае энзалутамида была составлена из данных 2 исследований — Н. Scher и соавт. и R. Nadal и соавт. [24, 25], в случае абиратерона — из материалов 5 исследований [3–5, 10, 13], в случае

кабазитаксела — из материалов 2 исследований [26, 27]. Данных по конечной точке «уменьшение поражения мягких тканей» было обнаружено гораздо меньше — по 1 исследованию для энзалутамида [24], абиратерона [17] и кабазитаксела [26].

Непрямое сравнение всех составных контингентов с объединенной плацебо-группой по обоим показателям представлено на рис. 1. Видно, что наиболее высокие шансы снижения уровня ПСА у больных КРРПЖ имеются при лечении энзалутамидом (lgОШ 14,9). Шансы наступления такого положительного эффекта

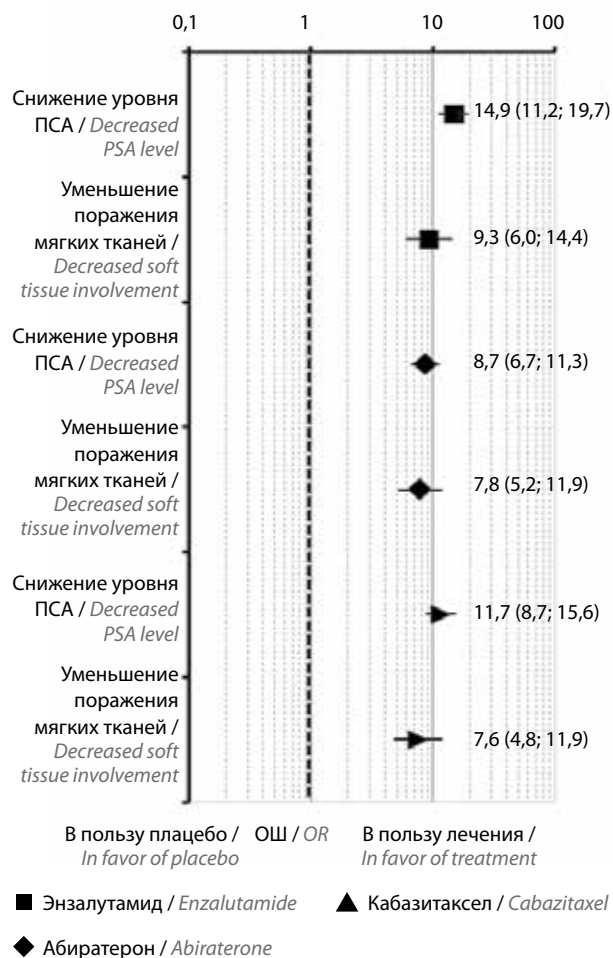


Рис. 1. ОШ наступления положительного исхода при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы энзалутамидом, абиратероном и кабазитакселем по критериям «снижение уровня ПСА» и «поражение мягких тканей». Ось абсцисс представлена в виде логарифмической шкалы; пунктиром со значением lgОШ 1 обозначен уровень отсутствия различий между группами сравнения. Значения справа — lgОШ [95 % доверительный интервал]. Здесь и на рис. 2–5: ОШ — отношение шансов; ПСА — простатический специфический антиген

при лечении кабазитакселем существенно ниже, однако превосходят вероятность снижения уровня ПСА при терапии абиратероном.

По системе RECIST шансы уменьшения поражения мягких тканей при лечении абиратероном и кабазитакселем были сопоставимы, при этом существенно уступая аналогичному показателю терапии энзалутамидом.

Сравнительный анализ частотных характеристик параметров клинической эффективности энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела выявил сходные тенденции соотношений выживаемости, уменьшения уровня ПСА >50 % и поражения мягких тканей: во всех случаях применения инновационных препаратов фиксировалось повышение клинической эффективности по сравнению с группой плацебо. В сравнительном анализе с контрольной группой, получавшей одинаковую терапию, использовали частотные характеристики эффективности препаратов, представленные в публикациях по результатам рандомизированных клинических исследований III фазы COU-AA-301 [17], TROPIC [26] и AFFIRM [24] сходного дизайна (рис. 2).

Видно, что по ОШ выживаемости пациентов за 9 мес эффективность препаратов практически не различилась. По lgОШ выживаемости за 12 мес эффективность абиратерона была несколько выше, чем у 2 других препаратов, тогда как по lgОШ выживаемости за 18 мес эффективность энзалутамида оказалась наиболее высоким (количественные данные по группам сравнения были указаны авторами публикаций под кривыми выживаемости).

Такой же феномен превосходства lgОШ по уменьшению поражения мягких тканей наблюдался на фоне использования энзалутамида. Таким образом, при классическом алгоритме прямого сравнительного метаанализа унифицированного показателя эффективности lgОШ и его 95 % доверительного интервала, наряду со сходством ряда параметров, можно еще раз убедиться в положительных отличительных чертах энзалутамида.

Сопоставление безопасности препаратов энзалутамид, абиратерон и кабазитаксел во 2-й линии терапии после использования доцетаксела в лечении распространенного кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Оценку шансов возникновения НЯ из-за приема препаратов и благоприятного течения терапии без НЯ осуществляли на основании опубликованных данных по регистрационным рандомизированным клиническим исследованиям III фазы COU-AA-301 [17], TROPIC [26] и AFFIRM [24]. Результаты представлены в виде диаграмм в координатах логарифмической шкалы отдельно для НЯ любой степени тяжести и для тяжелых НЯ III степени тяжести и выше.

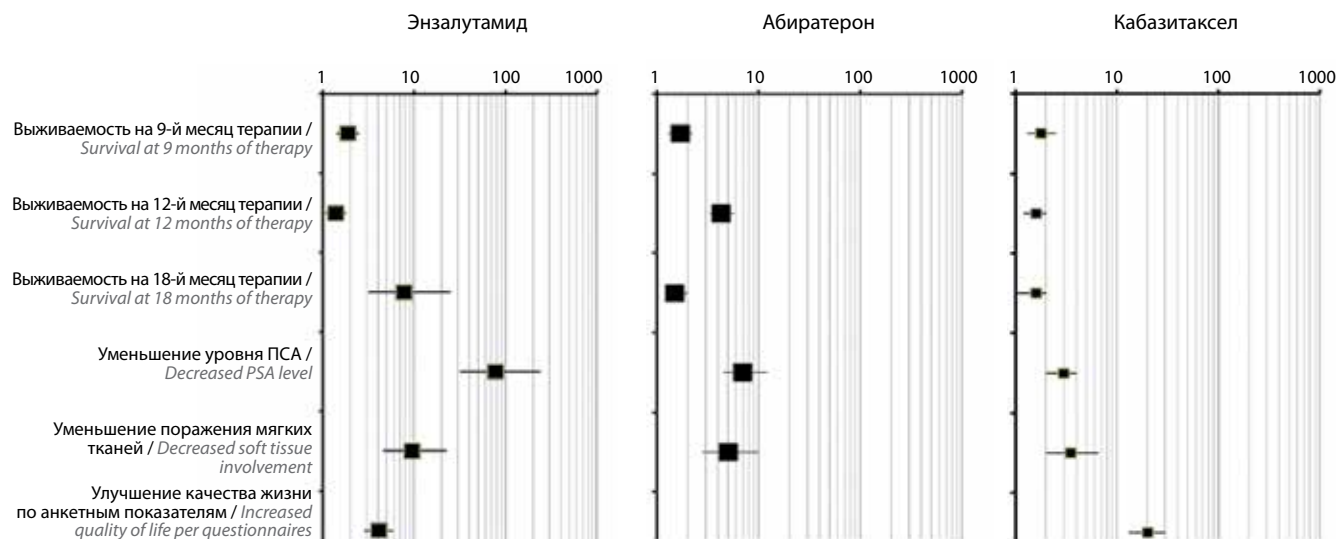


Рис. 2. Сравнительный анализ клинической эффективности энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела по результатам рандомизированных клинических исследований с группами контроля, получавшими одинаковую терапию (медикаментозное сопровождение + преднизолон), по опубликованным данным [1, 5, 11]. Ось абсцисс представлена в виде логарифмической шкалы; значение $\lg OR$ 1 означает, что клинические эффекты в группах сравнения одинаковые; площадь точек соответствует числу пациентов, участвующих в исследовании; сдвиг OR положительного эффекта вправо отображает клиническую эффективность в пользу лечения указанным инновационным препаратом. Уменьшение поражения мягких тканей — положительная радиологическая динамика по системе RECIST

Fig. 2. Comparative analysis of clinical effectiveness of enzalutamide, abiraterone, and cabazitaxel based on randomized clinical trials with control groups receiving the same therapy (drug management + prednisolone), per the published data [1, 5, 11]. X-axis is logarithmic; $\lg OR$ 1 value means that clinical effects in the compared groups are the same; point area corresponds to the number of patients in the study; positive effect's OR shift to the right reflects clinical effectiveness in favor of treatment with the corresponding innovative drug. Decreased soft tissue involvement — positive radiological dynamics per the RECIST guideline

Прием энзалутамида был сопряжен с несколько меньшими шансами отказа от лечения по причине возникновения НЯ любой степени тяжести и смерти из-за НЯ (рис. 3). Это связано, в основном, с низкой частотой развития серьезных сердечно-сосудистых НЯ, которая, по данным Н. Scher и соавт. [24], была сопоставима при использовании энзалутамида и плацебо. Шансы терапии без основных снижающих качество жизни НЯ любой степени тяжести (диарея, скелетно-мышечные боли) были выше в группе плацебо. Приливы и головные/нелокализованные боли имели высокую статистическую достоверность превосходства шансов наступления в группе энзалутамида.

ОШ возникновения тяжелых НЯ III степени тяжести и выше по причине приема энзалутамида имело сходную картину, только с меньшей статистической значимостью (см. рис. 3). С увеличением степени тяжести кардинально изменилось лишь ОШ отказа от лечения по причине НЯ: в группе плацебо оно стало меньше, чем в группе энзалутамида.

В рамках регистрационного исследовательского проекта COU-AA-301 K. Fizazi и соавт. представили более детализированные данные по НЯ терапии препаратом абиратерон [17]. Диаграммы ОШ благоприятного курса лечения без НЯ на логарифмической шкале представлены на рис. 4 отдельно для побочных явлений любой степени тяжести и для тяжелых НЯ III степени тяжести и выше. Наилучшая поддержива-

ющая терапия в группе плацебо имела более высокие шансы привести к отказу от продолжения курса лечения по сравнению с абиратероном.

Констипация, а также незначительные скелетные боли и гематологические расстройства легкой степени тяжести также выглядели менее вероятными для пациентов, принимавших абиратерон. Тем не менее диарея, инфекционные осложнения и отеки с достоверно более высокими шансами осложняли лечение больных, которым назначали абиратерон. Гипокалиемия и сердечные нарушения как незначительной, так и тяжелой (III и выше) степени тяжести с достоверно более высокими шансами возникали при приеме абиратерона.

Профиль безопасности кабазитаксела по логарифмической шкале оценки шансов наступления НЯ/благоприятного течения курса терапии без НЯ уступал контрольной группе при сравнении по подавляющему большинству параметров (рис. 5). Шансы наступления НЯ незначительной степени тяжести практически по всем возможным показателям статистически достоверно были меньше в контрольной группе. Это касалось различных проявлений болевого синдрома, желудочно-кишечных расстройств, инфекционных процессов, утомляемости и гематологических нарушений, а также таких интегральных характеристик, как «отказ от лечения/смерть из-за побочных явлений».

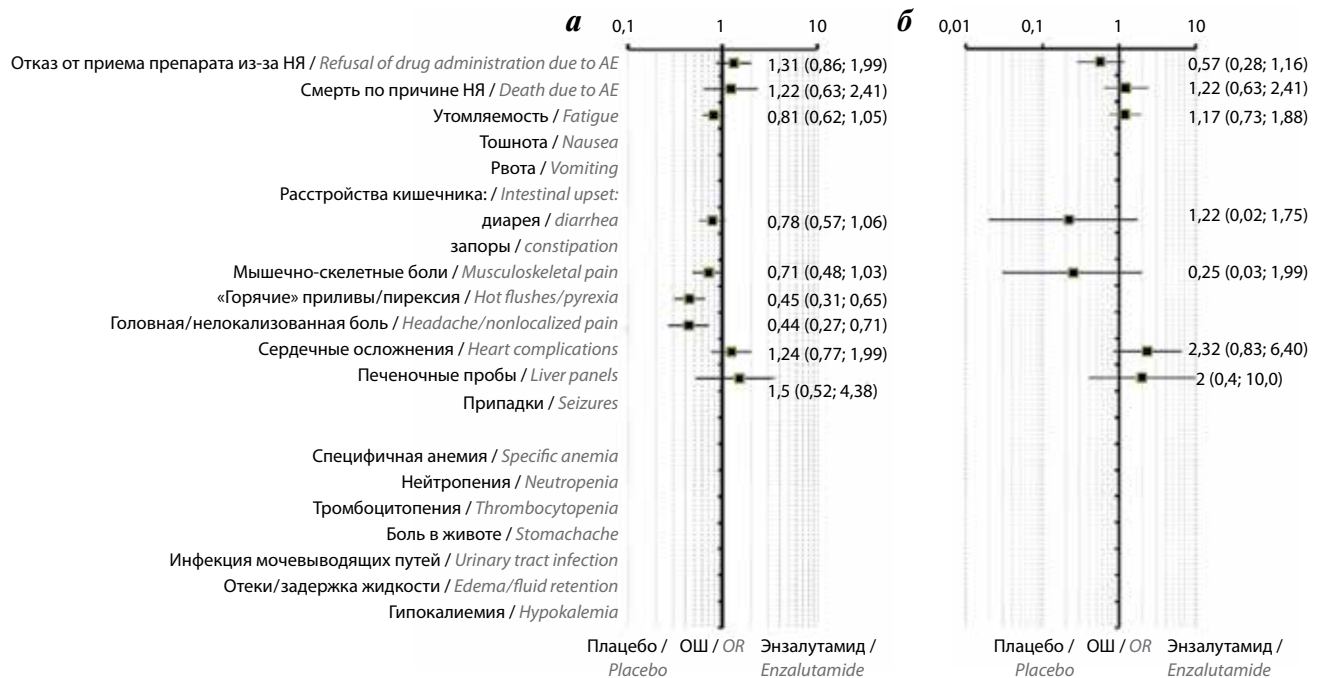


Рис. 3. ОШ курса лечения без НЯ любой степени тяжести (а) и без НЯ III степени тяжести и выше (б) при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы энзалутамидом. Ось абсцисс представлена в виде логарифмической шкалы; значение lgОШ 1 означает, что шансы НЯ в группах сравнения одинаковые; площадь точек соответствует числу пациентов, участвующих в исследовании; сдвиг lgОШ влево отбрасывает клиническую эффективность при лечении указанным инновационным препаратом. Значения справа — lgОШ [95 % доверительный интервал]. Здесь и на рис. 4, 5: НЯ — нежелательные явления
Fig. 3. OR of a treatment course without AEs of any severity (a) and without AEs of grade III severity or higher (b) in treatment of castration-resistant prostate cancer with enzalutamide. X-axis is logarithmic; logOR 1 value means that the chances of AE in the compared groups are the same; point area corresponds to the number of patients in the study; AE's logOR shift to the left reflects clinical effectiveness of treatment with the indicated innovative drug. Values on the right are logOR [95 % confidence interval]. Here and in Figures 4, 5: AE — adverse events

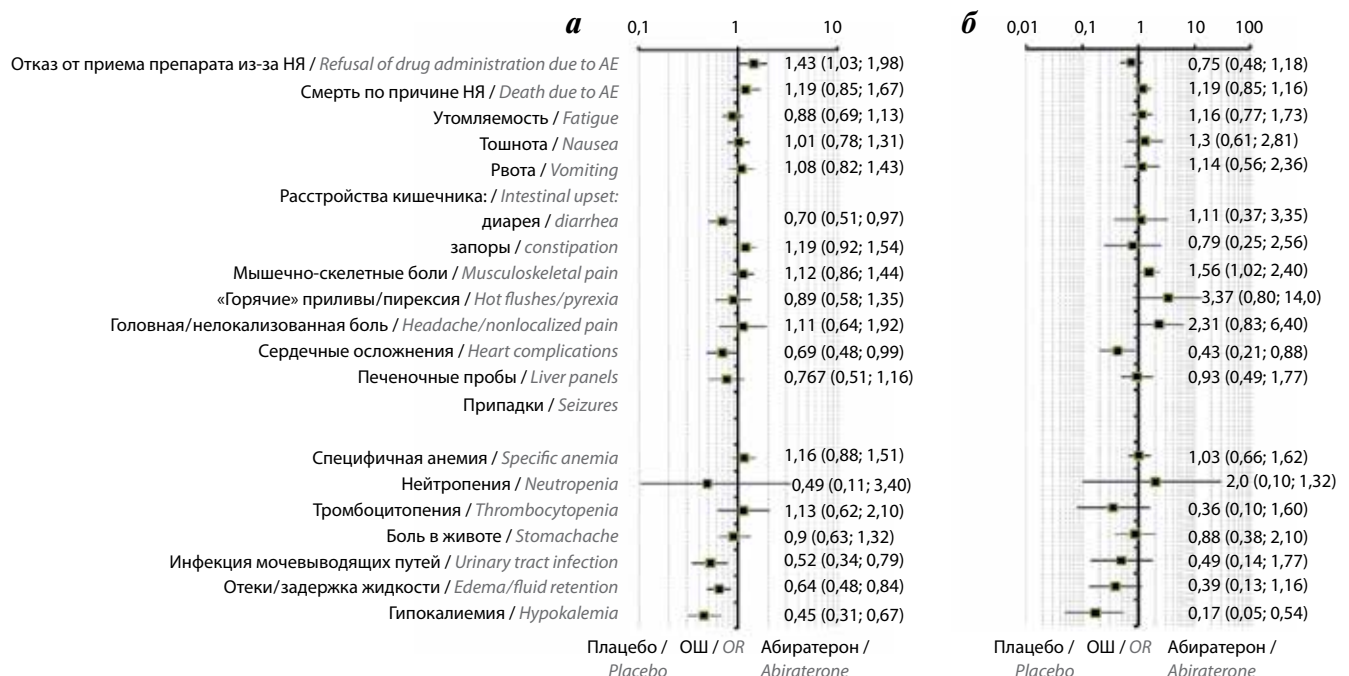


Рис. 4. ОШ благоприятного курса лечения без НЯ любой степени тяжести (а) и без НЯ III степени тяжести и выше (б) при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы абиратероном. Обозначения — как на рис. 3
Fig. 4. OR of a favorable treatment course without AEs of any severity (a) and without AEs of grade III severity or higher (b) in treatment of castration-resistant prostate cancer with abiraterone. Notations are the same as in Fig. 3

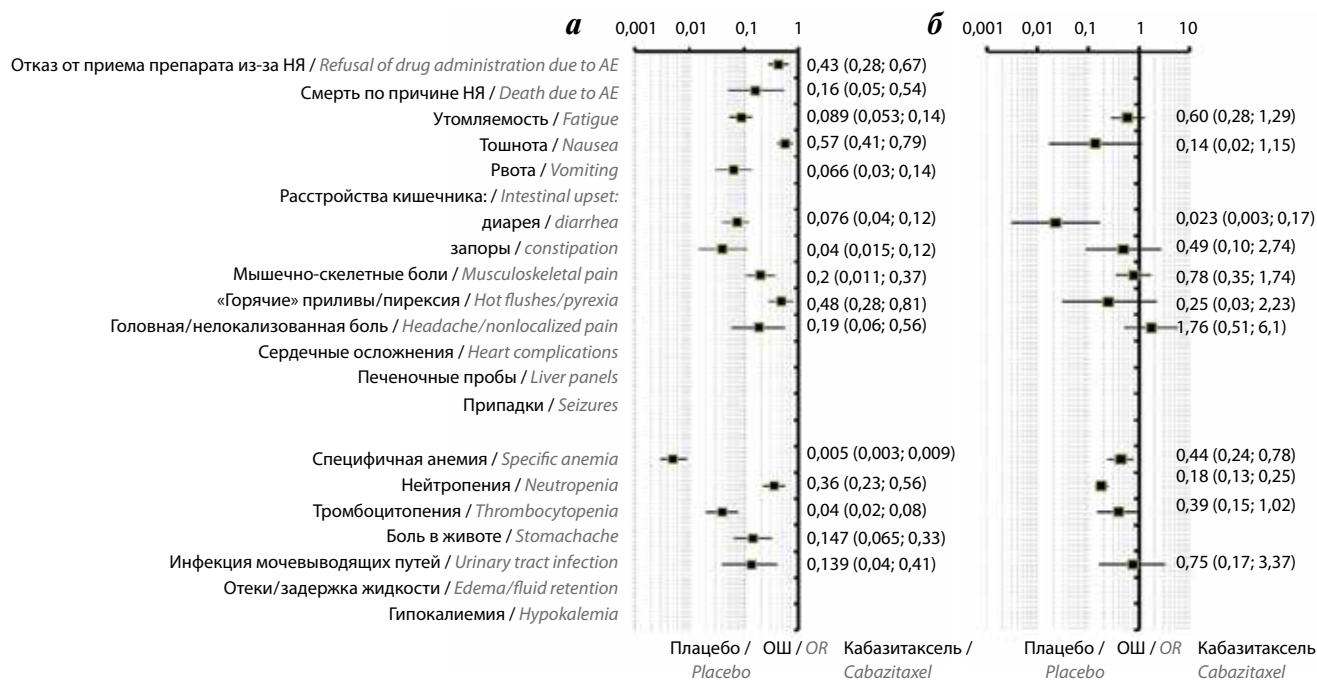


Рис. 5. ОШ благоприятного курса лечения без НЯ любой степени тяжести (а) и без НЯ III степени тяжести и выше (б) при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы кабазитахселем. Обозначения и подписи — как на рис. 3

Fig. 5. OR of a favorable treatment course without AEs of any severity (a) and without AEs of grade III severity or higher (b) in treatment of castration-resistant prostate cancer with cabazitaxel. Notations are the same as in Fig. 3

Шансы возникновения НЯ III степени тяжести и выше распределились менее значимо, а показатель «головные/нелокализованные боли» даже продемонстрировал слабую тенденцию проявляться в группе кабазитахселя с меньшими шансами. Однако диарея, угнетение красного и белого ростков крови, тромбоцитопении III степени тяжести и более осложняли терапию кабазитахселем достоверно чаще по сравнению с контрольной группой. Примечательно, что в контрольной группе исследования TROPIC пациенты получали не плацебо, а митоксантрон, который сам по себе довольно токсичен [1].

Заключение

Энзалутамид в режиме терапии 2-й линии после применения доцетакселя при лечении мКРПЖ превосходит конкурирующие препараты (абиратерон, кабазитахсел) по частоте снижения уровня ПСА более

чем на 50 %, что подтверждено непрямым сравнением обобщенных групп. По общей выживаемости, радиологически фиксируемому уменьшению поражения мягких тканей энзалутамид не уступает абиратерону и кабазитахселу.

Энзалутамид является препаратом с благоприятным профилем безопасности, превосходящим по ряду показателей наилучшую поддерживающую терапию в сочетании с плацебо. Энзалутамид выгодно отличается от абиратерона меньшей частотой развития кардиологических осложнений, отсутствием таких НЯ, как отеки и гипокалиемия. Энзалутамид превосходит по безопасности кабазитахсел в связи с отсутствием гематологических осложнений (нейтропении, анемии, тромбоцитопении), присущих кабазитахселу. Энзалутамид — единственное на сегодняшний день средство терапии мКРПЖ, не требующее обязательного параллельного приема преднизолона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210. PMID: 25220842.
2. Yoo S., Choi S., You D., Kim C.S. New drugs in prostate cancer. *Prostate Int* 2016;4(2):37–42. DOI: 10.1016/j.pnrl.2016.05.001. PMID: 27358841.
3. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. Экспериментальная и клиническая урология 2011;(2–3):6–7. [Chissov V.I., Rusakov I.G. Prostate cancer morbidity in Russia. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* = *Experimental and Clinical Urology* 2011;(2–3):6–7. (In Russ.)].
4. Злокачественные новообразования в России в 2016 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, 2018. 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.)].
5. Енгальчев Ф.Ш., Миронов М.А., Галкина Н.Г., Лямкин С.В. Статистические данные по раку простаты в Пензенской области за 2005–2009 годы. Материалы V Конгресса Российского общества онкоурологов, 2010. Доступно по: [www://roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourologyinet27.file27.file.pdf](http://roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourologyinet27.file27.file.pdf). [Engalychev F.Sh., Mironov M.A., Galkina N.G., Lyamkin S.V. Statistical data on prostate cancer in Penza Region in 2005–2009. Proceedings of the V Congress of the Russian Association of Oncological Urology, 2010. Available at: [www://roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourologyinet27.file27.file.pdf](http://roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourologyinet27.file27.file.pdf) (In Russ.)].
6. Самойлик Б.М. Эпидемиологические аспекты рака предстательной железы в Краснодарском крае за период с 2000 по 2009 год. Материалы V Конгресса Российского общества онкоурологов, 2010. Доступно по: [www://roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourologyinet27.file27.file.pdf](http://roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourologyinet27.file27.file.pdf). [Samoylik B.M. Epidemiological aspects of prostate cancer in the Krasnodar Region in the period from 2000 to 2009. Proceedings of the V Congress of the Russian Association of Oncological Urology, 2010. Available at: [www://roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourologyinet27.file27.file.pdf](http://roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourologyinet27.file27.file.pdf) (In Russ.)].
7. Маркова А.С., Поликарпова С.Б., Камолов Б.Ш. и др. Факторы прогноза общей выживаемости больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2015;(2):77–84. [Markova A.S., Polikarpova S.B., Kamolov B.Sh. et al. Predictors of overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Onkorurologiya* = *Cancer Urology* 2015;(2):77–84. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-77-84.
8. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x. PMID: 21995694.
9. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Калпинский А.С., Каприн А.Д. Гормональная терапия второй линии с применением препарата энзалутамид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2016;12(3):87–95. [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Kalpinskiy A.S., Kaprin A.D. Second-line hormonal therapy with the enzalutamide in patients with castrate-resistant prostate cancer. *Onkorurologiya* = *Cancer Urology* 2016;12(3):87–95. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-87-95.
10. Бабаев Э.Р., Матвеев В.Б., Волкова М.И. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. *Онкоурология* 2011;(2):78–83. [Babaev E.R., Matveev V.B., Volkova M.I. Predictors of survival in disseminated prostate cancer patients receiving hormonal therapy *Onkorurologiya* = *Cancer Urology* 2011;(2):78–83. (In Russ.)].
11. Алексеев Б.Я., Андриянов А.Н. Возможности и механизмы действия гормональной терапии у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2013;(1):34–42. [Alekseev B.Ya., Andrianov A.N. The possibilities and mechanisms of action of hormone therapy for castration-resistant prostate cancer. *Onkorurologiya* = *Cancer Urology* 2013;(1):34–42. (In Russ.)].
12. Petrioli R., Francini E., Roviello G. Is there still a place for docetaxel rechallenge in prostate cancer? *World J Clin Oncol* 2015;6(5):99–103. DOI: 10.5306/wjco.v6.i5.99. PMID: 26468445.
13. Tran C., Ouk S., Clegg N. et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;324(5928):787–90. DOI: 10.1126/science.1168175. PMID: 19359544.
14. Yamada Y., Matsubara N., Tabata K. et al. Abiraterone acetate after progression with enzalutamide in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a multi-center retrospective analysis. *BMC Res Notes* 2016;9(1):471. DOI: 10.1186/s13104-016-2279-9. PMID: 27756383.
15. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Фармакоэкономика* 2011;4(1):7–12. [Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Nguen T. Place of threshold willingness-to-pay of Russia among those of other European countries and CIS countries. *Farmakoeconomika* = *Pharmacoeconomics* 2011;4(1):7–12. (In Russ.)].
16. Горяйнов С.В., Реброва О.Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2011;(3):9–12. [Goryaynov S.V., Rebrova O.Yu. Indirect comparisons in health technology assessment. *Meditsinskiiye tekhnologii. Otsenka i izbor* = *Medical Technologies. Assessment and Choice* 2011;(3):9–12. (In Russ.)].
17. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0. PMID: 22995653.
18. Logothetis C.J., Basch E., Molina A. et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1210–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70473-4. PMID: 23142059.
19. Caffo O., De Giorgi U., Frattino L. et al. Safety and clinical outcomes of patients treated with abiraterone acetate after docetaxel: results of the Italian Named Patient Programme. *BJU Int* 2015;115(5):764–71. DOI: 10.1111/bju.12857. PMID: 24988879.

