

ТОМ 14

№

1

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2018

Лечение больных раком почки с опухолевым тромбозом нижней полой вены

Новые возможности лекарственной терапии при метастатическом раке почки

МикроРНК у больных раком предстательной железы

Применение лазера при выполнении трансуретральной резекции мочевого пузыря en bloc

XIII КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
состоится в Москве 4–5 октября 2018 г.
в отеле Хаятт Ридженси Москва
Петровский Парк

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

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

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

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

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

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

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



Российское общество онкологов

www.roou.ru

www.oncurology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

1
TOM 14
'18

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

Адрес редакции:

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

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

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

Корректор В.Е. Ефремова
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. 2018.
Том 14. № 1. 1–188.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 4000 экз.

www.oncurology.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Аляев Юрий Геннадьевич, член-корр. РАН, 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» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Лоран Олег Борисович, академик РАН, 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 Ибодович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, врач-уролог ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (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 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Даренков Сергей Петрович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач-уролог ГБУЗ г. Москвы «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 ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии факультета повышения квалификации ФГАОУ ВО «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 ФГБОУ ВО «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, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, член ЕАУ группы по написанию рекомендаций по лечению рака простаты, Президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления и заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии 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 ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (Волгоград, Россия)

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 ФГБОУ ВО «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)

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Добьыш 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 Федеральной медико-биологического агентства России», профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий отделением урологии ГБУЗ г. Москвы «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 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (Волгоград, Россия)

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 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (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)

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

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

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

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

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

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

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

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



www.oncurology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

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

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

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

FOUNDED IN 2005

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.E. Efremova
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. 2018.
Vol. 14. No 1. 1-188.
© PH "ABV-Press", 2018
Pressa Rossii catalogue index:
42169

Printed at the Mediacolor LLC
4,000 copies

www.oncurology.abvpress.ru

1
VOL. 14
'18

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., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Director of R.M. Fronshiteyn 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., Academician of the Russian Academy of Sciences, 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 University (Tyumen', Russian Federation)

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

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

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

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

Matveev Vsevolod B., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Member of the EAU Group on Guidelines on Treatment of Prostate Cancer, President of the Russian Association of Oncological Urology, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN MEMBERS

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

Nosov Dmitri A., MD, PhD, 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)



WEB OF SCIENCE AWARDS 2017

***Профессор Всеволод Борисович Матвеев –
лауреат премии Web of Science Awards 2017,
самый цитируемый врач и ученый России!***

В Москве состоялось вручение ежегодной научной премии Web of Science Awards 2017.

Она присуждается ученым и научным организациям за выдающийся вклад в развитие науки. Для определения победителей был проведен анализ данных о цитируемости научных публикаций в базе данных Web of Science Core Collection по итогам 2017 г. в каждой предметной области. В число 16 лауреатов вошел Президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе, заведующий урологическим отделением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, член-корреспондент РАН, профессор Всеволод Борисович Матвеев. Согласно данным экспертов компании Clarivate Analytics, управляющей базой данных Web of Science Core Collection, Всеволод Борисович стал одним из двух самых высокоцитируемых ученых России в области клинической медицины.

Web of Science является одной из известных реферативных баз данных и баз научного цитирования, включает информацию о публикациях из более чем 13 000 журналов, издаваемых во всем мире, в том числе журнала «Онкоурология».

*Редакция журнала «Онкоурология» от всей души поздравляет
Всеволода Борисовича с достигнутым успехом и желает ему дальнейшей
плодотворной деятельности на благо науки и медицины!*

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

- М.С. Саяпина, Н.А. Савелов, Н.В. Любимова, Ю.С. Тимофеев, Д.А. Носов*
Потенциальные биомаркеры эффективности терапии ниволумабом при метастатическом почечно-клеточном раке 16
- М.И. Волкова, В.А. Черняев, А.В. Климов, А.Д. Бегалиев, С.М. Мхитарян, Е.В. Огородникова, В.Б. Матвеев*
Нефрэктомия, тромбэктомия у больных раком почки с метастазами в легкие 28
- Ю.Г. Аляев, Е.С. Сирота, Л.М. Рапопорт, Е.А. Безруков, Р.Б. Суханов, Д.Г. Цариченко*
Сравнение значимости шкал нефрометрической оценки RENAL, PADUA, C-index для прогноза сложности лапароскопической резекции почки. 36
- М.И. Комаров, В.Б. Матвеев, Л.Г. Жукова, И.Г. Комаров, В.А. Черняев*
Особенности клиники и результаты хирургического лечения двустороннего рака почек 47
- С.В. Котов, А.И. Кириенко, А.Г. Юсуфов, Д.П. Котова, М.К. Семенов, М.М. Ирицян, А.А. Баранов*
Интраоперационные и онкологические результаты лечения пациентов с почечно-клеточным раком и распространением опухолевого тромба по венозной системе. 57
- Б.Г. Гулиев, Б.К. Комяков, Х.Х. Ягубов*
Лапароскопическая резекция почки с селективной ишемией. 69
- М.И. Волкова, О.И. Евсюкова, А.С. Ольшанская, В.Б. Матвеев*
Первый опыт применения комбинации левватиниба и эверолимуса при распространенном почечно-клеточном раке, резистентном к антиангиогенной терапии, в широкой клинической практике России. 76

Рак предстательной железы

- М.Ю. Шкурников, Ю.А. Макарова, Е.Н. Князев, А.А. Зотиков, К.М. Нюшко, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн*
Экспрессия циркулирующих микроРНК в связи с лимфогенным метастазированием рака предстательной железы 87
- А.Д. Каприн, В.А. Бирюков, А.В. Черниченко, А.В. Корякин, В.А. Поляков, О.Б. Карякин, В.Н. Галкин, О.И. Аполихин, С.А. Иванов, А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, Б.Я. Алексеев, Д.В. Неледов, Г.Н. Гришин, О.Г. Лепилина, А.А. Обухов*
Брахитерапия рака предстательной железы. Опыт работы филиалов Национального медицинского исследовательского центра радиологии 94
- С.И. Ткачев, П.В. Булычкин, В.Б. Матвеев, А.В. Назаренко, В.О. Панов, Ф.А. Коссов, Г.И. Ахвердиева*
Спасительная лучевая терапия рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. 100
- Р.А. Гафанов, С.В. Гармаш, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец*
Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: современный взгляд на медикаментозную терапию и альтернативная регуляция опухолевых клеток 107

<i>Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев, А. Чхотуа, А.С. Маркова</i> Безопасность энзалутамида у больных прогрессирующим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получавших доцетакселсодержащую химиотерапию: многоцентровое открытое несравнительное исследование II фазы.	117
<i>А.Г. Толкушин, Н.Л. Погудина</i> Фармакоэкономическое исследование применения лекарственного препарата дегареликс для лечения гормонозависимого рака предстательной железы по сравнению с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона	126
Рак мочевого пузыря	
<i>Д.В. Перлин, И.В. Александров, В.П. Зипунников, А.О. Шманев</i> Лапароскопическая радикальная цистэктомия: ключевые моменты	136
<i>Н.И. Сорокин, Д.В. Еникеев, А.М. Дымов, Д.Г. Цариченко, Д.А. Кисляков, Г.Ю. Гололобов, Л.О. Севергина, Л.М. Рапопорт</i> Эффективность и безопасность резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком с использованием тулиевого волоконного лазера «Уролаз»	144
<i>А.Б. Рябов, А.Д. Панахов, М.А. Рубанский, А.П. Казанцев, П.А. Керимов, М.В. Рубанская, А.С. Темный</i> Рак мочевого пузыря у детей и подростков. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения	152
ОБЗОРЫ	
<i>О.Б. Карякин, А.Д. Каприн</i> Рак мочевого пузыря: что нового в 2017 году	157
<i>А.А. Киричек, Б.Ш. Камолов, Н.А. Савёлов, В.Б. Матвеев</i> О стадировании онкоурологических заболеваний по обновленной TNM-классификации 8-го издания	166
<i>Д.Г. Ворошин, А.В. Важенин, В.Э. Хороненко, П.А. Карнаух</i> Рак мочевого пузыря и использование метода fast track в ранней реабилитации онкоурологических пациентов (обзор литературы)	173
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
<i>С.Б. Цирятьева, В.В. Приходько, И.А. Бродер, Р.С. Кобзарев</i> Одномоментная радикальная нефрэктомия, аортокоронарное шунтирование и пластика митрального клапана в условиях искусственного кровообращения.	179
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	185

**DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF URINARY SYSTEM TUMORS**

Renal cancer

M.S. Sayapina, N.A. Savyolov, N.V. Lyubimova, Yu.S. Timofeev, D.A. Nosov
Potential biomarkers for nivolumab therapy of metastatic renal cell carcinoma 16
*M.I. Volkova, V.A. Chernyaev, A.V. Klimov, A.D. Begaliev,
 S.M. Mkhitaryan, E.V. Ogorodnikova, V.B. Matveev*
**Nephrectomy, inferior vena cava thrombectomy in renal cell carcinoma
 with tumor venous thrombosis and pulmonary metastases 28**
*Yu.G. Alyaev, E.S. Sirota, L.M. Rapoport,
 E.A. Bezrukov, R.B. Sukhanov, D.G. Tsarichenko*
**Comparison of the significance of the RENAL, PADUA, and C-index nephrometric
 scales for the prediction of the complexity of laparoscopic nephrectomy 36**
M.I. Komarov, V.B. Matveev, L.G. Zhukova, I.G. Komarov, V.A. Chernyaev
Clinical features and results of surgical treatment of bilateral renal cancer 47
*S.V. Kotov, A.I. Kirienko, A.G. Yusufov, D.P. Kotova,
 M.K. Semenov, M.M. Iritsyan, A.A. Baranov*
**Intraoperative and oncological results of treating patients
 with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus 57**
B.G. Guliev, B.K. Komyakov, Kh.Kh. Yagubov
Laparoscopic partial nephrectomy with selective ischemia 69
M.I. Volkova, O.I. Evsyukova, A.S. Olshanskaya, V.B. Matveev
**Lenvatinib in combination with everolimus in metastatic renal cell carcinoma
 resistant to antiangiogenic targeted therapy: an initial Russian experience 76**

Prostate cancer

*M.Yu. Shkurnikov, Yu.A. Makarova, E.N. Knyazev,
 A.A. Zotikov, K.M. Nyushko, B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin*
**Circulating microRNA expression in connection with prostate
 cancer lymphogenous metastasis 87**
*A.D. Kaprin, V.A. Biryukov, A.V. Chernichenko, A.V. Koryakin,
 V.A. Polyakov, O.B. Karyakin, V.N. Galkin, O.I. Apolikhin,
 S.A. Ivanov, A.V. Sivkov, V.N. Oschepkov, B.Ya. Alekseev,
 D.V. Neledov, G.N. Grishin, O.G. Lepilina, A.A. Obukhov*
**Prostate cancer brachytherapy. Experience of the branches
 of the National Medical Research Center of Radiology 94**
*S.I. Tkachev, P.V. Bulychkin, V.B. Matveev, A.V. Nazarenko,
 V.O. Panov, F.A. Kossov, G.I. Akhverdieva*
Salvage radiotherapy of prostate cancer recurrences after radical prostatectomy 100
R.A. Gafanov, S.V. Garmash, I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets
**Metastatic castration-resistant prostate cancer: a current view on drug therapy
 and alternative tumor cell regulation 107**

B. Ya. Alekseev, V. B. Matveev, A. Chkhotua, A. S. Markova
Safety of enzalutamide in patients with progressive castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based chemotherapy: a phase II, multicenter, single-arm, open-label study 117

A. G. Tolkushin, N. L. Pogudina
Pharmacoeconomic study of the degarelix drug use for treatment of hormone-dependent prostate cancer compared to gonadotropin-releasing hormone analogs 126

Urinary bladder cancer

D. V. Perlin, I. V. Alexandrov, V. P. Zipunnikov, A. O. Shmanev
Laparoscopic radical cystectomy: key points 136

*N. I. Sorokin, D. V. Enikeev, A. M. Dymov, D. G. Tsarichenko,
D. A. Kislyakov, G. Yu. Gololobov, L. O. Severgina, L. M. Rapoport*
Safety and efficacy of thulium transurethral en block resection with fiber laser “Urolaz” for treatment of non-muscle-invasive bladder cancer 144

*A. B. Ryabov, A. D. Panakhov, M. A. Rubanskiy, A. P. Kazantsev,
P. A. Kerimov, M. V. Rubanskaya, A. S. Temnyy*
Bladder cancer of the children and adolescents. Review of the literature and own clinical trial 152

REVIEWS

O. B. Karyakin, A. D. Kaprin
Bladder cancer: what’s new in 2017 157

A. A. Kirichek, B. Sh. Kamolov, N. A. Savyolov, V. B. Matveev
On staging of urologic cancers in accordance with the updated 8th edition of the TNM Classification. 166

D. G. Voroshin, A. V. Vazhenin, V. E. Khoronenko, P. A. Karnaukh
Bladder cancer and the use of the fast track method in the early rehabilitation of oncological patients (literature review) 173

CLINICAL NOTES

S. B. Tsiryat’eva, V. V. Prikhod’ko, I. A. Broder, R. S. Kobzarev
Single-step radical nephrectomy, coronary artery bypass grafting, and mitral valve plasty under the conditions of cardiopulmonary bypass 179

INFORMATION FOR AUTHORS 185

Потенциальные биомаркеры эффективности терапии ниволумабом при метастатическом почечно-клеточном раке

М.С. Саяпина¹, Н.А. Савелов², Н.В. Любимова¹, Ю.С. Тимофеев¹, Д.А. Носов³

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

²ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская обл., Красногорский район, пос. Истра, 27;

³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Контакты: Мария Сергеевна Саяпина ms-sayapina@mail.ru

Введение. Терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (антителами к PD-1) стала стандартом лечения больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), резистентных к тирозинкиназным ингибиторам.

Цель исследования – идентификация надежных иммунологических маркеров, предсказывающих чувствительность мПКР к иммунотерапии ниволумабом, что способствовало бы повышению ее эффективности и более рациональному использованию.

Материалы и методы. В статье представлен анализ результатов лечения 23 пациентов с мПКР, получавших ниволумаб в рамках программы расширенного доступа к препарату. Частота объективного ответа в данной группе составила 21,7 %. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4 мес (95 % доверительный интервал 1,37–10,04). Медиана общей выживаемости не достигнута при медиане времени наблюдения 10 мес (3–14 мес), осложнения III–IV степени были отмечены в 13 % случаев.

Результаты. При проведении иммунотерапии ниволумабом факторами, благоприятно влияющими на выживаемость без прогрессирования заболевания, стали наличие клинического эффекта, благоприятный прогноз согласно критериям Memorial Sloan Kettering Cancer Center, развитие гипотиреоза, исходные уровни интерлейкина-17А и sPD-1 в сыворотке крови, превышающие пороговые значения. Отрицательным прогностическим фактором при проведении иммунотерапии ниволумабом стала исходно повышенная концентрация в сыворотке крови TGF-β1 по сравнению с пороговым уровнем (20 нг/мл). Число преобладающих линий терапии, экспрессия PD-L1 и FOXP3 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах не оказали достоверного влияния на выживаемость без прогрессирования. Эффективность и токсический профиль ниволумаба в данной серии наблюдений соответствовали результатам III фазы клинического исследования. Препарат отличался хорошей переносимостью.

Заключение. Результаты исследования показали более низкую токсичность и хорошую переносимость ниволумаба по сравнению с таргетными препаратами, зарегистрированными ранее. Невысокая частота побочных эффектов позволяет изучать ниволумаб в комбинированных или последовательных/альтернирующих режимах с другими ингибиторами иммунных контрольных точек и таргетными препаратами.

Ключевые слова: ниволумаб, метастатический почечно-клеточный рак, TGF-β1, IL-17A, sPD-1, PD-L1, FOXP3

Для цитирования: Саяпина М.С., Савелов Н.А., Любимова Н.В. и др. Потенциальные биомаркеры эффективности терапии ниволумабом при метастатическом почечно-клеточном раке. Онкоурология 2018;14(1):16–27.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-16-27

Potential biomarkers for nivolumab therapy of metastatic renal cell carcinoma

M.S. Sayapina¹, N.A. Savyolov², N.V. Lyubimova¹, Yu.S. Timofeev¹, D.A. Nosov³

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

²Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow Healthcare Department; 27 Istra Settlement, Krasnogorsk District, Moscow Region 143423, Russia;

³Central Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

Background. Therapy with immune checkpoint inhibitors (antibodies against PD-1) has become a standard of treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) resistant to tyrosine kinase inhibitors.

Objective: to identify reliable immunological markers predicting mRCC sensitivity to nivolumab therapy to increase its effectiveness and facilitate its more rational application.

Materials and methods. The article presents an analysis of treatment of 23 patients with mRCC who received nivolumab under the expanded access program. Objective response rate in this group was 21.7%. Median progression-free survival was 4 months (95% confidence interval was 1.37–10.04). Median overall survival wasn't reached for median follow-up duration of 10 months (3–14 months); grade III–IV complications were observed in 13% of cases.

Results. During nivolumab therapy, factors positively affecting progression-free survival were presence of clinical effect, favorable prognosis per the Memorial Sloan Kettering Cancer Center criteria, development of hypothyroidism, baseline serum levels of interleukin-17A and sPD-1 above the threshold values. Baseline increased serum concentration of TGF- β 1 compared to the threshold level (20 ng/ml) was a negative prognostic factor for nivolumab immunotherapy. The number of previous therapy lines, PD-L1 and FOXP3 expression on tumor-infiltrating lymphocytes didn't significantly affect progression-free survival. Effectiveness and toxicity profile of nivolumab in this series of observations conformed to the results of the phase III clinical trial. The drug was characterized by high tolerability.

Conclusion. The study results demonstrated lower toxicity and high tolerability of nivolumab compared to previously registered targeted drugs. Low rate of adverse events allows to study nivolumab in combined or subsequent/alternating modes of treatment with other immune checkpoint inhibitors and targeted drugs.

Key words: nivolumab, metastatic renal cell carcinoma, TGF- β 1, IL-17A, sPD-1, PD-L1, FOXP3

For citation: Sayapina M.S., Savyolov N.A., Lyubimova N.V. et al. Potential biomarkers for nivolumab therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):16–27.

Введение

В рандомизированном исследовании III фазы CheckMate-025 было продемонстрировано значительное преимущество препарата из группы моноклональных антител к PD-1 (programmed death protein 1, белок программируемой гибели клеток) ниволумаба над эвरोлимусом относительно медианы общей выживаемости (ОВ) (25 мес против 19,6 мес соответственно) и объективного ответа (25% против 5% соответственно) во 2-й линии при метастатическом почечно-клеточном раке (мПКР), а также его благоприятный токсический профиль [1]. Ранее было показано, что гиперэкспрессия в опухолевой ткани больных мПКР лиганда PD-1 белка PD-L1 ассоциируется с плохим прогнозом [2]. В то же время отсутствие экспрессии не может полностью исключить положительного эффекта от проводимой анти-PD-1-терапии [3]. Недостаточная валидация данного биомаркера может быть обусловлена гетерогенной экспрессией PD-L1 в первичной опухоли и отдаленных метастазах, влиянием предшествующей анти-VEGFR-терапии на экспрессию PD-L1, одиночной экспрессией PD-L2, большей экспрессией PD-L1 в опухолевом микроокружении, чем на опухолевых клетках, отсутствием стандартов пороговых значений экспрессии при проведении иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Гетерогенность молекулярных нарушений в первичной опухоли и отдаленных метастазах также влияет на дискордантность данного биомаркера и ограничивает его использование в клинической практике [4], однако данный маркер может являться прогностическим в оценке ОВ при мПКР. У больных мПКР, получающих в 1-й линии сунитиниб/пазопаниб, гиперэкспрессия PD-L1 достоверно ассоциировалась со снижением показателей ОВ [5]. Таким образом, идентификация надежных иммунологических марке-

ров, предсказывающих чувствительность опухоли к данному методу лечения, способствовала бы повышению его эффективности и более рациональному использованию.

В ряде исследований показано преимущество оценки экспрессии PD-L1 совместно с FOXP3, поскольку PD-L1 способствует дифференцировке нативных CD4⁺T-лимфоцитов в регуляторные CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺T-лимфоциты [6–8]. Также в одном из поданализов продемонстрирована динамическая нестабильность экспрессии PD-L1 на фоне лечения. У 26 пациентов, включая 4 больных мПКР, проводили забор материала до лечения и в процессе, и было показано что дисрегуляция (увеличение экспрессии) PD-L1 ассоциировалась с частотой объективного ответа. Это может указывать на адаптивные изменения экспрессии PD-L1 в ответ на лечение и возможность рассмотрения данного маркера в качестве динамического предиктора [9].

В настоящее время проводится изучение растворимых форм PD-L1/(s)PD-1. Продемонстрирована отрицательная прогностическая значимость наличия высокого уровня растворимой формы PD-L1 (sPD-L1) в плазме у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Более того, резкое снижение уровня sPD-L1 на фоне лечения ассоциировалось с полным ответом. В отдельных работах приводятся данные о том, что отсутствует прямая связь между sPD-L1 и экспрессией PD-L1 в опухолевой ткани. Данный факт еще раз указывает на то, что помимо опухолевых клеток существуют дополнительные источники синтеза PD-L1 (с помощью матриксных металлопротеиназ) в присутствии провоспалительных факторов [10].

При этом функциональное значение растворимой формы PD-1 (soluble programmed death protein 1, sPD-1) остается не совсем понятным. Описан факт двойного

антагонизма: с одной стороны, sPD-1 функционально блокирует и ингибирует иммунорегуляторный эффект связывания PD-1 на активированных Т-клетках с лигандами, активируя антигенспецифический иммунный ответ [11], с другой — функционирует подобно мембранной форме, демонстрируя иммунную регуляцию за счет обратного сигналинга через PD-L1 и PD-L2 к дендритным клеткам, приобретающим супрессивный фенотип [12].

Возможно, изучение растворимых форм sPD-L1/PD-1 позволит преодолеть опухолевую гетерогенность и идентифицировать наиболее значимые предикторные и прогностические биомаркеры. Интерес представляет изучение концентрации интерлейкина-17A (interleukin-17A, IL-17A) в сыворотке крови, повышение которой отмечено у больных с аутоиммунными заболеваниями, в том числе и нефритами [13, 14], а также трансформирующего фактора роста бета 1 (transforming growth factor beta 1, TGF-β1), являющегося основным иммуносупрессором.

Материалы и методы

Всего в данное исследование за период с 2015 по 2017 г. были включены 23 пациента с мПКР. Дизайн исследования предусматривал, что каждый пациент будет получать ниволумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или неприемлемой (III–IV степени) токсичности. У всех пациентов до начала лечения и через 2 мес производили забор крови для последующего определения сывороточных маркеров (TGF-β1, IL-17A, sPD-1), а также подбор послеоперационных блоков для ИГХ-определения уровня экспрессии FOXP3 и PD-L1 в опухолевой ткани и на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (tumor infiltrating lymphocytes, TILs). Средний возраст больных составил 62 года (52–69 лет). Среди пациентов преобладали мужчины (78,2 %). У всех пациентов к моменту начала терапии было удовлетворительное соматическое состояние (оценка по шкале ECOG 0–2 балла), а диагноз подтверждался данными гистологического исследования (табл. 1).

Оценку частоты объективных ответов проводили каждые 8 нед в соответствии с критериями irRECIST (Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) на основании результатов компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости. Токсичность лечения оценивали по международным общепринятым критериям определения вида и степени токсичности в соответствии с руководством NCI CTCAE (National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 4.03.

Иммуноферментное исследование. Содержание исследуемых белков определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до лечения и через 2 мес путем центрифугирования крови со скоростью

3000 об/мин при температуре +4 °С в течение 10 мин на центрифуге РС-6 (Дастан, Россия). Сыворотку разливали по 300–400 мкл в 2 пластиковые пробирки и хранили при температуре –80 °С до проведения анализа. Иммуноферментные исследования выполняли с помощью стандартных наборов для прямого иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями производителей. Калибровочные кривые, построенные по результатам анализа коммерческих стандартов в диапазоне сывороточных концентраций 31,25–2000,0 пг/мл для TGF-β1 (Bioscience, США), 0,5–100,0 пг/мл для IL-17A (Bioscience, США), 0,6–750,0 мЕд/мл для эритропоэтина (Beckman, США) и 0,895–1,457 нг/мл для PD-1 (USCN, Китай), имели вид линейной зависимости интенсивности флуоресценции от концентрации антигенов в пробе.

ИГХ-исследование на PD-L1 и FOXP3. ИГХ-исследование выполнено на срезах опухолевой ткани, приготовленных по стандартной методике. Иммуноокрашивание проведено в полностью автоматическом иммуноштейнере Leica BOND III с использованием предустановленных настроек иммуноштейнера и стандартных реагентов производства Leica Biosystems (Германия). Первичные антитела к PD-L1 (клон SP142 1:100; Spring Bioscience, США) и FOXP3 (клон EP340 1:100; Cell Marque, США) инкубировали в течение 20 мин. Использовали систему детекции Bond Polymer Refine Detection (Leica Microsystems, Германия). Для усиления сигнала использовали DAB Enhancer BOND (Leica Biosystems, Германия). Для PD-L1 оценивали экспрессию в лимфоцитах, инфильтрирующих строму опухоли, а именно процент площади, занимаемой окрашенными лимфоцитами, относительно всей площади инвазивной опухоли. Для FOXP3 оценивали экспрессию в лимфоцитах, инфильтрирующих строму опухоли, путем подсчета среднего числа FOXP3-положительных лимфоцитов в зонах их наибольшего скопления. Оценку проводили в 5 полях зрения при увеличении 40.

Результаты

Эффективность ниволумаба. Эффективность иммунотерапии ниволумабом оценена у 23 пациентов. Полный ответ достигнут у 1 (4,34 %) пациента, частичный — у 4 (17,40 %). Длительная (≥6 мес) стабилизация болезни отмечена в 5 (21,70 %) случаях. Общая частота контроля над заболеванием (полный и частичный ответ + длительная стабилизация) составила 43,40 %. Для всей группы из 23 пациентов медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) от начала иммунотерапии ниволумабом составила 4 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,37–10,04) (рис. 1).

Несмотря на то что 48 % пациентов получали иммунотерапию в 3 и более линиях, в большинстве случаев после прогрессирования удавалось добиться эффекта

Таблица 1. Характеристики больных метастатическим почечно-клеточным раком, получавших терапию ниволумабом в период с 2015 по 2017 г. (n = 23)

Table 1. Characteristics of patients with metastatic renal cell carcinoma who received nivolumab therapy in the period between 2015 and 2017 (n = 23)

Показатель Characteristic	n	%
Пол: Sex:		
мужской male	18	78,2
женский female	5	21,8
Морфологический тип рака: Morphological type of cancer:		
светлоклеточный clear cell	21	91,3
несветлоклеточный (папиллярный, неклассифицируемый) non-clear cell (papillary, non-classifiable)	2	8,7
Локализация метастазов: Metastasis location:		
легкие lungs	21	91,3
лимфатические узлы lymph nodes	15	65,2
кости bones	9	39,1
печень liver	4	17,4
надпочечник adrenal gland	4	17,4
центральная нервная система central nervous system	2	8,7
мягкие ткани, поджелудочная железа, яичники soft tissue, pancreas, ovaries	3	13,0
Предшествующая нефрэктомия: Previous nephrectomy:		
радикальная radical	15	65,2
паллиативная palliative	8	34,8
Прогноз по классификации Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Prognosis per the Memorial Sloan Kettering Cancer Center classification:		
благоприятный favorable	7	30,4
промежуточный intermediate	15	65,2
неблагоприятный poor	1	4,3
Прогноз по классификации D.Y. Heng: Prognosis per the D.Y. Heng Score:		
благоприятный favorable	5	21,7
промежуточный intermediate	10	43,4
неблагоприятный poor	8	34,7
Число предшествующих линий системной терапии: Number of previous lines of systemic therapy:		
1	12	52,2
2 и более 2 or more	11	47,8



Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования заболевания после иммунотерапии ниволумабом
Fig. 1. Progression-free survival after nivolumab immunotherapy

от последующих линий терапии, что отразилось на показателях ОВ (рис. 2). Только у 1 пациента решено было продолжить лечение ниволумабом после зафиксированного прогрессирования согласно критериям irRECIST, при последующем контроле было отмечено дальнейшее увеличение очагов более чем на 10 %, в результате чего пациент был выведен из программы. У 18 из 23 пациентов зафиксировано прогрессирование, из них 55 % больных в последующем получали различные варианты терапии (акситиниб, сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, бевацизумаб, эверолимус + ленватиниб).

Медиана ОВ не достигнута. Медиана времени наблюдения составила 10 мес (3–14 мес).

Токсичность терапии ниволумабом. Все пациенты ($n = 23$) были включены в анализ токсичности и переносимости ниволумаба. Наиболее частыми видами негематологической токсичности всех степеней были слабость (21,7 %), бессонница (17,0 %), зуд (13,0 %) и гипотиреоз (13,0 %). Оценку степени гипотиреоза проводили на основании уровней тиреотропного гормона, свободных Т3 (трийодтиронин), Т4 (тетрайодтироксин). Среди других видов негематологической токсичности всех степеней, связанных с приемом ниволумаба, наблюдались сыпь (8,7 %), пневмонит (4,3 %), диарея (4,3 %), аутоиммунный нефрит (4,3 %), аутоиммунный гепатит (4,3 %) и обострение хронической почечной недостаточности (4,3 %). Выраженной гематологической токсичности не отмечено. Осложнения III–IV степени зарегистрированы в 13 % случаев. Все токсические осложнения хорошо контролировались глюкокортикоидными препаратами. Общая частота побочных явлений, связанных с приемом препарата, приведена в табл. 2.

Прогностическое значение клинико-морфологических и иммунологических факторов у больных мПКР при проведении иммунотерапии ниволумабом. При оценке значимости различных клинико-морфологических и иммуноло-

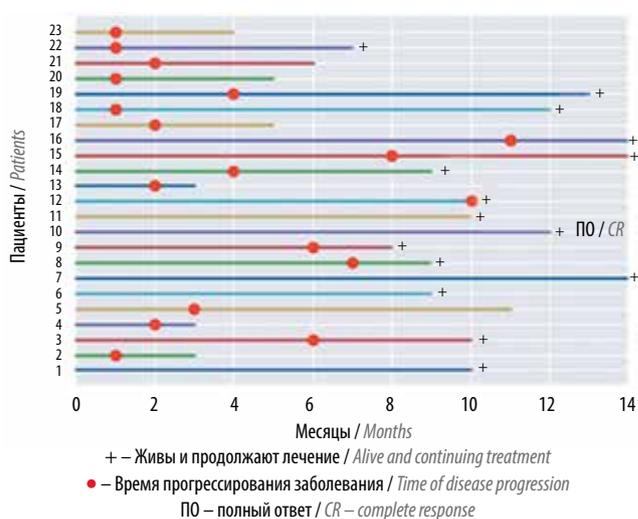


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость больных метастатическим почечно-клеточным раком на фоне иммунотерапии ниволумабом
Fig. 2. Progression-free survival and overall survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving nivolumab immunotherapy

Таблица 2. Осложнения и токсические реакции на фоне приема ниволумаба ($n = 23$), n (%)

Table 2. Complications and toxic reactions in patients receiving nivolumab ($n = 23$), n (%)

Осложнение Complication	Любая степень тяжести Any severity grade	III–IV степени тяжести Grade III–IV
Слабость Fatigue	5 (21,7)	0
Бессонница Insomnia	4 (17,0)	0
Зуд Pruritus	3 (13,0)	0
Гипотиреоз Hypothyroidism	3 (13,0)	0
Сыпь Rash	2 (8,7)	1 (4,3)
Пневмонит Pneumonitis	1 (4,3)	0
Диарея Diarrhea	1 (4,3)	0
Аутоиммунный нефрит Autoimmune nephritis	1 (4,3)	0
Аутоиммунный гепатит Autoimmune hepatitis	1 (4,3)	1 (4,3)
Острая почечная недостаточность Acute renal failure	1 (4,3)	1 (4,3)

Таблица 3. Эффективность терапии ниволумабом в зависимости от принадлежности больных к прогностической группе (n = 23), n (%)

Table 3. Effectiveness of nivolumab therapy depending on patients' prognostic group (n = 23), n (%)

Прогноз Prognosis	Определение по критериям Memorial Sloan Kettering Cancer Center Definition per the Memorial Sloan Kettering Cancer Center criteria				Определение по критериям D.Y. Heng Definition per the D.Y. Heng criteria			
	Полный ответ Complete response	Частичный ответ Partial response	Стабилизация болезни Disease stabilization	Прогрессирование Progression	Полный ответ Complete response	Частичный ответ Partial response	Стабилизация болезни Disease stabilization	Прогрессирование Progression
Благоприятный Favorable	1 (4,3)	2 (8,7)	3 (13,0)	1 (4,3)	—	2 (8,7)	2 (8,7)	1 (4,3)
Промежуточный Intermediate	—	2 (8,7)	2 (8,7)	11 (47,8)	—	2 (8,7)	3 (13,0)	5 (21,7)
Плохой Poor	—	—	—	1 (4,3)	—	—	—	7 (30,4)
Всего Total	1 (4,3)	4 (17,4)	5 (21,7)	13 (56,5)	1 (4,3)	4 (17,4)	5 (21,7)	13 (56,5)

гических показателей в прогнозировании эффективности иммунотерапии ниволумабом мы проанализировали их влияние на непосредственную эффективность и ВБП 23 больных, включенных в данное исследование.