20. Clayton R., Wu J., Heng D.Y. et al. A multicentre analysis of abiraterone acetate in Canadian patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2014;8(9–10):583–90. DOI: 10.5489/cuaj.1891. PMID: 25295126.
21. Houédé N., Beuzeboc P., Gourgou S. et al. Abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: long term outcome of the Temporary Authorization for Use programme in France. *BMC Cancer* 2015;15:222. DOI: 10.1186/s12885-015-1257-2. PMID: 25884302.
22. Van Praet C., Rottey S., Van Hende F. et al. Abiraterone acetate post-docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer in the Belgian compassionate use program. *Urol Oncol* 2016;34(6): 254.e7–13. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.12.017. PMID: 26850781.
23. Poon D.M., Chan K., Lee S.H. et al. Abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer – the unanticipated real-world clinical experience. *BMC Urology* 2016;16:12. DOI: 10.1186/s12894-016-0132-z. PMID: 27001043.
24. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506. PMID: 22894553.
25. Nadal R., Zhang Z., Rahman H. et al. Clinical activity of enzalutamide in docetaxel-naïve and docetaxel-pretreated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2014;74(15):1560–8. DOI: 10.1002/pros.22874. PMID: 25176007.
26. 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.
27. Castellano D., Antón Aparicio L.M., Esteban E. et al. Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer: safety data from the Spanish expanded access program. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(9):1165–73. DOI: 10.1517/14740338.2014.939583. PMID: 25001524.
28. Süner A., Aydin D., Hacıoglu M.B. et al. Effectiveness and safety of cabazitaxel chemotherapy for metastatic castration-resistant prostatic carcinoma on Turkish patients (The Anatolian Society of Medical Oncology). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(7):1238–43. PMID: 27097941.
29. Fizazi K., Jones R., Oudard S. et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter trial comparing orteronel (TAK-700) plus prednisone with placebo plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that has progressed during or after Docetaxel-based therapy: ELM-PC 5. *J Clin Oncol* 2015;33(7):723–31. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.5119. PMID: 25624429.
30. WinPepi Portal – www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html.
31. Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E., Walter S.D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683–91. PMID: 9250266.

Статья поступила: 06.11.2017. Принята в печать: 19.12.2017.

Article received: 06.11.2017. Accepted for publication: 19.12.2017.

Рак мочевого пузыря у больных после предшествующего облучения по поводу опухолей органов малого таза

О.С. Стрельцова¹, А.В. Масленникова^{1, 2}, Е.Б. Киселева¹, В.В. Дуденкова^{1, 2},
К.Э. Юнусова¹, Е.А. Тарарова³, В.Н. Крупин¹

¹ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России;
Россия, 603005 Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»;
Россия, 603950 Нижний Новгород, проспект Гагарина, 23;

³ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»;
Россия, 603126 Нижний Новгород, ул. Родионова, 190

Контакты: Ольга Сергеевна Стрельцова strelzova_uro@mail.ru

Введение. В настоящей работе представлены клинические случаи, в которых рак мочевого пузыря (РМП), развившийся после предшествующего облучения, был диагностирован в плоской подозрительной зоне с помощью метода кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ), основанного на анализе характеристик рассеянного света, а гистологический материал уточнен с использованием метода нелинейной микроскопии.

Цель работы — демонстрация клинических случаев и особенностей диагностики РМП на фоне радиационных изменений.

Материалы и методы. Прижизненное исследование слизистой оболочки мочевого пузыря проводили с использованием системы ОКТ 1300-У (Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород). Из подозрительных на малигнизацию по данным КП ОКТ зон прицельно выполняли биопсию. Кроме традиционного исследования гистологических препаратов с окраской гематоксилином и эозином, образцы ткани анализировали с помощью метода нелинейной микроскопии в режимах генерации второй гармоники (анализ состояния коллагена) и эмиссии двухфотонного возбуждения автофлуоресценции (анализ состояния эластина).

Результаты представлены на примере 2 случаев РМП у больных с побочными эффектами лучевой терапии различной степени тяжести. Метод КП ОКТ позволил прижизненно дифференцировать зоны постлучевых воспалительных изменений и развившуюся на их фоне злокачественную опухоль. Методом нелинейной микроскопии получена информация о состоянии соединительно-тканного матрикса мочевого пузыря на фоне радиационных изменений и опухолевого перерождения.

Заключение. Лучевые изменения слизистой оболочки мочевого пузыря, особенно тяжелой степени, могут маскировать развитие злокачественной опухоли. Использование оптических методов оказывает большую помощь в дифференциальной диагностике рака и постлучевых изменений мочевого пузыря. КП ОКТ является оптимальным неинвазивным инструментом для исследования слизистой оболочки мочевого пузыря в процессе цистоскопии. Демонстрация клинического материала нацелена на то, чтобы повысить настороженность практических урологов в отношении возможности развития РМП у пациентов, перенесших лучевую терапию на органы малого таза.

Ключевые слова: лучевой цистит, рак мочевого пузыря, оптическая когерентная томография, нелинейная микроскопия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-101-106

Bladder cancer in patients after previous irradiation for treatment of tumors of the organs of the lesser pelvis

O.S. Strel'tsova¹, A.V. Maslennikova^{1, 2}, E.B. Kiselyova¹, V.V. Dudenkova^{1, 2}, K.E. Yunusova¹, E.A. Tararova³, V.N. Krupin¹

¹Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;
10/1 Minina i Pozharskogo Ploshchad', Nizhniy Novgorod 603950, Russia;

²Lobachevsky National Research State University of Nizhniy Novgorod; 23 Gagarina Prospekt, Nizhniy Novgorod 603950, Russia;

³Nizhniy Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary; 190 Rodionova St., Nizhniy Novgorod 603126, Russia

Background. This article presents clinical cases of bladder cancer (BC) developed after previous irradiation and diagnosed in flat suspicious area by cross-polarization optical coherence tomography (CP-OCT) based on analysis of characteristics of scattered light, and with histological material confirmed by nonlinear microscopy.

Objective: to present clinical cases and features of BC diagnosis in presence of radiation-induced changes.

Materials and methods. Intra-vitam examination of the bladder mucosa was performed using the OKT 1300-U system (Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences, Nizhniy Novgorod). Areas that appeared malignant per CP-OCT data were biopsied. Apart from traditional examination of histological samples with hematoxylin and eosin staining, tissue samples were analyzed using nonlinear microscopy in the mode of second harmonic generation (collagen state analysis) and emission of two-photon fluorescence excitation (elastin state analysis).

Results are presented through 2 cases of BC in patients with side effects of radiation therapy of varying severity. CP-OCT allowed in-life differentiation of areas of post-radiation inflammatory changes and malignant tumors developed as a result. Nonlinear microscopy provided information on the state of connective tissue matrix of the bladder in the context of radiation changes and transition to tumor.

Conclusion. Radiation changes of the bladder mucosa, especially severe ones, can conceal development of malignant tumors. Use of optical methods helps in differential diagnosis of cancer and post-radiation changes of the bladder. CP-OCT is an optimal noninvasive method of examination of the bladder mucosa during cystoscopy. Demonstration of clinical material is aimed at practicing urologists to increase their vigilance in relation to possible BC in patients who underwent radiation therapy of the organs of the lesser pelvis.

Key words: radiation cystitis, bladder cancer, optical coherence tomography, nonlinear microscopy

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП), возникающий в различные сроки после проведения лучевой терапии (ЛТ) по поводу опухолей органов малого таза, является отдельной специфической проблемой онкоурологии [1, 2]. По данным Европейской ассоциации урологов, предшествующее облучение приводит к 2–4-кратному увеличению риска развития вторичных опухолей [3–5]. Радиационное воздействие, с одной стороны, повышает риск мутагенеза в клетках уротелия, с другой — существенно затрудняет диагностику метастатических новообразований. Основными визуальными проявлениями побочных эффектов ЛТ в ранние сроки являются выраженный отек, гиперемия слизистой оболочки, в тяжелых случаях — кровоизлияния [6]. Позже возникают атрофические изменения слизистой оболочки, телеангиоэктазии, уменьшение емкости мочевого пузыря, при осложнениях тяжелой степени — формирование язв и свищей. РМП манифестирует, как правило, эпизодами гематурии и дизурическими расстройствами, которые заставляют пациента обратиться к врачу. «Золотым стандартом» его диагностики до настоящего времени остается цистоскопия. Однако данный метод имеет существенные ограничения при развитии рака в тканях мочевого пузыря, измененных в результате воздействия ионизирующего излучения. В этом случае клинические симптомы (гематурия, дизурические расстройства) и цистоскопическая картина могут быть расценены как проявления побочных эффектов ЛТ, особенно при развитии осложнений тяжелой степени, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику. В такой ситуации ключевую роль в постановке диагноза могут сыграть оптические методы визуализации.

В течение последних 20 лет возможности диагностики поражений слизистой оболочки мочевого пузыря существенно расширились благодаря внедрению в клиническую практику метода оптической когерентной томографии (ОКТ) [7–9], основанного на приеме обратно рассеянного тканью излучения с малой длиной когерентности. ОКТ обладает пространственным разрешением, соответствующим нескольким микрометрам, и дает возможность оценить состояние биологических тканей на глубине до 2 мм. Кроме того, поляризационно-чувствительные методики ОКТ позволяют оценить состояние соединительнотканного

матрикса, который теряет упорядоченность и организованную структуру расположения коллагеновых волокон и пучков в злокачественных опухолях [10, 11]. Возможности ОКТ в дифференциальной диагностике сложно выявляемых форм РМП были изучены несколькими исследовательскими группами [12, 13]. В данной работе представлены клинические случаи, в которых вторичный РМП, развившийся после предшествующего облучения, был диагностирован с помощью ОКТ.

По данным статистики, в Нижегородской области рак шейки матки ежегодно диагностируют более чем у 4 тыс. больных. Так, в 2016 г. выявлены 4135 больных раком шейки матки. Из них ЛТ/химиолучевую терапию в качестве основного метода лечения получили 35,4 % [14]. Из пролеченных в клинике урологии Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко 86 пациенток с поздними лучевыми осложнениями разной степени тяжести у 4 (4,65 %) был выявлен РМП. В работе представлены клинические случаи, в которых РМП, развившийся после предшествующего облучения, был диагностирован в плоской подозрительной зоне с помощью кросс-поляризационной ОКТ (КП ОКТ). В 1 случае наличие экзофитной опухоли не представляло трудностей диагностики.

Цель работы — демонстрация клинических случаев и особенностей диагностики РМП на фоне радиационных изменений.

Материалы и методы

Прижизненное исследование слизистой оболочки мочевого пузыря проводили методом КП ОКТ с использованием системы ОКТ 1300-У (Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород) [15]. Зонд при исследовании вводили через рабочий канал цистоскопа, прижимали перпендикулярно поверхности слизистой оболочки мочевого пузыря, и полученные изображения КП ОКТ служили ориентирами для выполнения биопсии из подозрительных на новообразование областей. Помимо традиционного гистологического исследования с окраской биоптатов гематоксилином и эозином, в целях более точной оценки изменения состояния внеклеточного матрикса вследствие опухолевого перерождения или воздействия ионизирующего излучения проводили анализ образцов ткани методом нелинейной микроскопии.

Данный метод позволяет обнаружить процессы дезорганизации и нарушения структуры коллагена и эластина за счет регистрации сигналов в режимах генерации второй гармоники (ГВГ) от коллагена и эмиссии двухфотонного возбуждения автофлуоресценции (ДВАФ) от эластина [16]. Нелинейную микроскопию выполняли с использованием микроскопа LSM 510 Meta (Carl Zeiss, Германия).

Клинические случаи

Пациентка Н., 41 год. Из анамнеза: рак шейки матки T2bN0M0, II стадия, по поводу чего в 2014 г. выполнены дистанционная ЛТ (суммарная очаговая доза (СОД) 40 Гр, разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр), внутримочевниковая ЛТ (СОД 25 Гр, РОД 5 Гр) в сочетании с химиотерапевтическим лечением.

В январе 2016 г. с жалобами на затрудненное мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря пациентка была госпитализирована в клинику урологии Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко.

Установлен факт наличия хронической задержки мочи на фоне постлучевой стриктуры уретры. Результаты ультразвукового исследования (УЗИ) мочевого

пузыря и почек (26.01.2016): объем остаточной мочи до 400 мл; расширение чашечно-лоханочной системы почек с обеих сторон (лоханка справа до 22 мм, слева до 35 мм). По данным УЗИ матка лоцируется частично, контуры четко не визуализируются за газами в кишечнике, правый яичник длиной 29 мм, шириной 19 мм, левый — 29 и 16 мм соответственно. Пациентке выполнили троакарную цистостомию. Результаты общего анализа мочи и крови: количество лейкоцитов 2–4 в поле зрения, уровни гемоглобина 138 г/л, эритроцитов $4,7 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов $5,37 \times 10^9/л$, мочевины 6,5 ммоль/л и креатинина 92 мкмоль/л. Под наркозом выполнена цистоскопия с КПОКТ (03.02.2016). Стенка мочевого пузыря выглядела трабекулярной, слизистая оболочка блестящая, белесоватая, в области задней стенки и мочепузырного треугольника — отечная, мелкобугристая, с единичными петехиальными кровоизлияниями, в шейке — рыхлая, с тусклой неровной поверхностью. Цистоскопическая картина и клинические симптомы соответствовали II степени побочных эффектов ЛТ (рис. 1).

По данным КПОКТ задней стенки мочевого пузыря получен «доброкачественный» тип изображения: наличие слоистой структуры в исходной поляризации и высокий уровень сигнала в ортогональной (см. рис. 1, б1). В шейке

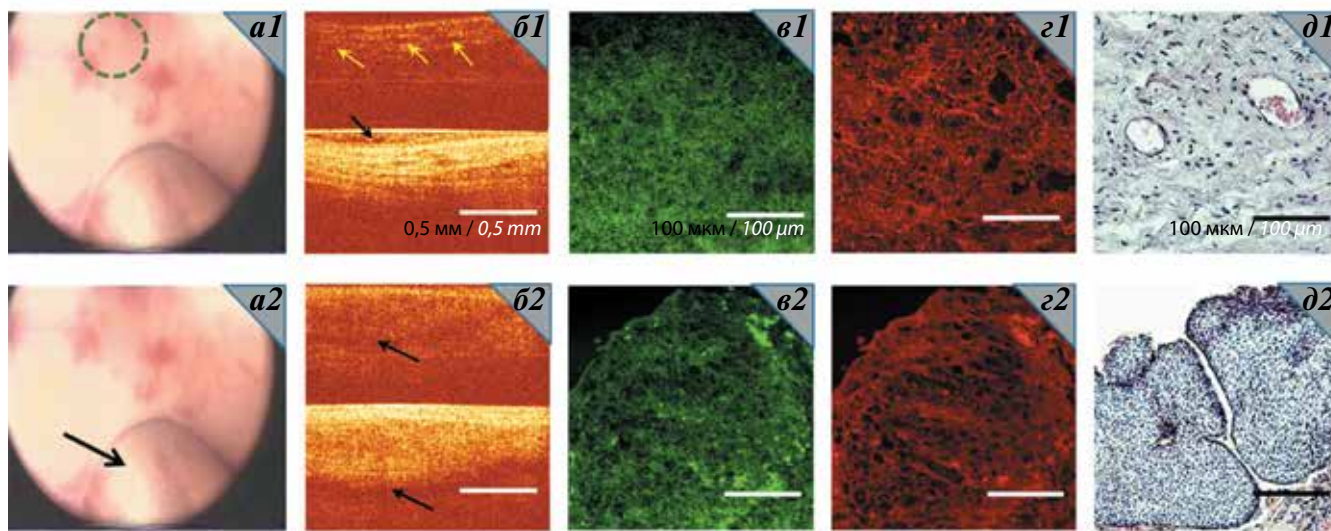


Рис. 1. Результаты обследования пациентки Н.: а1, а2 — цистоскопическая картина. Пунктирным кружком зеленого цвета обозначена область петехиальных кровоизлияний на задней стенке, с которой получено изображение б1 кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КПОКТ). Зонд (черная стрелка) стоит на одной из подозрительных зон в шейке мочевого пузыря, из которой получено КПОКТ-изображение «злокачественного» типа б2; б1, в1, г1 и д1 — соответственно КПОКТ, генерации второй гармоники, двухфотонного возбуждения автофлуоресценции и гистологическое изображения задней стенки (на б1 стрелки желтого цвета указывают на места скопления межтканевой жидкости/крови, стрелка черного цвета — на эпителий); б2, в2, г2 и д2 — соответственно КПОКТ, генерации второй гармоники, двухфотонного возбуждения автофлуоресценции и гистологическое изображения одной из подозрительных зон в шейке мочевого пузыря (на б2 стрелки черного цвета указывают на области резкого снижения сигнала — подозрительный на малинизацию тип изображения). Окраска гистологических препаратов гематоксилином и эозином

Fig. 1. Results of examination of female patient N.: а1, а2 — cystoscopic picture. Dashed green circle denotes the area of petechial extravasation at the dorsal wall for which cross-polarization optical coherence tomography (CP-OCT) image б1 was obtained. The probe (black arrow) is located at one of the suspicious areas on the bladder neck where CP-OCT image б2 of «malignant» type was obtained; б1, в1, г1, and д1 are, respectively, CP-OCT, second harmonic generation, two-photon autofluorescence excitation and histological imagings of the dorsal wall (in б1 yellow arrows point to sites of interstitial fluid/blood accumulation, black arrow — to epithelium); б2, в2, г2, and д2 are, respectively, CP-OCT, second harmonic generation, two-photon autofluorescence excitation and histological imagings of one of the suspicious areas in the bladder neck (in б2 black arrows point to the areas of dramatic signal reduction — image type corresponding to possible malignancy). Histological samples were stained with hematoxylin and eosin

мочевого пузыря (5–8 ч условного циферблата) и проксимальной уретре выявлены изображения, подозрительные на злокачественное перерождение: отсутствие отчетливой слоистой структуры в исходной поляризации и наличие областей с отсутствием/сильным снижением уровня ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации (см. рис. 1, б2, стрелки черного цвета). Выполнена прицельная трансуретральная биопсия из плоских подозрительных по данным КП ОКТ зон, а также для сравнения — из зоны петехиальных кровоизлияний задней стенки мочевого пузыря. Затем проведена трансуретральная резекция подозрительных по КП ОКТ зон — в области шейки мочевого пузыря с переходом в проксимальный отдел уретры.

При гистологическом исследовании во фрагментах ткани из шейки мочевого пузыря выявлены фокусы роста уротелиальной карциномы (Grade 2) (см. рис. 1, д2). Во фрагменте слизистой оболочки задней стенки мочевого пузыря отмечено отсутствие перестроек уротелия, подэпителиальные структуры представлены фиброзной тканью с выраженной воспалительной инфильтрацией. Гистологическое исследование выполняли параллельно с методом нелинейной микроскопии. Обнаружено, что в зоне опухоли детектируется снижение интенсивности сигналов ГВГ и ДВАФ по сравнению с нормой. На ГВГ-изображении (см. рис. 1, в2) наблюдаются гомогенность рисунка и «распрямление» коллагеновых волокон по сравнению с мочевым пузырем в норме [17]. Строма опухоли практически не содержит волокон эластина (см. рис. 1, г2). Такая картина может быть отражением агрессивного фенотипа опухоли, которая начинает продуцировать собственную строму и изменять микроокружение, способствуя инвазивному росту [18, 19].

Пациентка была выписана 09.02.2016 с самостоятельным мочеиспусканием под наблюдение к онкогинекологу и онкоурологу.

Пациентка Т., 65 лет. Из анамнеза: рак шейки матки Т3N0M0, III стадия, по поводу чего в 2014 г. выполнены дистанционная ЛТ (СОД 40 Гр, РОД 2 Гр), внутриполостная ЛТ (СОД 25 Гр, РОД 5 Гр) в сочетании с химиотерапевтическим лечением.

В октябре 2015 г. появилось выделение мочи и крови из влагалища. При поступлении 28.10.2015 в клинику урологии Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко выявлены анемия тяжелой степени тяжести (уровень гемоглобина 65 г/л) и азотемия (уровни мочевины 11 ммоль/л и креатинина 123 мкмоль/л).

Результаты УЗИ забрюшинного пространства (28.10.2015): правосторонний гидронефроз — расширение чашечно-лоханочной системы (чашечки до 15 мм, лоханка до 45 × 41 мм, верхняя треть мочеточника до 12 мм). Под контролем УЗИ 02.11.2015 пациентке выполнена чрескожная пункционная нефростомия. При цистоскопическом исследовании (09.11.2015) в по-

лости мочевого пузыря был обнаружен кровяной сгусток, в области мочепузырного треугольника — свищ диаметром 3 см, по краю которого определялись зоны буллезного отека с фибрином. Слизистая оболочка мочевого пузыря гиперемирована, отечна (рис. 2а). Устья мочеточников не визуализировались. Клиническая и цистоскопическая картины соответствовали IV степени тяжести радиационного повреждения мочевого пузыря (свищ и кровотечение на фоне воспалительных изменений).

По данным КП ОКТ зон вокруг свищевого дефекта, задней и боковых стенок мочевого пузыря выявлена классическая КП ОКТ-картина хронического воспаления: на фоне хорошо различимых слоев в исходной поляризации и высокого уровня ОКТ-сигнала от соединительной ткани в ортогональной поляризации определялись признаки отека (небольшие области с низким уровнем сигнала в форме линзы) (см. рис. 2б, фиолетовые стрелки) и гомогенные области (см. рис. 2б, черный пунктирный круг), которые при сравнении с гистологической картиной были верифицированы как воспалительные инфильтраты в соединительной ткани. При КП ОКТ границы свищевого дефекта тканей мочевого пузыря получены бесструктурные в исходной поляризации КП ОКТ изображения (см. рис. 2в), в ортогональной поляризации сигнал практически отсутствовал, что является характерным признаком «злокачественного» типа КП ОКТ-изображений. Такая же картина зафиксирована по данным КП ОКТ границы свища со стороны влагалища (см. рис. 2г). Из визуально подозрительного места под контролем КП ОКТ выполнена прицельная трансуретральная биопсия.

При гистологическом исследовании обнаружена уротелиальная карцинома мочевого пузыря, Grade 2, с инвазивным ростом до мышечного слоя (см. рис. 2ж). Методом нелинейной микроскопии установлено, что в данном случае внеклеточный матрикс опухоли — соединительная ткань между опухолевыми клетками — качественно отличается: ГВГ-сигнал слабый, что свидетельствует о неструктурированности (незрелости) коллагена (см. рис. 2д), на ДВАФ-изображении эластические волокна сильно выпрямлены и упорядочены по сравнению с их состоянием в норме (см. рис. 2е). От предложенной операции (передней экзентерации) пациентка категорически отказалась, приняла решение продолжать химиотерапевтическое лечение у онколога, а также пользоваться прокладками.

Обсуждение

Метод КП ОКТ уже продемонстрировал свою диагностическую ценность для дифференциальной диагностики плоских опухолей мочевого пузыря [10, 11, 20]. В представленных случаях опухоль была диагностирована на фоне побочных эффектов ЛТ различной (II и IV) степени тяжести. Визуальная

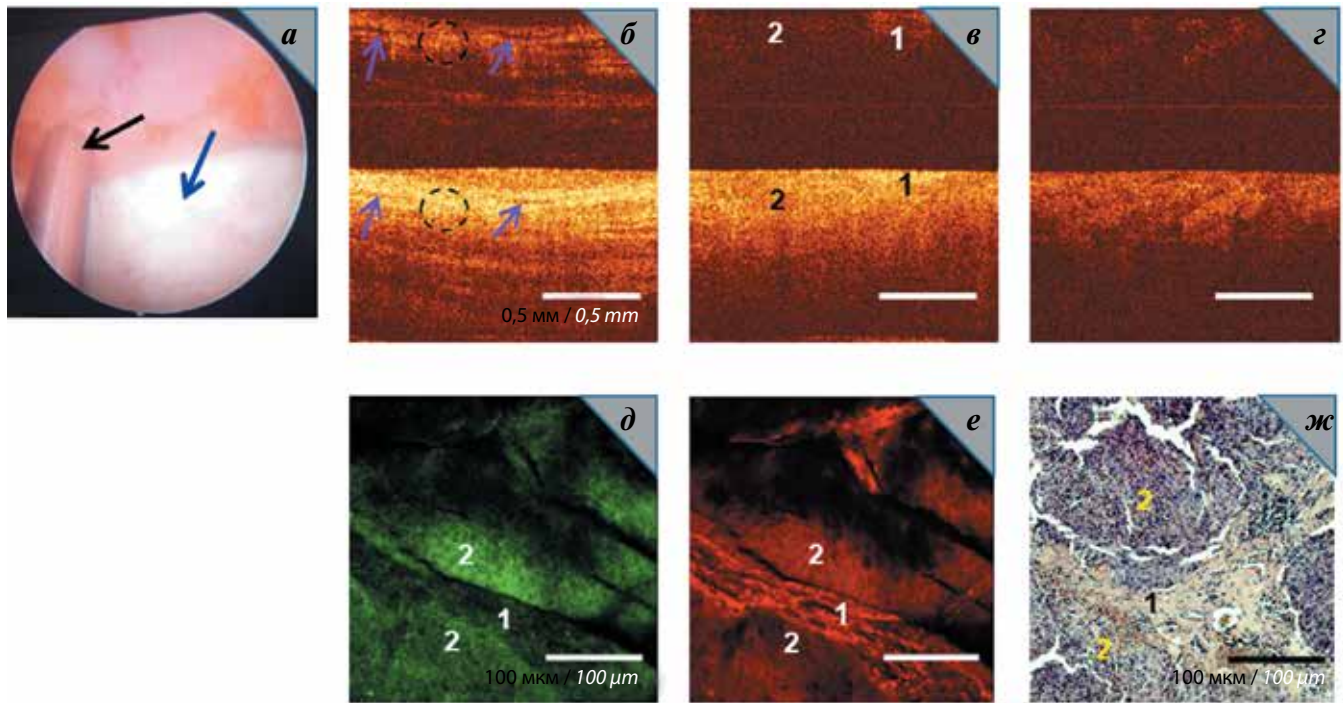


Рис. 2. Результаты обследования пациентки Т.: а — цистоскопическая картина: палец исследователя, введенный через влагалище, закрывает свищевое отверстие, виден в свище со стороны полости мочевого пузыря (указан стрелкой синего цвета). Край свищевого хода отечен, с очаговой гиперемией. В поле зрения — зонд кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ) (указан стрелкой черного цвета), установленный на слизистую оболочку мочевого пузыря у края свищевого хода; б, в, г — изображения КП ОКТ: б — в 2 см от края свища, в — граница пузырно-влагалищного свищевого хода со стороны мочевого пузыря, г — граница пузырно-влагалищного свищевого хода со стороны влагалища; д, е, ж — генерации второй гармоники, двухфотонного возбуждения автофлуоресценции и гистологическое изображение зоны, подозрительной в отношении малигнизации по данным КП ОКТ. Окраска гистологического препарата гематоксилином и эозином; фиолетовые стрелки — признаки отека; черный пунктирный круг — однородные области; 1 — соединительная ткань; 2 — уротелиальная карцинома

Fig. 2. Results of examination of female patient T.: а — cystoscopic picture: the researcher's finger inserted through the vagina covers the opening of the fistula is visible in the fistula from the direction of the bladder cavity (shown by a blue arrow). The margin of the fistula passage is edematous with focal hyperemia. In the field of vision the cross-polarization optical coherence tomography (CP-OCT) probe (black arrow) is located on the bladder mucosa near the margin of the fistula passage; б, в, г — CP-OCT images: б — 2 cm from the margin of the fistula, в — boundary of the vesicovaginal fistula passage from the direction of the bladder, г — boundary of the vesicovaginal fistula passage from the direction of the vagina; д, е, ж — second harmonic generation, two-photon autofluorescence excitation and histological imagings of the area with possible malignancy per the CP-OCT data. Histological sample stained with hematoxylin and eosin; purple arrows — signs of edema; black dotted circle — homogeneous areas; 1 — connective tissue; 2 — urothelial carcinoma

оценка слизистой оболочки мочевого пузыря при цистоскопии при этом оказалась недостаточно эффективной. КП ОКТ дала дополнительную информацию, позволяющую *in vivo* оценить микроструктуру слизистой оболочки, дифференцировать зоны постлучевых воспалительных изменений и развившуюся на их фоне злокачественную опухоль в реальном времени и выполнить прицельную биопсию. Результаты исследования методом нелинейной микроскопии подтвердили, что ионизирующее излучение приводит к дезорганизации коллагена, которая может сохраняться в течение длительного времени после окончания ЛТ. В представленных клинических случаях использование оптических методов (КП ОКТ и нелинейной микроскопии) позволило выявить злокачественную опухоль мочевого пузыря на фоне измененной ионизирующим излучением слизистой оболочки.

Заключение

РМП, который развивается после предшествующей ЛТ по поводу злокачественных новообразований органов малого таза, представляет значительные сложности для диагностики. Радиационно-индуцированные изменения слизистой оболочки могут маскировать развитие злокачественной опухоли. Оптимальным неинвазивным инструментом для исследования слизистой оболочки мочевого пузыря при выполнении цистоскопии, оценки состояния соединительной ткани на основе данных об изменении поляризационных свойств волокнистых компонентов внеклеточного матрикса и уточнения характера патологического процесса является КП ОКТ. Демонстрация в настоящей статье клинических случаев нацелена на то, чтобы повысить настороженность практических урологов в отношении возможности развития РМП у пациентов, перенесших ЛТ по поводу злокачественных новообразований органов малого таза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-07-00655).

Financing. The study was funded by the Russian Foundation for Basic Research (grant No. 16-07-00655).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jung I., Messing E. Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression. *Cancer Control* 2000;7(4):325–34. PMID: 10895126.
- Jacobs B.L., Lee C.T., Montie J.E. Bladder cancer in 2010: how far have we come? *CA Cancer J Clin* 2010;60(4):244–72. DOI: 10.3322/caac.20077. PMID: 20566675.
- Онкоурология. J.P. Richie, MD, перевод с англ. Под ред. О.Б. Лорана. М.: БИНОМ, 2011. 896 с. [Oncourology. J.P. Richie, MD, translation from English. Ed. O.B. Loran. Moscow: Binom, 2011. 896 p. (In Russ.)].
- Chrouser K., Leibovich B., Bergstrahl E. et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2008;159(5 Suppl):S7–11. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.131. PMID: 18405759.
- Suriano F., Altobelli E., Sergi F., Buscarini M. Bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Rev Urol* 2013;15(3):108–12. PMID: 24223022.
- Cancer therapy evaluation program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40.
- Zagaynova E., Gladkova N., Shakhova N. et al. Endoscopic OCT with forward-looking probe: clinical studies in urology and gastroenterology. *J Biophotonics* 2008;1(2):114–28. DOI: 10.1002/jbio.200710017. PMID: 19343643.
- Lee C.S., Yoon C.Y., Witjes J.A. The past, present and future of cystoscopy: the fusion of cystoscopy and novel imaging technology. *BJU Int* 2008;102(9 Pt B):1228–33. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008. PMID: 19035886.
- Kiseleva E.B., Kirillin M.Yu., Feldchtein F.I. et al. Differential diagnosis of human bladder mucosa pathologies *in vivo* with cross-polarization optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2015;6(4):1464–76. DOI: 10.1364/BOE.6.001464. PMID: 25909028.
- Kiseleva E.B., Gladkova N.D., Strel'tsova O.S. et al. Cross-polarization OCT for *in vivo* diagnostics and prediction of bladder cancer. Ch. 3. In: *Bladder cancer – management of NMI and muscle invasive cancer*. Ed. M. Ather. InTech, 2017. 137 p. DOI: 10.5772/63252.
- Загайнова Е.В., Стрельцова О.С., Гладкова Н.Д. и др. Оптическая когерентная томография в урологии. Руководство по оптической когерентной томографии. Под ред. Н.Д. Гладковой, Н.М. Шаховой, А.М. Сергеева. М.: Физматлит, Медицинская книга, 2007. С. 134–152. [Zagaynova E.V., Strel'tsova O.S., Gladkova N.D. et al. Optical coherence tomography in urology. Guidelines on optical coherence tomography. Eds.: N.D. Gladkova, N.M. Shakhova, A.M. Sergeev. Moscow: Fizmatlit, Meditsinskaya Kniga, 2007. Pp. 134–152. (In Russ.)].
- Kharchenko S., Adamowicz J., Wójtkowski M., Drewa T. Optical coherence tomography diagnostics for oncology. Review of clinical perspectives. *Cent European J Urol* 2013;66(2):136–41. DOI: 10.5173/ceju.2013.02.art6. PMID: 24579012.
- Ren H., Yuan Z., Waltzer W. et al. Enhancing detection of bladder carcinoma *in situ* by 3-dimensional optical coherence tomography. *J Urol* 2010;184(4):1499–506. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.087. PMID: 20723922.
- 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, 2017. 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, 2017. 236 p. (In Russ.)].
- Gelikonov V.M., Gelikonov G.V. New approach to cross-polarized optical coherence tomography based on orthogonal arbitrarily polarized modes. *Laser Physics Letters* 2006;3(9):445–51. DOI: 10.1002/lapl.200610030.
- Koenig K., Riemann I. High-resolution multiphoton tomography of human skin with subcellular spatial resolution and picosecond time resolution. *J Biomed Opt* 2003;8(3):432–9. DOI: 10.1117/1.1577349. PMID: 12880349.
- Strel'tsova O.S., Maslennikova A.V., Yunusova K.E. et al. Nonlinear microscopy in studying extracellular matrix state of the urinary bladder in severe complications after radiation therapy of female pelvic tumors. *Sovremennye Tehnologii v Meditsine* 2017;9(2):19–28. DOI: 10.17691/stm2017.9.2.02.
- Provenzano P.P., Eliceiri K.W., Campbell J.M. et al. Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion. *BMC Medicine* 2006;4(1):38. DOI: 10.1186/1741-7015-4-38. PMID: 17190588.
- Thrasivoulou C., Virich G., Krenacs T. et al. Optical delineation of human malignant melanoma using second harmonic imaging of collagen. *Biomed Opt Express* 2011;2(5):1282–95. DOI: 10.1364/BOE.2.001282. PMID: 21559140.
- Gladkova N., Kiseleva E., Strel'tsova O. et al. Combined use of fluorescence cystoscopy and cross-polarization OCT for diagnosis of bladder cancer and correlation with immunohistochemical markers. *J Biophotonics* 2013;6(9):687–98. DOI: 10.1002/jbio.201200105. PMID: 23420564.

Статья поступила: 03.07.2017. **Принята в печать:** 18.12.2017.

Article received: 03.07.2017. **Accepted for publication:** 18.12.2017.

Гемангиоперицитомы полового члена (клинический случай)

Е.И. Велиев^{1, 2}, Е.А. Соколов^{1, 2}, А.Б. Богданов^{1, 2}, Р.А. Велиев¹,
О.В. Паклина², Г.Р. Сетдикова², О.Б. Лоран¹

¹Кафедра урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

Контакты: Рагиф Акифович Велиев ragifvel@gmail.com

Злокачественные новообразования полового члена в подавляющем большинстве (около 95 %) случаев представлены плоскоклеточным раком, исходящим из эпителия крайней плоти и головки. При этом опухоли полового члена других типов встречаются значительно реже, а отсутствие релевантной клинической и научной информации об их вариантах и течении может существенно затруднить лечение данной социально значимой патологии.

Представляем клиническое наблюдение гемангиоперицитомы кавернозных тел. По нашим данным, к настоящему времени в мировой литературе имеется всего 1 описанный клинический случай развития данной опухоли в половом члене.

Ключевые слова: опухоль полового члена, кавернозные тела, гемангиоперицитомы, органосохраняющее лечение

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-107-110

Hemangiopericytoma of the penis (clinical case)

E.I. Veliev^{1, 2}, E.A. Sokolov^{1, 2}, A.B. Bogdanov^{1, 2}, R.A. Veliev¹, O.V. Paklina^{1, 2}, G.R. Setdikova^{1, 2}, O.B. Loran¹

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;

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

Penile tumors are usually presented by squamous cell carcinoma arising from the foreskin epithelium or glans of the penis. Other types of tumors are relatively rare that is why the diagnosis and treatment algorithms of them are understudied.

Here we report a case of the surgical treatment of the patient with rare vascular tumor (hemangiopericytoma) arising from the corpora cavernosa of the penis. This is an exceptional site for this rare tumor with absence of previously reported cases in the published literature.

Key words: penis tumor, corpus cavernosa, hemangiopericytoma, organ-sparing surgery

Введение

Распространенность заболеваемости раком полового члена (ПЧ) существенно различается в зависимости от региона. Данная патология редко встречается в экономически развитых странах (<1 случая на 100 тыс. мужского населения), а в ряде стран Африки и Южной Америки она является одним из наиболее частых онкологических заболеваний среди мужчин. Адекватные сведения о распространенности более редких вариантов опухолей ПЧ отсутствуют [1].

Хирургическое лечение включает в себя тотальную пенэктомию, а также различные варианты резекции ПЧ. В случаях, когда органосохраняющее оперативное вмешательство способно обеспечить адекватный онкологический контроль опухоли, оно наиболее предпочтительно, так как позволяет минимизировать травму и отрицательный эффект на психоэмоциональное состояние пациентов.

Приводим описание клинического наблюдения редкой опухоли уникальной локализации — геман-

гиоперицитомы, исходящей из кавернозных тел ПЧ.

Клинический случай

Пациент, 52 лет, обратился в стационар с жалобами на наличие болезненного образования, деформирующего тело ПЧ, размером 11,0 × 7,5 см (рис. 1). Опухоль рецидивировала после первоначальной попытки ее резекции 3 года назад (первичная резекция выполнена в Республике Казахстан, гистологическое заключение не представлено). По данным магнитно-резонансной томографии выявлено негетерогенное образование, вовлекающее оба кавернозных тела, без признаков инвазии губчатого тела (рис. 2). Признаков паховой лимфаденопатии и отдаленного метастатического поражения на момент обследования не обнаружено. Пациенту было выполнено органосохраняющее оперативное вмешательство: после дизассемблирования ПЧ [2, 3] (рис. 3) кавернозные тела были полностью удалены с помощью дополнительного промежностного доступа для пересечения правой и левой ножек. Губчатое тело, головка ПЧ,



Рис. 1. Внешний вид полового члена: образование размером 11,0 × 7,5 см распространяется на тело и корень полового члена
Fig. 1. External view of the penis: a tumor of size 11,0 × 7,5 is expanding into the body and root of the penis

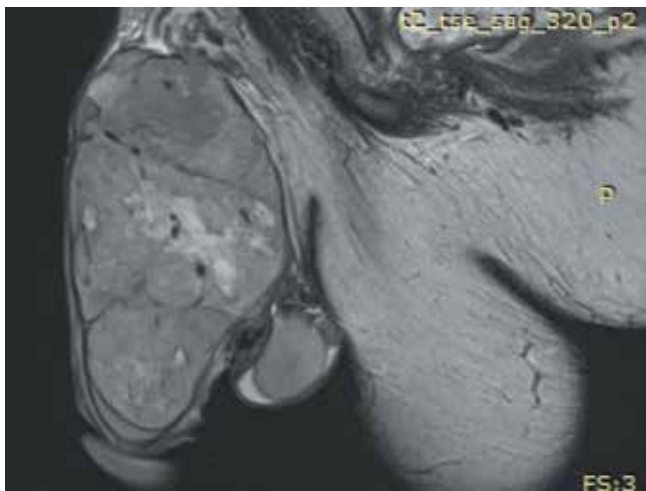


Рис. 2. Сагиттальная магнитно-резонансная томограмма в T2-режиме: выявлено образование, деформирующее кавернозные тела
Fig. 2. T2-weighted magnetic resonance image in the sagittal plane: a tumor deforming the cavernous bodies is visible

а также дорзальный нервно-сосудистый пучок были сохранены, что позволило добиться удовлетворительного косметического эффекта (рис. 4). Послеоперационный период без осложнений. Пациент был выписан на 7-е сутки после операции, уретральный катетер удален на 10-е сутки, восстановлено самостоятельное мочеиспускание.

По результатам гистологического исследования выявлено наличие гемангиоперицитомы (рис. 5), редкой и агрессивной сосудистой опухоли, исходящей из капиллярных перицитов [4, 5].

Через 1 мес после выписки пациент обратился в стационар с клинической картиной сухого некроза головки ПЧ (рис. 6), абсцесса промежности. По срочным

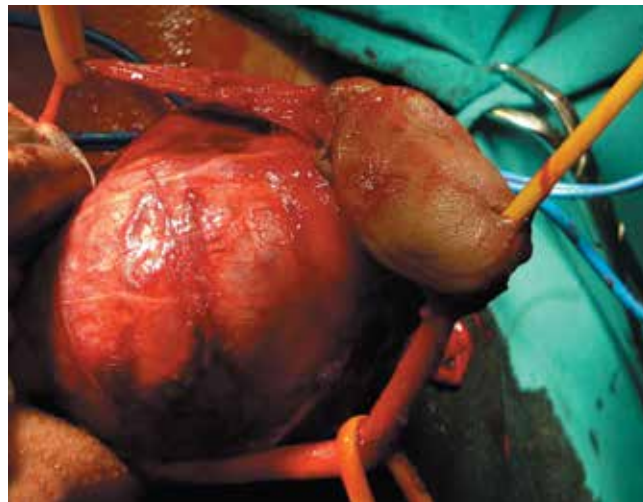


Рис. 3. Интраоперационная фотография: кожа полового члена снята, уретра, нервно-мышечные пучки, пораженные кавернозные тела разделены (дизассемблирование)
Fig. 3. Intraoperative photo: skin of the penis is removed, urethra, neuromuscular bundles, affected cavernous bodies are separated (disassembly)



Рис. 4. Вид полового члена после операции
Fig. 4. The penis after the surgery

показаниям выполнена ампутация головки ПЧ (глансэктомия), дренирование абсцесса в промежности (рис. 7).

Больной был выписан на 10-е сутки после операции. После удаления уретрального катетера восстановлено самостоятельное мочеиспускание.

В период наблюдения 12 мес с момента удаления кавернозных тел не выявлено признаков локального рецидива/прогрессии опухоли. В настоящий момент пациент не предъявляет жалоб на снижение качества жизни и не настроен на реконструкцию ПЧ.

Обсуждение

Гемангиоперицитома — редкая мезенхимальная опухоль, происходящая, как правило, из мозговой менингеальной ткани и отличающаяся агрессивным ростом. Гемангиоперицитома составляет лишь 1 %

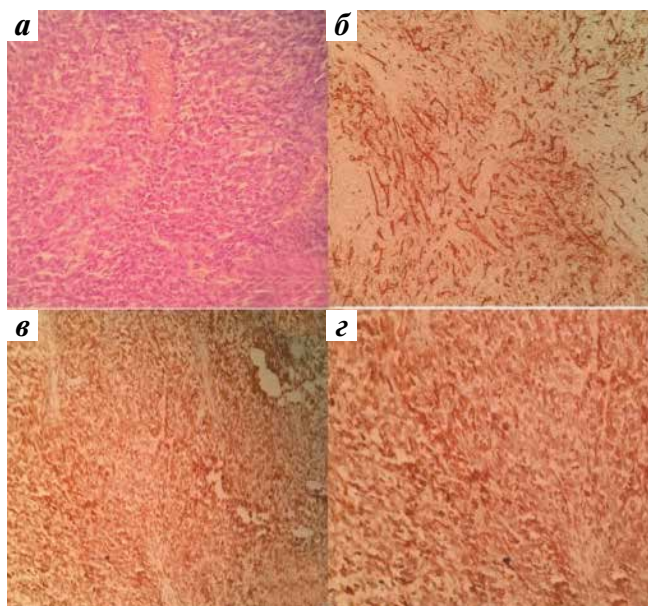


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование: а — диффузно расположенные пласты клеток, дополненные кровеносными сосудами с круглыми (овоидными) клетками, содержащие ядерный хроматин и цитоплазму, без признаков анаплазии; б — положительная реакция с антителами CD34 ($\times 200$); в — положительная реакция с антителами CD99 ($\times 200$); з — положительная реакция с bcl-2 ($\times 200$)

Fig. 5. Immunohistochemical examination: a — diffuse cell sheets flanked by blood vessels with round (ovoid) cells containing nuclear chromatin and cytoplasm, without signs of anaplasia; б — positive reaction with CD34 antibodies ($\times 200$); в — positive reaction with CD99 antibodies ($\times 200$); з — positive reaction with bcl-2 ($\times 200$)

всех внутричерепных образований, в связи с чем убедительные данные и рекомендации по ее лечению в профильной области — нейрохирургии — отсутствуют. Такое образование достаточно трудно отдифференцировать от других опухолей ввиду отсутствия специфических методов исследования. Ключевыми особенностями ведения гемангиоперицитомы, в частности в нейрохирургии, являются полная резекция образования и/или последующая адъювантная лучевая терапия в связи с ее высокой чувствительностью к последней, однако она необязательна, особенно у пациентов молодого возраста с негативными хирургическими краями резекции. Химиотерапия, напротив, на сегодняшний день удовлетворительных результатов в лечении пациентов с гемангиоперицитомой той или иной локализации не продемонстрировала.

Для достижения максимального косметического эффекта резонно предложение пациентам различных видов пластических реконструкций, однако подход к каждому больному должен быть индивидуальным.

В связи с малоизвестным поведением опухоли, а также непредсказуемым онкологическим потенциалом мы считаем, что полное хирургическое удаление является «золотым стандартом» (лучшей существующей альтернативой).



Рис. 6. Клиническая картина сухого некроза головки полового члена (катетер установлен в поликлинике по месту жительства)

Fig. 6. Clinical picture of dry necrosis of the glans penis (catheter was inserted at a polyclinic at the place of residence)



Рис. 7. Вид полового члена после выполнения глансэктомии

Fig. 7. The penis after glansectomy

Заключение

Описанный клинический случай демонстрирует возможность развития редкого вида опухоли в кавернозных телах ПЧ. По нашему мнению, попытка органосохраняющего хирургического лечения в данном

случае является оправданной, однако с учетом малого накопленного опыта и отсутствия опубликованных серий пациентов с редкими опухолями ПЧ решение об оптимальной тактике должно приниматься индивидуально.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. EAU Guidelines on Penile Cancer, 2017.
2. Perovic S.V., Vukadinovic V., Djordjevic M.L., Djakovic N. The penile disassembly technique in hypospadias repair. Br J Urol 1998;81(3):479–87. PMID: 9523674.
3. Loreto C., Garaffa G., Dijnovic R. et al. Penile disassembly: anatomical surgical steps. BJU Int 2013;112(7):1035–45. DOI: 10.1111/bju.12413. PMID: 24118959.
4. Stout A.P., Murray M.R. Hemangiopericytoma: a vascular tumor featuring Zimmerman's pericytes. Ann Surg 1942;116(1):26–33. PMID: 17858068.
5. Brescia A., Pinto F., Gardi M. et al. Renal hemangiopericytoma: case report and review of the literature. Urology 2008;71(4):755.e9–12. DOI: 10.1016/j.urology.2007.10.066. PMID: 18387402.

Статья поступила: 14.11.2017. Принята в печать: 04.12.2017.

Article received: 14.11.2017. Accepted for publication: 04.12.2017.

Прогностические и предиктивные биомаркеры рака предстательной железы (обзор литературы)

С.А. Ракул¹, Т.А. Камилова^{1, 2}, А.С. Голота¹, С.Г. Щербак^{1, 2}

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района»;

Россия, 197706 Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9Б;

²кафедра последипломного медицинского образования Медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Сергей Анатольевич Ракул 79119257502@yandex.ru

В эпоху персонализированного лечения онкологи стремятся адаптировать его к особенностям конкретного пациента, подчеркивая важность непрерывного поиска точных биомаркеров. Прогностические биомаркеры отражают сложную биологию, позволяющую злокачественной опухоли прогрессировать. Внутриопухолевая гетерогенность включает в себя генетическую, эпигенетическую и функциональную гетерогенность. Генетическая внутриопухолевая гетерогенность является следствием клональной эволюции и причиной прогрессирования заболевания. При этом специфические мутации ассоциированы с определенными стадиями развития опухоли, которые коррелируют с конкретными гистопатологическими стадиями заболевания. Многие пациенты с раком предстательной железы имеют рецидив заболевания после куративного лечения, несмотря на адъювантную терапию, в то время как у некоторых больных рецидив не развивается даже при отсутствии лечения. Поэтому срочно необходимы переоценка существующих критериев и новые прогностические и предиктивные биомаркеры для отбора пациентов, которые могли бы получить пользу от адъювантной химиотерапии. Прогностический биомаркер отражает естественную историю развития опухоли и предоставляет информацию о вероятном исходе и прогнозе независимо от специфического лечения. Предиктивные биомаркеры указывают на чувствительность или резистентность опухоли к определенному лечению. Некоторые биомаркеры могут быть одновременно прогностическими и предиктивными. Генные мутации и эпигенетические изменения, влияющие на внутриклеточные сигнальные пути, могут быть важными факторами онкогенеза. В этом контексте онкогены, гены-супрессоры опухолей и микроРНК привлекают внимание в качестве потенциальных регуляторов и биомаркеров онкогенеза и оцениваются в клинических исследованиях.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биомаркер, опухолевая гетерогенность, генетическая гетерогенность, эпигенетическая гетерогенность, онкоген, ген-супрессор опухолей, мутация, гиперметилирование, микроРНК

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-111-121

Prognostic and predictive biomarkers of prostate cancer

S.A. Rakul¹, T.A. Kamilova^{1, 2}, A.S. Golota¹, S.G. Shcherbak^{1, 2}

¹City Hospital No. 40 of the Resort Area; 9B Borisova St., Sestroretsk, Saint Petersburg 197706, Russia;

²Department of Postgraduate Medical Education, Medical Faculty, Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

In the era of personalized treatment, oncologists are striving to tailor medical treatment to the characteristics of the individual patient, emphasizing the importance of a continuous search for accurate biomarkers. Prognostic biomarkers reflect the intricate underlying biology that enables cancer to progress. Intratumoural heterogeneity includes genetic, epigenetic and functional heterogeneity. Genetic intratumour heterogeneity is a consequence of clonal evolution and a cause of disease progression. Herewith specific mutations are associated with particular stages of tumour development, correlates with specific histopathological disease stages. Many patients with prostate cancer have disease recurrence after resection of the tumor despite adjuvant therapy, while some patients don't have a relapse despite the absence of treatment. So the reassessment of the current criteria and better prognostic and predictive biomarkers for the selection of patients who might benefit from adjuvant chemotherapy are urgently needed. A prognostic biomarker reflects the natural history of the tumor and provides information on the likely outcome and prognosis, independent of a specific treatment. Predictive biomarkers indicate the sensitivity or resistance of the tumor to a given treatment. Some markers can be both prognostic and predictive. Gene mutations and epigenetic changes that modify the intracellular signaling pathways may be important factors in oncogenesis. In this context, oncogenes, genes-tumor suppressors and miRNAs have attracted attention as potential biomarkers and regulators of oncogenesis and evaluate in clinical trials.

Key words: prostate cancer, biomarker, tumoural heterogeneity, oncogene, gene-tumor suppressor, mutation, hypermethylation, microRNA

Введение

Прецизионная медицина в онкологии ориентирована на выбор наиболее эффективных методов лечения пациента на основе индивидуальной генетической характеристики его опухоли. Основа прецизионной медицины — таргетная (от англ. target — мишень) терапия, которая ингибирует специфические молекулы, участвующие в пролиферации раковых клеток и других механизмах канцерогенеза. В настоящее время таргетная терапия часто эффективна только против некоторых клеточных клонов, поэтому нужны методы оценки гетерогенности, а также прогностические, фармакодинамические и диагностические биомаркеры опухолевого процесса.