Анализ клинических факторов. При анализе эффективности иммунотерапии ниволумабом в зависимости от принадлежности больных к прогностической группе (согласно критериям Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) и D.Y. Heng) контроль над заболеванием был отмечен только в группах благоприятного и промежуточного прогноза (табл. 3).

По результатам однофакторного анализа прогноз больных, оцениваемый по критериям MSKCC, оказы-

вал достоверное влияние на ВБП больных мПКР при проведении иммунотерапии ниволумабом. Медиана ВБП больных с промежуточным и плохим прогнозом составила 2 и 8 мес соответственно ($p = 0,028$) (рис. 3а).

Число предшествующих линий терапии не оказало достоверного влияния на ВБП: в группах пациентов, ранее получивших 1 линию терапии и 2 линии и более, медиана ВБП составила 6 и 3,4 мес соответственно ($p = 0,2$) (рис. 3б).

В дальнейшем был проведен регрессионный анализ, в котором выявлена ассоциация между развитием гипотиреоза и достижением объективного ответа (рис. 4).

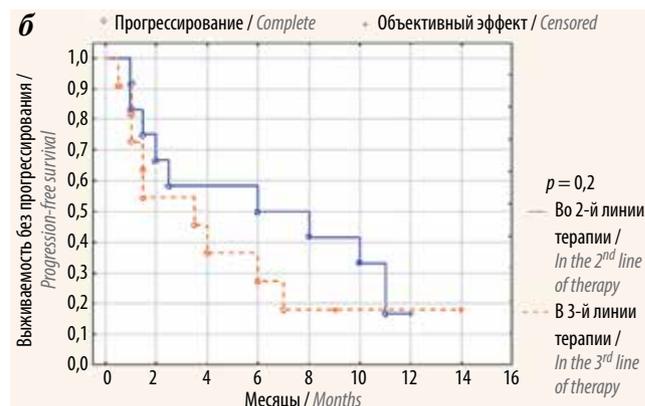


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования заболевания в зависимости от исходного прогноза по критериям Memorial Sloan Kettering Cancer Center (а) и числа предшествующих линий терапии (б)

Fig. 3. Progression-free survival depending on the baseline prognosis per the Memorial Sloan Kettering Cancer Center criteria (a) and number of previous therapy lines (b)

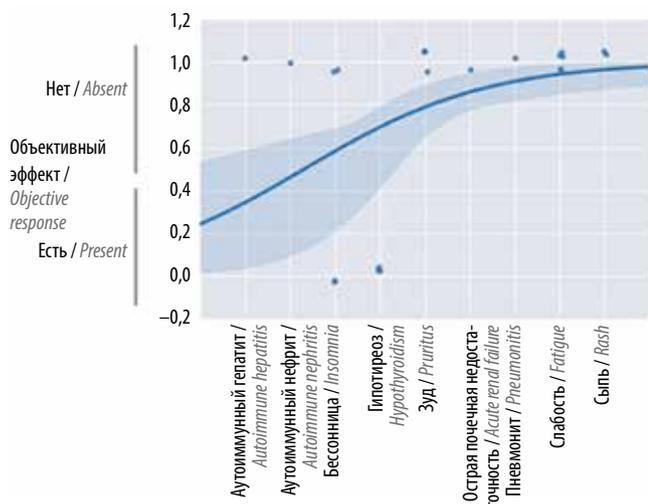


Рис. 4. Взаимосвязь между токсичностью и эффективностью иммунотерапии ниволумабом
Fig. 4. Association between toxicity and effectiveness of nivolumab therapy

Анализ сывороточных факторов. Анализ сывороточных факторов TGF-β1, IL-17A и sPD-1 выполняли у 21, 22 и 23 пациентов с мПКР соответственно до начала иммунотерапии ниволумабом и через 2 мес лечения (рис. 5). На фоне лечения для всей группы больных были отмечены достоверный ($p = 0,03$) прирост медианы уровня IL-17A с $0 \pm 1,37$ до $0,23 \pm 1,90$ пг/мл и тенденция ($p = 0,1$) к увеличению медианы уровня TGF-β1 с $11,8 \pm 10,6$ до $15,35 \pm 10,28$ нг/мл. В то же время для sPD-1 достоверных различий ($p = 0,15$) не выявлено.

В дальнейшем было проведено сравнение исходных значений TGF-β1, IL-17A и sPD-1 в зависимости от эффективности лечения: прогрессирование, включая стабилизацию, и объективный ответ.

Анализ результатов определения TGF-β1 в сыворотке крови пациентов, получающих ниволумаб, по-

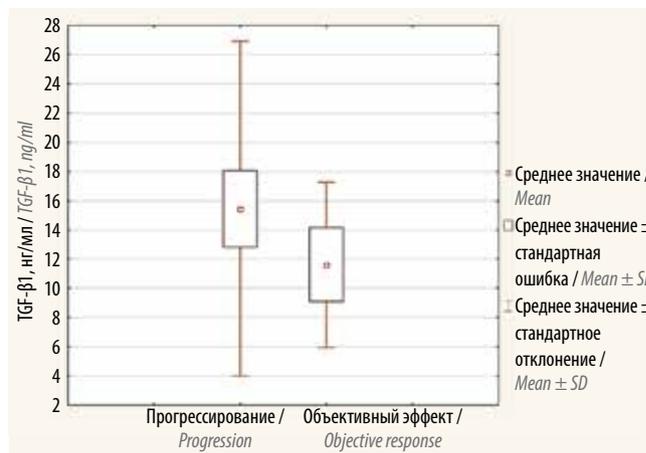
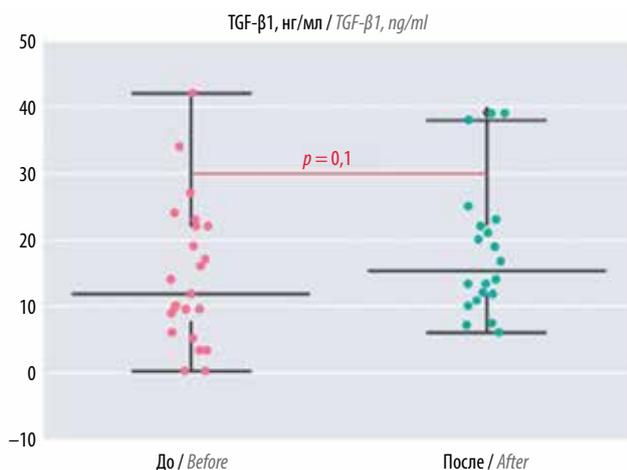


Рис. 6. Уровень TGF-β1 в периферической крови больных метастатическим почечно-клеточным раком с наличием объективного эффекта ($n = 5$) и с прогрессированием (включая стабилизацию) заболевания ($n = 16$) до начала иммунотерапии ниволумабом
Fig. 6. TGF-β1 peripheral blood levels in patients with metastatic renal cell carcinoma and objective response ($n = 5$) or disease progression (including stabilization) ($n = 16$) prior to nivolumab therapy

казал, что исходно повышенное содержание данного фактора до начала иммунотерапии ниволумабом ассоциировалось ($p = 0,34$) с прогрессированием и стабилизацией заболевания на фоне лечения и низкими показателями выживаемости (рис. 6).

Нами также был проведен анализ исходных уровней TGF-β1 в зависимости от зарегистрированного эффекта лечения ниволумабом (табл. 4).

Пороговое значение было рассчитано на основе среднего уровня и 2 стандартных отклонений в подгруппе с благоприятным исходом, что соответствовало 95 % ДИ. Следует отметить, что полученный пороговый уровень (20 нг/мл) превышал рекомендованное к практическому использованию референсное

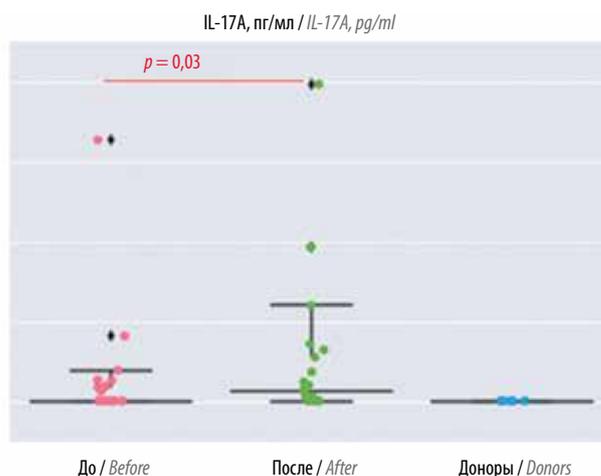


Рис. 5. Уровни TGF-β1 и IL-17A в сыворотке крови 22 больных метастатическим почечно-клеточным раком до начала терапии ниволумабом и через 2 мес лечения
Fig. 5. TGF-β1 and IL-17A serum levels in 22 patients with metastatic renal cell carcinoma prior to nivolumab therapy and after 2 months of treatment

Таблица 4. Уровни TGF-β1 в сыворотке крови пациентов, получавших ниволумаб

Table 4. TGF-β1 serum levels in patients receiving nivolumab

Эффект Effect	Число пациентов Number of patients	Среднее значение ± стандартное отклонение, нг/мл Mean ± standard deviation, ng/ml	Интервал, нг/мл Range, ng/ml	Медиана (интерквартильный интервал), нг/мл Median (interquartile range), ng/ml
Прогрессирование (включая стабилизацию) Progression (including stabilization)	16	15,40 ± 11,05	3,3–42,0	11,8 (9,5–23,5)
Объективный ответ Objective response	5	11,60 ± 5,65	5,1–17,0	14,0 (6,0–16,0)

значение TGF-β1 (13,75 нг/мл), что позволило использовать рассчитанное нами значение для прогноза эффекта терапии ниволумабом. Уровни TGF-β1 >20 нг/мл были выявлены у пациентов с прогрессированием (включая стабилизацию) на фоне терапии ниволумабом (43,75 %), в то время как в группе с эффектом у всех пациентов уровни TGF-β1 были ниже порогового. Кроме того, исходно повышенный уровень TGF-β1 >20 нг/мл достоверно ($p = 0,03$) ассоциировался с худшими показателями ВБП больных мПКР на фоне терапии ниволумабом (рис. 7). У больных с исходным уровнем TGF-β1 >20 нг/мл медиана ВБП была значительно ниже, чем у больных с исходным уровнем TGF-β1 <20 нг/мл (1,5 мес против 6 мес).

При анализе результатов определения уровня IL-17A в сыворотке крови было показано, что исходные уровни IL-17A в подгруппе с объективным ответом ($0,55 \pm 0,67$ пг/мл) были достоверно выше ($p = 0,0174$), чем в подгруппе с прогрессированием и стабилизацией ($0,09 \pm 0,18$ пг/мл) (рис. 8).



Рис. 7. Влияние исходного уровня TGF-β1 на выживаемость без прогрессирования у больных метастатическим почечно-клеточным раком на фоне терапии ниволумабом
Fig. 7. Effect of baseline TGF-β1 level on progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving nivolumab therapy

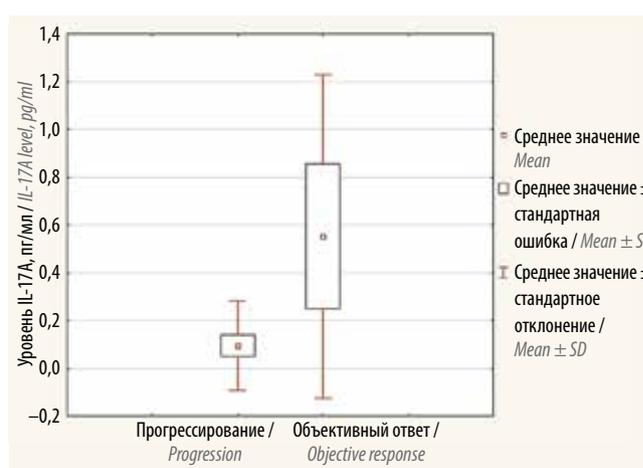


Рис. 8. Уровень IL-17A в периферической крови больных метастатическим почечно-клеточным раком с наличием объективного эффекта и с прогрессированием (включая стабилизацию) заболевания до начала иммунотерапии ниволумабом

Fig. 8. IL-17A level in peripheral blood of patients with metastatic renal cell carcinoma and objective response or disease progression (including stabilization) prior to nivolumab therapy

Нами был проведен дополнительный анализ исходных уровней IL-17A в зависимости от зарегистрированного эффекта на фоне лечения ниволумабом (табл. 5).

Пороговое значение (0,5 пг/мл) было рассчитано на основе среднего уровня и 2 стандартных отклонений в подгруппе с объективным ответом, что соответствовало 95 % ДИ. Уровни IL-17A >0,5 пг/мл были выявлены у пациентов с ответом на фоне терапии ниволумабом в 40 % случаев, в то время как в группе прогрессирования заболевания уровни IL-17A были ниже порогового в 88,23 % случаев.

На следующем этапе была проведена оценка предикторной значимости растворимой формы рецептора PD-1 в сыворотке крови больных, получавших ниволумаб (рис. 9). Исходное значение концентрации sPD-1 в группе объективного ответа достоверно превышало данный показатель в группе прогрессирования и стабилизации заболевания ($2,38 \pm 4,47$ нг/мл против $0,22 \pm 0,11$ нг/мл; $p = 0,039$).

Таблица 5. Уровни IL-17A в сыворотке крови пациентов, получавших ниволумаб

Table 5. IL-17A serum levels in patients receiving nivolumab

Эффект / Effect	n	Среднее значение ± стандартное отклонение, пг/мл / Mean ± standard deviation, pg/ml	Интервал, пг/мл / Range, pg/ml	Медиана (интерквартильный интервал), пг/мл / Median (interquartile range), pg/ml
Прогрессирование (включая стабилизацию) / Progression (including stabilization)	17	0,090 ± 0,187	0–0,52	0 (0–0)
Объективный ответ / Objective response	5	0,550 ± 0,670	0–1,62	0,37 (0–0,77)

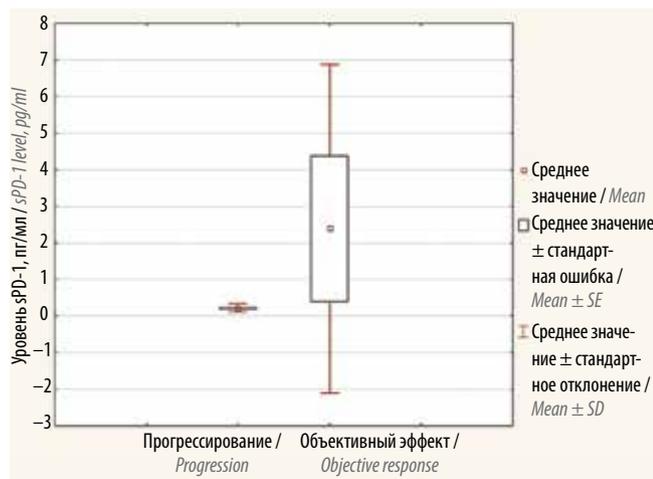
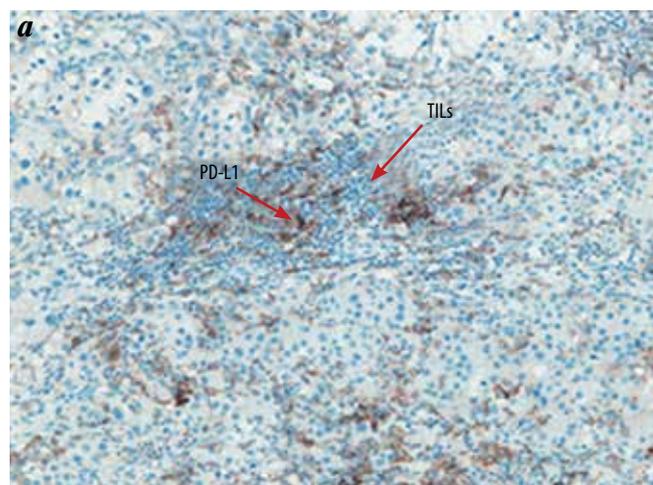


Рис. 9. Уровень sPD-1 в периферической крови больных метастатическим почечно-клеточным раком с наличием объективного эффекта и с прогрессированием (включая стабилизацию) заболевания до начала иммунотерапии ниволумабом

Fig. 9. sPD-1 level in peripheral blood of patients with metastatic renal cell carcinoma and objective response or disease progression (including stabilization) prior to nivolumab therapy



В соответствии с полученным пороговым уровнем (0,45 нг/мл) была подтверждена его предикторная значимость. Так, уровни PD-1 >0,45 нг/мл были выявлены у 40 % пациентов с зарегистрированным объективным ответом на фоне терапии ниволумабом. В подгруппе больных с прогрессированием заболевания на фоне лечения у 88,8 % пациентов уровень PD-1 был ниже порогового значения.