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием и 3-й ведущей причиной смертности от рака у мужчин [1, 2]. Точный прогноз риска прогрессирования РПЖ необходим для определения стратегии лечения в каждом клиническом случае. Современные клинические показатели, применяемые в практике (уровень простатического специфического антигена (ПСА), стадия опухоли по системе TNM и сумма баллов по шкале гистологической классификации Глисона (индекс Глисона)), далеки от совершенства, что затрудняет выбор варианта лечения [3]. Точная оценка агрессивности опухоли может помочь отличить пациентов, которым показано активное наблюдение, от тех, которым требуется радикальное лечение, а также покажет риски дальнейшего прогрессирования заболевания. Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в определении новых прогностических биомаркеров РПЖ [4].

Наследственные факторы развития рака предстательной железы

Наиболее важным фактором риска развития РПЖ является его семейная история [5]. Наследственные факторы ответственны за 60 % риска возникновения РПЖ [6]. В 5–10 % случаев болезнь вызвана герминальными мутациями с высокой пенетрантностью. Результаты эпидемиологических исследований убедительно показывают, что гены предрасположенности к РПЖ отвечают почти за 50 % случаев раннего начала болезни (у пациентов в возрасте до 55 лет). Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS) обнаружили на сегодня более 100 генетических вариантов, ассоциированных с риском развития РПЖ (National Human Genome Research Institute GWAS catalog) [7, 8]. Генетические варианты, выявленные в GWAS, обычно распространены в популяции и имеют слабый/средний эффект на риск развития РПЖ. У мужчин с ранним началом данного заболевания имеется более высокое суммарное число аллелей риска по сравнению с пациентами

старшего возраста. Герминативные мутации при РПЖ зарегистрированы в генах *ELAC2/HPC2*, *MSR1*, *HPC1/RNASEL*, *PALB2* [9], *BRCA1* [10], *BRCA2*, *HOXB13*, *TRRAP*, *FLT3*, *CDX2*, *FANCA*, *ATP1A1*, *BRIP1*, *CBFA2T3*, *CLTCL1*, *CREBBP*, *ERCC4*, *FANCE*, *FRFR3*, *HOXD11*, *MUTYH*, *NOTCH1*, *PDGFRA*, *RAD51B*, *SMARCA4*, *TCF3* [11], *AR* [12].

Результаты нескольких GWAS выявили ассоциацию 9 независимых генетических полиморфизмов в одном и том же хромосомном локусе 8q24 с риском развития РПЖ в европейских и американских популяциях [9, 11]. Мужчины, являющиеся носителями от 1 до 5 аллелей риска в локусах 8q24, 17q12 и 17q24.3, имеют большую вероятность наличия РПЖ по сравнению с мужчинами, не несущими ни одного из этих аллелей ($p = 6,75 \times 10^{-27}$). Популяционный риск РПЖ для этих 5 полиморфизмов совместно с семейной историей составил 46 % [13]. Кроме локуса 8q24, более чем в 1 исследовании или клинической когорте ассоциированы с РПЖ следующие хромосомные регионы: 3p14, 3p24–26, 5q11–12, 5q35, 6p22.3, 7q32, 8q13, 9q34, 11q22, 15q11, 16q23, 17q21–22, 22q12.3. Примечательно, что почти все аллели риска развития РПЖ находятся в некодирующих областях генома. Гипотетическое объяснение механизма наследственного риска сводится к тому, что аллели риска находятся в регуляторных элементах и влияют на экспрессию генов. Высокие значения индекса Глисона указывают на то, что герминативные мутации способствуют высокой злокачественности [11]. Частота герминативных мутаций у пациентов с метастатическим РПЖ (мРПЖ) значительно превышает их распространенность у пациентов с локализованным РПЖ, в том числе высокого риска, независимо от возраста на момент постановки диагноза [10].

Рецептор андрогенов

Андрогенная депривация (АД) остается стандартом лечения пациентов с РПЖ. Однако в течение 2–3 лет после АД болезнь рецидивирует кастрат-резистентными формами РПЖ (крРПЖ) [14–16]. У 88 % пациентов активность андрогенных рецепторов (AR) в опухоли повышена несмотря на лечение, направленное на подавление их функции [17]. AR занимают центральное место в биологии РПЖ благодаря своей роли в пролиферации эпителиальных клеток предстательной железы (ПЖ) в ответ на активацию тестостероном [18]. Механизмы развития РПЖ и крРПЖ связаны с аномальным AR-сигналингом на уровне гена, транскрипта и белка, поэтому AR являются основной мишенью прецизионной терапии при РПЖ.

Активация AR происходит в результате мутации, амплификации, гиперэкспрессии или посттрансляционной модификации. Например, ацетилтрансфераза ARD1 (arrest-defective protein 1) ацетирует AR по лизину-618 в ДНК-связывающем домене рецептора.

Ацетилирование AR по лизину-618 способствует активации генов, контролирующих клеточный цикл. Замена лизина-618 глутамином (AR-618Q) усиливает транскрипционную активность AR, стимулируя рост клеток и туморогенез ПЖ. Клетки, экспрессирующие AR-618Q, быстро пролиферируют. Ингибирование ARD1 может служить средством подавления прогрессирования РПЖ [14].

Амплификация гена AR присутствует только в 2,0 % случаев первичного РПЖ, в 20,6–30,0 % случаев крРПЖ и никогда не встречается в тканях доброкачественной гиперплазии ПЖ. Амплификация AR происходит, когда опухоль переходит в состояние резистентности к АД. В 15–20 % случаев крРПЖ присутствует мутация лигандсвязывающего домена AR, которая может стать биомаркером прогноза для пациентов с риском развития крРПЖ [19].

Сплайс-варианты AR (транскрипты AR, полученные с пропуском экзонов) играют активную роль в развитии крРПЖ, восстанавливая экспрессию андрогенрегулируемых генов и индуцируя экспрессию своего собственного набора генов-мишеней. Экспрессия сплайс-вариантов AR отрицательно коррелирует с ответом на терапию и выживаемостью пациентов с метастатическим крРПЖ и может быть использована в качестве биомаркера степени злокачественности [20, 21].

Соматические генетические аномалии при раке предстательной железы

Как и другие злокачественные опухоли, РПЖ является генетически высокогетерогенным заболеванием — различные комбинации геномных изменений (замены оснований, вставки/делеции, транслокации, инверсии и изменения числа копий (ИЧК)) соматического уровня идентифицированы в различных опухолях и даже в различных клетках одной и той же опухоли. Анализ генетических изменений в опухолевых очагах и метастазах обнаружил, что метастазы обычно гомологичны по меньшей мере одному из очагов опухоли, не всегда самому большому. Эта генетическая гетерогенность и мультифокальный характер считаются основными препятствиями для различения агрессивных и индолентных форм РПЖ и эффективного лечения заболевания [22]. Наиболее распространенные соматические мутации в спорадических формах РПЖ обнаружены в генах *TP53*, *AR*, *ZFXH3*, *RBI*, *APC*, *MLL2*, *OR5L1*, *CDK12*, *CTNNB1*, *MYC*, *SMAD4*, *PTEN*, *MAGI3* и *HDAC11* [9].

Основные типы соматических генетических аномалий. Величина **ИЧК** гена варьирует от 1000 оснований до целого хромосомного плеча. ИЧК связано с потерей (делецией), например распространенные делеции на хромосомах 1p, 6q, 8p, 10q, 13q, 16q и 18q, или с приобретением (амплификацией) фрагмента ДНК,

например вставки в 1q, 2p, 7, 8q, 18q и Xq. Наиболее часто обнаруживаемые ИЧК в первичном РПЖ: амплификация онкогена *MYC* (8q24.21; 20–35 %) и делеции генов — опухолевых супрессоров *NKX31* (8p21.2; 35–70 %), *PTEN* (10q23.31; 10–40 %), *CDKN1B* (12p13.1; 5–40 %), *RBI* (13q14.2; 25–45 %) и *TP53* (17p13.1; 20–30 %). Ген *AR* (Xq12; 30–60 %) часто амплифицирован в гормонорефрактерных опухолях и метастазах. В клетках мРПЖ отмечается больше ИЧК генов по сравнению с локализованными формами рака. Для них характерен набор ИЧК, общий для разных метастазов, и кроме того, каждый из них дополнительно накапливает уникальный паттерн ИЧК, отражающий клональную эволюцию метастазов [22].

Химерные гены. В отличие от большинства других солидных опухолей, РПЖ часто содержит химерные (гибридные) гены, возникающие в результате хромосомных перестроек (транслокаций, интерстициальных делеций и инверсий). Общая черта химерных генов — комбинация 5'-промоторной области андрогенрегулируемого гена (*TMPRSS2*, *SLC45A3*, *KLK2*, *ACSL2*) и 3'-кодирующей области одного из транскрипционных факторов (*ERG*, *ETV1*, *ETV4*, *ETV5*). Эти потенциально онкогенные транскрипционные факторы «молчат» в нормальных эпителиальных клетках ПЖ, но химерные гены вызывают их андрогениндуцированную гиперэкспрессию. Возникновение химерного онкогена является ранним генетическим изменением, триггером онкогенного процесса в ПЖ [22]. Химерный ген *TMPRSS2-ERG* присутствует в 40–70 % случаев РПЖ, коррелирует с метастазами и смертностью пациентов и может быть использован для диагностики РПЖ [9].

К точечным мутациям относятся замены, инсерции и делеции одного или нескольких нуклеотидов, относительно редкие в геноме РПЖ по сравнению с другими типами рака, в онкогенах или генах — опухолевых супрессорах *TP53* (24 %), *PTEN* (15 %), *RBI* (9 %), *EGFR* (8 %), *KRAS* (7 %), *CTNNB1* (7 %), *BRAF* (6 %) и *CDKN2A* (3 %) [Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC), <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic>].

РПЖ-ассоциированные соматические геномные изменения могут быть использованы в качестве биомаркеров по отдельности или в сочетании с установленными клинико-патологическими параметрами, чтобы улучшить скрининг, диагностику, стадирование и прогнозирование риска РПЖ. Например, потеря активности опухолевого супрессора *PTEN* — позднее генетическое событие, предсказывающее высокую вероятность возникновения рецидива РПЖ. Увеличение числа копий онкогена *MYC* уменьшает выживаемость пациентов с РПЖ. Объединение химерного гена *TMPRSS2-ERG* с уровнями ПСА и продуктом гена *PCA3* (prostate cancer gene 3) позволяет более точно

идентифицировать мужчин с высоким риском развития клинически значимого РПЖ [22].

Трансмембранный гликопротеин MUC1 (муцин 1) является одним из наиболее важных опухоляссоциированных антигенов по причине его резких изменений при раке и распространенности этих изменений в разных типах опухолей. MUC1 активирует несколько онкогенных сигнальных путей, его экспрессия на уровне матричной РНК (мРНК) и белка увеличивается в поздних фазах прогрессирования РПЖ (метастазирование и развитие крРПЖ). Ген *MUC1* гиперэкспрессируется более чем в 70,0 % случаев рака, амплифицирован в 1,8 % аденокарцином ПЖ, в 6,0 % мРПЖ и в 30,0 % крРПЖ. Эти данные подтверждают, что амплификация и повышение экспрессии гена *MUC1* представляют собой позднее событие онкогенеза и происходят во время прогрессирования РПЖ в метастатическую и рефрактерную стадию. Поскольку геномные изменения в сети MUC1 ассоциированы с низкой безрецидивной выживаемостью пациентов, страдающих РПЖ, предложено добавление иммунотерапии на основе MUC1 к АД у пациентов с мРПЖ, чтобы увеличить их выживаемость [16].

Гены репарации ДНК

Риск развития РПЖ повышен у мужчин с патогенными вариантами генов репарации ошибок репликации (POR) [23]. Нарушения репарации ДНК считаются клинически значимым механизмом резистентности к АД, не связанным с AR. Секвенирование метастатических опухолей 150 мужчин с крРПЖ выявило у каждого 4-го пациента изменения в генах репарации ДНК [24]. Герминативные мутации в генах репарации ДНК, таких как *BRCA2* [10], *BRIP1*, *FANCA* и *MUTYH* [25, 26], ассоциируются с повышенным риском метастатического распространения опухоли. Экспрессия одного или более белков системы POR (таких как MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 и PMS2) снижена в клетках РПЖ вследствие мутаций в их генах. Потеря или снижение их экспрессии коррелирует с индексом Гисона и также способствует развитию метастазов [11]. Подавление активности AR с помощью АД ингибирует механизмы репарации ДНК в опухоли, способствуя персистенции невосстановленных повреждений ДНК в опухолевых клетках [27]. Это связано с тем, что гены, участвующие в нескольких механизмах репарации ДНК, являются непосредственными мишенями AR [28]. Таким образом, АД вызывает нарушение репарации ДНК, тем самым сенситбилизируя клетки РПЖ к лучевой терапии [15].

В то же время длительное нарушение путей репарации ДНК (гомологичная рекомбинация — гены *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51B* и *RAD51C*, POR — гены *MLH1* и *MSH2*, репарация двуцепочечных разрывов — ген *ATM*) с помощью АД вносит свой вклад в развитие лекарственно-резистентного

мРПЖ и крРПЖ [24]. Тем не менее, как и при лучевой терапии первичного РПЖ, нарушение репарации ДНК в крРПЖ используется для улучшения результатов лечения. В клиническом исследовании II фазы пациенты, которые рецидивировали после по меньшей мере 2 циклов терапии крРПЖ, получали ингибитор эксцизионной репарации олапариб. Общая выживаемость пациентов с дефектами в генах репарации ДНК (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*) увеличилась на 6,3 мес по сравнению с больными без этих мутаций [29]. В 2016 г. олапариб получил статус принципиально нового средства для лечения пациентов с метастатическим крРПЖ, имеющих соматические или герминативные мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2* или *ATM*, поскольку эта категория больных резистентна к другим видам терапии [15].

Эпигенетические изменения при раке предстательной железы

Эпигенетическая регуляция генов включает в себя негенетические модификации ДНК и/или гистонов. Такая регуляция приводит к транскрипционной активации или репрессии, сохраняя пространственно-временной паттерн экспрессии, поддерживающий клеточный гомеостаз. Дерегуляция эпигенетических механизмов приводит к аномальной экспрессии генов.

Метилирование ДНК. Гиперметилирование ДНК является одной из самых распространенных и лучше всего охарактеризованных эпигенетических аномалий при РПЖ. Многие гены, участвующие в гормональной регуляции, регуляции клеточного цикла и апоптоза (кроме генов-супрессоров опухолей), инвазии раковых клеток, поддержании тканевой архитектуры опухоли и репарации ДНК, часто гиперметилированы при РПЖ. Гиперметилирование ответственно за потерю или усиление их функции при РПЖ и может способствовать инициации онкогенеза, инвазии и метастазированию. Некоторые часто гиперметилированные в РПЖ гены с известной функцией представлены в таблице.

Ген *MIEN1* (migration and invasion enhancer 1, 17q12) ответственен за более агрессивную и резистентную к АД форму РПЖ [30]. Его экспрессия близка к нулю в нормальных клетках и тканях, что делает *MIEN1* привлекательным биомаркером и терапевтической мишенью. Ген *MIEN1* участвует в прогрессировании РПЖ путем усиления миграции и инвазии опухолевых клеток. Метилирование гена *MIEN1* теряется в раковой опухоли в результате ингибирования ДНК-метилтрансферазы DNMT1. Потеря метилирования открывает ген *MIEN1* для активации транскрипции, облегчая процессы метастазирования. Это важное открытие способствует пониманию процесса регуляции онкогенов путем метилирования в РПЖ и поддерживает включение паттернов метилирования в диагностику заболевания. Специфический ингибитор ДНК-метилтрансферазы прокаионамид, приме-

Эпигенетические изменения при раке предстательной железы [9]
Epigenetic changes in prostate cancer [9]

Ген/гистон Gene/giston	Функция Function
Гиперметилирование <i>Hypermethylation</i>	
<i>GSTP1</i>	Детоксикация электрофильных соединений Detoxification of electrophilic compounds
<i>RASSF1</i>	Сигнальная трансдукция Signal transduction
<i>AR</i>	Рецептор андрогенов Androgen receptor
<i>CCND2, CDKN2A, CDKN1A, SFN</i>	Ингибиторы циклин D-зависимых киназ Cyclin D-dependent kinases inhibitors
<i>CD44, CDH1, LAMA3, LAMB3</i>	Клеточная архитектура Cell architecture
<i>MGMT</i>	Репарация ДНК DNA reparation
<i>EDNRB, RASSF1</i>	Сигнальная трансдукция Signal transduction
<i>PTGS2</i>	Воспалительный ответ Inflammatory response
Гипометилирование <i>Hypomethylation</i>	
<i>CAGE</i>	Антиген семенников Cancer/testis antigen
<i>HPSE</i>	Гепараназа Heparanase
<i>PLAU</i>	Активатор плазминогена урокиназного типа Urokinase-type plasminogen activator
<i>MAGE11</i>	Антиген меланомы Melanoma antigen
Модификация гистонов <i>Histone modification</i>	
<i>CPA3</i>	Карбоксипептидаза A3 Carboxypeptidase A3
<i>KLK3</i>	Простатический специфический антиген Prostate-specific antigen
<i>DAB2IP</i>	Опухолевый супрессор Tumor suppressor

няемый в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, повышает транскрипцию *MIEN*. Трансляцию *MIEN1* мРНК и формирование функционального белка предотвращает связывание с микроРНК-940 [31].

Сравнение паттернов метилирования в биоптатах локализованного РПЖ и мРПЖ помогло идентифи-

цировать панель из 8 эпигенетических биомаркеров, включая 5 генов (*ALKBH5, ATR11A, FHAD1, KLHL8, PI15*) и 3 межгенных региона, для прогнозирования прогрессирования клинически локализованного РПЖ в метастатическую стадию [32]. Эти новые эпигенетические биомаркеры могут улучшить прогностическую

классификацию пациентов и обеспечить новое понимание агрессивности опухоли.

M.S. Geysels и соавт. провели исследование по согласованию индекса Глисона и ДНК-метилома человека и получили эпигенетическую характеристику (ЭХ) опухоли на основе паттерна метилирования ДНК и индекса Глисона (8–10 баллов против ≤ 6 баллов) для использования в качестве прогностического классификатора при РПЖ [33]. Авторы оценили способность ЭХ прогнозировать развитие рецидива в когорте из 523 пациентов с клинически локализованным раком высокой (индекс Глисона 8–10) и низкой (индекс Глисона ≤ 6) степеней злокачественности после проведения радикальной простатэктомии (РПЭ). Пациенты находились под наблюдением в среднем в течение 8 лет после установления диагноза. ЭХ положительно коррелирует с индексом Глисона и ассоциирована с безрецидивной выживаемостью значительно надежнее клинико-патологических параметров, в частности у пациентов с индексом Глисона 7. Более высокие уровни ЭХ ассоциированы с повышенной экспрессией генов, контролирующих клеточный цикл, снижением экспрессии андрогеночувствительных генов и низкой безрецидивной выживаемостью. Пациенты с индексом Глисона 7 представляют собой большую и клинически гетерогенную группу с неопределенным прогнозом. Добавление ЭХ к модели с традиционными клинико-патологическими параметрами значительно улучшило точность прогноза развития рецидива. В этом исследовании пациенты с индексом Глисона 7 имели промежуточные ЭХ по сравнению с больными с индексом Глисона ≤ 6 и 8–10. В то же время пациенты с индексом Глисона 7 и самыми высокими уровнями ЭХ имели более низкие показатели безрецидивной выживаемости [34]. ЭХ включает в себя 52 дифференциально метилируемых сайта, все они имеют значение для роста РПЖ. ЭХ метилирования может повысить точность прогнозирования возникновения рецидива и способствовать принятию правильных клинических решений после проведения РПЭ [33].

Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы — препараты вайдаза и децитабин, уже одобренные Федеральным агентством по лекарствам США для лечения миелодиспластического синдрома, потенциально эффективны в терапии РПЖ. Ведутся клинические исследования I/II фазы в целях изучения побочных эффектов и определения доз вайдаза при введении вместе с доцетакселом и преднизолоном в лечении пациентов с мРПЖ, рефрактерных к гормональной терапии [35].

МикроРНК и другие некодирующие РНК при раке предстательной железы

Лишь небольшая часть продуктов транскрипции генома человека кодирует белковые молекулы. Некодирующие РНК в зависимости от их размера

разделены на 2 основных класса: микроРНК и длинные некодирующие РНК.

МикроРНК — короткие некодирующие РНК, которые отрицательно регулируют экспрессию генов путем связывания с мРНК и ингибирования трансляции. Измененная экспрессия микроРНК коррелирует с начальными стадиями патогенеза РПЖ. Экспрессия 37 микроРНК снижена в образцах гормонально-наивных РПЖ и крРПЖ, 15 — только в крРПЖ. В первичном РПЖ изменена экспрессия 75 микроРНК, в крРПЖ — 88, изменения экспрессии 22 микроРНК перекрываются в образцах первичного РПЖ и крРПЖ. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что изменение экспрессии микроРНК является одним из механизмов резистентности к АД, не зависящим от AR. Специфические микроРНК могут действовать как супрессоры опухолей (tumor suppressor miR, ts-miR) или как онкогены; при онкогенезе уровни ts-miR снижены, а уровни онкогенных микроРНК повышены. Несколько онкогенных микроРНК идентифицированы в линиях клеток РПЖ, включая miR-21, -221, -222, -291, а также кластер miR-17–92, который состоит из 6 членов: miR-17, -18A, -19a, -20a, -19b-1 и -92a-1. Некоторые гены-мишени этих онкогенных микроРНК известны — *PTEN*, *BIM*, *RB1*, *p21* и *p27*. При РПЖ подавлена экспрессия кластера ts-miR-15a/16-1, мишенью которого являются гены *BCL2* (отрицательный регулятор апоптоза) и *CCND1* (положительный регулятор пролиферации). Увеличенная экспрессия этих микроРНК может привести к подавлению клеточной пролиферации и индукции апоптоза [15]. В частности, miR-34a подавляет экспрессию гена *AR*. Низкая экспрессия miR-34b в образцах тканей пациентов с РПЖ коррелирует с индексом Глисона 8–10, высокая — с большей общей выживаемостью больных. Снижение экспрессии miR-34b повышает агрессивность первичного РПЖ. Эти данные указывают на то, что микроРНК, ассоциированные с крРПЖ, могут служить биомаркерами поздних стадий заболевания и резистентности к АД. Онкогенная miR-21, которая чаще всех гиперэкспрессируется в солидных опухолях, также коррелирует с агрессивностью РПЖ. Экспрессия отдельных микроРНК может служить биомаркером для идентификации пациентов, наиболее склонных к развитию АД-резистентности [9, 36, 37].

МикроРНК из опухолевых клеток могут существовать в циркуляции и удивительно стабильны в плазме и сыворотке крови и моче. Эти внеклеточные микроРНК могут быть обнаружены и количественно измерены. Уровни miR-107 и miR-574-3p значительно повышены, а miR-205 и miR-214 значительно понижены в моче пациентов с РПЖ (специфичность 80 %, чувствительность 89 %) [38].

Среди 1129 изученных микроРНК в когорте больных РПЖ идентифицированы 32 микроРНК, которые повышают уровень ПСА и его транскрипта. Одна из них, miR-183, непосредственно связывает промотор гена *PSA*, увеличивает продукцию мРНК и белка и стимулирует клеточную пролиферацию *in vitro*. Простатические и сывороточные уровни miR-183 и ПСА коррелируют между собой и с клиническими параметрами, такими как степень злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения и клиническое прогрессирование. Синтез и сывороточные уровни ПСА напрямую зависят от miR-183 и, следовательно, она может быть фактором, который следует учитывать в клинических условиях [39].

Длинные некодирующие РНК (long noncoding RNA, lncRNA) — важная группа некодирующих РНК длиной от нескольких сотен до нескольких тысяч нуклеотидов. Генетические изменения и aberrantная экспрессия lncRNA могут быть фактором развития онкологического заболевания. Несколько lncRNA, такие как HOTAIR и LOC400891, коррелируют с прогрессированием и метастазированием РПЖ [4]. Экспрессия HOTAIR усилена в РПЖ, ее отсутствие подавляет пролиферацию и миграцию клеток РПЖ [40]. В качестве нового прогностического биомаркера и терапевтической мишени при РПЖ уже используют lncRNA LOC400891 [41].

HCG11 (HLA complex group 11, non-protein coding) — андрогеночувствительная lncRNA, экспрессия которой подавлена при РПЖ, особенно в опухолях с индексом Глисона ≥ 8 . Снижение экспрессии HCG11 коррелирует с возрастом, статусом лимфатических узлов и предоперационным уровнем ПСА, но не ассоциировано с патологической стадией, хотя предсказывает плохой прогноз при РПЖ. Высокий уровень HCG11 коррелирует с длительным периодом выживаемости без биохимического рецидива (изолированное повышение уровня ПСА после РПЭ или брахитерапии без клинико-диагностических признаков опухоли). Многофакторный анализ показал, что уровень экспрессии HCG11 и индекс Глисона — независимые прогностические факторы безрецидивной выживаемости. Таким образом, HCG11 — чувствительный и специфичный биомаркер при прогнозировании прогрессирования РПЖ [4] и потенциальная терапевтическая мишень [41].

Протеомные маркеры рака предстательной железы

Генетический контроль клеточного цикла. Практически у трети пациентов с локализованными формами РПЖ после радикального лечения развивается рецидив. В то же время у некоторых больных РПЖ с факторами риска развития рецидива таковой не развивается. Анализ, основанный на оценке белков, может выявить пациентов с низким риском возникновения

рецидива. Пролиферативное состояние раковой опухоли требует активного биосинтеза аминокислот, пептидов и белков [42]. Прогностическую ценность мультиплексного протеомного анализа биоптатов пациентов, которые впоследствии подверглись лучевой терапии, оценивали для выявления больных с высоким риском рецидива. Четыре среза каждого из 381 образца окрашивали на 3 биомаркера каждый: 1) PLAG1, SMAD2, ACTN1; 2) VDAC1, FUS, SMAD4; 3) PS6, YBX1, DERL1; 4) PDSS2, CUL2, HSPA9. Разработанная на основе этого набора панель из 8 биомаркеров (DERL1, CUL2, SMAD4, PDSS2, HSPA9, FUS, YBX1, PS6), валидизированная в независимой когорте на точность детекции агрессивности РПЖ [43], использована в исследовании Центра Hospitalier университета Монреаля с участием 288 пациентов, перенесших впоследствии РПЭ. Медиана наблюдения составила 68,5 мес. Протеомный анализ четко и с высокой достоверностью разделил пациентов на категории низкого, среднего и высокого риска развития рецидива. Аналитическая оценка протеома предсказывает биохимический рецидив значительно лучше, чем другие дооперационные прогностические параметры. Достоверность прогноза по анализу протеома повышается в комбинации с клинической стадией по шкале National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Таким образом, результат исследования протеома диагностического биоптата ПЖ имеет прогностическую силу в отношении развития рецидива после хирургического лечения и может быть использован на диагностическом этапе для выявления пациентов с агрессивными формами РПЖ, которым показано активное лечение [3].