Анализ экспрессии PD-L1 и FOXP3 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах. У 17 (74 %) из 23 пациентов, получавших ниволумаб, была проведена оценка экспрессии PD-L1 и FOXP3 на TILs, полученных до лечения. Медиана времени, прошедшего от забора материала до начала терапии, составила 4 мес (1–15 мес).

На 1-м этапе мы оценили прогностическую значимость вышеназванных маркеров. Анализ данных продемонстрировал отсутствие достоверного влияния экспрессии PD-L1 (рис. 10) и FOXP3 (рис. 11) на ВВП ($p > 0,05$).

Для оценки экспрессии PD-L1 использовали пороговые уровни $\geq 0,5$ и ≥ 1 %, и PD-L1-положительными были признаны соответственно 11 (64 %) и 8 (47 %)

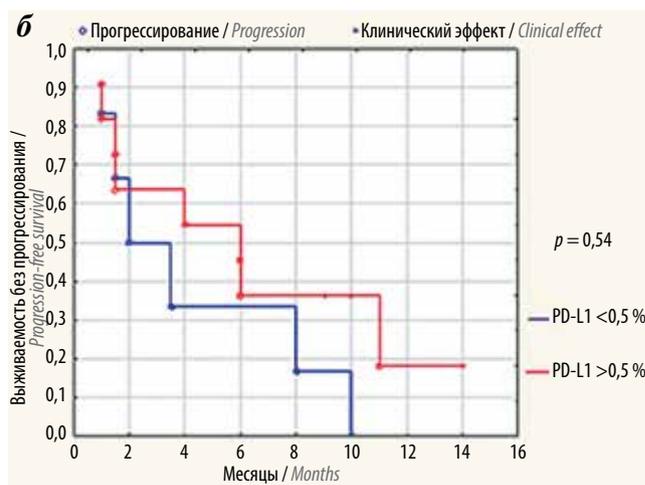


Рис. 10. Экспрессия PD-L1 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (TILs) (а) и ее влияние на выживаемость без прогрессирования заболевания (б)
Fig. 10. PD-L1 expression on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) (a) and its effect on progression-free survival (b)

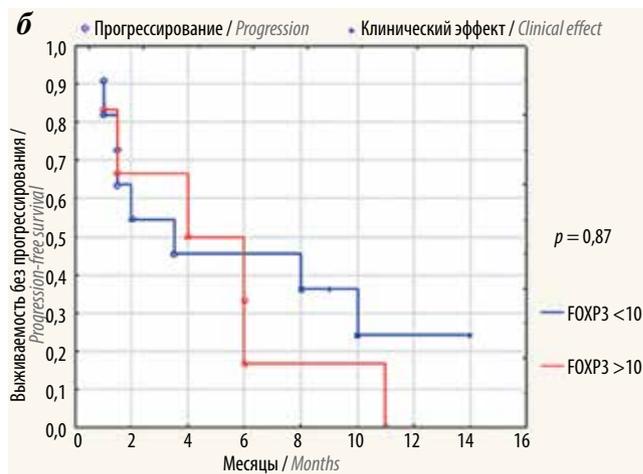
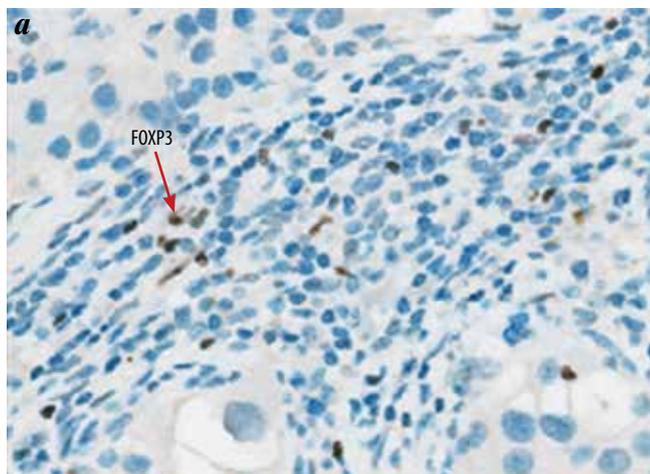


Рис. 11. Экспрессия FOXP3 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (а) и ее влияние на выживаемость без прогрессирования заболевания (б)
 Fig. 11. FOXP3 expression on tumor-infiltrating lymphocytes (a) and its effect on progression-free survival (b)

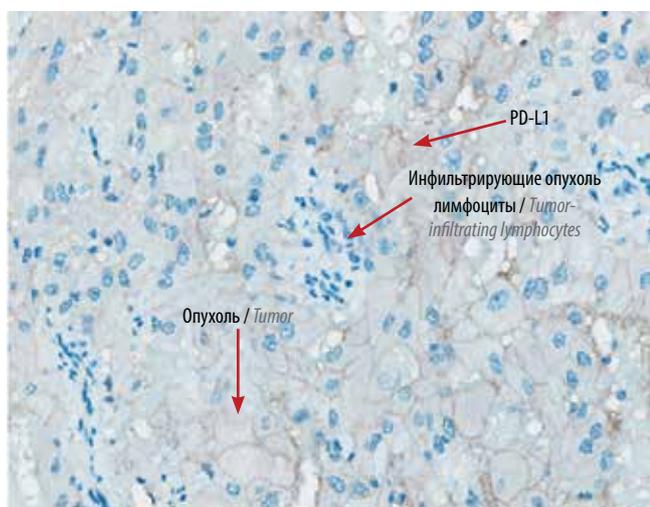


Рис. 12. Гиперэкспрессия PD-L1 (тонкие коричневые мембраны опухолевых клеток) в опухолевой ткани
 Fig. 12. PD-L1 hyperexpression (thin brown membranes of the tumor cells) in tumor tissue

из 17 пациентов. При использовании порогового уровня $\geq 0,5$ % клинический эффект (объективный ответ + длительная стабилизация) был выше в группе PD-L1-положительных пациентов (54,5 % против 33,3 %). Для оценки экспрессии FOXP3 использовали пороговое значение ≥ 10 %, и FOXP3-положительными были признаны 11 (64 %) из 17 пациентов. Клинический эффект отмечен в 45 % случаев среди FOXP3-положительных и в 50 % случаев – среди FOXP3-отрицательных пациентов. Гиперэкспрессия PD-L1 в опухолевой ткани, сопровождающаяся частичным ответом, отмечена только у 1 (5,8 %) пациента (рис. 12).

Таким образом, экспрессия PD-L1 и FOXP3 на TILs не оказывает достоверного влияния на ВВП больных мПКР на фоне иммунотерапии ниволумабом и не несет предикторной значимости.

Обсуждение

Для всей группы из 23 больных частота объективных ответов, определяемая в соответствии с критериями irRECIST, достигла 21,7 %, что соответствует результатам других исследований [1, 15]. Дополнительный анализ продемонстрировал, что такой клинический фактор, как развитие гипотиреоза, в 100 % случаев ассоциировался с наличием объективного ответа. Возможно, это объясняется сопряженностью функций щитовидной железы и тимуса (посредством гормонального воздействия), где вырабатываются нативные Т-лимфоциты. Таким образом, подавление функции щитовидной железы способствует снижению их выработки и повышению эффективности иммунотерапии.

Независимыми факторами, предсказывающими достижение объективного ответа, т. е. сокращение размеров отдаленных метастазов на 30 % и более, явились исходно повышенные уровни IL-17A и sPD-1. Отмечено также благоприятное предикторное значение повышенного уровня sPD-1 (вероятно, за счет функционального блокирования и ингибирования иммунорегуляторного эффекта связывания PD-1 на активированных Т-лимфоцитах с лигандами, активирования антигенспецифического иммунного ответа [11]), в то время как исходно повышенная концентрация иммуносупрессивного фактора TGF- β 1 > 20 нг/мл достоверно ухудшала показатели ВВП. Экспрессия PD-L1 и FOXP3 на TILs не обладает предикторной значимостью и не оказывает достоверного влияния на ВВП больных мПКР на фоне иммунотерапии ниволумабом.

Такой фактор, как принадлежность больных к группе риска (благоприятный, промежуточный или плохой прогноз) согласно критериям MSKCC, не утратил своей прогностической ценности. Значение медианы ВВП больных с благоприятным прогнозом

достоверно превышало значение медианы ВБП больных с промежуточным и плохим прогнозом (8 мес против 2 мес; $p = 0,028$). Таким образом, данная прогностическая шкала в дальнейшем может быть использована при планировании последующих клинических исследований, оценивающих эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек или их комбинаций в сравнении с другими лекарственными подходами у больных мПКР. Очевидно также, что больные с плохим прогнозом особенно остро нуждаются в идентификации новых молекулярных мишеней для более эффективной противоопухолевой терапии.

Число предшествующих линий терапии не оказало достоверного влияния на ВБП ($p = 0,2$), что подтверждает возможность использования ниволумаба как в 1-й, так и в последующих линиях. На данный момент проводится целый ряд исследований по изучению неoadъювантного и адъювантного применения ингибиторов иммунных контрольных точек [16].

В то же время необходимо признать, что критерии *irRECIST* и такой показатель, как ВБП, уже не способны в полной мере отразить степень противоопухолевой активности ингибиторов иммунных контрольных точек. Об этом свидетельствуют практически одинаковые значения ВБП пациентов на фоне иммунотерапии ниволумабом и таргетной терапии [1], а также наличие объективных ответов после зарегистрирован-

ного прогрессирования опухолевого процесса. Значение ОВ является более объективным критерием в оценке противоопухолевого эффекта ингибиторов иммунных контрольных точек.

Заключение

Результаты представленного исследования эффективности терапии ниволумабом у больных мПКР показывают его низкую токсичность и хорошую переносимость по сравнению с таргетными препаратами, зарегистрированными ранее. Аутоиммунные осложнения III–IV степени отмечены лишь в 13 % случаев и хорошо контролируются глюкокортикоидными препаратами. Однако у 1 (4,3 %) пациента на фоне терапии было зарегистрировано обострение хронической почечной недостаточности, потребовавшее проведения диализа.

Невысокая частота побочных эффектов позволяет изучать ниволумаб в комбинированных или последовательных/альтернирующих режимах с другими ингибиторами иммунных контрольных точек и таргетными препаратами. Предварительные результаты исследований I–II фаз уже продемонстрировали возможность применения комбинаций ниволумаба и ипилимумаба в редуцированных дозах, атезолизумаба и бевацизумаба, авелумаба и акситиниба, пембролизумаба и акситиниба, а также пембролизумаба и ленаватиниба [16].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. PMID: 26406148.
- Thompson R.H., Dong H., Kwon E.D. Implications of B7-H1 expression in clear cell carcinoma of the kidney for prognostication and therapy. *Clin Cancer Res* 2007;13(2 Pt 2):709–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1868. PMID: 17255298.
- Choueiri T.K., Fishman M.N., Escudier B.J. et al. Immunomodulatory activity of nivolumab in previously treated and untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC): biomarker-based results from a randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2014;32(suppl):5012. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.5012.
- Choueiri T.K., Fishman M.N., Escudier B. et al. Immunomodulatory activity of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): association of biomarkers with clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl):4500. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4500.
- Choueiri T.K., Figueroa D.J., Fay A.P. et al. Correlation of PD-L1 tumor expression and treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma receiving sunitinib or pazopanib: results from COMPARZ, a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1071–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1993. PMID: 25538263.
- Li Z., Dong P., Ren M. et al. PD-L1 expression is associated with tumor FOXP3⁺ regulatory T-cell infiltration of breast cancer and poor prognosis of patient. *J Cancer* 2016;7(7):784–93. DOI: 10.7150/jca.14549. PMID: 27162536.
- Hou J., Yu Z., Xiang R. et al. Correlation between infiltration of FOXP3⁺ regulatory T-cells and expression of B7-H1 in the tumor tissues of gastric cancer. *Exp Mol Pathol* 2014;96(3):284–91. DOI: 10.1016/j.yexmp.2014.03.005. PMID: 24657498.
- Geng Y., Wang H., Lu C. et al. Expression of costimulatory molecules B7-H1, B7-H4 and FOXP3⁺-T-regs in gastric cancer and its clinical significance. *Int J Clin Oncol* 2015;20(2):273–81. DOI: 10.1007/s10147-014-0701-7. PMID: 24804867.
- Powderly J.D., Koeppen H., Hodi F.S. et al. Biomarkers and associations with the clinical activity of PD-L1 blockade in a MPDL3280A study. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl):3001. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.3001.
- Rossille D., Gressier M., Damotte D. et al. High level of soluble programmed cell death ligand 1 in blood impacts overall survival in aggressive diffuse large B-cell lymphoma: results from a French multicenter clinical trial. *Leukemia* 2014;28(12):2367–75. DOI: 10.1038/leu.2014.137. PMID: 24732592.
- Song M.Y., Park S.H., Nam H.J. et al. Enhancement of vaccine-induced primary and memory CD8⁺ T-cell responses by soluble PD-1. *J Immunother* 2011;34(3):297–306. DOI: 10.1097/CJI.0b013e318210ed0e. PMID: 21389868.
- Kuipers H., Muskens F., Willart M. et al. Contribution of the PD-1 ligands/PD-1 signaling pathway to dendritic cell-mediated CD4⁺ T-cell activation. *Eur J Immunol*

- 2006;36(9):2472–82. DOI: 10.1002/eji.200635978. PMID: 16917960.
13. Peliçari K.O., Postal M., Sinicato N.A. et al. Serum interleukin-17 levels are associated with nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo)* 2015;70(5):313–7. DOI: 10.6061/clinics/2015(05)01. PMID: 26039945.
14. Waite J.C., Skokos D. Th17 response and inflammatory autoimmune diseases. *Int J Inflamm* 2012;2012:819467. DOI: 10.1155/2012/819467. PMID: 22229105.
15. Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F. et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1430–7. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.0703. PMID: 25452452.
16. Rini B.I., McDermott D.F., Hammers H. et al. Society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2016;4:81. DOI: 10.1186/s40425-016-0180-7. PMID: 27891227.

Вклад авторов

М.С. Саяпина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Н.А. Савелов: получение данных для анализа;

Н.В. Любимова, Ю.С. Тимофеев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Д.А. Носов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Authors' contributions

M.S. Sayapina: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

N.A. Savyolov: obtaining data for analysis;

N.V. Lyubimova, Yu.S. Timofeev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

D.A. Nosov: developing the research design, analysis of the obtained data.