Важнейшей характеристикой опухолевых клеток является несбалансированная пролиферация, обусловленная нарушением регуляции клеточного цикла. Протеомный анализ тканей крРПЖ продемонстрировал усиление Src-тирозинкиназной активности у ~90 % пациентов вследствие активирующей мутации в гене *SRC*. Нерцепторная сигнальная тирозинкиназа Src поддерживает рост эпителиальных клеток ПЖ, индуцируя экспрессию регулятора клеточного цикла циклина D1. Последний усиливает пролиферацию клеток ПЖ *in vivo* и *in vitro*. Повышенная активность циклин D1-регулируемого модуля генной экспрессии ассоциирована с онкотрансформацией и неблагоприятным исходом РПЖ. Экспрессия ассоциированного с опухолью белка TACSTD2/TROP2 (tumor-associated calcium signal transducer 2), трансдуктора кальциевых сигналов, усилена в ПЖ, что способствует самообновлению стволовых клеток ПЖ при протеолитической активации. TACSTD2 идентифицирует субпопуляции клеток ПЖ со свойствами стволовых клеток и обладает онкогенной активностью [44]. Уровень TROP2/TACSTD2 повышен

при распространенном РПЖ (стадии pT3/pT4) по сравнению с локализованным (стадия pT2) [45]. Для Src-киназной индукции ядерного накопления TACSTD2 требуется циклин D1. Таким образом, в РПЖ формируется замкнутая петля обратной связи, в которой циклин D1 является трансдуктором Src-опосредованной индукции TACSTD2 путем усиления его протеолитической активации. У пациентов с повышенными уровнями ядерного TACSTD2 и циклина D1 снижена безрецидивная выживаемость. Больные с увеличенной Src-киназной активностью — кандидаты для лечения Src-ингибиторами. С учетом частоты активации Src-киназы при РПЖ более глубокое понимание Src-опосредованной малигнизации эпителия ПЖ имеет фундаментальное значение для улучшения лечения пациентов с РПЖ. Оценка связи профиля экспрессии TACSTD2, циклина D1 и опухолевого супрессора, отрицательного регулятора клеточного цикла белка NUMB с 15-летней безрецидивной выживаемостью 126 пациентов показала вероятность выживания больных в группе с высокой экспрессией циклина D1 ~60 %, в группе с низкой экспрессией — >90 %. Вероятность выживания пациентов в группе с высокой экспрессией TACSTD2 составила ~25 %, в группе с низкой экспрессией — ~73 %. В группе с низкой экспрессией NUMB вероятность выживания была снижена до 0 % по сравнению с 72 % в группе с высокой экспрессией. По шкале риска, учитывающей экспрессию циклина D1, NUMB и TACSTD2, пациенты были отнесены к группам высокого, среднего и низкого риска развития рецидива. Риск возникновения рецидива в 3,0 раза был выше в группе среднего риска и в 4,35 раза — в группе высокого риска по сравнению с группой низкого риска. Циклин D1-опосредованная генная экспрессия обеспечивает дополнительную прогностическую силу индексу Глисона при РПЖ [46].

Аберрантный контроль трансляции в этиологии и прогрессировании РПЖ. В дополнение к геномным и транскрипционным изменениям, которые приводят к инициации и прогрессированию рака, измененный синтез белка может играть прямую причинную роль в этиологии рака. Например, гены, которые кодируют различные факторы, участвующие в инициации трансляции, часто аберрантно экспрессируются в злокачественных опухолях человека. Трансляция мРНК, участвующих в опухолевой супрессии и опухолевой трансформации, зависит от регуляторных элементов в нетранслируемых областях генов. Активность целого комплекса компонентов трансляции контролируется онкогенными сигнальными путями, которые имеют общий регуляторный узловый элемент — фактор инициации трансляции EIF-4E (eukaryotic translation initiation factor 4E) и обычно дерегулированы при РПЖ. Белок EIF-4E — индикатор РПЖ

высокой степени злокачественности. Повышенная экспрессия EIF-4E считается предиктором снижения общей выживаемости у пациентов, перенесших РПЭ. Молекулярным механизмом онкогенной активности EIF-4E является его способность активировать трансляцию факторов выживания, в частности антиапоптозных белков. Ингибирование онкогенной активности EIF-4E, например доксициклином, ингибирует и развитие опухоли, повышая общую выживаемость пациентов, рефрактерных к лучевой терапии и АД [47]. Три низкомолекулярных ингибитора фактора EIF-4E — патеамин А, хиппуристанол и силвестрол, первоначально изолированные из природных источников, охарактеризованы как индукторы апоптоза с сильными противоопухолевыми цитотоксическими свойствами [48, 49]. Низкомолекулярный синтетический ингибитор КβВА (3-cinnamoyl-11-keto-β-boswellic acid) фосфорилирует белок EIF-4E, снижает его экспрессию и индуцирует апоптоз в опухолевых клетках [50]. Благодаря своей антипролиферативной и проапоптотической активности это соединение также является перспективным протипоопухолевым средством для лечения крРПЖ высокой степени злокачественности. Результаты доклинических исследований показали перспективность и хорошую переносимость терапевтических средств, ориентированных на онкогенную трансляцию при РПЖ [49].

Клинические исследования

В целях оценки прогностической способности различных комбинаций геномных биомаркеров проводятся многочисленные и различные клинические испытания. В регистре клинических испытаний ClinicalTrials.gov на пересечении дефиниций «prostate cancer» и «genomic» зарегистрированы несколько десятков клинических исследований, находящихся на разных этапах исполнения. Приведем некоторые из них.

Проспективное рандомизированное клиническое исследование Genomics in Michigan Impacting Observation or Radiation (G-MINOR; идентификационный номер на сайте регистра ClinicalTrials.gov NCT02783950), начатое в 2012 г., посвящено валидации геномного классификатора Decipher, который включает в себя 22 генетических биомаркера. Цель данного исследования — оценить влияние результатов теста Decipher, который определяет риск метастазирования, на принятие решения о проведении адъювантной терапии у пациентов после РПЭ с послеоперационным уровнем ПСА <0,1 нг/мл. Результаты геномного теста Decipher изменили 35 и 45 % рекомендаций по лечению, сделанных радиоонкологами и урологами соответственно. Многофакторный анализ показал, что риск метастазирования, определенный по тесту Decipher, был самым сильным фактором,

влияющим на рекомендации по лечению врачами обеих специальностей. Результаты теста Decipher, указывающие на высокий риск метастазирования, привели к интенсификации лечения, в то время как указывающие на низкий метастатический риск — к динамическому наблюдению. Результаты геномного тестирования увеличили междисциплинарную согласованность рекомендаций по лечению РПЖ [51]. Оценка риска метастазирования по шкале Decipher коррелирует с увеличением частоты развития биохимического рецидива, метастазов и смертности от РПЖ. Общая частота метастазирования составила 12 и 47 % для пациентов с низкой и высокой суммой баллов по шкале Decipher через 10 лет после РПЭ. Сумма баллов по шкале Decipher является независимым прогностическим показателем риска метастазирования в многофакторном анализе, интеграция геномного классификатора в алгоритм обследования поможет лучше выявлять пациентов высокого риска метастазирования после РПЭ, которым показана более агрессивная терапия [52].

Аналогичное рандомизированное клиническое исследование Engaging Newly Diagnosed Men About Cancer Treatment Options (ENACT; идентификационный номер на сайте регистра ClinicalTrials.gov NCT02668276), начатое в январе 2016 г., запланировано с целью выяснить, помогает ли новый лабораторный тест Oncotype DX Prostate Cancer Assay (Oncotype DX) больным РПЖ в момент принятия решения о методе лечения. Данный тест включает в себя 12 онкогенов с известной ролью в различных механизмах канцерогенеза в ПЖ: андрогеновый сигналинг (*AZGP1*, *KLK2*, *SRD5A2*, *FAM13C*), клеточная организация (*FLNC*, *GSN*, *TPM2*, *GSTM2*), пролиферация (*TPX2*), стромальные реакции (*BGN*, *COL1A1*, *SFRP4*). Тест Oncotype DX использует биопсийный материал ПЖ для получения геномного показателя риска прогрессирования РПЖ после РПЭ. Варианты лечения включают РПЭ, лучевую терапию и активное наблюдение. Исследование находится на стадии комплектования групп участников из числа мужчин с вновь диагностированным первичным РПЖ, которые отнесены к категории очень низкого, низкого или среднего риска по критериям NCCN. Дизайн

исследования предполагает рандомизацию пациентов в группу принимающих решение на основании теста Oncotype DX в комбинации с индексом NCCN и группу принимающих решение на основании только индекса NCCN.

Заключение

Гипотеза персонализированной медицины исходит из идеи о том, что молекулярно-ориентированные виды терапии, основанные на специфическом генетическом или молекулярном профиле пациента, будут более эффективными. Действительно, усовершенствование экспериментальных методик и технологий в течение последних десятилетий способствовало глубокому пониманию детальных молекулярных механизмов канцерогенеза. Дифференциация ранней стадии заболевания, которое, возможно, будет прогрессировать, с индолентной формой болезни является одним из главных исследовательских приоритетов. Изучение молекулярной генетики РПЖ способствует разработке новых диагностических тестов для решения этой проблемы. Проводятся анализ факторов риска, генетических и эпигенетических изменений, влияющих на экспрессию и функцию большого массива онкогенов, опухолевых супрессоров и других генов, участвующих в онкогенезе и прогрессии опухоли, поиск новых, более специфичных биомаркеров метастазирования и агрессивности этого гетерогенного заболевания. Исследования продолжаются, чтобы определить генетические варианты, которые могут иметь диагностическое и/или прогностическое значение в выявлении лиц с повышенным риском заболевания, поскольку число больных с латентным РПЖ больше, чем с клинически диагностированным. Необходимо более глубокое понимание биологических механизмов, которые определяют, почему некоторые варианты РПЖ остаются клинически молчащими, в то время как другие являются серьезной угрозой жизни. Хотя статистические данные о связи генетической изменчивости с риском развития РПЖ многочисленны и неоспоримы, клиническое значение вариантов и механизмов, увеличивающих риск, остается не вполне ясным и требует проведения дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5–29. DOI: 10.3322/caac.21254. PMID: 25559415.
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262. PMID: 25651787.
3. Saad F., Latour M., Lattouf J.B. et al. Biopsy based proteomic assay predicts risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2017;197(4):1034–40. DOI: 10.1016/j.juro.2016.09.116. PMID: 27725152.
4. Zhang Y., Zhang P., Wan X. et al. Downregulation of long non-coding RNA HCG11 predicts a poor prognosis in prostate cancer. *Biomed Pharmacother* 2016;83:936–41. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.08.013. PMID: 27522256.
5. Attard G., Parker C., Eeles R.A. et al. Prostate cancer. *Lancet* 2016;387(10013):70–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61947-4. PMID: 26074382.
6. Hjelmborg J.B., Scheike T., Holst K. et al. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(11):2303–10. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0568. PMID: 24812039.
7. Al Olama A.A., Kote-Jarai Z., Berndt S.I. et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet* 2014;46(10):1103–9. DOI: 10.1038/ng.3094. PMID: 25217961.
8. Eeles R., Goh C., Castro E. et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol* 2014;11(1):18–31. DOI: 10.1038/nrurol.2013.266. PMID: 24296704.
9. Li L.C., Hsieh A.C., Ruggero D. et al. Molecular basis of prostate cancer. Ch. 38. The molecular basis of cancer. Eds.: J. Mendelsohn, P.M. Howley, M.A. Israel et al. 4th Edn. Philadelphia: Elsevier, 2015. 888 p.
10. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F. et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(5):443–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1603144. PMID: 27433846.
11. Genetics of Prostate Cancer. PDQ® Cancer Genetics Editorial Board. Bethesda, MD: NCI. Updated November 30, 2016. Available at: <https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-genetics-pdq/>.
12. Mononen N., Syrjäkoski K., Matikainen M. et al. Two percent of Finnish prostate cancer patients have a germ-line mutation in the hormone-binding domain of the androgen receptor gene. *Cancer Res* 2000;60(22):6479–81. PMID: 11103816.
13. Zheng S.L., Sun J., Wiklund F. et al. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med* 2008;358(9):910–9. DOI: 10.1056/NEJMoa075819. PMID: 18953706.
14. DePaolo J.S., Wang Z., Guo J. et al. Acetylation of androgen receptor by ARD1 promotes dissociation from HSP90 complex and prostate tumorigenesis. *Oncotarget* 2016;7(44):71417–28. DOI: 10.18632/oncotarget.12163. PMID: 27659526.
15. Wadosky K.M., Koochekpour S. Molecular mechanisms underlying resistance to androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Oncotarget* 2016;7(39):64447–70. DOI: 10.18632/oncotarget.10901. PMID: 27487144.
16. Wong N., Major P., Kapoor A. et al. Amplification of MUC1 in prostate cancer metastasis and CRPC development. *Oncotarget* 2016;7(50):83115–33. DOI: 10.18632/oncotarget.13073. PMID: 27825118.
17. Kumar A., Coleman I., Morrissey C. et al. Substantial interindividual and limited intraindividual genomic diversity among tumors from men with metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2016;22(4):369–78. DOI: 10.1038/nm.4053. PMID: 26928463.
18. Wadosky K.M., Koochekpour S. Therapeutic rationales, progresses, failures, and future directions for advanced prostate cancer. *Int J Biol Sci* 2016;12(4):409–26. DOI: 10.7150/ijbs.14090. PMID: 27019626.
19. Azad A.A., Volik S.V., Wyatt A.W. et al. Androgen receptor gene aberrations in circulating cell-free DNA: biomarkers of therapeutic resistance in castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(10):2315–24. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2666. PMID: 25712683.
20. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H. et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371(11):1028–38. DOI: 10.1056/NEJMoa1315815. PMID: 26964769.
21. Hornberg E., Ylitalo E.B., Crnalic S. et al. Expression of androgen receptor splice variants in prostate cancer bone metastases is associated with castration-resistance and short survival. *PLoS One* 2011;6(4):e19059. DOI: 10.1371/journal.pone.0019059. PMID: 21552559.
22. Turner A.R., Feng J., Liu W. et al. Prostate Cancer. Genomic and Personalized Medicine. 2nd Edn. Ch. 63. London: Academic Press, 2012. Pp. 733–741.
23. Haraldsdottir S., Hampel H., Wei L. et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genet Med* 2014;16(7):553–7. DOI: 10.1038/gim.2013.193. PMID: 24434690.
24. Robinson D., van Allen E.M., Wu Y.M. et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215–28. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.001.
25. Ellingson M.S., Hart S.N., Kalari K.R. et al. Exome sequencing reveals frequent deleterious germline variants in cancer susceptibility genes in women with invasive breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153(2):435–43. DOI: 10.1007/s10549-015-3545-6. PMID: 26296701.
26. Leongamornlert D., Saunders E., Dadaev T. et al. Frequent germline deleterious variants in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer* 2014;110(6):1663–72. DOI: 10.1038/bjc.2014.30.
27. Tarish F.L., Schultz N., Tanoglidis A. et al. Castration radiosensitizes prostate cancer tissue by impairing DNA double-strand break repair. *Sci Transl Med* 2015;7(312):312re11. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac5671. PMID: 26537259.
28. Polkinghorn W.R., Parker J.S., Lee M.X. et al. Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers. *Cancer Discov* 2013;3(11):1245–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0172. PMID: 24027196.
29. Raison N., Elhage O., Dasgupta P. Getting personal with prostate cancer: DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *BJU Int* 2017;119(1):8–9. DOI: 10.1111/bju.13522. PMID: 27154575.
30. Kpetemey M., Dasgupta S., Rajendiran S. et al. MIEN1, a novel interactor of Annexin A2, promotes tumor cell migration by enhancing AnxA2 cell surface expression. *Mol Cancer* 2015;14:156. DOI: 10.1186/s12943-015-0428-8. PMID: 26272794.
31. Rajendiran S., Gibbs L.D., van Treuren T. et al. MIEN1 is tightly regulated by SINE Alu methylation in its promoter. *Oncotarget* 2016;7(40):65307–19. DOI: 10.18632/oncotarget.11675. PMID: 27589566.
32. Zhao S., Geybels M.S., Leonardson A. et al. Epigenome wide tumor DNA methylation profiling identifies novel prognostic biomarkers of metastatic-lethal progression in men with clinically localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(1):311–19. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0549. PMID: 27358489.

33. Geybels M.S., Wright J.L., Bibikova M. et al. Epigenetic signature of Gleason score and prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Clin Epigenetics* 2016;8:97. DOI: 10.1186/s13148-016-0260-z. PMID: 27651837.
34. Epstein J.I., Zelefsky M.J., Sjoberg D.D. et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2016;69(3):428–35. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.046. PMID: 26166626.
35. Singal R., Ramachandran K., Gordian E. et al. Phase I/II study of azacitidine, docetaxel, and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(1):22–31. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.07.008. PMID: 25178642.
36. Ayub S.G., Kaul D., Ayub T. Microdissecting the role of microRNAs in the pathogenesis of prostate cancer. *Cancer Genet* 2015;208(6):289–302. DOI: 10.1016/j.cancergen.2015.02.010. PMID: 26004033.
37. Kojima S., Goto Y., Naya Y. The roles of microRNAs in the progression of castration-resistant prostate cancer. *J Hum Genet* 2017;62(1):25–31. DOI: 10.1038/jhg.2016.69. PMID: 27278789.
38. Faruq O., Vecchione A. MicroRNA: diagnostic perspective. *Front Med* 2015;2:51. DOI: 10.3389/fmed.2015.00051. PMID: 26284247.
39. Larne O., Östling P., Haflidadóttir B.S. et al. MiR-183 in prostate cancer cells positively regulates synthesis and serum levels of prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2015;68(4):581–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.025. PMID: 25556023.
40. Chiyomaru T., Yamamura S., Fukuhara S. et al. Genistein inhibits prostate cancer cell growth by targeting miR-34a and oncogenic HOTAIR. *PLoS One* 2013;8(8):e70372. DOI: 10.1371/journal.pone.0070372. PMID: 23936419.
41. Wang J., Shan M., Liu T. et al. Analysis of TRRAP as a potential molecular marker and therapeutic target for breast cancer. *J Breast Cancer* 2016;19(1):61–7. DOI: 10.4048/jbc.2016.19.1.61. PMID: 27066097.
42. Gang X., Yang Y., Zhong J. et al. P300 acetyltransferase regulates fatty acid synthase expression, lipid metabolism and prostate cancer growth. *Oncotarget* 2016;7(12):15135–49. DOI: 10.18632/oncotarget.7715. PMID: 26934656.
43. Blume-Jensen P., Berman D.M., Rimm D.L. et al. Development and clinical validation of an *in situ* biopsy-based multimer assay for risk stratification in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(11):2591–600. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2603. PMID: 25733599.
44. Shvartsur A., Bonavida B. TROP2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/therapeutic implications. *Genes Cancer* 2015;6(3–4):84–105. DOI: 10.18632/genesandcancer.40. PMID: 26000093.
45. Trerotola M., Ganguly K.K., Fazli L. et al. Trop-2 is up-regulated in invasive prostate cancer and displaces FAK from focal contacts. *Oncotarget* 2015;6(16):14318–28. DOI: 10.18632/oncotarget.3960. PMID: 26015409.
46. Ju X., Jiao X., Ertel A. et al. V-Src oncogene induces TROP2 proteolytic activation via cyclin D1. *Cancer Res* 2016;76(22):6723–34. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3327. PMID: 27634768.
47. Lin C.J., Nasr Z., Premrurit P.K. et al. Targeting synthetic lethal interactions between Myc and the EIF-4F complex impedes tumorigenesis. *Cell Rep* 2012;1(4):325–33. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.02.010. PMID: 22573234.
48. Cencic R., Pelletier J. Hippuristanol – a potent steroid inhibitor of eukaryotic initiation factor 4A. *Translation (Austin)* 2016;4(1):e1137381. DOI: 10.1080/21690731.2015.1137381. PMID: 27335721.
49. Malina A., Mills J.R., Pelletier J. Emerging therapeutics targeting mRNA translation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4(4):a012377. DOI: 10.1101/cshperspect.a012377. PMID: 22474009.
50. Morad S.A., Schmid M., Büchele B. et al. A novel semisynthetic inhibitor of the FRB domain of mammalian target of rapamycin blocks proliferation and triggers apoptosis in chemoresistant prostate cancer cells. *Mol Pharmacol* 2013;83(2):531–41. DOI: 10.1124/mol.112.081349. PMID: 23208958.
51. Nguyen P.L., Shin H., Yousefi K. et al. Impact of a genomic classifier of metastatic risk on postprostatectomy treatment recommendations by radiation oncologists and urologists. *Urology* 2015;86(1):35–40. DOI: 10.1016/j.urology.2015.04.004. PMID: 26142578.
52. Ross A.E., Johnson M.H., Yousefi K. et al. Tissue-based genomics augments post-prostatectomy risk stratification in a natural history cohort of intermediate- and high-risk men. *Eur Urol* 2016;69(1):157–65. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.05.04. PMID: 26058959.

Описание клинического случая пациента с синхронным раком собственной и пересаженной почек

А.В. Хайленко^{1, 2}, В.А. Черняев¹, К.М. Фигурин¹, В.Б. Матвеев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

Контакты: Алексей Викторович Хайленко avkhaylenko@gmail.ru

Трансплантация почки — наиболее часто выполняемая процедура по пересадке органов в мире. Возникновение злокачественных опухолей является одним из хорошо известных поздних осложнений трансплантации органов, индуцируемым иммунодепрессивной терапией. В подавляющем большинстве случаев рак почки возникает в собственных органах пациентов, однако в небольшом проценте случаев злокачественные новообразования встречаются в трансплантированном органе. В статье приведено описание редкого клинического наблюдения пациента с синхронным раком собственной и пересаженной почек.

Ключевые слова: рак почки, рак пересаженной почки, светлоклеточный рак

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-122-125

Description of a clinical case of synchronous cancer in the native and graft kidneys

A. V. Khaylenko^{1, 2}, V. A. Chernyaev¹, K. M. Figurin¹, V. B. Matveev¹

¹N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

Kidney transplantation is the most frequently performed organ transplant procedure in the world. The occurrence of malignant tumors is one of the well-known late complications of organ transplantation, which is induced by immunosuppressive therapy. In the vast majority of patients, kidney cancer occurs in the native organs; however, in a small percentage of cases, malignancies are found in the graft organ. The article describes a rare clinical case of a patient with synchronous cancer in the native and graft kidneys.

Key words: kidney cancer, graft kidney cancer, clear-cell carcinoma

Введение

Трансплантация почки — наиболее часто выполняемая процедура по пересадке органов в мире. В 2014 г. было произведено 77 948 таких операций по всему миру [1]. Начиная с 1960-х годов в мировую практику было введено выполнение иммунодепрессивной терапии у реципиентов, что позволило значительно повысить жизнеспособность трансплантата. Так, в настоящее время сообщается об успешном 5-летнем функционировании пересаженной почки у 85,7 % реципиентов, получивших трансплантат от живых доноров, и у 73,5 % реципиентов, которым была пересажена трупная почка, на фоне выполняемой терапии, угнетающей иммунитет реципиента [2]. Тем не менее проведение иммунодепрессивной терапии у данной категории пациентов приводит к возникновению побочных эффектов, таких как инфекционные осложнения, сердечно-сосудистые заболевания, возникновение злокачественных новообразований. Появление злокачественных опухолей — одно из хорошо известных поздних осложнений трансплантации органов, индуцируемое иммунодепрессивной терапией [3].

Злокачественные новообразования кожи — наиболее часто встречаемые виды опухолей у когорты больных, получивших иммуносупрессивную терапию. Так, по данным Национального канцер-регистра Ирландии, отмечается 82-кратное увеличение показателей заболеваемости немеланомными кожными злокачественными новообразованиями у данной группы пациентов [4]. По данным других авторов, риск появления базально-клеточного рака кожи у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, в 10–16 раз выше, чем в общей популяции [5]. Злокачественные новообразования почечной паренхимы составляют 4,6 % от всех новообразований у данной группы пациентов, что несколько выше, чем в общей популяции, в которой доля новообразований почек составляет 3,0 % [6]. В подавляющем большинстве случаев рак почки возникает в собственных органах пациентов, однако в небольшом проценте (0,5–1,0 %) случаев он встречается в трансплантированном органе [7, 8]. Наиболее распространенным гистологическим типом новообразований почечного аллотрансплантата является почечно-клеточный рак, светлоклеточный вариант [3, 6].

В доступных источниках литературы мы не обнаружили описания случаев наличия у пациента-реципиента синхронных опухолей: базально-клеточного рака кожи, злокачественных новообразований собственной и пересаженной почек. Приводим описание собственного клинического наблюдения.

Клинический случай

Пациент Б., 58 лет, с 1980-х годов страдает хроническим гломерулонефритом. В 1995 г. в связи с исходом болезни в терминальную стадию хронической почечной недостаточности больному начат программный гемодиализ. В 1999 г. ему была выполнена аллотрансплантация трупной почки. С этого же времени пациент получал иммуносупрессивную терапию. Осенью 2016 г. больной обнаружил опухолевое образование на коже щеки. По месту жительства в сентябре 2016 г. было произведено иссечение опухоли. По данным гистологического заключения выявлен рак. При дообследовании у пациента обнаружено опухолевое поражение обеих собственных почек и опухолевый узел в пересаженной почке. В декабре 2016 г. больной обратился за медицинской помощью в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где ему было рекомендовано оперативное лечение в условиях урологического отделения.

Описание местного проявления. Данные ультразвукового исследования от 19.01.2017: в печени, поджелудочной железе и селезенке — без узловых образований, в брюшной полости свободная жидкость не определяется. Почки расположены типично, уменьшены в размерах. Правая почка размером $6,4 \times 3,6$ см, паренхима истончена до 0,5 см, в верхней трети отмечаются кисты размером $1,3 \times 1,5$ см, чашечно-лоханочная система не расширена. Левая почка размером $6,5 \times 3,4$ см, в средней трети выявлена опухоль размером $6,8 \times 5,0 \times 7,4$ см, в синусе кисты до 1,1 см, чашечно-лоханочная система не расширена, в проекции надпочечников без дополнительных образований. В правой подвздошной области определяется трансплантированная почка с удвоенным синусом размером $14,0 \times 6,5$ см и кистами размерами 1,5 и 1,4 см, узловое образование отчетливо не наблюдаются, чашечно-лоханочная система не расширена. Забрюшинные лимфатические узлы в доступных исследованию участках не определяются, подвздошные лимфатические узлы справа и слева не регистрируются. Нижняя полая вена без признаков тромбоза.