ORCID авторов

М.С. Саяпина: <https://orcid.org/0000-0003-3056-5523>

Н.А. Савелов: <https://orcid.org/0000-0002-4164-2240>

Н.В. Любимова: <https://orcid.org/0000-0003-2579-3468>

Ю.С. Тимофеев: <https://orcid.org/0000-0001-9305-6713>

Д.А. Носов: <https://orcid.org/0000-0001-8415-5197>

ORCID of authors

M.S. Sayapina: <https://orcid.org/0000-0003-3056-5523>

N.A. Savyolov: <https://orcid.org/0000-0002-4164-2240>

N.V. Lyubimova: <https://orcid.org/0000-0003-2579-3468>

Yu.S. Timofeev: <https://orcid.org/0000-0001-9305-6713>

D.A. Nosov: <https://orcid.org/0000-0001-8415-5197>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 03.07.2017. **Принята к публикации:** 18.12.2017.

Article received: 03.07.2017. **Accepted for publication:** 18.12.2017.

Нефрэктомия, тромбэктомия у больных раком почки с метастазами в легкие

М.И. Волкова, В.А. Черняев, А.В. Климов, А.Д. Бегалиев, С.М. Мхитарян, Е.В. Огородникова, В.Б. Матвеев

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

Цель исследования – изучение непосредственных и отдаленных результатов нефрэктомии, тромбэктомии у больных раком почки с метастазами в легкие.

Материалы и методы. Ретроспективно отобраны медицинские данные 112 больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом и метастазами в легкие, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1971 по 2014 г. Соотношение мужчин и женщин – 4,1:1. Медиана возраста – 57 лет (19–77 лет). У всех пациентов диагностирован рак почки с опухолевым венозным тромбозом (III–IV уровня – у 36 (32,1 %)) и метастазами в легкие (солитарные – у 10 (8,9 %)). Всем больным выполнена нефрэктомия, тромбэктомия, 10 (8,9 %) пациентам удалены солитарные метастазы из легких. Лекарственное лечение получали 88 (78,6 %) больных. Медиана наблюдения – 24 мес (3–148 мес).

Результаты. Медиана операционного времени – 185 мин (70–380 мин), медиана кровопотери – 4000 мл (200–18 000 мл). Интраоперационные осложнения развились у 25 (22,3 %), послеоперационные – у 37 (33,0 %) (III–V степени тяжести – у 27 (24,1 %)) больных. Летальность – 9,8 %. Пятилетняя общая и специфическая выживаемость всех больных составила 22,3 и 24,0 % соответственно (медиана 21,0 ± 3,6 и 21,0 ± 2,9 мес соответственно). Независимыми факторами прогноза специфической выживаемости являлись тромбоз ветвей легочной артерии до операции (hazard ratio 269,4; 95 % доверительный интервал 112,4–314,6; $p = 0,021$) и тромбоз контралатеральной почечной вены (hazard ratio 83,1; 95 % доверительный интервал 78,2–178,3; $p = 0,011$).

Заключение. У отобранных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом и метастазами в легкие нефрэктомия, тромбэктомия ассоциирована с приемлемой частотой осложнений и обеспечивает выживаемость, сопоставимую с результатами паллиативной нефрэктомии без удаления опухолевого тромба.

Ключевые слова: рак почки, опухолевый венозный тромбоз, метастазы в легкие, паллиативная нефрэктомия, тромбэктомия

Для цитирования: Волкова М.И., Черняев В.А., Климов А.В. и др. Нефрэктомия, тромбэктомия у больных раком почки с метастазами в легкие. Онкоурология 2018;14(1):28–35.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-28-35

Nephrectomy, inferior vena cava thrombectomy in renal cell carcinoma with tumor venous thrombosis and pulmonary metastases

M.I. Volkova, V.A. Chernyaev, A.V. Klimov, A.D. Begaliev, S.M. Mkhitarjan, E.V. Ogorodnikova, V.B. Matveev

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

Objective: to assess advisability of nephrectomy, inferior vena cava (IVC) thrombectomy in renal cell carcinoma (RCC) with tumor venous thrombosis and pulmonary metastases.

Materials and methods. We analyzed medical data of 112 consecutive RCC patients with tumor venous thrombosis and pulmonary metastases undergone nephrectomy, IVC thrombectomy at N.N. Blokhin Cancer Center from 1971 to 2014. Median age was 57 (19–77) years, a male-to-female ratio – 4.1:1. Tumor venous thrombosis occurred in all patients and achieved levels III–IV in 36 (32.1 %) cases. Ten (8.9 %) patients had solitary, 102 (91.1 %) – multiple lung metastases. Nephrectomy, thrombectomy was performed in all cases, 10 (8.9 %) patients also underwent complete resection of all pulmonary lesions. Eighty-eight (78.6 %) patients managed to receive systemic therapy. Median follow-up – 24 (3–148) months.

Results. Median operative time was 185 (70–380) min, median blood loss – 4000 (200–18 000) ml. Intraoperative complications occurred in 25 (22.3 %), postoperative – in 37 (33.0 %) patients (Clavien–Dindo grade III–V – 27 (24.1 %)). Mortality rate was 9.8 %. Five-years overall and cancer-specific survival in all patients were 22.3 and 24.0 % respectively (median – 21.0 ± 3.6 and 21.0 ± 2.9 months respectively). Independent negative prognostic factors for cancer-specific survival were tumor pulmonary embolism before surgery (hazard ratio 269.4; 95 % confidence interval 112.4–314.6; $p = 0.021$) and contralateral renal vein tumor thrombosis (hazard ratio 83.1; 95 % confidence interval 78.2–178.3; $p = 0.011$).

Conclusion. Nephrectomy, IVC thrombectomy is justified in selected RCC patients with tumor venous thrombosis and lung metastases without pulmonary embolism before surgery and contralateral renal vein tumor thrombosis. Nephrectomy, IVC thrombectomy is associated with acceptable complications rate and provides long-term survival comparable with the results of simple cytoreductive nephrectomies in historical series.

Key words: renal cell carcinoma, tumor venous thrombosis, pulmonary metastases, cytoreductive nephrectomy, inferior vena cava thrombectomy

For citation: Volkova M.I., Chernyaev V.A., Klimov A.V. et al. Nephrectomy, inferior vena cava thrombectomy in renal cell carcinoma with tumor venous thrombosis and pulmonary metastases. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):28–35.

Введение

По данным 2 рандомизированных исследований, паллиативная нефрэктомия с последующей терапией цитокинами достоверно увеличивает выживаемость больных диссеминированным раком почки [1, 2]. Результаты нескольких крупных ретроспективных работ свидетельствуют, что при использовании таргетной терапии удаление первичной опухоли также сохраняет свое положительное влияние на общую выживаемость у отобранных пациентов [3, 4].

Рак почки обладает уникальной способностью прорастать в просвет венозных сосудов с формированием опухолевых тромбов, которые могут распространяться из почечной вены (ПВ) в нижнюю полую вену (НПВ) и правые отделы сердца. У больных диссеминированным раком почки, осложненным опухолевым венозным тромбозом, циторедуктивная операция может быть выполнена только в расширенном объеме, включающем не только нефрэктомию, но и тромбэктомию. Однако данный вид хирургических вмешательств технически сложен и, как правило, ассоциирован с высокой частотой осложнений [5]. Теоретически наличие метастазов может привести к снижению функциональной переносимости нефрэктомии, тромбэктомии. Кроме того, тяжелый послеоперационный период может существенно увеличить время до начала системного лечения или исключить возможность его проведения. Все вышесказанное является причиной осторожного отношения к циторедуктивным операциям при раке почки с опухолевым венозным тромбозом.

Наше исследование направлено на изучение непосредственных и отдаленных результатов большой серии нефрэктомий, тромбэктомий, выполненных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина больным раком почки с метастазами в легкие.

Материалы и методы

С 1971 по 2014 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина нефрэктомия, тромбэктомию выполнена 463 больным раком почки с опухолевым венозным тромбозом. У 145 (31,3 %) пациентов на момент хирургического вмешательства имелись отдаленные метастазы, и операция носила циторедуктивный характер. В большинстве (112 (24,2 %) из 463) случаев метастатические очаги локализовались в легких, и только у 33 (7,1 %) из 463 больных имело место поражение других органов. В исследовании ретроспективно отобраны медицинские данные 112 больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом и метастазами в легкие, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии.

Соотношение мужчин и женщин составило 4,1:1. Медиана возраста – 57 лет (19–77 лет). Клинически значимые симптомы блока НПВ были у 16 (14,3 %) пациентов. У 3 (2,7 %) больных до хирургического лечения имела место тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) фрагментами опухолевого тромба.

Опухоль левой почки диагностирована в 72 (64,3 %), правой почки – в 37 (33,0 %), двустороннее поражение – в 3 (2,7 %) случаях. Медиана диаметра первичного опухолевого очага составила 12 см (4–24 см). Увеличенные (>1 см) забрюшинные лимфатические узлы выявлены у 50 (44,6 %) больных. Во всех наблюдениях имел место опухолевый венозный тромбоз: I уровня (периренальный отдел НПВ) – у 39 (34,8 %), II уровня (подпеченочный отдел НПВ) – у 37 (33,0 %), III уровня (внутрипеченочный отдел НПВ) – у 20 (17,9 %) и IV уровня (наддиафрагмальный тромбоз) – у 16 (14,2 %) пациентов (интраперикардиальный отдел НПВ – у 8 (7,1 %), правое предсердие – у 8 (7,1 %)). В 11 (9,8 %) случаях тромб распространялся в инфраренальный отдел НПВ, в 4 (3,6 %) – в контралатеральную ПВ и в 1 (0,9 %) – в главные печеночные вены.

У всех больных были диагностированы синхронные метастазы в легкие (солитарные – 10 (8,9 %), множественные – 102 (91,1 %)). Одностороннее поражение легких имело место в 21 (18,8 %), двустороннее – в 91 (81,2 %) случае.

Всем больным проводили хирургическое лечение в объеме нефрэктомии, тромбэктомии, расширенной забрюшинной лимфаденэктомии. Во всех наблюдениях использовали срединный лапаротомный доступ, дополненный диафрагмотомией у 28 (25,0 %) больных. После осуществления доступа в забрюшинное пространство справа выполняли мобилизацию и удаление аортокаваальной и паракаваальной клетчатки от уровня ножек диафрагмы до бифуркации аорты, производили перевязку почечной артерии. Выделяли ПВ, подпеченочный, периренальный и инфраренальный отделы НПВ; при тромбозе III–IV уровней мобилизовали правую долю печени и выделяли внутрипеченочный отдел НПВ. У 9 (8,0 %) пациентов с протяженными тромбами III уровня и у всех 16 (14,2 %) больных с наддиафрагмальными тромбами рассекали сухожильный центр диафрагмы и мобилизовали интраперикардиальный отдел НПВ. Перевязывали венозные коллатерали, впадающие в НПВ на уровне ее тромботического поражения. После окончания подготовки к резекционному этапу останавливали кровоток по тромбированному сегменту

НПВ путем наложения зажима Сатинского вокруг головки тромба у 51 (45,5 %), турникетами, затянутыми на подпеченочном, инфраренальном отделах НПВ и контралатеральной ПВ у 36 (32,1 %) или на интраперикардиальном, инфраренальном отделах НПВ, гепатодуоденальной связке и контралатеральной ПВ у 25 (22,3 %) пациентов. При тромбозе правого предсердия верхний турникет затягивали после каватомии и выведения головки тромба в дефект стенки НПВ. Искусственное кровообращение не применяли ни в одном наблюдении. Выполняли каватомию, тромбэктомию, ушивание дефекта стенки НПВ, после чего кровоток по НПВ, гепатодуоденальной связке и контралатеральной ПВ восстанавливали. Правую почку удаляли единым блоком с опухолевым тромбом. В 3 (2,7 %) случаях для полного удаления опухоли правой почки потребовалась резекция печени, вовлеченной в опухолевый процесс. При левостороннем поражении нефрэктомия выполняли вторым этапом из дополнительного доступа в левую половину брюшинного пространства.

У пациентов с тромбозом притоков НПВ (контралатеральной ПВ и главных печеночных вен) опухолевые массы из просветов сосудов были удалены.

В 8 (7,1 %) случаях опухолевый тромб прорастал стенку НПВ на значительном протяжении, что послужило показанием к ее циркулярной резекции: 2 (1,8 %) пациентам выполнено удаление инфраренального, 6 (5,3 %) – внутривенного и инфраренального сегментов НПВ ниже устьев главных печеночных вен с перевязкой левой ПВ. В связи с наличием развитых венозных коллатералей, дублирующих удаленный сегмент НПВ, протезирование сосуда не потребовалось ни в одном наблюдении.

Удаление солитарных метастазов из легких произведено 10 (8,9 %) пациентам (4 (3,6 %) – симультанно, 6 (5,4 %) – вторым этапом после нефрэктомии, тромбэктомии).

По мнению хирурга, полное удаление почки с опухолевым тромбом было выполнено 94 (83,9 %) больным, в 8 (7,2 %) случаях оставлены тромботические массы в инфраренальном отделе НПВ и месте слияния общих подвздошных вен. Все опухолевые очаги, диагностированные до операции, были удалены 10 (8,9 %) пациентам.

Группа прогноза International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) [6] оценена у 49 (43,8 %) пациентов. К группе промежуточного прогноза отнесены 42 (37,5 %), плохого прогноза – 7 (6,3 %), нет данных у 63 (56,2 %) больных.

После хирургического вмешательства лекарственное лечение получали 88 (78,6 %) больных с метастатическим поражением легких (цитотоксическую иммунотерапию – 79 (70,5 %), таргетную терапию – 9 (8,1 %)). В 3 (2,7 %) случаях при наличии единичных очагов

в легких диаметром ≤ 1 см лечение было отсрочено, пациенты находились под наблюдением. Под динамическим наблюдением оставлены 10 (8,9 %) пациентов, подвергнутых удалению всех опухолевых очагов. Системной противоопухолевой терапии не получили 11 (9,8 %) больных, умерших в послеоперационном периоде.

Для статистической обработки все данные о пациентах и результатах их лечения формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных методов при использовании блока программ SPSS 13.0 для Windows.

Результаты

Медиана операционного времени составила 185 мин (70–380 мин), медиана кровопотери – 4000 мл (200–18000 мл).

Интраоперационные осложнения зарегистрированы у 25 (22,3 %) из 112 пациентов и заключались в развитии массивной кровопотери (>100 % объема циркулирующей крови). Эпизодов ТЭЛА фрагментами опухолевого тромба, летальных исходов на операционном столе не зарегистрировано.

Послеоперационные осложнения развились у 37 (33,0 %) из 112 больных. По классификации Clavien–Dindo II степень тяжести осложнений была у 10 (8,9 %), III степень тяжести – у 1 (0,9 %), IVa степень тяжести – у 14 (12,5 %), IVb степень тяжести – у 1 (0,9 %), V степень тяжести – у 11 (9,8 %) пациентов. В структуре осложнений доминировали: инфекция (13 (11,6 %)), коагулопатия и ее последствия (8 (7,1 %)), посттравматическая дисфункция отдельных органов и систем органов (7 (6,3 %)), а также полиорганная недостаточность (9 (8,0 %)). Причиной смерти 11 (9,8 %) пациентов, умерших в раннем послеоперационном периоде, являлись: полиорганная недостаточность (7 (6,3 %)), сепсис (3 (2,7 %)) и острое нарушение мозгового кровообращения (1 (0,9 %)).

Во всех наблюдениях результаты гистологического исследования подтвердили клинический диагноз почечно-клеточного рака. Опухоль почки и опухолевый тромб имели одинаковое строение во всех образцах. У 100 (89,3 %) больных имел место светлоклеточный, у 12 (10,7 %) – несветлоклеточный вариант рака почки; у 1 (0,9 %) пациента в опухоли выявлен саркоматоидный компонент. Степень анаплазии G1 верифицирована в 1 (0,9 %), G2 – в 32 (28,5 %), G3 – в 73 (65,2 %), G4 – в 6 (5,4 %) препаратах. Истинное врастание опухоли в окружающие ткани и органы (pT4) выявлено у 8 (7,1 %) больных. В 8 (7,1 %) образцах подтверждено заподозренное хирургом прорастание опухоли стенки НПВ. В 8 препаратах краев резекции инфраренального участка тромба обнаружены только

элементы крови, клеток опухоли не выявлено. Регионарные метастазы диагностированы у 50 (44,6 %) пациентов: в 1 лимфатический узел – 11 (9,8 %), более чем в 1 лимфатический узел – 39 (34,8 %). У всех 10 (8,9 %) пациентов, подвергнутых резекции легкого, удаленные метастазы имели строение, аналогичное первичной опухоли.

Полный эффект достигнут у 10 (8,9 %) пациентов, которым было произведено удаление пораженной опухоли почки с тромбом и солитарных легочных метастазов. У 6 из 10 больных в дальнейшем зарегистрировано прогрессирование заболевания, в среднем через 6 мес (1–22 мес) после хирургического лечения. В 4 наблюдениях проводилось лекарственное лечение. В 2 случаях выполнено удаление метастазов других локализаций (проксимальный отдел бедренной кости – 1, мягкие ткани кисти – 1); в дальнейшем у обоих пациентов отмечено прогрессирование рака почки, послужившее показанием к проведению таргетной антиангиогенной терапии.

У 1 из 3 пациентов с единичными мелкими очагами в легких, оставленных под динамическим наблюдением, отмечена стабилизация в течение более 36 мес, у 2 наблюдалась спонтанная регрессия метастазов длительностью более 24 и 26 мес. У 1 пациентки через 26 мес отмечено повторное появление и рост ранее определявшихся очагов в легких, начата терапия ингибитором PD-1.

Максимальным ответом на системное лечение являлись: частичный ответ – у 3 (3,4 %), длительная (≥ 3 мес) стабилизация – у 72 (81,8 %), прогрессирование – у 13 (14,8 %) из 88 больных, переживших послеоперационный период и получавших консервативное лечение. Частичные ответы имели место только на фоне проведения терапии интерфероном альфа.

Медиана наблюдения за пациентами, выписанными из стационара, составила 24 мес (3–148 мес). Из 112 больных 59 (52,7 %) живы: 4 (3,6 %) без признаков болезни, 55 (49,1 %) с метастазами; 53 (47,3 %) пациента умерли: 40 (35,7 %) от прогрессирования рака почки, 2 (1,8 %) от других причин с метастазами, 11 (9,8 %) от осложнений лечения.

Пятилетняя общая и специфическая выживаемость всех больных составила 22,3 и 24,0 % соответственно (медиана $21,0 \pm 3,6$ и $21,0 \pm 2,9$ мес соответственно). В однофакторном анализе неблагоприятное влияние на прогноз специфической выживаемости оказывали: перенесенная ТЭЛА (медиана 28,0 и 2,0 мес соответственно; $p < 0,0001$), несветлоклеточный вариант рака почки (медиана 28,0 и 5,0 мес соответственно; $p = 0,011$), степень анаплазии G3–4 (медиана 30,0 и 16,0 мес соответственно; $p = 0,093$), опухолевая инвазия стенки НПВ (медиана 24,0 и 13,0 мес соответственно; $p = 0,097$), тромбоз контралатеральной ПВ (медиана 28,0 и 5,0 мес соответ-

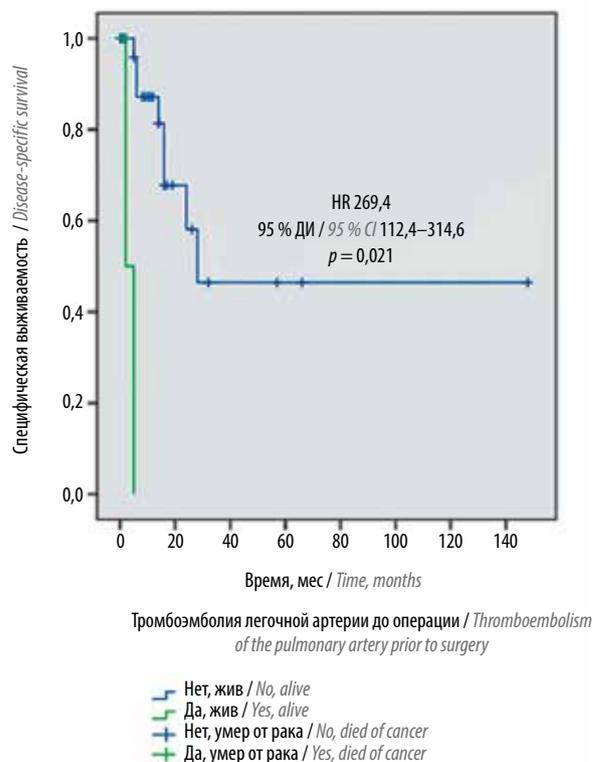


Рис. 1. Специфическая выживаемость больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом и метастазами в легкие, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии, в зависимости от тромбоза легочной артерии до операции. ДИ – доверительный интервал; HR – hazard ratio
 Fig. 1. Cancer-specific survival in renal cell carcinoma patients with tumor venous thrombosis and lung metastases following nephrectomy, thrombectomy according to pulmonary embolism before surgery. CI – confidence interval; HR – hazard ratio

ственно; $p < 0,0001$) и регионарные метастазы (медиана 24,0 и 15,0 мес соответственно; $p = 0,044$). Прогноз IMDC [6] не имел достоверного влияния на специфическую выживаемость, однако медиана данного показателя у больных группы плохого прогноза была существенно ниже, чем у пациентов с промежуточным прогнозом (9,8 и 28,0 мес соответственно; $p = 0,200$).

В многофакторном анализе подтверждена независимая неблагоприятная прогностическая значимость ТЭЛА (hazard ratio 269,4; 95 % доверительный интервал 112,4–314,6; $p = 0,021$) (рис. 1) и тромбоза контралатеральной ПВ (hazard ratio 83,1; 95 % доверительный интервал 78,2–178,3; $p = 0,011$) (рис. 2).

Обсуждение

Паллиативная нефрэктомия, входившая в стандарт комбинированного лечения больных диссеминированным раком почки в эру цитокинов [1, 2], не оставляет своих позиций даже после появления таргетной терапии [3, 4]. В крупнейшем ретроспективном исследовании ($n = 15\,390$) было продемонстрировано увеличение об-

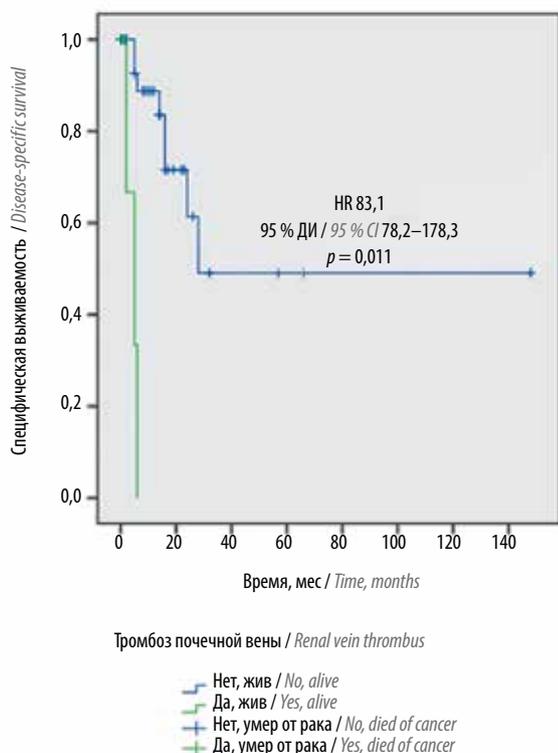


Рис. 2. Специфическая выживаемость больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом и метастазами в легкие, подвергнутых паллиативной нефрэктомии, тромбэктомии, в зависимости от инвазии опухоли в контралатеральную почечную вену. ДИ – доверительный интервал; HR – hazard ratio

Fig. 2. Cancer-specific survival in renal cell carcinoma patients with tumor venous thrombosis and lung metastases following nephrectomy, thrombectomy according to contralateral renal vein thrombosis. CI – confidence interval; HR – hazard ratio

шей выживаемости оперированных пациентов по сравнению с больными, получавшими только таргетную терапию, с 7,7 до 17,1 мес [4]. Однако результаты ретроспективной работы IMDC ($n = 1658$) показали, что на преимущества от выполнения циторедуктивного вмешательства можно рассчитывать только у отобранных пациентов, имеющих не более 3 факторов риска [3], ранее предложенных этой рабочей группой [6]. При этом опухолевый венозный тромбоз не выделен в качестве фактора неблагоприятного прогноза ни IMDC, ни исследователями MD Anderson Cancer Center (MDACC), также проанализировавшими возможные критерии селекции кандидатов для паллиативной нефрэктомии ($n = 566$) [7]. Тем не менее отношение к паллиативной нефрэктомии, тромбэктомии (пНЭТЭ) остается сдержанным. В настоящее время около 80 % больных диссеминированным раком почки с опухолевым венозным тромбозом получают только консервативное лечение [8, 9], ассоциированное с неудовлетворительными результатами. Медиана выживаемости неоперированных пациентов с опухолевым венозным тромбозом колеблется от 3,5 до 5,0 мес, и более 70 % пациентов умирают от прогрессирования в течение 1 года [8].

В доступной нам литературе мы обнаружили 6 оригинальных исследований, посвященных пНЭТЭ, включая одно многоцентровое [10–16]. Результаты, опубликованные разными авторами, различаются, что обусловлено существенными отличиями характеристик опухолевого процесса, а особенно – опухолевых тромбов, в разных работах.

Насколько можно судить по опубликованным данным, на сегодняшний день мы располагаем наибольшим ($n = 145$) опытом выполнения подобных вмешательств в одной клинике. Нами проанализированы результаты пНЭТЭ при наиболее прогностически благоприятной локализации метастазов рака почки – легочной ($n = 112$). Обращает на себя внимание значительная местная распространенность опухолевого процесса в данной группе: у 32,1 % пациентов тромбоз достигал III–IV уровней, в 13,4 % случаев – распространялся каудально и в притоки НПВ, категория pT4 имела место в 7,1 %, pN⁺ – в 44,6 % образцов. Все вышеперечисленное обуславливало техническую сложность выполненных хирургических вмешательств.

Медиана операционного времени составила 185 мин, кровопотери – 4000 мл, что сопоставимо с результатами других хирургов [10, 11, 14]. Единственным интраоперационным осложнением, зарегистрированным нами, явилась массивная кровопотеря (22,3 %). Несмотря на выполнение всех пНЭТЭ при тромбозе III–IV уровней без искусственного кровообращения, нам удалось избежать ТЭЛА на операционном столе. В серии Cleveland Clinic, включившей 76 наблюдений (в том числе 46 пациентов с тромбозом III–IV уровней, из которых 17 были оперированы в условиях искусственного кровообращения), интраоперационные осложнения были отмечены в 11,8 % случаев, включая массивную ТЭЛА у 4 (5,3 %) больных, завершившуюся летальным исходом в 3 (4 %) наблюдениях. Другие осложнения включали повреждения смежных органов. Массивная кровопотеря в качестве осложнения авторами не рассматривалась [14].

В 2 небольших работах, включивших 15 и 31 пациента, частота послеоперационных осложнений пНЭТЭ составила 12 и 13 % [10, 11]. В нашей серии послеоперационные осложнения развивались гораздо чаще (33,0 %), имели III–V степени тяжести по классификации Clavien–Dindo в 24,1 % случаев и привели к смерти 11 (9,8 %) пациентов. Сходные данные опубликованы Cleveland Clinic: послеоперационные осложнения были зарегистрированы у 37 % больных (III–V степени тяжести по классификации Clavien–Dindo – 7,9 %) и послужили причиной смерти в 5 (6,6 %) случаях [14]. Структура тяжелых осложнений в нашей и Кливлендской сериях была очень сходной. В крупном многоцентровом исследовании ($n = 427$) 90-дневная летальность составила 10,3 %, что сопо-

ставимо с нашими данными и с учетом прогноза при отсутствии хирургического лечения может считаться приемлемым [16]. Обращающие на себя внимание существенные различия частоты осложнений в небольших [10, 11] и крупных [14] сериях наблюдений, скорее всего, обусловлены преобладанием пациентов с тромбозом III–IV уровней в специализированных центрах. Необходимо отметить, что, по ранее опубликованным нами данным, наличие метастазов не влияет на частоту осложнений и летальность после нефрэктомии, тромбэктомии [5], что подтверждается результатами, полученными в ретроспективной серии A. Zisman и соавт. [13].

На наш взгляд, отдаленные результаты лечения пациентов, переживших периоперационный период, оправдывают риск, ассоциированный с пНЭТЭ. Во-первых, удаление опухолевопораженной почки с тромбом дает возможность избежать жизнеугрожающих осложнений течения опухолевого процесса, прежде всего, ТЭЛА, и прогрессирующего синдрома НПВ. Во-вторых, в нашей серии удаление первичной опухоли и метастазов позволило добиться полного эффекта у 8,9 % пациентов. В-третьих, следует отметить 3 (2,6 %) случая спонтанных регрессий легочных метастазов, что наблюдается у ~1 % больных раком почки, подвергнутых циторедуктивным операциям [17]. В-четвертых, в нашей серии зарегистрирована высокая (87,1 %) частота проведения системного лечения, что косвенно свидетельствует о хорошем функциональном восстановлении после пНЭТЭ, позволившем проводить системную терапию, в том числе 14,3 % пациентов с проявлениями блока НПВ до операции. Эти данные сопоставимы с результатами Cleveland Clinic (90 %) [14]. Прекрасные (85,2 %) показатели контроля за опухолью в группе, преимущественно получавшей цитокины, вероятнее всего, связаны с локализацией метастазов в легких.

В нашей серии медиана общей и специфической выживаемости составила 21 мес. Сходные данные получены и другими авторами: в многоцентровом исследовании медиана общей выживаемости составила 18,9 мес [16], в работе Cleveland Clinic – 14 мес [14]. Однолетняя специфическая выживаемость 399 оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом и M⁺, вошедших в базу данных SEER, достигла 60 % [9].

В связи с разными критериями селекции кандидатов для хирургического лечения в различных клиниках факторы прогноза выживаемости в публикациях существенно отличаются. В многоцентровом исследовании факторами риска общей выживаемости пациентов, подвергнутых пНЭТЭ, являлись: тромбоз IV уровня, группа плохого прогноза IMDC и MDACC, симптомы заболевания и саркоматоидный компонент в опухоли [16]. Разница выживаемости между нашими

пациентами групп промежуточного и плохого прогноза IMDC также была существенной, но не достигла статистической значимости из-за недостаточного количества данных. В работе Cleveland Clinic тоже наблюдалось достоверное снижение общей выживаемости в группах промежуточного и плохого прогноза по критериям риска MSKCC [14]. Надо отметить, что ни K. E. Westesson и соавт. [14], ни мы не выявили влияния уровня тромбоза на выживаемость, что, на наш взгляд, отражает качество хирургического вмешательства, позволившее полностью удалить всю первичную опухоль независимо от краниальной границы тромба. В нашей серии наблюдения независимыми факторами риска являлись перенесенная до лечения ТЭЛА и тромбоз контралатеральной ПВ. Поскольку пациенты с подобными характеристиками в опубликованных сериях наблюдений отсутствуют, то другими авторами данные прогностические факторы не обсуждаются. Помимо этих характеристик, однофакторный анализ закономерно подтвердил неблагоприятное влияние на прогноз наших пациентов несветлоклеточного варианта рака почки, степени анаплазии G3–4, инвазии стенки НПВ опухолью и регионарных метастазов.

Тем не менее ни один из вышеперечисленных факторов не может являться самостоятельным противопоказанием к пНЭТЭ. Вопрос о циторедуктивном вмешательстве должен решаться в каждом случае индивидуально. На наш взгляд, пНЭТЭ может быть рекомендована пациентам с удовлетворительными соматическим статусом и органами функциями, без признаков бурного прогрессирования рака почки при ограниченной распространенности опухолевого процесса, т. е. когда технически возможно полное удаление первичной опухоли, а наличие метастазов не привело к развитию тяжелой органной недостаточности. Пациенты, не соответствующие этим критериям, являются кандидатами для индукционной таргетной терапии. Несмотря на то, что описаны случаи хороших ответов на антиангиогенное лечение [18], как правило, таргетная терапия не приводит к существенному уменьшению опухолевых тромбов. В 2 наибольших сериях наблюдений стабилизация и уменьшение тромботических масс были отмечены у 84 и 96 % больных [19, 20]. Рост тромба отмечается редко [19–21]. Отсутствие выраженного ответа на лечение, скорее всего, не имеет значения для пациентов с низкой ожидаемой продолжительностью жизни. Тем не менее при хорошем ответе на индукционное лечение возможна попытка выполнения пНЭТЭ исходно неоперабельным больным.