Описание представленных снимков рентгеновской компьютерной томографии от 28.09.2016. Почки уменьшены в размере. В средней трети левой почки по задненаружной поверхности определяется опухолевый узел размером до $7,0 \times 6,2$ см, неоднородной структуры, с неровными контурами, распространяется на синус почки и паранефральную клетчатку. При внутривенном контрастировании отмечается накопление контрастного препарата (рис. 1). В верхнем полюсе правой почки обнаружива-

ются опухолевый узел размером 1,6 см и кистозное образование размером $2,2 \times 1,5$ см, которое незначительно накапливает контрастный препарат (рис. 2). В правой подвздошной области определяется трансплантированная почка, отмечается ее удвоение, функция сохранена. В паренхиме, средней трети трансплантированной почки определяется опухоль размером $1,7 \times 1,4$ см (рис. 3).

Пациенту 01.02.2017 была выполнена одномоментная лапароскопическая билатеральная нефрэктомия, затем вскрыта брюшная полость в проекции пересаженной почки в правой подвздошной области, ранее удаленные почки с опухолевыми узлами через разрез извлечены из операционной раны, следующим этапом была произведена резекция пересаженной почки. Осложнений во время операции нет. Послеоперационный период протекал без особенностей. При контрольном обследовании отмечено, что функция пересаженной почки сохранена. Уровни мочевины и креатинина в норме.



Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным усилением, аксиальная плоскость: опухолевое образование левой почки (стрелка)

Fig. 1. Intravenous contrast-enhanced X-ray computed tomography of the abdomen, axial plane: a left kidney tumor (arrow)



Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным усилением, аксиальная плоскость: опухолевое образование правой почки (стрелка)

Fig. 2. Intravenous contrast-enhanced X-ray computed tomography of the abdomen, axial plane: a right renal mass (arrow)



Рис. 3. Рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным усилением, аксиальная плоскость: опухолевое образование пересаженной почки (стрелка)

Fig. 3. Intravenous contrast-enhanced X-ray computed tomography of the abdomen, axial plane: a graft kidney tumor (arrow)

Заключение гистологического исследования послеоперационного материала. Левая почка размером $9,0 \times 6,5 \times 6,0$ см. На разрезе паренхима почки истончена до $0,5$ см, содержит опухолевый узел размером $6,0 \times 6,0 \times 6,0$ см. Макроскопически не прорастает в паранефральную клетчатку. Просвет почечной вены свободно проходит. В опухолевом узле определяется светлоклеточный почечно-клеточный рак II степени злокачественности (Fuhrman nuclear grade) с прорастанием в капсулу почки, без прорастания в жировую клетчатку. В краях резекции мочеточника — без признаков опухолевого роста.

Правая почка размером $6,0 \times 3,5 \times 3,0$ см. На поверхности почки определяется кистозное образование диаметром 2 см, с тонкими стенками, заполненными прозрачной жидкостью. Паренхима почки толщиной до $0,4$ см. Макроскопически описанная кистозная полость в правой почке выстлана кубическим и цилиндрическим эпителием с очаговым формированием сосочков. В краях резекции мочеточников и паранефральной

клетчатке — без элементов опухолевого роста. В ткани левой почки на остальном протяжении и в ткани правой почки обнаружены признаки хронического пиелонефрита («щитовидная почка»).

Опухолевый узел из трансплантированной почки диаметром 2 см, представлен разрастаниями светлоклеточного почечно-клеточного рака II степени злокачественности (Fuhrman nuclear grade), в краях резекции без признаков опухолевого роста.

Пересмотр представленных гистологических препаратов (иссечение опухоли кожи щеки). В готовых препаратах — срезы кожи с базально-клеточным раком с признаками изъязвления.

Обсуждение

Аллотрансплантация почки в настоящее время — наиболее распространенная операция в трансплантологии. Данный способ является единственным методом заместительной почечной терапии, способствующим наиболее полной реабилитации пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Для адекватного функционирования пересаженного трансплантата пациентам необходим пожизненный прием иммуносупрессивных препаратов. Однако данная терапия повышает вероятность возникновения рака почки у реципиентов. Поэтому тщательное и регулярное обследование пациентов в плане выявления злокачественных новообразований позволяет обнаружить опухоли почечной паренхимы небольших размеров, что делает возможным выполнение органосохраняющих операций на пересаженном органе.

В нашем наблюдении обращает на себя внимание как крайне редкое клиническое наблюдение описываемого случая, так и малоинвазивное, радикальное и одномоментное выполнение оперативного вмешательства у данного пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. <http://www.transplant-observatory.org/data-reports-2014/> [Accessed 17 February 17].
2. Hart A., Smith J.M., Skeans M.A. et al. Kidney. Am J Transplant 2016;16(2):11–46. DOI: 10.1111/ajt.13666. PMID: 26755262.
3. Penn I. Cancer in renal transplant recipients. Adv Ren Replace Ther 2000;7(2):147–56. PMID: 10782732.
4. Moloney F.J., Comber H., O'Lorcain P. et al. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. Br J Dermatol 2006;154(3):498–504. DOI: 10.1111/j.1365–2133.2005.07021.x. PMID: 16445782.
5. Kearney L., Hogan D., Conlon P. et al. High-risk cutaneous malignancies and immunosuppression: challenges for thereconstructive surgeon in the renal

- transplant population. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2017;70(7):922–30.
DOI: 10.1016/j.bjps.2017.03.005.
PMID: 28457679.
6. Ribal M.J., Rodriguez F., Musquera M. et al. Nephron-sparing surgery for renal tumor: a choice of treatment in an allograft kidney. Transplant Proc 2006;38(5):1359–62.
DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.03.033.
PMID: 16797303.
7. Boix R., Sanz C., Mora M. et al. Primary renal cell carcinoma in a transplanted kidney: genetic evidence of recipient origin. Transplantation 2009;87(7):1057–61.
DOI: 10.1097/TP.0b013e31819d1e5f.
PMID: 19352128.
8. Rotman S., Druaz C., Venetz J. P. et al. *De novo* concurrent papillary renal cell carcinoma and angiomyolipoma in a kidney allograft: evidence of donor origin. Hum Pathol 2006; 37 (4):481–7.
DOI: 10.1016/j.humpath.2005.11.024.
PMID: 16564925.

Метастатический почечно-клеточный рак почки у ребенка 10 лет. Возможности таргетной терапии (клиническое наблюдение)

А.Ю. Павлов, З.Р. Сабирзянова, О.Г. Желудкова, А.В. Михальченко

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 17997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Зухра Рустамовна Сабирзянова sabirzianova@yandex.ru

Почечно-клеточный рак (ПКР) редко встречается у детей, а его метастатическая форма еще реже. На настоящий момент не существует протоколов лечения для детей с ПКР, не изучены возможности современной таргетной терапии. В данной статье представлено клиническое наблюдение пациента 10 лет с ПКР и метастазами в легкие. После тотального удаления опухоли почки на фоне проведения таргетной терапии сорафенибом у пациента достигнута положительная динамика. В настоящий момент выживаемость без прогрессирования составляет 30 мес.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метастатический рак почки, дети, таргетная терапия, сорафениб

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-126-132

Metastatic renal cell carcinoma kidney in children 10 years old — possibility of targeted therapy

A.Yu. Pavlov, Z.R. Sabirzyanova, O.G. Zheludkova, A.V. Mikhachenko

Russian Scientific Center of Roentgen Radiology; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Renal cell carcinoma (RCC) is rare in children, its metastatic form is even rarer. At present there is no treatment protocol for children with RCC. This clinical observation presented the patient 10 year old with RCC metastases to the lungs. After radical surgery, after targeted sorafenib therapy the patient has a positive dynamics. At present his progression-free survival is 30 months.

Key words: renal cell carcinoma, metastatic kidney cancer, children, targeted therapy, sorafenib

Введение

Рак почки является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. В структуре онкологической заболеваемости у взрослых пациентов почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 2 % и занимает 3-е место среди злокачественных новообразований мочеполовой системы после опухолей предстательной железы и мочевого пузыря. ПКР обычно встречается в возрасте 50–70 лет [1]. У детей данная патология исключительно редка и составляет 1,8–6,3 % среди всех злокачественных опухолей почек, заболеваемость ПКР — в среднем 1 случай на 4 млн детского населения в год [1, 2]. С возрастом заболеваемость ПКР увеличивается. По данным Японского общества детских хирургов, на ПКР приходится 1,4 % всех опухолей почек у пациентов в возрасте до 4 лет, 15,2 % — 5–9 лет и 52,6 % — 10–15 лет [3, 4]. Метастатическая форма ПКР у детей встречается редко, в литературе описано всего 18 ее случаев: М. Uchiyama и соавт. продемонстрировали лечение ПКР у 2 пациентов с регионарным метастатическим поражением в лимфатические узлы; Р. Indolfi и соавт. — 3-летний опыт лечения ПКР с метастатическим поражением

у 14 пациентов; R.S. Ismail-zade и соавт. — способ лечения ПКР с помощью гипертермии у 5 детей, среди которых 2 пациента имели метастатическое поражение [3, 5–7].

Данное заболевание в равной степени встречается у детей обоих полов [8], в отличие от взрослых, у которых оно преобладает у мужчин. Наиболее распространенные формы проявления ПКР у детей — макрогематурия и боль в боку, менее частые симптомы — синдром пальпируемой опухоли в брюшной полости, анемия и лихорадка [4, 8]. Как правило, клинические проявления ПКР зависят от симптоматики опухоли Вильмса у детей.

Биологическое поведение и прогностические факторы ПКР у детей плохо изучены. До сих пор не существует протоколов лечения для детей с этой патологией. С учетом устойчивости ПКР к химиотерапии и лучевой терапии хирургическое лечение, как и у взрослых, является основным методом, который приводит к выздоровлению, когда опухоль локализована и полностью удалена. По данным литературы, важность лучевой терапии и иммунотерапии не определена, и различные режимы химиотерапии

показали лишь минимальную активность в клинических исследованиях [2].

Несмотря на то что для лечения ПКР в литературе описана иммунотерапия интерфероном или интерлейкином, эффективность этого метода у детей не определена из-за отсутствия каких-либо проспективных рандомизированных исследований [9]. Роль новых агентов, таких как ингибиторы тирозинкиназы, направленных на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3), рецепторы фактора стволовых клеток (KIT), ингибиторы mTOR, полностью остается неопределенной в педиатрической практике лечения ПКР.

Продemonстрировано, что общий показатель 5-летней выживаемости у детей с ПКР составляет ~63 %, при этом для стадий I–IV – 92,4; 84,6; 72,7 и 13,9 % соответственно [5]. Предикторами исхода заболевания являются возраст пациента, размер опухоли, гистологический тип и наличие сосудистой инвазии. По данным мировой литературы, 85 % рецидивов, как правило, развиваются в течение первых 3 лет после установления диагноза [9], однако поздние рецидивы также не редки [2]. У детей это заболевание имеет менее агрессивное течение, чем у взрослых [4, 7].

Клинический случай

Больной Р., 10 лет, находился на стационарном лечении в детском уроandroлогическом отделении РНЦРР с 28.04.2014 по поводу диагноза: ПКР левой почки, метастазы в легкие, стадия T2N0M1.

Из анамнеза известно, что пациент болен с 29.03.2014, когда заметил примесь крови в моче. Госпитализирован в стационар по месту жительства для обследования. В общем анализе мочи от 30.03.2014 – протеинурия (300 г/л), лейкоцитурия (25 в поле зрения),

микрогематурия (50 в поле зрения). По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) почек от 02.04.2014 выявлено многоузловое образование левой почки, исходящее из наружной ее части, размером до 110 мм, с неоднородным жидкостно-тканевым и кальцинированным содержимым, с гиперваскуляризацией по данным цветового доплеровского картирования (рис. 1). При компьютерной томографии (КТ) грудной клетки от 03.04.2014 обнаружены множественные метастазы в легкие размерами до 9 мм. На основании КТ легких и забрюшинного пространства подтверждено наличие опухоли левой почки, метастазов в легкие. Биопсия не выполнялась.

На I-м этапе пациент получал лечение в детском многопрофильном стационаре по месту жительства, где была проведена паллиативная химиотерапия (6-недельная) по протоколу SIOP 2001 для нефробластом: винкристин 1,6 мг внутривенно струйно (№ 6), актиномицин Д 1 мг внутривенно струйно (№ 2), адриамицин 50 мг внутривенно капельно (№ 1). На фоне проводимой терапии по данным лучевой диагностики размеры образования оставались без динамики.

В мае 2014 г. больной поступил в детское уроandroлогическое отделение РНЦРР для хирургического лечения.

При поступлении в левой половине живота пальпируется объемное образование большого размера, плотной консистенции, безболезненное. Данные УЗИ: почки расположены обычно; правая почка нормального размера (88 × 36 мм); паренхима 17 мм; чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена, без очаговых изменений. Большую часть левой почки занимает опухолевое образование размером 82 × 90 × 103 мм (ранее 115 × 82 × 122 мм) с неровными нечеткими контурами, неравномерной эхогенности – в верхних и средних его отделах отмечены несколько участков сниженной эхогенности (жидкост-

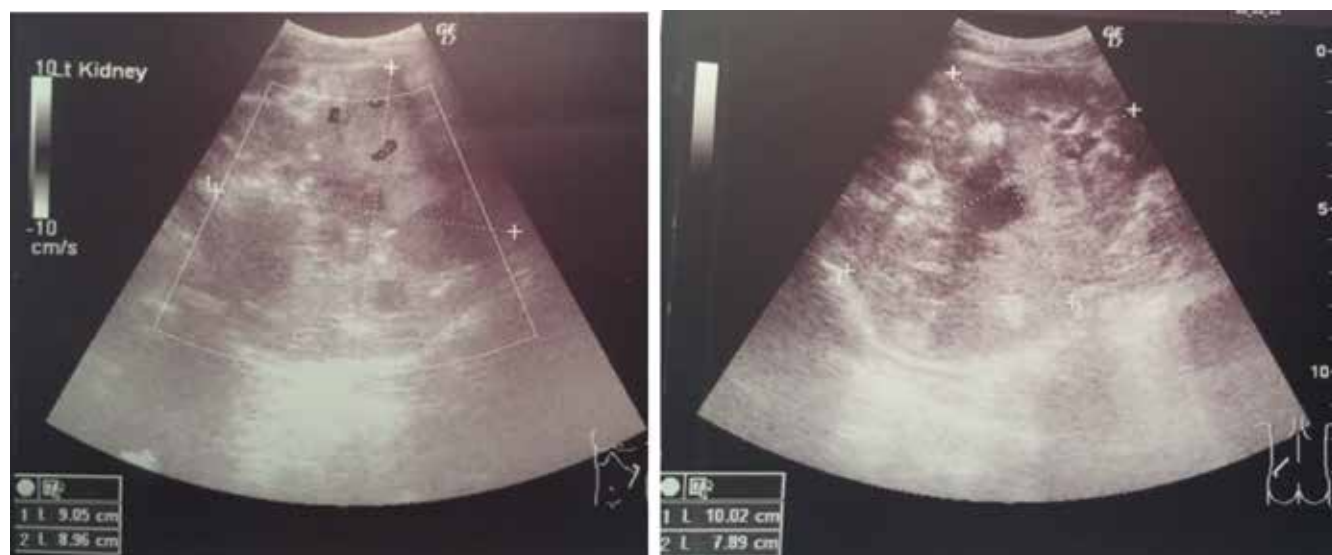


Рис. 1. Ультразвуковое исследование почек, выполненное по месту жительства

Fig. 1. Ultrasound examination of the kidneys performed at a local medical facility



Рис. 2. Ультразвуковое исследование почек после проведения паллиативной химиотерапии
Fig. 2. Ultrasound examination of the kidneys performed after palliative chemotherapy

ных) до 26 мм, в нижних отделах — признаки скопления кальцинатов (рис. 2).

По данным сканиграфии скелета с ^{99m}Tc -технефром от 17.06.2014 метастатического поражения не выявлено.

При КТ органов брюшной полости и грудной клетки во всех отделах обоих легких обнаруживаются множественные мелкие очаги округлой формы невысокой плотности с относительно ровными четкими контурами размерами от 2 до 9 мм (максимально слева в язычковых сегментах — 9 мм, справа в С2 — 6 мм). В проекции верхнего и среднего сегментов левой почки, сдавливая почечную паренхиму и структуры ЧЛС, деформируя верхний и переднелатеральный контуры почки, оттесняя селезенку краниальнее, петли кишечника и поджелудочную железу вправо, определяется гипervasкулярное образование мягкотканной плотности неоднородной структуры с ровными четкими контурами, неравномерно накапливающее контрастный препарат, размером $93 \times 74 \times 106$ мм, четко отграниченное от паренхимы и ЧЛС почки. Отмечается расширение дистальной части левой почечной вены до 9 мм с минимальными дефектами контрастирования, в проксимальной части вена сужена до 3 мм (рис. 3).

Плановое вмешательство в объеме нефрэктомии слева с тромбэктомией лапаротомным доступом выполнено 05.06.2014. Во время операции обнаружена опухоль размером до 12 см, занимающая практически всю почку, плотная, бугристая, плотно спаянная с брюшиной, оттесняющая почку медиально и книзу, плотно прилегающая к селезенке по верхнему полюсу. Выделена почечная ножка, в почечной вене — большой опухолевый тромб размером до $2,5 \times 1,5$ см; вену перевязали проксимальнее тромба. Выполнили радикальную нефрэктомию без нарушения целостности капсулы опухоли (рис. 4).

Заключение гистологического исследования операционного материала: светлоклеточный ПКР III степени злокачественности (по Fuhrman). Признаки ангиолимфатической инвазии рака не обнаружены. Опухоль врастает в средне-верхние мочевые чашечки. Не отмечено врастания опухоли в лоханку почки (сдавлена опухолью снаружи), анатомическую капсулу почки, паранефральную клетчатку и клетчатку почечного синуса. По краю резекции мочеточника опухолевые клетки не выявлены. В просвете почечечной вены — опухолевый тромб, представленный клетками ПКР и фибрином. Признаков лечебного патоморфоза опухоли не обнаружено. Ткань опухоли почки построена из эпителиоидных клеток со светлой цитоплазмой и мономорфными круглыми ядрами (70 % ткани опухоли) и веретенообразных (саркоматоидных) клеток (30 % ткани опухоли). По данным иммуногистохимического исследования в клетках опухоли выявлена экспрессия CD10 (+++), EMA (+), виментина (+) и PAX-8 (+). Не обнаружена экспрессия цитокератинов, HMB-45, MelanA, MITF-1, WT-1, c-kit (CD117), RCC и десмина.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

По результатам контрольной КТ легких, органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 07.07.2014 данных о наличии локального прогрессирования процесса не получено, отсутствует динамика метастатических изменений в легких (диссеминированное их поражение).

С учетом наличия отдаленных метастазов у пациента после проведения радикального оперативного лечения с 10.07.2014 начата таргетная терапия препаратом 1-й линии сорафенибом с редукцией дозы — 1/2 дозы от рекомендуемой при лечении взрослых пациентов (200 мг 2 раза в день).

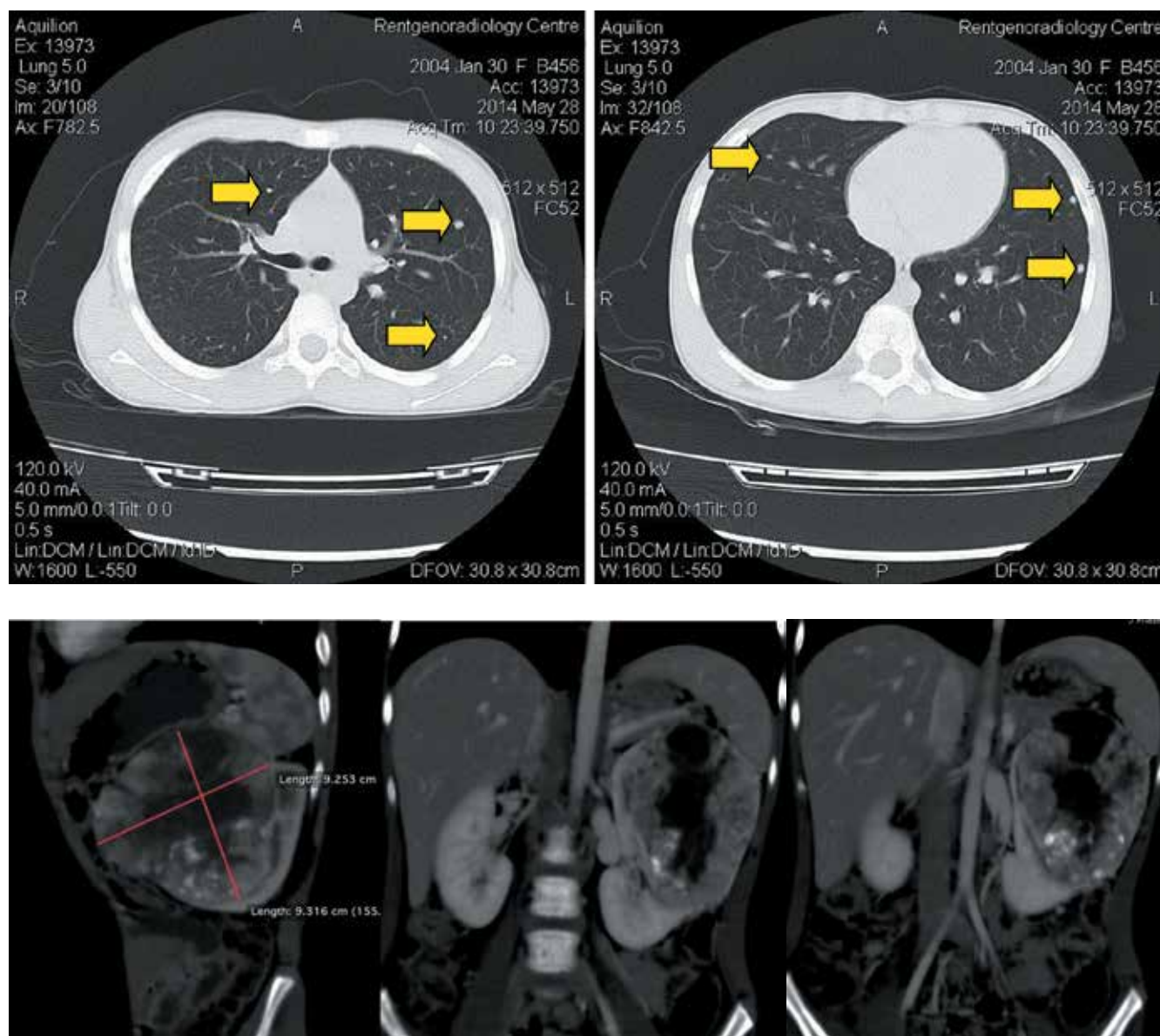


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости до операции. Стрелками указаны очаги вторичных поражений легких

Fig. 3. Spiral computed tomography of the thoracic and abdominal organs performed prior to surgery. Arrows indicate foci of secondary lung lesions

На фоне проводимого лечения по данным этапного лучевого контроля прогрессирования опухолевого процесса не отмечено, наблюдается частичная редукция метастазов в легкие.

Результаты КТ органов грудной клетки и брюшной полости от 28.10.2014 (через 3 мес от начала таргетной терапии): в обоих легких сохраняются множественные мелкие очаги округлой формы невысокой плотности с относительно ровными четкими контурами размерами от 2 до 5 мм (максимально слева в верхней доле — 5 мм, справа в С2 — 3 мм). Новых очагов не выявлено. Просвет трахеи и крупных бронхов прослеживается, не сужен. Структуры средостения дифференцируются. Левая

почка удалена, в ложе удаленной почки — смещенные петли кишки, без дополнительных образований; правая почка нормальных размеров; ЧЛС не расширена; рентгеноконтрастных конкрементов не обнаружено. При сравнении с результатами КТ от 07.07.2014 наблюдается выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров метастазов в легкие (рис. 5).

С учетом гистологического диагноза, объема проведенного лечения и достигнутого результата в связи с побочными эффектами терапии (2 эпизода развития энтерита) 03.08.2015 была продолжена таргетная терапия с редукцией дозы сорафениба до 300 мг в день в течение до 2 лет.

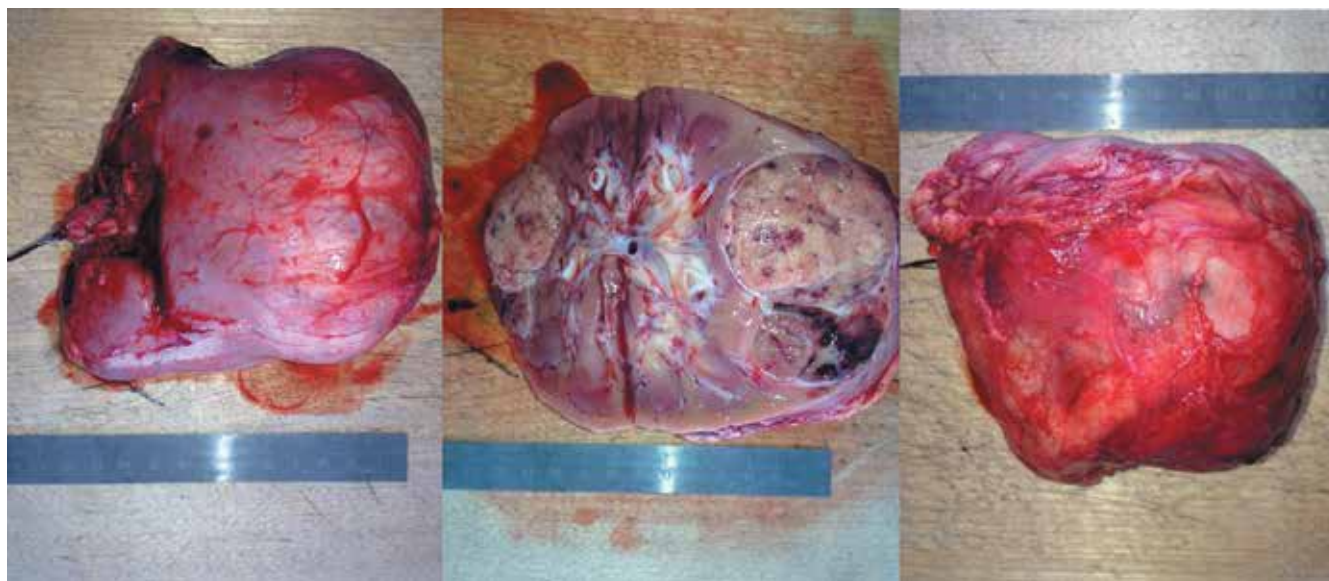
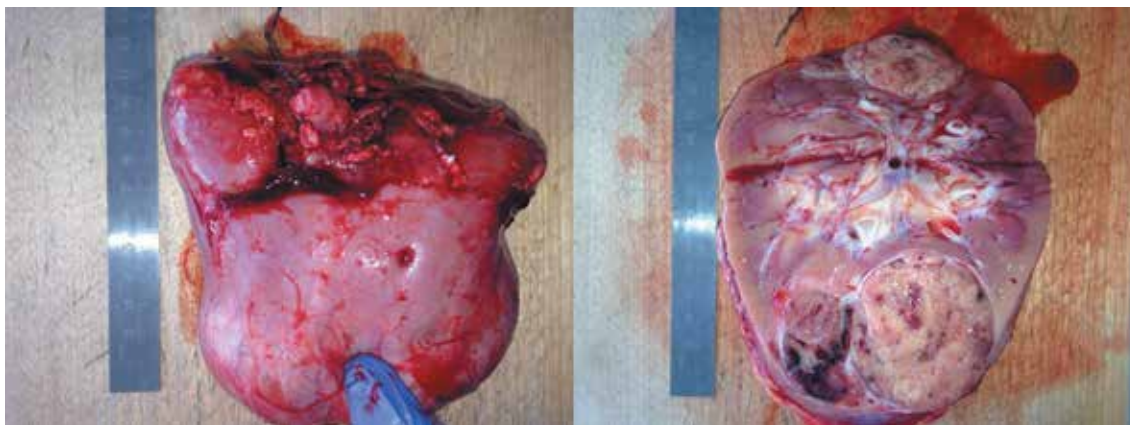


Рис. 4. Макропрепарат удаленной почки с опухолью
Fig. 4. Gross specimen of the removed kidney with the tumor

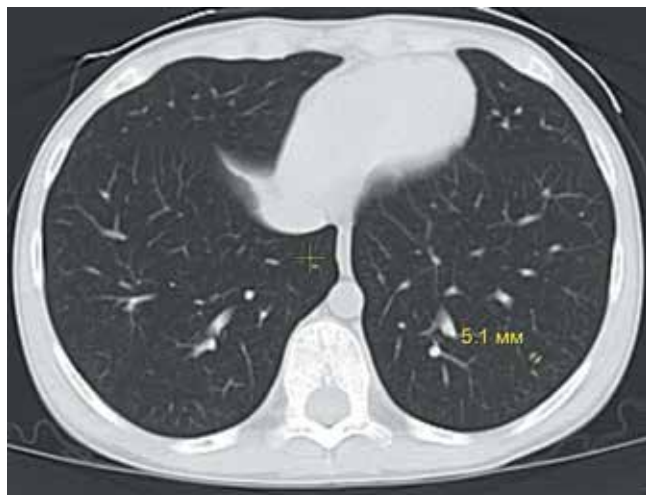


Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки через 3 мес после начала таргетной терапии
Fig. 5. Spiral computed tomography of the thoracic organs performed 3 months after the start of targeted therapy

Данные КТ органов грудной клетки и брюшной полости от 18.02.2017 (через 30 мес от начала таргетной терапии): в обоих легких в сегментах S3, S4, S8 и S9 сохраняются очаговые тени ($n = 8$) размерами до 2 мм. Левая почка отсутствует. Правая почка увеличена в размере до $46 \times 51 \times 96$ мм (ранее $45 \times 51 \times 94$ мм), правильной локализации, с нормальной шириной и плотностью паренхимы, без дополнительных образований. Чашечки и почечная лоханка не изменены. По сравнению с КТ от 23.07.2016 — положительная динамика в виде уменьшения количества метастазов обоих легких (рис. 6).