Заключение

Наше исследование подтвердило, что у отобранных больных диссеминированным раком почки с опу-

холевым венозным тромбозом пНЭТЭ ассоциирована с приемлемой частотой осложнений и летальностью и может быть рекомендована как первый этап комбинированного лечения в специализированных центрах. Выполнение пНЭТЭ снижает риск осложненного течения первичной опухоли, включая развитие ТЭЛА.

Функциональное восстановление после циторедуктивного вмешательства позволяет проводить дальнейшее системное лечение большинству больных. Отдаленные результаты пНЭТЭ сопоставимы с результатами паллиативной нефрэктомии без удаления опухолевого тромба.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655–9. DOI: 10.1056/NEJMoa003013. PMID: 11759643.
2. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H. et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966–70. PMID: 11583750.
3. Heng D.Y., Wells J.C., Rin B.I. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014;66(4):704–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.034. PMID: 24931622.
4. Hanna N., Sun M., Meyer C.P. et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a national cancer data base study. *J Clin Oncol* 2016;34(27):3267–75. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.7931. PMID: 27325852.
5. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Факторы прогноза непосредственных результатов тромбэктомии у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом. *Онкоурология* 2014;(3):36–44. [Davydov M.I., Matveev V.B., Volkova M.I. et al. Predictors of the immediate results of thrombectomy in kidney cancer patients with venous tumor thrombosis. *Oncourology = Onkourologiya* 2014;(3):36–44. (In Russ.)].
6. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809. PMID: 19826129.
7. Culp S.H., Tannir N.M., Abel E.J. et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer* 2010;116(14):3378–88. DOI: 10.1002/cncr.25046. PMID: 20564061.
8. Reese A.C., Whitson J.M., Meng M.V. Natural history of untreated renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. *Urol Oncol* 2012;31(7):1305–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.12.006. PMID: 22237466.
9. Whitson J.M., Reese A.C., Meng M.V. Factors associated with surgery in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. *BJU Int* 2011;107(5):729–34. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09593.x. PMID: 20880195.
10. Slaton J.W., Balbay M.D., Levy D.A. et al. Nephrectomy and vena caval thrombectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1997;50(5):673–7. PMID: 9372873.
11. Naitoh J., Kaplan A., Dorey F. et al. Metastatic renal cell carcinoma with concurrent inferior vena caval invasion: long-term survival after combination therapy with radical nephrectomy, vena caval thrombectomy and postoperative immunotherapy. *J Urol* 1999;162(1):46–50. DOI: 10.1097/00005392-199907000-00012. PMID: 10379737.
12. Goetzl M.A., Goluboff E.T., Murphy A.M. et al. A contemporary evaluation of cytoreductive nephrectomy with tumor thrombus: morbidity and long-term survival. *Urol Oncol* 2004;22(3):182–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2004.02.001. PMID: 15271312.
13. Zisman A., Pantuck A.J., Chao D.H. et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus: is cytoreductive nephrectomy for advanced disease associated with an increased complication rate? *J Urol* 2002;168(3):962–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000025144.22192.63. PMID: 12187200.
14. Westesson K.E., Klink J.C., Rabets J.C. et al. Surgical outcomes after cytoreductive nephrectomy with inferior vena cava thrombectomy. *Urology* 2014;84(6):1414–9. DOI: 10.1016/j.urolgy.2014.05.078. PMID: 25440988.
15. Qi N., Wu P., Chen J. et al. Cytoreductive nephrectomy with thrombectomy before targeted therapy improves survival for metastatic renal cell carcinoma with venous tumor thrombus: a single-center experience. *World J Surg Oncol* 2017;15(1):4. DOI: 10.1186/s12957-016-1066-3. PMID: 28056988.
16. Abel E.J., Spiess P.E., Margulis V. et al. Cytoreductive nephrectomy for renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. *J Urol* 2017;198(2):281–8. DOI: 10.1016/j.juro.2017.03.011. PMID: 28268170.
17. Janiszewska A.D., Poletajew S., Wasiutyński A. Spontaneous regression of renal cell carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 2013;17(2):123–7. DOI: 10.5114/wo.2013.34613. PMID: 23788977.
18. Shuch B., Riggs S.B., LaRochelle J.C. et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int* 2008;102(6):692–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07660.x. PMID: 18410444.
19. Bigot P., Fardoun T., Bernhard J.C. et al. Neoadjuvant targeted molecular therapies in patients undergoing nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy: is it useful? *World J Urol* 2014;32(1):109–14. DOI: 10.1007/s00345-013-1088-1. PMID: 23624719.
20. Cost N.G., Delacroix S.E. Jr, Sleeper J.P. et al. The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur Urol* 2011;59(6):912–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.032. PMID: 21367518.
21. Horn T., Thalgott M.K., Maurer T. et al. Presurgical treatment with sunitinib for renal cell carcinoma with a level III/IV vena cava tumour thrombus. *Anti-cancer Res* 2012;32(5):1729–35. PMID: 22593453.

Вклад авторов

М.И. Волкова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
В.А. Черняев, А.В. Климов, А.Д. Бегалиев, С.М. Мхитарян, Е.В. Огородникова, В.Б. Матвеев: получение данных для анализа.

Authors' contributions

M.I. Volkova: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
V.A. Chernyaev, A.V. Klimov, A.D. Begaliev, S.M. Mkhitaryan, E.V. Ogorodnikova, V.B. Matveev: obtaining data for analysis.

ORCID авторов

М.И. Волкова: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
В.А. Черняев: <https://orcid.org/0000-0003-1258-0922>
А.В. Климов: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>
А.Д. Бегалиев: <https://orcid.org/0000-0002-0755-74221>
С.М. Мхитарян: <https://orcid.org/0000-0003-3420-7141>
Е.В. Огородникова: <https://orcid.org/0000-0003-0644-4537>
В.Б. Матвеев: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

ORCID of authors

M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
V.A. Chernyaev: <https://orcid.org/0000-0003-1258-0922>
A.V. Klimov: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>
A.D. Begaliev: <https://orcid.org/0000-0002-0755-74221>
S.M. Mkhitaryan: <https://orcid.org/0000-0003-3420-7141>
E.V. Ogorodnikova: <https://orcid.org/0000-0003-0644-4537>
V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 25.08.2017. **Принята к публикации:** 01.02.2018.

Article received: 25.08.2017. **Accepted for publication:** 01.02.2018.

Сравнение значимости шкал нефрометрической оценки RENAL, PADUA, C-index для прогноза сложности лапароскопической резекции почки

Ю.Г. Аляев, Е.С. Сирота, Л.М. Рапопорт, Е.А. Безруков, Р.Б. Суханов, Д.Г. Цариченко

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

Контакты: Евгений Сергеевич Сирота essirota@mail.ru

Цель исследования – сравнить предикторную ценность нефрометрических шкал RENAL, PADUA, C-index в прогнозе сложности хирургического вмешательства по показателям времени тепловой ишемии, объема кровопотери, длительности операции и вероятности развития послеоперационных осложнений.

Материалы и методы. В исследование были включены 314 пациентов с локализованным раком почки с выполненными лапароскопическими резекциями почки (ЛРП) в период с января 2012 г. по май 2017 г. Кроме стандартных методов обследования в 210 (66,8 %) наблюдениях были проведены трехмерное моделирование и планирование предстоящего оперативного вмешательства. Средний абсолютный объем опухоли у пациентов составил $62,5 \pm 33,5$ мм³. Всем больным перед вмешательством был выполнен анализ сложности планируемой операции по шкалам нефрометрической оценки: RENAL, PADUA и C-index. Средняя сумма баллов по шкале RENAL составила $7,56 \pm 1,12$, по шкале PADUA – $7,98 \pm 1,55$, среднее значение C-index – $2,76 \pm 1,14$. В дальнейшем ретроспективно с помощью метода логистического регрессионного анализа была определена предикторная значимость нефрометрических шкал (RENAL, PADUA, C-index) в целях прогноза продолжительности тепловой ишемии, длительности хирургического вмешательства, величины интраоперационной кровопотери и вероятности развития послеоперационных осложнений.

Результаты. В 265 (84,4 %) наблюдениях выполнен трансперитонеальный доступ, в 49 (15,6 %) – ретроперитонеальный. Средняя длительность выполнения ЛРП $140,15 \pm 55,8$ мин, тепловой ишемии – $13,35 \pm 7,65$ мин. Средняя величина кровопотери при ЛРП – $291,95 \pm 196,5$ мл. Интраоперационные осложнения имели место у 8 (2,54 %) пациентов. Послеоперационные осложнения были оценены по классификации хирургических осложнений Clavien–Dindo и были установлены у 31 (9,9 %) больного, из них хирургические осложнения отмечены у 12 (3,8 %).

Наибольшей прогностической значимостью при многофакторном анализе для длительности тепловой ишемии, величины интраоперационной кровопотери и вероятности развития послеоперационных осложнений обладал индекс шкалы RENAL ($p = 0,049$; $0,028$; $0,046$ соответственно).

При многофакторном анализе прогноза для продолжительности ЛРП ни один из индексов не был достоверен. При однофакторном анализе прогноза длительности ЛРП были достоверны индексы шкал RENAL ($p = 0,032$) и C-index ($p = 0,040$).

Заключение. Использование нефрометрических шкал RENAL, PADUA и C-index полезно в целях прогноза длительности тепловой ишемии, объема кровопотери, продолжительности операции и вероятности развития послеоперационных осложнений при ЛРП. Наибольшей прогностической ценностью, по нашим данным, обладает индекс шкалы RENAL. Применение трехмерного моделирования для расчета нефрометрических индексов в предоперационном периоде упрощает процесс подсчета баллов по всем 3 нефрометрическим шкалам.

Ключевые слова: трехмерные технологии, виртуальное планирование, рак почки, лапароскопия, резекция почки, шкала RENAL, шкала PADUA, шкала C-index

Для цитирования: Аляев Ю.Г., Сирота Е.С., Рапопорт Л.М. и др. Сравнение значимости шкал нефрометрической оценки RENAL, PADUA, C-index для прогноза сложности лапароскопической резекции почки. Онкоурология 2018;14(1):36–46.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-36-46

Comparison of the significance of the RENAL, PADUA, and C-index nephrometric scales for the prediction of the complexity of laparoscopic nephrectomy

Yu.G. Alyaev, E.S. Sirota, L.M. Rapoport, E.A. Bezrukov, R.B. Sukhanov, D.G. Tsarichenko

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

Objective: to compare the predictive value of RENAL, PADUA, C-index nephrometry score systems according to projection of complexity of operative measure in terms of warm ischaemic time, extent of blood loss and rate of postoperative complications.

Materials and methods. Information for the research was collected from 314 patients with localized kidney cancer, who had laparoscopic partial nephrectomy from January 2012 to May 2017. In 210 (66.8 %) cases, in addition to the routine examinations, 3D modelling and

operative measure planning were carried out. The average tumor volume of the patients was equal to $62.5 \pm 33.5 \text{ mm}^3$. All patients before the operation were estimated the complexity of operative measure on the nephrometry score systems: PADUA, RENAL, C-index. The average sum of balls according to scale RENAL – 7.56 ± 1.12 , on scale PADUA – 7.98 ± 1.55 , on scale C-index – 2.76 ± 1.14 . Then in retrospect by the method of logistic regression analysis was determined predictive value of RENAL, PADUA, C-index nephrometry score systems for prediction of warm ischaemic time, duration of operative measure, extent of intraoperative blood loss and possibility of rate of postoperative complications.

Results. In 265 (84.4) cases transperitoneal approach was performed and in 49 (15.6 %) cases it was retroperitoneal approach. The average time of laparoscopic partial nephrectomy is $140.15 \pm 55.8 \text{ min}$, the average time of ischaemic warm is $13.35 \pm 7.65 \text{ min}$. The average extent of blood loss during the laparoscopic partial nephrectomy is $291.95 \pm 196.5 \text{ ml}$. Intraoperative complications were found in 8 (2.54 %) cases. Postoperative complications were estimated according to the Clavien–Dindo classification of surgical complications and were found in 31 (9.9 %) cases, among them 12 (3.8 %) patients had surgical complications.

The index of the RENAL nephrometry scoring system had the highest predictive value in the multivariate analysis for warm ischaemic time, extent of intraoperative blood loss and possibility of development after complications ($p = 0.049; 0.028; 0.046$).

None of indices were significant for multivariate analysis of prognosis the duration of laparoscopic partial nephrectomy. The indices of the RENAL ($p = 0.032$) and C-index ($p = 0.040$) nephrometry score systems were significant for univariate analysis of prognosis the duration of the laparoscopic partial nephrectomy.

Conclusion. The usage of RENAL, PADUA, C-index nephrometry score systems is useful for the prediction of warm ischaemic time, extent of blood loss, duration of operative measure and possibility of rate of postoperative complications at laparoscopic partial nephrectomy. According to our data the index of RENAL nephrometry scoring system has the highest predictive value. Applications of 3D modelling for counting nephrometry indices in preoperative period makes the process of counting balls easier on all three nephrometry score systems.

Key words: 3D technologies, virtual surgical planning, kidney cancer, laparoscopy, partial nephrectomy, RENAL score, PADUA score, C-index score

For citation: Alyaev Yu.G., Sirota E.S., Rapoport L.M. et al. Comparison of the significance of the RENAL, PADUA, and C-index nephrometric scales for the prediction of the complexity of laparoscopic nephrectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):36–46.

Введение

В настоящее время для лечения локализованных форм почечно-клеточного рака (ПКР) все больше используются нефронсберегающие технологии. Применение органосохраняющих операций (ОСО) для хирургического лечения ПКР при стадии T1a является рекомендованной опцией, при стадии T1b–2 выполнение резекции рекомендовано при наличии технической возможности [1, 2]. Пациенты с локализованной формой ПКР после проведения ОСО имеют лучший прогноз по общей и онкологической выживаемости по сравнению с больными, которые были подвергнуты органонуносящей операции [3, 4]. В последние годы выполнено большое количество исследований, которые объясняют лучший прогноз у пациентов после ОСО с уменьшением вероятности развития хронической болезни почек и, как следствие, со снижением риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6].

В настоящее время в мире в хирургическом лечении пациентов с ПКР имеется стойкая тенденция к использованию лапароскопических и робот-ассистированных доступов для выполнения ОСО [7–9]. Проведенные сравнительные исследования о применении различных доступов при проведении ОСО при ПКР отмечают преимущество использования робот-ассистированных и лапароскопических операций [10–12].

На этапе планирования высокотехнологичных методов оперативного лечения больных с ПКР перед

каждым врачом-хирургом встает масса вопросов о сложности предстоящего хирургического вмешательства, риске развития ранних и поздних послеоперационных осложнений, операбельности и резектабельности образований почки. Для решения этих вопросов в мире разработаны и применяются около 10 шкал нефрометрической оценки ПКР [13, 14].

Самыми известными и часто используемыми в урологии являются шкалы RENAL, PADUA и C-index [15–17].

С помощью индексов данных шкал оцениваются сложность и возможность выполнения планируемой ОСО. Для этого проводится подсчет баллов на основании характеристик образования почки. В мировой практике выполнен ряд научных работ, в которых была определена предикторная ценность нефрометрических индексов для прогноза ОСО, при этом результаты этих исследований противоречивы [18–26]. В связи с этим нами был проведен ретроспективный анализ по установлению наиболее значимой нефрометрической шкалы для прогноза ОСО у пациентов с ПКР.

Цель исследования – сравнить предикторную ценность нефрометрических шкал RENAL, PADUA и C-index в прогнозе сложности операции по показателям длительности тепловой ишемии, объема кровопотери, продолжительности хирургического вмешательства и вероятности развития послеоперационных осложнений.

Материалы и методы

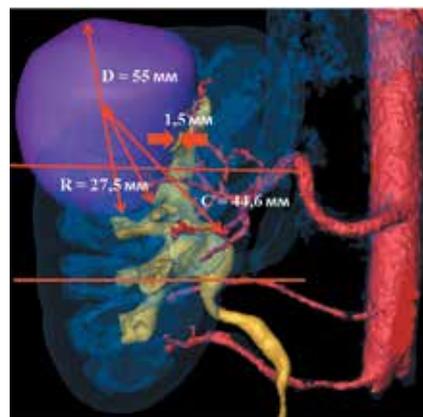
В ретроспективный анализ были включены данные 314 пациентов с ПКР, которым выполнены лапароскопические резекции почки (ЛРП) в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с января 2012 г. по май 2017 г.