Переносимость сорафениба мы оцениваем как удовлетворительную. За весь период проведения таргетной терапии у пациента отмечались следующие побочные эффекты: гепатомегалия по данным УЗИ при нормальных биохимических анализах и эпизоды развития энтерита, купированные редукцией суточной дозы препарата на $1/4$. Со стороны нервной системы наблюдалась

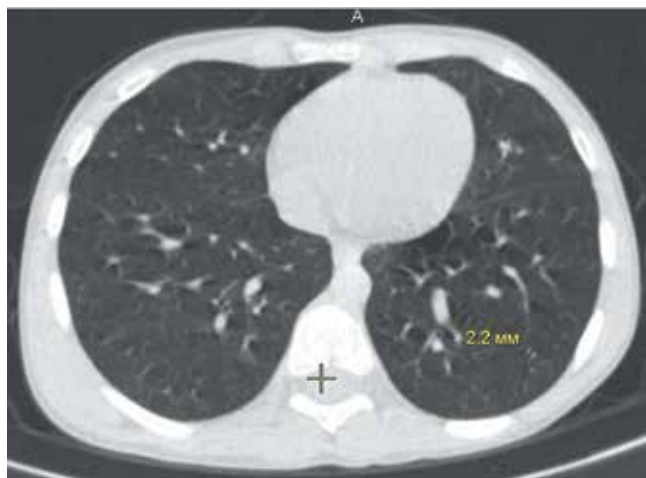


Рис. 6. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки через 30 мес после начала таргетной терапии: выраженная положительная динамика в виде уменьшения метастазов до 2,2 мм
Fig. 6. Spiral computed tomography of the thoracic organs performed 30 months after the start of targeted therapy: prominent positive dynamics in the form of metastasis size reduction to 2.2 mm

периферическая сенсорная нейропатия, проявляющаяся кратковременным чувством скованности в левом плечевом суставе. Таких нежелательных эффектов, как кожная токсичность (в том числе ладонно-подошвенная эритродизестезия) и лимфопения, не выявлялось.

В настоящее время пациент получает сорафениб в дозе 300 мг в день, находится на амбулаторном наблюдении в РНЦРР.

Обсуждение

Таким образом, срок наблюдения без прогрессирования заболевания на фоне таргетной терапии за больным после проведения нефрэктомии составил 30 мес.

Среди опухолей почек у детей нефробластома встречается в 89 % случаев. Остальные случаи представляют светлоклеточная саркома почки — 2–3 %, злокачественная рабдоидная опухоль почки — 1–2 % и почечно-клеточная карцинома — 1 %. У детей такие опухоли, как анапластическая саркома почки и примитивная нейроэктодермальная опухоль почки, крайне редки [10].

По месту жительства пациенту была начата химиотерапия без верификации диагноза, предполагая у него нефробластома с учетом клинических проявлений и возраста. Согласно протоколу SIOP 2001, которого

придерживаются детские онкологи России, назначение химиотерапии без гистологического исследования при подозрении на нефробластома оправдано в случаях локализованных опухолей I–II стадий, так как при биопсии почки имеется высокий риск выхода опухоли за пределы почечной капсулы, что влечет за собой местное распространение опухолевого процесса, в корне меняя тактику последующего лечения (необходимость проведения расширенного протокола химиотерапии и лучевой терапии).

В настоящее время наследственные формы ПКР насчитывают более 10 видов, таких как синдром Гиппеля–Линдау (von Hippel–Lindau, VHL), наследственный папиллярный рак почек, наследственный лейомиоматоз в сочетании с ПКР, синдром Берта–Хога–Дьюба. Поэтому ребенок был консультирован генетиком, проведен генетический анализ на наличие наследственных форм ПКР, который оказался отрицательным [11]. У пациентов с синдромом VHL опухоль обычно развивается во взрослом возрасте, редко в детском, поэтому таким больным рекомендуется ежегодный скрининг [12]. При дефекте или мутации гена *VHL* происходят аккумуляция фактора, индуцированного гипоксией (HIF- α), и активизация транскрипции генов, индуцированных гипоксией, что приводит к гиперэкспрессии различных факторов роста, в первую очередь сосудистого эндотелиального (VEGF), тромбоцитарного (PDGF) и трансформирующих (TGF- α и TGF- β), которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. В таргетной терапии распространенного ПКР с синдромом VHL используются препараты, такие как цетуксимаб, панитумумаб, лапатиниб, гефитиниб. У детей с синдромом VHL опыта использования таргетной терапии распространенного ПКР в литературе мы не нашли [10, 13].

Заключение

У ребенка 10 лет с ПКР и метастазами в легкие радикальная нефрэктомия с применением таргетной терапии является на сегодняшний день эффективным вариантом лечения. С учетом редкости данного злокачественного заболевания у детей мы считаем, что описание любого подобного случая имеет высокую практическую ценность и значимость для внедрения использования сорафениба у детей, а также для изучения эффективности и безопасности применения таргетных препаратов в детском возрасте.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Otgün I., Arda I.S., Haberal N. et al. Renal cell carcinoma: case report and literature review. *J Pediatr Surg* 2005;40(5):e13–6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.02.013. PMID: 15937800.
- Indolfi P., Terenziani M., Casale F. et al. Renal cell carcinoma in children: a clinico-pathologic study. *J Clin Oncol* 2003;21(3):530–5. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.072. PMID: 12560445.
- Uchiyama M., Iwafuchi M., Yagi M. et al. Treatment of childhood renal cell carcinoma with lymph node metastasis: 2 cases and a review of literature. *J Surg Oncol* 2000;75(4):266–9. PMID: 11135269.
- Geller J.I., Dome J.S. Local lymph node involvement does not predict poor outcome in pediatric renal cell carcinoma. *Cancer* 2004;101(7):1575–83. DOI: 10.1002/cncr.20548. PMID: 15378495.
- Asanuma H., Nakai H., Takeda M. et al. Renal cell carcinoma in children: experience at a single institution in Japan. *J Urol* 1999;162(4):1402–5. PMID: 10492224.
- Indolfi P., Spreafico F., Collini P. et al. Metastatic renal cell carcinoma in children and adolescents: a 30-year unsuccessful story. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34(7):e277–81. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318267fb12. PMID: 23007345.
- Ismail-zade R.S., Zhavrid E.A., Potapnev M.P. Whole body hyperthermia in adjuvant therapy of children with renal cell carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(7):679–81. DOI: 10.1002/pbc.20299. PMID: 15700247.
- Estrada C.R., Suthar A.M., Eaton S.H. et al. Renal cell carcinoma: Children's Hospital Boston experience. *Urology* 2005;66(6):1296–300. DOI: 10.1016/j.urolgy.2005.06.104. PMID: 16360460.
- Motzer R.J., Bander N.H., Nanus D.M. Renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(12):865–75. DOI: 10.1056/NEJM199609193351207. PMID: 8778606.
- Brok J., Treger T.D., Gooskens S.L. et al. Biology and treatment of renal tumours in childhood. *Eur J Cancer* 2016;68:179–95. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.09.005. PMID: 27969569.
- Hansel D.E., Rini B.I. Molecular genetics of hereditary renal cancer: new genes and diagnostic and therapeutic opportunities. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8(6):895–905. DOI: 10.1586/14737140.8.6.895. PMID: 18533799.
- Linehan W.M., Srinivasan R., Schmidt L.S. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol* 2010;7(5):277–85. DOI: 10.1038/nrurol.2010.47. PMID: 20448661.
- Clark P.E. The role of VHL in clear-cell renal cell carcinoma and its relation to targeted therapy. *Kidney Int* 2009;76(9):939–45. DOI: 10.1038/ki.2009.296. PMID: 19657325.

Статья поступила: 26.05.2017. Принята в печать: 18.12.2017.

Article received: 26.05.2017. Accepted for publication: 18.12.2017.

Обзор материалов конгресса Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2017 г.

А.А. Киричек¹, Б.Ш. Камолов², В.Б. Матвеев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

Контакты: Андрей Андреевич Киричек akirdoctor@gmail.com

С 8 по 12 сентября 2017 г. в Мадриде состоялся очередной конгресс Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) с участием Европейской ассоциации по исследованию рака (EACR). За 42 года работы форум прошел путь от регионального образовательного мероприятия в Европе до наиболее значимого международного события в области онкологии. Ключевой темой этого конгресса стала интеграция знаний молекулярной биологии и клинических специальностей. Конгресс ESMO 2017 г. объединил почти 24 тыс. профессионалов широкого круга специальностей из 131 страны мира, представивших 1736 абстрактов. Особая категория late-breaking abstract (LBA) была присвоена более чем 50 научным тезисам, которые признаны как достойные отдельного обсуждения и уже сегодня способные изменить клиническую практику. В настоящем обзоре освещены некоторые значимые темы онкоурологии, обсуждавшиеся на прошедшем конгрессе ESMO.

Ключевые слова: отложенная циторедуктивная нефрэктомия, последовательная таргетная терапия, комбинированная иммунотерапия ниволумабом и ипилиумабом, кабозантиниб, комбинация леватиниба и пембролизумаба, моноклональное антитело к рецептору 2-го типа эндотелиального фактора роста сосудов, рамуцирумаб, полноэкзомное секвенирование опухолевой ДНК, мутационная нагрузка

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-133-140

Review of the Proceedings of the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 Congress

A.A. Kirichek¹, B.Sh. Kamolov², V.B. Matveev¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

The European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress in partnership with the European Association for Cancer Research took place between September 8th and 12th of 2017 in Madrid. In 42 years of its existence, the forum has grown from a regional educational meeting in Europe to the main international event in oncology. The key topic of this Congress was integration of molecular biology knowledge with clinical specialties. The ESMO 2017 Congress united almost 24,000 professionals of various fields from 131 countries who submitted 1736 abstracts. More than 50 scientific abstracts which were deemed worthy of special discussion and capable of changing current clinical practice, were separated into a category of late-breaking abstract (LBA). This review highlights some important topics of oncological urology that were discussed at the ESMO 2017 Congress.

Key words: deferred cytoreductive nephrectomy, sequential targeted therapy, combination immunotherapy with nivolumab and ipilimumab, cabozantinib, lenvatinib in combination with pembrolizumab, monoclonal antibody VEGFR-2 antagonist, ramucirumab, whole exome sequencing of tumor DNA, tumor mutation burden

Рак предстательной железы

С. Vale и соавт. представили метаанализ STOPCaP по оценке оптимального системного лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (РПЖ). Было продемонстрировано увеличение продолжительности жизни больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ при раннем добавлении различных препаратов к стандарту лечения — андрогендепривационной терапии (АДТ). Наибольшая эффективность

в отношении преимущества общей выживаемости (ОВ) была получена при добавлении абиратерона (отношение рисков (ОР) 0,61; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,76) и химиотерапии (ХТ) доцетакселом (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,65–0,85). Меньшее преимущество ОВ достигается при добавлении золендроновой кислоты с целекоксибом (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,62–0,96) и комбинации доцетаксела и золендроновой кислоты (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,65–0,93). По результатам метаанализа в качестве оптимального выбора

лечения метастатического РПЖ с наибольшей вероятностью рекомендовано раннее добавление абиратерона, а в качестве альтернативной опции — химиогормональное лечение. Неоптимальным лечением будет добавление только золендроновой кислоты, целекоксиба или выбор монотерапии АДТ.

Первое прямое сравнение ранней терапии абиратероном и ХТ доцетакселом у пациентов с гормоночувствительным РПЖ проведено в рамках исследования STAMPEDE (M.R. Sydes и соавт.). Как известно, STAMPEDE — крупнейшее многоцентровое многоступенчатое рандомизированное исследование, в которое включены пациенты с РПЖ, получающие различные опции системного лечения. В 2015 г. исследователи STAMPEDE продемонстрировали увеличение продолжительности жизни у больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ при добавлении ХТ доцетакселом (медиана ОВ 81,0 мес против 71,0 мес в контрольной группе; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,66–0,93; $p = 0,006$) по сравнению со стандартным лечением АДТ, а в 2017 г. показано преимущество в отношении ОВ при добавлении терапии абиратероном (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,52–0,76; $p = 0,0000115$). При непрямом сравнении этих результатов необходимо учитывать несбалансированность между группами пациентов: частота метастатического РПЖ и медиана начального уровня простатического специфического антигена (ПСА) были больше при исследовании химиогормональной терапии, чем абиратерона (61 % и 68 нг/мл против 52 % и 53 нг/мл соответственно).

В другом анализе 566 пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ были рандомизированы на 2 группы: 189 больных получали ХТ доцетакселом, 377 — раннюю терапию абиратероном в добавление к стандартному лечению. Обе группы были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам пациентов: медиана уровня ПСА на момент начала исследования составила 56 нг/мл (22–185 нг/мл), средний возраст — 66 лет. В обеих группах преобладали пациенты с метастатическим РПЖ (60 %), реже с лимфогенно-диссеминированным (22 %) или местно-распространенным заболеванием (17 %). У пациентов с неметастатическим РПЖ было обязательным наличие ≥ 2 факторов высокого риска прогрессирования: стадии Т3 или Т4, уровня ПСА ≥ 40 нг/мл или низкодифференцированного заболевания (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8). Предшествующее радикальное лечение (радикальная простатэктомия, лучевая терапия) выполнялось у небольшой (6 %) группы пациентов. Важно отметить, что если терапия абиратероном была длительной и проводилась до клинического, радиологического или биохимического прогрессирования (за исключением максимальной 24-месячной длительности терапии у пациентов с неметастатическим РПЖ, получивших

радикальное лучевое лечение), то при химиогормональной терапии назначали не более 6 курсов доцетаксела.

Несмотря на исходную гипотезу о потенциально большей эффективности абиратерона, исследователи не обнаружили статистически значимых различий между группами в отношении главной конечной точки — медианы ОВ (ОР 1,16; $p = 0,40$; у пациентов с М1: ОР 1,13; $p = 0,53$; с М0: ОР 1,51; $p = 0,40$). Также не получено достоверных различий в выживаемости без прогрессирования (ВБП) отдаленных метастазов (ОР 0,77; $p = 0,08$) и симптомных костных осложнений (ОР 0,83; $p = 0,38$). В группе терапии абиратероном по сравнению с доцетакселом отмечено лишь статистически значимое улучшение некоторых вторичных точек исследования — показателей ВБП (ОР 0,65; $p = 0,005$) и выживаемости без неблагоприятных исходов (ОР 0,51; $p < 0,001$). Опухольеспецифическая выживаемость была сопоставимой (ОР 1,02; $p = 0,92$) между обеими группами, как и частота нежелательных явлений III–IV степени тяжести (50 % в группе ХТ доцетакселом и 48 % в группе абиратерона). Ожидается при ХТ доцетакселом чаще встречалась фебрильная нейтропения (17 % против 1 %) и нейтропения $\geq$ III степени тяжести (13 % против 1 %). В группе абиратерона ожидается чаще регистрировали сердечно-сосудистую (9 % против 3 %) и печеночную токсичность $\geq$ III степени тяжести (9 % против 1 %). К концу 1-го года наблюдения отмечалось выравнивание частоты серьезных нежелательных явлений между обеими группами (11 %), и такое соотношение сохранялось к концу 2-го года наблюдения.

Впервые были отдельно озвучены результаты исследования STAMPEDE для группы больных неметастатическим РПЖ высокого риска прогрессирования ($n = 915$), получавших абиратерон по сравнению со стандартным лечением (N.D. James и соавт.). Стандарт лечения для этих пациентов включал длительный курс АДТ в течение минимум 24 мес, дополненный лучевой терапией (в случае отсутствия противопоказаний). Обе группы были хорошо сбалансированы. Общесоматический статус по шкале ECOG 1 имели 81 % больных. Значительную (42 %) долю составили пациенты с лимфогенно-распространенным РПЖ (N + M0). Проведение лучевой терапии планировалось у 82 % пациентов. При медиане наблюдения 38 мес выживаемость без неблагоприятных исходов была выше в группе абиратерона (ОР 0,14; 95 % ДИ 0,07–0,30), чем при стандартном лечении, в том числе по данным подгруппового анализа у больных лимфогенно-распространенным РПЖ (ОР 0,26; 95 % ДИ 0,17–0,40). Трехлетняя выживаемость без неблагоприятных исходов достигла 98 % в группе абиратерона и 80 % в контрольной группе. Прием абиратерона увеличивал ВБП (развитие отдаленных метастазов) как у больных с местно-распространенным РПЖ (ОР

0,62; 95 % ДИ 0,33–1,14), так и с лимфогенно-диссеминированной формой заболевания (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,29–0,78). Авторы исследования пришли к заключению о значительном улучшении ранних результатов лечения при раннем добавлении абиратерона в дополнение к стандартным АДТ и лучевой терапии у всех пациентов с высоким риском прогрессирования нематастатического РПЖ (М0).

А. J. Armstrong и соавт. представили новый анализ данных исследования PREVAIL, в котором продемонстрировали прогностическую значимость надир уровня ПСА при терапии энзалутамидом у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ), ранее не получавших ХТ. Исследователи показали сильную связь степени снижения уровня ПСА к концу 3-го месяца приема энзалутаида (<30, ≥30, ≥50 и ≥90 %) с показателями ОВ, выживаемости без радиологического прогрессирования, временем до биохимического прогрессирования и частотой объективного ответа (по критериям RECIST v1.1 в отношении измеряемых мягкотканых опухолевых очагов). В исследовании PREVAIL среди больных, получавших энзалутамид, снижение уровня ПСА ≥30 % было достигнуто в 81 % (701 из 872) случаев, ≥50 % – в 73 % (639 из 872) и ≥90 % – в 35 % (307 из 872). Феномен ПСА-вспышки после 3 мес терапии энзалутамидом встречался крайне редко (<1 %).

G. Arai и соавт. оценили эффективность гормональной терапии абиратероном у больных мКРРПЖ группы неблагоприятного прогноза с ранним прогрессированием и коротким ответом на АДТ. В многоцентровое исследование были включены 50 пациентов с кастрационным уровнем тестостерона и подтвержденным биохимическим прогрессированием (по критериям PCWG2) в течение 1-го года АДТ, которым ранее не проводилась ХТ. Медиана уровня ПСА на момент начала исследования составляла 28,34 нг/мл (2,28–294,25 нг/мл), медиана времени до кастрационной резистентности – 6,4 мес (95 % ДИ 1,4–18,8). У 90 % пациентов диагностирован низкодифференцированный мКРРПЖ (сумма баллов по шкале Глисона ≥8). По результатам исследования частота ПСА-ответа ≥50 % при терапии абиратероном достигла 55,1 % (95 % ДИ 41,3–68,1), уже после первых 4 и 8 нед лечения наблюдалось снижение уровня ПСА. Нежелательные явления ≥III степени тяжести развились менее чем у 25 % пациентов. Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности терапии абиратероном для больных мКРРПЖ с ранним прогрессированием на фоне АДТ, сопоставимой при сравнении с результатами крупного исследования III фазы COU-AA-302.

Почечно-клеточный рак

Ожидаемым событием стала презентация данных проспективного рандомизированного исследования

EORTC 30073 SURTIME (А. Вех, Р. Mulders и соавт.), в котором сравнивали онкологические результаты у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), получающих таргетную терапию сунитинибом, в зависимости от выбора последовательности циторедуктивной нефрэктомии (НЭ): немедленного или отложенного (после 3 курсов терапии сунитинибом) выполнения. По современным клиническим рекомендациям циторедуктивная НЭ показана больным мПКР с малым объемом метастатического поражения и удовлетворительным соматическим статусом, однако оптимальные сроки выполнения и ее влияние на результаты лечения остаются неизвестными. В SURTIME изначально планировалось включить 458 пациентов, однако вследствие малого набора был пересмотрен дизайн исследования (в качестве первичной конечной точки вместо медианы ВБП выбран показатель ВБП на 28-й неделе) и включили только 99 больных светлоклеточным мПКР с удовлетворительным статусом по шкале ECOG 0–1, ранее не получавших лекарственного лечения и имевших ≤3 факторов риска хирургического лечения (Culp, 2010). Данные факторы риска включали повышение уровня лактатдегидрогеназы, снижение уровня альбумина, наличие стадии T3 или T4, симптомных метастазов, метастатического поражения печени, забрюшинных или наддиафрагмальных лимфатических узлов. Обе группы (50 пациентов в группе немедленной НЭ, 49 – отложенной НЭ) были сбалансированы по возрасту, статусу по шкале ECOG, размеру первичной опухоли, объему метастатического поражения (≥2 локализаций), преобладанию промежуточного риска прогноза. Вопреки ожиданиям выбранная первичная конечная цель исследования (ВБП на 28-й неделе) не подтвердила преимуществ в группе отложенной НЭ. Значимых различий между исследуемыми группами в отношении ВБП на 28-й неделе не получено (42,0 % против 42,9 %; ОР 0,99; $p = 0,965$). Однако при медиане наблюдения 3,3 года зафиксировано большее число летальных исходов в группе немедленной НЭ (35 случаев, из них 30 от прогрессирования), чем в группе отложенного оперативного вмешательства (28 случаев, из них 25 от прогрессирования). Выбранный в качестве вторичной точки исследования показатель ОВ был значимо выше в группе отложенной НЭ (медиана 32,4 мес; 95 % ДИ 14,5–65,3), чем в группе немедленной НЭ (медиана 15,1 мес; 95 % ДИ 9,3–29,5; ОР 0,57; 95 % ДИ 0,34–0,95; $p = 0,032$). Частота хирургических осложнений была ниже в группе отложенной НЭ, чем в группе немедленной НЭ (43,5 % против 27,5 %). Малая выборка ($n = 99$) не позволила сделать каких-либо выводов по вторичным точкам исследования (включая ОВ). Однако частые перерывы в лечении, по мнению авторов, могли повлиять на результаты. Выбор неоадьювантной таргет-

ной терапии представляется безопасным для пациентов, дает возможность быстрого начала системного лечения и не препятствует последующему хирургическому вмешательству. Еще одно преимущество заключается в возможности раннего выявления первичной резистентности к таргетной терапии.

В современном арсенале онкологов появились 10 новых препаратов, позволяющих существенно увеличить продолжительность жизни пациентов с мПМКР. М. Retz и соавт. представили результаты исследования III фазы SWITCH-II по сравнительному изучению безопасности и эффективности 2 последовательностей таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ: в 1-й линии использование пазопаниба, далее при прогрессировании — сорафениба (пазопаниб → сорафениб) и обратной последовательности — сорафениб → пазопаниб. Ранее в исследовании тех же авторов SWITCH-I были получены сопоставимые показатели полной ВБП (медиана 12,5 мес против 14,9 мес; ОР 1,01; $p = 0,54$) и ОВ (медиана 31,5 мес против 30,2 мес; ОР 1,00; $p = 0,49$) при различной последовательности таргетной терапии сунитинибом и сорафенибом (сунитиниб → сорафениб и сорафениб → сунитиниб соответственно). В исследование SWITCH-II были включены 377 пациентов с мПМКР группы благоприятного и промежуточного прогноза, ранее не получавших лекарственного лечения. Первичной конечной точкой в исследовании стала оценка полной ВБП (времени с момента рандомизации до наступления прогрессирования на 2-й линии терапии), которая согласно гипотезе должна быть не хуже (non-inferiority) в группе сорафениб → пазопаниб, чем пазопаниб → сорафениб (верхняя граница 95 % ДИ 1,225). Обе группы были хорошо сбалансированы по возрасту, полу, частоте циторедуктивной нефрэктомии, индексу Карновского и соотношению групп прогноза. Вопреки ожиданиям пазопаниб показал статистически значимое преимущество над сорафенибом в 1-й линии лечения (медиана полной ВБП 12,9 мес при последовательности терапии пазопаниб → сорафениб против 8,6 мес в контрольной группе; ОР 1,36; верхняя граница 95 % ДИ достигла 1,68 и превысила ожидаемые 1,225). Также в пользу последовательности пазопаниб → сорафениб были данные вторичных точек исследования: ВБП на 1-й линии лечения (медиана 9,3 мес против 5,6 мес; ОР 1,56; $p = 0,0017$) и контроля заболевания по критериям RECIST v1.1 (77,7 % против 67,7 % на 1-й линии, $p = 0,0304$; 43,6 % против 56,6 % на 2-й линии, $p = 0,0112$). Несмотря на увеличение ОВ в группе пациентов, получавших пазопаниб → сорафениб (медиана 28,0 мес против 22,7 мес; ОР 1,22; 95 % ДИ 0,91–1,65), различие было статистически недостоверным ($p = 0,2842$). Подгрупповой анализ показал преимущество в отношении полной ВБП у пациентов с мПМКР старше 65 лет ($p = 0,0477$), с бла-

гоприятным прогнозом ($p = 0,0013$), индексом Карновского 90–100 % ($p = 0,0088$) и несветлоклеточным гистологическим подтипом ($p = 0,0121$), которые получали в 1-й линии пазопаниб, по сравнению с сорафенибом. В подгруппе светлоклеточного мПМКР выявлена недостоверная тенденция также в пользу последовательности пазопаниб → сорафениб (медиана полной ВБП 12,8 мес против 8,7 мес; $p = 0,0923$). Профиль безопасности оказался ожидаемым: редукция дозы сорафениба потребовалась для 35,0 и 37,9 % пациентов в 1-й и 2-й линиях, пазопаниба — 43,7 и 32,1 % больных соответственно. Интересно отметить, что при обеих последовательностях таргетной терапии нежелательные явления реже обнаруживались во время 2-й линии лечения по сравнению с 1-й. После завершения исследования 3-ю и последующие линии системного лечения (преимущественно, mTOR-ингибиторами и сунитинибом) смогли получить 36,0 % пациентов из группы сорафениб → пазопаниб и 35,1 % — пазопаниб → сорафениб.

На сегодняшний день ниволумаб является новым стандартом в лечении мПМКР с прогрессированием после таргетной терапии. Ожидаемым событием стали данные рандомизированного исследования III фазы CheckMate-214, оценивающего эффективность и безопасность комбинированной иммунотерапии (ниволумаба с ипилимумабом) по сравнению с монотерапией сунитинибом у пациентов со светлоклеточным распространенным мПМКР, ранее не получавших лечения (В. Escudier и соавт.). В исследование вошли 1096 пациентов, из них 75 % отнесены к группам плохого и промежуточного прогноза по критериям MSKCC. В группе иммунотерапии пациенты принимали ниволумаб в дозе 3 мг/кг массы тела в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг массы тела каждые 3 нед по достижении 4 введений ипилимумаба, после чего больных переводили на монотерапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг массы тела каждые 2 нед до прогрессирования или развития непереносимых побочных явлений. В контрольной группе пациенты получали сунитиниб (50 мг ежедневно в течение 4 нед с последующим перерывом в терапии длительностью 2 нед) до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Первичными конечными точками в исследовании были частота объективного ответа, ВБП и ОВ.

Объективный ответ на комбинированную иммунотерапию достигнут у 41,6 % пациентов промежуточного и плохого прогноза по сравнению с 26,5 % при монотерапии сунитинибом ($p < 0,0001$). Полная регрессия опухоли подтверждена у 9,4 % больных, получавших иммунотерапию и 1,2 % — монотерапию сунитинибом. Медиана длительности ответа на комбинированную иммунотерапию не была достигнута (95 % ДИ 21,82 — верхняя граница не достигнута),

в группе монотерапии сунитинибом она составила 18,2 мес (95 % ДИ 14,82 – верхняя граница не достигнута). Медиана ВВП для пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба, составила 11,6 мес против 8,4 мес в группе сунитиниба (ОР 0,82; $p = 0,0331$). При подгрупповом анализе результаты лечения были ассоциированы со степенью экспрессии PD-L1 и группой риска IMDC. Большее преимущество ВВП обнаружено у пациентов плохого и промежуточного прогноза, получавших комбинированную иммунотерапию, с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % (медиана 22,8 мес против 11,0 мес в подгруппе экспрессии PD-L1 < 1 %). В группе сунитиниба была получена противоположная зависимость – медиана ВВП составила 5,9 мес при экспрессии PD-L1 ≥ 1 % и 10,4 мес при экспрессии PD-L1 < 1 %. Независимо от экспрессии PD-L1 у пациентов плохого и промежуточного прогноза частота объективного ответа на комбинированную иммунотерапию была значимо выше (42 %; 95 % ДИ 37–47), чем на монотерапию сунитинибом (27 %; 95 % ДИ 22–31; $p < 0,0001$). Обратный результат получен у пациентов благоприятного прогноза – частота объективного ответа на иммунотерапию была достоверно ниже (29 %; 95 % ДИ 21–38), чем на монотерапию сунитинибом (52 %; 95 % ДИ 43–61; $p = 0,0002$). Аналогично медиана ВВП у больных благоприятного прогноза, получавших комбинацию иммунотерапии, оказалась ниже (15,3 мес; 95 % ДИ 9,7–20,3), чем при приеме сунитиниба (25,1 мес; 95 % ДИ 20,9 – верхняя граница не достигнута; ОР 2,17; $p < 0,0001$). Оценка безопасности показала хорошую переносимость комбинации ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом. Общая частота побочных явлений III–IV степеней тяжести была значительно ниже при комбинированной иммунотерапии (46 %), чем при таргетной терапии (63 %). Вынужденная отмена лечения в связи с развитием непереносимой токсичности потребовалась у 22 и 12 % пациентов группы комбинированного лечения и группы сунитиниба соответственно. За период наблюдения в группе комбинированной иммунотерапии произошло 159 случаев летального исхода, в группе сунитиниба – 202. С лекарственно-ассоциированными побочными явлениями связаны 7 и 4 случая летального исхода соответственно. Полученные результаты позволяют рассматривать комбинацию иммуноонкологических препаратов ниволумаба и ипилимумаба как возможную опцию для 1-й линии лечения у пациентов с мПКР плохого и промежуточного прогноза, особенно в случае экспрессии PD-L1 ≥ 1 %.

Обновленные данные исследования II фазы CABOSUN были представлены Т. Choueiri и соавт. В исследование вошли 157 пациентов с мПКР неблагоприятного и промежуточного прогноза, ранее

не получавших лекарственного лечения. Больные были рандомизированы 1:1 на 2 группы: 1-я получала кабозантиниб (60 мг ежедневно), 2-я – сунитиниб (50 мг ежедневно в течение 4 нед с последующим перерывом в терапии длительностью 2 нед). Наряду с критериями прогноза IDMC дополнительные неблагоприятные факторы присутствовали у большинства пациентов (метастазы в кости – у 37 %, статус по шкале ECOG ≥ 2 – у 13 %, отсутствие циторедуктивной НЭ – у 28 %, большой объем метастатического поражения ≥ 2 локализаций – у 78 %). Первичная контрольная точка исследования была достигнута еще в апреле 2016 г.: согласно исследовательской оценке, представленной на конгрессе ESMO 2016 г., кабозантиниб показал преимущество над сунитинибом в 1-й линии таргетной терапии мПКР. Достигнуто увеличение медианы ВВП до 8,2 мес (в группе сунитиниба – 5,6 мес) со снижением на 34 % (ОР 0,66; $p = 0,012$) риска прогрессирования. На момент исследовательской оценки частота объективного ответа на лечение кабозантинибом составила 46 % (95 % ДИ 34–57) против 18 % (95 % ДИ 10–28) в группе сунитиниба. При независимой оценке, представленной на конгрессе ESMO 2017 г., получено еще большее преимущество кабозантиниба над сунитинибом: медиана ВВП составила 8,6 и 5,3 мес в группах кабозантиниба и сунитиниба соответственно. Кабозантиниб показал достоверное снижение риска прогрессирования заболевания и смерти на 52 % (ОР 0,48; $p = 0,0008$). Контроль заболевания по критериям RECIST v1.1 достигнут при лечении кабозантинибом у 75 % пациентов и лишь у 47 % при лечении сунитинибом, при этом отмечена большая частота объективного ответа в группе кабозантиниба (20 % против 9 % соответственно). В обновленном анализе, учитывающем данные на 01.06.2017, не получено статистически значимых различий ОВ между 2 группами, однако отмечена недостоверная тенденция в пользу кабозантиниба (медиана ОВ 26,6 мес против 21,2 мес при терапии сунитинибом; ОР 0,80; $p = 0,29$). Наиболее распространенными проявлениями токсичности III–IV степени тяжести в группах пациентов, принимавших кабозантиниб и сунитиниб, стали диарея (10 и 11 % соответственно), артериальная гипертензия (28 и 21 %), утомляемость (6 и 17 %), повышение уровня аланинаминотрансферазы (5 и 0 %), потеря аппетита (5 и 1 %), ладонно-подошвенный синдром (8 и 4 %), тромбоцитопения (1 и 11 %), стоматит (5 и 6 %). Отмена лечения в связи с непереносимой токсичностью зарегистрирована у 21 % пациентов, принимавших кабозантиниб, и у 22 % больных, получающих сунитиниб. С большой вероятностью кабозантиниб будет рекомендован в стандартах лечения пациентов с мПКР промежуточного и неблагоприятного прогноза в качестве препарата 1-й линии.

Перспективным направлением в лечении мПКР может стать комбинация таргетной и иммунной терапии. В настоящее время для лечения мПКР зарегистрирована опция комбинации таргетных препаратов ленватиниба, мультикиназного ингибитора тирозинкиназ с mTOR-ингибитором эверолимусом в качестве 2-й и последующих линий. С.-Н. Lee из Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (MSKCC) представил результаты многоцентрового исследования Ib/II фазы, в котором оценивали безопасность и эффективность назначения ленватиниба (20 мг ежедневно) в комбинации с иммуноонкологическим анти-PD-1-препаратом пембролизумаб (200 мг внутривенно каждые 3 нед) у пациентов с различными метастатическими солидными опухолями. В одну из когорт исследования были включены 30 пациентов со светлоклеточным мПКР, в том числе с массивным (≥ 3 локализаций очагов) метастатическим поражением у 11 больных. Предшествующее системное лечение проводилось у 63 % пациентов и более 2 линий терапии — у 27 %. Эффективность терапии оценивали по модифицированным для иммунотерапии критериям RECIST (imRECIST). Частота объективного ответа к 24-й неделе исследования составила 63,3 % (95 % ДИ 43,9–80,1), в подгруппе пациентов, не получавших системную терапию, она оказалась выше (83 %; 95 % ДИ 52–98), чем у предлеченных больных (50 %; 95 % ДИ 26–74). Противоопухолевый ответ получен независимо от степени экспрессии PD-L1 в биоптате опухоли. Ожидается в исследовании была продемонстрирована высокая продолжительность ответа (медиана не достигнута; 95 % ДИ 8,4 мес — верхняя граница не достигнута) во всех подгруппах, за исключением пациентов, получивших ≥ 2 линий предшествующего лечения (медиана 8,5 мес; 95 % ДИ 3,5 мес — верхняя граница не достигнута). Прогрессирование заболевания выявлено у 1 (8 %) пациента, который ранее уже получал 1 линию VEGF-таргетной терапии. При сроке наблюдения 9,7 мес в исследовании еще не достигнута медиана ВВП (95 % ДИ 9,9 мес — верхняя граница не достигнута). Профиль безопасности комбинации ленватиниба и пембролизумаба был управляемым. Наиболее распространенными проявлениями токсичности стали диарея, слабость, гипотиреоз, тошнота и стоматит. Серьезные побочные явления III степени тяжести были зафиксированы у 16 (53 %) пациентов и включали повышение уровня липазы (13 %), развитие артериальной гипертензии (10 %), астении (7 %), протеинурию (7 %), одышку, диарею, артралгию, тошноту, рвоту и дисфонию (по 3 %). Неожиданных побочных явлений не выявлено. Редукция дозы ленватиниба вследствие развития нежелательных явления II–III степени тяжести была проведена у 60 % пациентов. Вынужденное прекращение лечения в связи с непереносимой токсичностью потребовалось в 17 %

случаев. Для подтверждения полученных результатов в настоящее время проводится исследование III фазы по сравнительному изучению безопасности и эффективности комбинации ленватиниба с пембролизумабом, комбинации ленватиниба с эверолимусом по сравнению с монотерапией сунитинибом у пациентов с мПКР в 1-й линии системного лечения.

Рак мочевого пузыря

На конгрессе были представлены обновленные данные исследования KEYNOTE-045 по сравнению эффективности и безопасности иммунотерапии пембролизумабом и различных опций ХТ (винфлунина, таксанов доцетаксела и паклитаксела в монорежиме) у пациентов с местно-распространенным неоперабельным уротелиальным и метастатическим раком мочевого пузыря (мРМП) с прогрессированием заболевания после проведения стандартной ХТ на основе препаратов платины (R. De Wit и соавт.). KEYNOTE-045 — первое исследование III фазы, в котором иммуноонкологический препарат (пембролизумаб) показал достоверное увеличение продолжительности жизни по сравнению со стандартной 2-й линией ХТ у больных мРМП. В ранее опубликованных результатах исследования, учитывающих данные на 07.09.2016, при медиане наблюдения 14 мес монотерапия пембролизумабом увеличивала ОВ по сравнению с опциями ХТ (медиана 10,3 мес против 7,4 мес; ОР 0,73; $p = 0,002$). При обновленном анализе данных на 19.05.2017 вместе с увеличением медианы длительности наблюдения до 22,5 мес еще более возросла статистическая значимость различий ОВ (медиана 10,3 мес против 7,4 мес; ОР 0,70; $p = 0,0003$). При лечении пембролизумабом 18-месячная ОВ составила 33,2 % (95 % ДИ 27,5–38,9), в группе цитотоксической ХТ — только 19,7 % (95 % ДИ 14,7–24,8). Показатель ВВП оставался сопоставимым между обеими группами (медиана 2,1 мес и 3,3 мес; ОР 0,96; $p = 0,32$). Объективный ответ чаще подтверждался у больных, получавших иммунотерапию (21,1 %; 95 % ДИ 16,4–26,5), чем при цитотоксической ХТ (11,0 %; 95 % ДИ 7,6–15,4), при этом продолжительность ответа на лечение была намного выше в группе иммунотерапии (медиана не достигнута в группе пембролизумаба, в группе ХТ составила 4,4 мес). Нежелательные явления реже встречались при иммунотерапии пембролизумабом (62,0 %), чем при цитотоксической терапии (90,6 %). Проявления токсичности III степени тяжести чаще обнаруживались у пациентов, получавших ХТ (50,2 %), по сравнению с иммунотерапией пембролизумабом (16,5 %). Длительное наблюдение подтвердило более управляемый профиль безопасности иммунотерапии пембролизумабом по сравнению с цитотоксической ХТ.

В целях подтверждения преимуществ иммунотерапии пембролизумабом над различными вариантами

ХТ D. Petrylak и соавт. провели подгрупповой анализ данных исследования KEYNOTE-045: группы пациентов, получавших иммунотерапию пембролизумабом ($n = 270$), цитотоксическую ХТ паклитакселом ($n = 84$), доцетакселом ($n = 84$) и винфлунином ($n = 87$). Все 4 группы были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам. По результатам исследовательской оценки при медиане наблюдения 14 мес пембролизумаб показал преимущество ОВ по сравнению со всеми опциями ХТ: паклитакселом (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,57–1,06), доцетакселом (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,56–1,08) и винфлунином (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,52–0,96). Показатель ВБП оказался статистически сопоставим во всех 4 группах. Объективный ответ чаще подтверждался при лечении пембролизумабом (21 %; 95 % ДИ 16–27), чем при ХТ паклитакселом (12 %; 95 % ДИ 6–21), доцетакселом (6 %; 95 % ДИ 2–13) или винфлунином (18 %; 95 % ДИ 11–28). Нежелательные явления реже выявлялись при иммунотерапии пембролизумабом (61 %), чем при ХТ паклитакселом (88 %), доцетакселом (92 %) и винфлунином (91 %). Проявления токсичности $\geq$ III степени тяжести также реже встречались при иммунотерапии пембролизумабом (15 %) по сравнению с цитотоксической терапией (44, 54 и 51 % соответственно при лечении паклитакселом, доцетакселом и винфлунином).

Добавление рамудирумаба ко 2-й линии ХТ доцетакселом может стать еще одним вариантом лечения больных с прогрессированием мРМП после проведения цисплатинсодержащей ХТ. D. Petrylak и соавт. представили результаты клинического исследования III фазы RANGE, продемонстрировавшие преимущества комбинации ХТ и антиангиогенной терапии рамудирумабом над монокимиотерапией у пациентов с платинорезистентным метастатическим и местнораспространенным уротелиальным раком. Рамудирумаб представляет собой моноклональное человеческое антитело, селективно блокирующее рецепторы 2-го типа эндотелиального фактора роста сосудов (VEGFR-2). По результатам исследования II фазы в 2016 г. добавление рамудирумаба к ХТ доцетакселом во 2-й линии лечения мРМП увеличивало почти в 2 раза показатель ВБП (5,4 мес против 2,8 мес в группе монотерапии доцетакселом; ОР 0,389; $p = 0,002$).

В новое исследование III фазы RANGE вошли пациенты ($n = 530$) с метастатическим и местнораспространенным неоперабельным уротелиальным раком, у которых наступило прогрессирование после проведения платиносодержащей ХТ. В основной группе пациенты получали доцетаксел в дозе 75 мг/м² и рамудирумаб в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 3 нед, в контрольной группе — только доцетаксел и плацебо в аналогичной дозе и режиме. Всего было проведено от 6 до 10 курсов лечения. Эффективность терапии оценивали по критериям RECIST v1.1. Неблагопри-

ятные прогностические факторы на момент начала терапии присутствовали у большинства пациентов (висцеральные метастазы — у 69 %, метастазы в печень — у 30 %, статус по шкале ECOG ≥ 1 — у 52 %). Почти у половины (44 %) больных был короткий (<3 мес) период до прогрессирования на фоне ХТ препаратами платины. Предшествующая иммунотерапия ингибиторами check-point выполнялась в 7 % случаев. По результатам исследования объективный ответ подтвержден у 24,5 % пациентов основной группы и у 14,0 % больных контрольной группы. Длительность противоопухолевого ответа была выше в основной группе, чем в контрольной (5,65 и 4,17 мес соответственно). Полная регрессия опухоли чаще встречалась в основной группе, чем в контрольной (4,2 % против 1,4 %). Первичной целью исследования являлась оценка показателя ВБП. Абсолютное преимущество в ВБП достигло 1,31 мес: медиана ВБП при комбинированной терапии составила 4,07 мес (95 % ДИ 2,96–4,47), при монотерапии доцетакселом — 2,76 мес (95 % ДИ 2,60–2,96; ОР 0,757; $p = 0,0118$). Независимая оценка обнаружила еще большее преимущество комбинации препаратов в отношении ВБП (медиана 4,04 мес против 2,46 мес; ОР 0,672; $p = 0,0005$).

Согласно дизайну исследования данные об ОВ будут представлены позже, после достижения запланированного количества событий. Добавление рамудирумаба снижало на 24 % риск прогрессирования заболевания. Комбинация доцетаксела и рамудирумаба показала эффективность в большинстве подгрупп пациентов: с факторами неблагоприятного прогноза, метастазами в лимфатические узлы, предшествующей иммунотерапией ингибиторами check-point и др. Побочные эффекты и качество жизни достоверно не ухудшались при добавлении рамудирумаба к ХТ, и не обнаружено неожиданных токсических явлений. Напротив, анемия III и IV степеней тяжести реже встречалась в основной группе, чем в контрольной (3 % против 11 %). В целом проявления токсичности III–IV степеней тяжести отмечены у 60 % пациентов основной группы и у 62 % больных контрольной группы. После отмены лечения 30-дневная летальность была сопоставима между группами (15 % в основной группе и 16 % в контрольной, при этом связаны с лечением соответственно 3 и 2 % летальных исходов). Наиболее распространенным побочным явлением, приводившим к летальным исходам, был сепсис (2 % в основной группе, не обнаружен в контрольной). RANGE стало первым исследованием, показавшим преимущество ВБП во 2-й линии лечения мРМП у пациентов, получающих комбинацию препаратов. Данные подгруппового анализа демонстрируют ограниченные преимущества комбинации доцетаксела и рамудирумаба по сравнению с монокимиотерапией

для пациентов с висцеральными метастазами. Отмечена приближенность к реальной практике характеристик пациентов, включенных в исследование (по наличию факторов неблагоприятного прогноза, частоте висцерального метастазирования), однако в анализ не включены ряд категорий пациентов: со статусом по шкале ECOG ≥ 2 , перенесенными тромбоэмболическими осложнениями в течение предшествующих 6 мес, недавними обострениями сосудисто-сердечных заболеваний и метастазами в головной мозг. При сравнении с иммунотерапией кажется, что комбинация рамуцирумаба и доцетаксела уступает пембролизумабу по показателям 12-месячной ВБП (8,3 % против 16,8 %) и результатам опроса качества жизни (непрямое сравнение данных исследований RANGE и KEYNOTE-45). Пембролизумаб и другие check-point ингибиторы, вероятно, являются предпочтительными препаратами выбора во 2-й линии лечения мРМП.

Новым прогностическим и предикторным маркером для больных РМП в ближайшее время может стать определение уровня мутационной нагрузки до начала лечения. На основании анализа данных исследования II фазы CheckMate-275 M.D. Galsky и соавт. изучили влияние мутационной нагрузки на эффективность иммунотерапии ниволумабом во 2-й линии лечения уротелиального мРМП. Уровень мутационной нагрузки рассчитывали при полноэкзомном секвенировании опухолевой ДНК, полученной из материала в парафиновых блоках (при контроле сравнивали с данными секвенирования ДНК лимфоцитов из периферической крови), и определяли как суммарное количество соматических миссенс-мутаций (высокий уровень мутационной нагрузки соответствовал значению ≥ 167 , промежуточный — 85–166 и низкий — < 85). У 51 % (139 из 270) пациентов была выявлена мутационная нагрузка различной степени: высокий уровень — у 47,

промежуточный и низкий — у 46 больных. Результаты исследования показали статистически значимую связь между уровнем мутационной нагрузки и частотой объективного ответа ($p = 0,002$), ВБП ($p = 0,005$), а также устойчивую связь с показателем ОБ ($p = 0,067$), даже при стратификации по неблагоприятным прогностическим факторам (экспрессии PD-L1, наличию висцеральных метастазов и тяжести анемии). Максимальное влияние высокой мутационной нагрузки на медиану ОБ обнаружено у пациентов с экспрессией PD-L1 < 1 %.

В другом крупном исследовании S.K. Pal и соавт. продемонстрировали различие мутационной нагрузки в зависимости от молекулярного подтипа уротелиального рака. В исследование были включены 2024 пациента. Медиана мутационной нагрузки составила 7,2 мутации на 1 мегабазу (Mb). По данным исследования, молекулярные перестройки генов *FGFR3*, *ERBB2*, *ERBB3*, *PIK3CA* и *CDKN2A/B* были выявлены у 23, 14, 4, 19 и 37 % больных соответственно, при этом показатель мутационной нагрузки был достоверно выше при наличии мутаций гена *ERBB2* ($p = 1,8 \times 10^{-7}$), *PIK3CA* ($p = 1,7 \times 10^{-7}$) и *ERBB3* ($p = 0,01$). Взаимоисключающими оказались, как правило, молекулярные перестройки генов *ERBB2* и *FGFR3*, и напротив, мутация гена *FGFR3* часто сочеталась с нарушением строения генов *PIK3CA* и *CDKN2A/B*. С учетом вышеописанных данных о влиянии мутационной нагрузки на эффективность иммунотерапии при мРМП анализ молекулярного строения опухоли может быть определяющим для выбора системного лечения. Так, например, для пациентов с мутациями генов *ERBB2*, *ERBB3* или *PIK3CA* и с высоким уровнем мутационной нагрузки потенциально более эффективной может быть назначение иммунотерапии в комбинации с таргетными препаратами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 14.09.2017. **Принята в печать:** 13.11.2017.

Article received: 14.09.2017. **Accepted for publication:** 13.11.2017.

Михаилу Иосифовичу Школьникову – 60 лет

Михаил Иосифович Школьников родился в г. Ленинграде 15 октября 1957 г. После окончания школы в 1975 г. поступил в Первый Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П. Павлова, который окончил в 1981 г. После прохождения интернатуры по специальности «хирургия» в течение нескольких лет работал врачом-хирургом в стационаре Городской больницы № 14.

С 1985 г. вся деятельность М.И. Школьников была непрерывно связана с Российским научным центром радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова (ранее – Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт), где Михаил Иосифович прошел путь от аспиранта до доктора медицинских наук, руководителя отделения оперативной онкологии и оперативной урологии.

Михаил Иосифович – высококвалифицированный специалист. Основная область его деятельности – оперативная онкоурология. На протяжении многих лет он является ведущим специалистом в данной области, постоянно совершенствуя свой клинический опыт, стажирясь в клиниках США и Германии.

Под руководством М.И. Школьника и при его непосредственном участии были проведены научные исследования и разработаны новые методы определения показаний к радикальным операциям при раке предстательной железы, модифицирована методика создания толстокишечного резервуара при выполнении радикальной цистэктомии



по поводу рака мочевого пузыря, которая позволила снизить количество послеоперационных осложнений. Проведенные исследования кинетики простатического специфического антигена у больных раком предстательной железы позволили избежать избыточного лечения пациентов с данной патологией. Под руководством Михаила Иосифовича был оценен вклад методов рентгеноэндоваскулярного лечения при раке предстательной железы, мочевого пузыря, а также при раке почки, в том числе осложненном опухолевым тромбозом.

Ежегодно в отделении оперативной онкологии и оперативной урологии проходят лечение более 900 пациентов из Российской Федерации и зарубежья, которым выполняется свыше 500 хирургических вмешательств. Внимательное и адекватное руководство и своевременное применение новых методов терапии позволили повысить эффективность лечения онкоурологических больных.

М.И. Школьников активно занимается научной работой. В 1997 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Эмболизация внутренних подвздошных артерий при доброкачественной гиперплазии и раке предстательной железы», в 2009 г. – докторскую диссертацию на тему «Оптимизация выбора радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии в лечении больных локализованным раком предстательной железы».

Михаил Иосифович – внимательный врач и преподаватель. За годы его руководства отделением оперативной онкологии и оперативной урологии прошли подготовку в клинической ординатуре более 20 врачей, работающих урологами и онкоурологами в различных регионах Российской Федерации и за ее пределами.

Он является автором 12 изобретений, защищенных патентами Российской Федерации и США. Основные результаты научно-практической деятельности М.И. Школьника отражены в научных публикациях – более 100 печатных работ, под его руководством защищены 5 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

За многолетний труд Михаил Иосифович в 2003 г. был награжден медалью «В память 300-летия Санкт-Петербурга», в 2007 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации», в 2017 г. указом Президента Российской Федерации он награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

Коллектив отделения оперативной онкологии и оперативной урологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России сердечно поздравляет Михаила Иосифовича с юбилеем и желает ему крепкого здоровья, благополучия, неиссякаемой энергии, долгих лет жизни и дальнейшей плодотворной деятельности на благо медицины.