Средний возраст больных составил $54,4 \pm 10,9$ года (25–78 лет). Мужчин было 178 (56,7 %), женщин – 136 (43,3 %). Всем пациентам в предоперационном периоде проведено стандартное физикальное и инструментальное обследование. Из дополнительных методов обследования 210 (66,8 %) больным на основании выполненной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) было проведено трехмерное (3D) моделирование и виртуальное осуществление операций с помощью программы Amiga версии 5.4.5 компании VSG (лицензия ASTND.44644). Данные больных по размеру и локализации опухолей и демографическим показателям представлены в табл. 1.

Таблица 1. Данные по демографическим показателям, размеру и локализации опухолей больных с выполненной лапароскопической резекцией почки (n = 314)

Table 1. Demographic data, tumor size and localization for patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy (n = 314)

Показатель Characteristic	Значение Value
Возраст, лет Age, years	$54,4 \pm 10,9$
Пол, n (%): Sex, n (%):	
мужской male	178 (56,7)
женский female	136 (43,3)
Сторона поражения, n (%): Affected side, n (%):	
справа right	169 (53,8)
слева left	145 (46,2)
Локализация, n (%): Localization, n (%):	
верхний сегмент upper segment	88 (28,0)
средний сегмент middle segment	134 (42,7)
нижний сегмент lower segment	92 (29,3)
Поверхность, n (%): Surface, n (%):	
передняя anterior	210 (66,9)
задняя posterior	104 (33,1)
Абсолютный объем опухоли, мм ³ Tumor absolute volume, mm ³	$62,5 \pm 33,5$



RENAL 9a балла / RENAL 9a points
PADUA 10a балла / PADUA 10a points
C-index 1,62 балла / C-index 1.62 points

Рис. 1. Расчет индексов нефрометрической оценки на основании трехмерного моделирования

Fig. 1. Calculation of nephrometric evaluation indices based on 3D modeling

Всем пациентам выполнен анализ сложности планируемого хирургического вмешательства по шкалам нефрометрической оценки: RENAL, PADUA и C-index. У пациентов, которым не было проведено 3D-моделирование, расчет индексов выполняли на основании томографических изображений – результатов МСКТ или МРТ в режиме 2D. У пациентов с 3D-планированием операций оценку проводили на основании 3D-моделирования патологического процесса в почке (рис. 1).

Все расчеты выполнены оперирующими врачами-урологами. Распределение пациентов в исследовании после оценки по нефрометрическим шкалам представлено в табл. 2.

Установлено, что из 314 больных больше всего было пациентов со стадией T1a – 196 (62,4 %) (табл. 3).

Таблица 2. Данные больных по нефрометрическим шкалам RENAL, PADUA, C-index (n = 314)

Table 2. Patient data per the RENAL, PADUA, C-index scales (n = 314)

Показатель Characteristic	Значение Value
Шкала RENAL, n (%): RENAL scale, n (%):	
4–6	166 (52,9)
7–9	124 (39,5)
10–12	24 (7,6)
Шкала PADUA, n (%): PADUA scale, n (%):	
6–7	136 (43,3)
8–9	117 (37,3)
≥10	65 (19,4)
C-index	$3,12 \pm 1,14$

Таблица 3. Данные больных по системе TNM с выполненной лапароскопической резекцией почки (n = 314)

Table 3. Patient data per the TNM system after laparoscopic partial nephrectomy (n = 314)

Показатель Characteristic	n (%)
T1a	196 (62,4)
T1b	88 (28,0)
T3a	30 (9,6)
N0	0
M0	0

Операции были выполнены 7 урологами клиники с большим опытом проведения ЛРП. Вмешательства осуществляли с использованием инструментов и видеоэндоскопического оборудования компаний Karl Storz (Германия) и Aescular (Германия). Этапы всех операций были стандартными при выполнении ЛРП.

Статистический анализ. Для прогноза длительности тепловой ишемии, продолжительности хирургического вмешательства, величины интраоперационной кровопотери и вероятности развития послеоперационных осложнений при ЛРП в зависимости от значения индексов шкал (RENAL, PADUA, C-index) использовали метод логистического регрессионного анализа.

В качестве отклика рассматривались следующие бинарные переменные: длительность тепловой ишемии (до 20 мин и более 20 мин), продолжительность операции (до 120 мин и более 120 мин), объем кровопотери (до 100 мл и более 100 мл), наличие или отсутствие послеоперационных осложнений.

В качестве возможных предикторов рассматривались категориальные значения индексов шкал C-index (от 1 до 1,99 балла или более 2 баллов), PADUA (10 баллов (1), 8–9 баллов (2), 6–7 баллов (3)), RENAL (10–12 баллов (1), 7–9 баллов (2), 4–6 баллов (3)).

Построение логистической регрессионной модели осуществлялось в однофакторном и многофакторном форматах методами принудительного и пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов с оценкой значения коэффициента детерминации (R^2 Нэйджелкера), показывающего долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной.

Проверку статистической значимости модели проводили с помощью критерия χ^2 . При значении $p < 0,05$ нулевую гипотезу о незначимости модели отвергали. Соответствие модели использованным данным характеризовали с применением критерия согласия

Хосмера–Лемешева. При $p > 0,05$ принималась гипотеза о согласованности модели.

Интерпретацию параметров логистической регрессии производили на основе величины $\exp(b)$. Положительный коэффициент b и значение $\exp(b) > 1$ указывают на то, что шансы наступления прогнозируемого события возрастают. Отрицательный коэффициент b и величина $\exp(b) < 1$ свидетельствуют о снижении шансов. Для отношений шансов рассчитывали 95 % доверительные интервалы (ДИ). Показатель определяли как статистически значимый, если в ДИ не входила единица.

Чувствительность и специфичность предикторов, включенных в модель, оценивали с применением ROC-анализа. Количественную интерпретацию результатов проводили с помощью построения ROC-кривых с оценкой показателя AUC (area under ROC curve – площадь под ROC-кривой).

Результаты

При выполнении ЛРП использовали 2 основных вида доступа: трансперитонеальный и ретроперитонеальный (табл. 4).

Таблица 4. Данные больных по особенностям техники исполнения лапароскопической резекции почки (n = 314)

Table 4. Characteristics of laparoscopic partial nephrectomy technique in patients (n = 314)

Показатель Characteristic	Значение Value
Вид доступа, n (%): Access type, n (%):	
трансперитонеальный transperitoneal	265 (84,4)
ретроперитонеальный retroperitoneal	49 (15,6)
Симультанные операции, n (%): Simultaneous surgeries, n (%):	
да yes	14 (4,5)
нет no	300 (95,5)
Время тепловой ишемии, n (%): Warm ischemic time, n (%):	
≤20 мин ≤20 min	247 (78,7)
>20 мин >20 min	67 (31,3)
Длительность операции, n (%): Surgery duration, n (%):	
≤120 мин ≤120 min	122 (38,8)
>120 мин >120 min	192 (61,2)
Кровопотеря, мл Blood loss, ml	251,9 ± 196,4

Таблица 5. Данные больных по интраоперационным и послеоперационным осложнениям при выполнении лапароскопической резекции почки ($n = 314$)

Table 5. Intraoperative and postoperative complications in patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy ($n = 314$)

Показатель Characteristic	n (%)
Осложнения при операциях: Complications during surgery:	
кровотечение из зоны резекции bleeding from the resection area	2 (0,6)
ранение диафрагмы wounding of the diaphragm	2 (0,6)
конверсия conversion	3 (0,9)
ранение мочеточника wounding of the ureter	1 (0,3)
<i>всего</i> <i>total</i>	8 (2,5)
Осложнения после операций: Complications after surgery:	
да yes	31 (9,9)
нет no	283 (90,1)
Степень осложнений по классификации Clavien–Dindo: Complication severity per the Clavien–Dindo classification:	
II	16 (5,7)
IIIa	7 (2,2)
IIIb	5 (1,6)
IV	1 (0,3)
V	2 (0,6)

В анализируемой группе больных после ЛРП интраоперационные осложнения имели место у 8 (2,54 %) пациентов. Послеоперационные осложнения оценены по классификации хирургических осложнений Clavien–Dindo и были зарегистрированы у 31 (9,9 %) больного, из них хирургические – у 12 (3,8 %) (табл. 5).

При однофакторном анализе все нефрометрические индексы были статистически значимы для прогноза длительности тепловой ишемии при ЛРП. В многофакторном анализе статистическую значимость показал только индекс RENAL ($p = 0,049$).

Результаты оценки прогностической значимости всех индексов для определения длительности тепловой ишемии при ЛРП представлены в табл. 6.

При выполнении ROC-анализа значения всех 3 нефрометрических шкал являлись статистически значимыми для времени тепловой ишемии при проведении ЛРП (рис. 2).

При однофакторном анализе прогнозирования объема кровопотери при ЛРП установлено, что каждый из 3 индексов был статистически значимым фактором. В многофакторном анализе единственным значимым предиктором выступал индекс RENAL ($p = 0,028$).

Результаты оценки прогностической значимости изучаемых индексов для определения объема кровопотери при выполнении ЛРП представлены в табл. 7.

При проведении ROC-анализа показатель AUC был статистически значим только для индексов PADUA и RENAL. При этом наибольшее значение имел показатель AUC, характеризующий прогностическую зна-

Таблица 6. Данные регрессионных моделей однофакторного и многофакторного анализов прогнозирования длительности тепловой ишемии во время лапароскопической резекции почки у больных почечно-клеточным раком

Table 6. Data of one-factor and multi-factor analysis of regression models for prediction of warm ischemic time during laparoscopic partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma

Шкала Scale	Коэффициент регрессии b Regression coefficient b	Стандартная ошибка Standard error	Статистика Вальда χ^2 Wald test χ^2	p	exp(b)	95 % доверительный интервал для exp(b) 95 % confidence interval for exp(b)
Однофакторный анализ <i>One-factor analysis</i>						
C-index	-0,801	0,294	7,422	0,006	0,449	0,252–0,799
PADUA	-0,621	0,183	11,545	0,001	0,537	0,375–0,769
RENAL	-0,721	0,213	11,465	0,001	0,486	0,320–0,738
Многофакторный анализ <i>Multi-factor analysis</i>						
C-index	-0,072	0,403	0,031	0,859	0,931	0,422–2,052
PADUA	-0,374	0,261	2,051	0,152	0,688	0,412–1,148
RENAL	-0,721	0,213	11,465	0,049	0,486	0,320–0,738

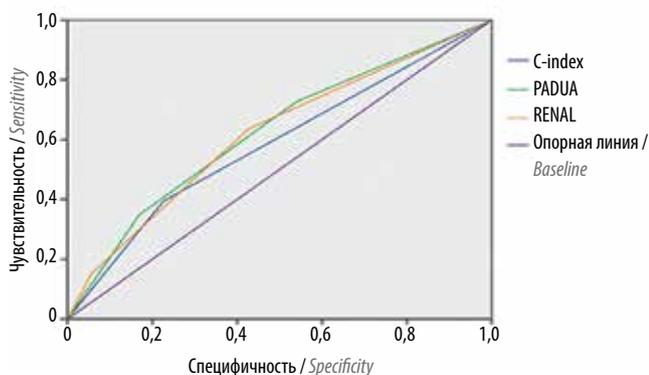


Рис. 2. ROC-кривые прогнозирования времени тепловой ишемии при проведении лапароскопической резекции почки
 Fig. 2. ROC curves for prediction of warm ischemic time during laparoscopic partial nephrectomy

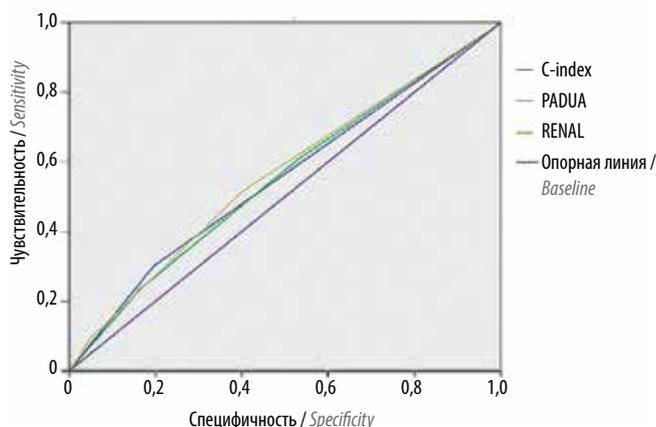


Рис. 4. ROC-кривые прогнозирования времени операции при проведении лапароскопической резекции почки
 Fig. 4. ROC curves for prediction of surgery duration during laparoscopic partial nephrectomy

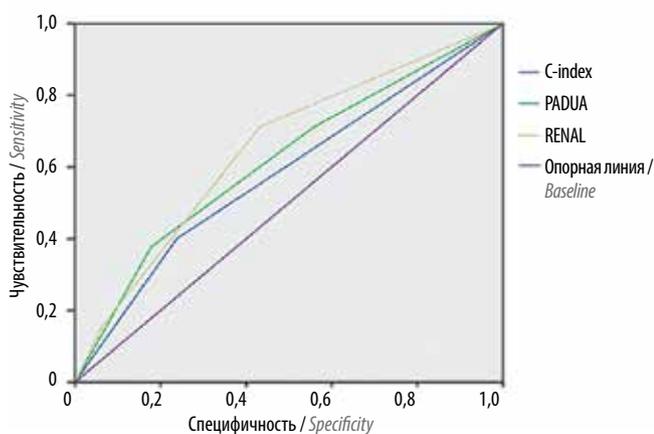


Рис. 3. ROC-кривые прогнозирования объема кровопотери при проведении лапароскопической резекции почки
 Fig. 3. ROC curves for prediction of blood loss volume during laparoscopic partial nephrectomy

чимность RENAL, – 0,651 (95 % ДИ 0,565–0,737; $p = 0,001$), которая соответствовала среднему уровню качества прогностической модели (рис. 3).

Из всех прогнозируемых факторов наихудшая предикторная значимость была продемонстрирована всеми исследуемыми индексами для продолжительности выполнения ЛРП. При однофакторном анализе только C-index и RENAL оказались статистически значимыми факторами прогноза для длительности вмешательства. В многофакторном анализе ни одна из нефрометрических оценок не показала себя статистически значимым предиктором (табл. 8).

ROC-анализ показал невысокую прогностическую ценность 3 изучаемых индексов для предсказания длительности оперативного вмешательства в объеме ЛРП (рис. 4).

Таблица 7. Данные регрессионных моделей прогнозирования объема кровопотери при выполнении лапароскопической резекции почки

Table 7. Regression models' data for prediction of blood loss volume during laparoscopic partial nephrectomy

Шкала Scale	Коэффициент регрессии b Regression coefficient b	Стандартная ошибка Standard error	Статистика Вальда χ^2 Wald test χ^2	p	exp(b)	95 % доверительный интервал для exp(b) 95 % confidence interval for exp(b)
Однофакторный анализ One-factor analysis						
C-index	–0,759	0,336	5,089	0,024	0,468	0,242–0,905
PADUA	–0,593	0,211	7,934	0,005	0,553	0,366–0,835
RENAL	–0,859	0,243	12,455	<0,001	0,423	0,263–0,682
Многофакторный анализ Multi-factor analysis						
C-index	0,049	0,466	0,011	0,916	1,050	0,422–2,616
PADUA	–0,238	0,309	0,592	0,442	0,788	0,430–1,445
RENAL	–0,705	0,320	4,846	0,028	0,494	0,264–0,926

Таблица 8. Данные регрессионных моделей прогнозирования продолжительности лапароскопической резекции почки

Table 8. Regression models' data for prediction of laparoscopic partial nephrectomy duration

Шкала Scale	Коэффициент регрессии b Regression coefficient b	Стандартная ошибка Standard error	Статистика Вальда χ^2 Wald test χ^2	p	exp(b)	95 % доверительный интервал для exp(b) 95 % confidence interval for exp(b)
Однофакторный анализ <i>One-factor analysis</i>						
C-index	-0,570	0,277	4,236	0,040	0,566	0,329–0,973
PADUA	-0,256	0,154	2,755	0,097	0,774	0,572–1,047
RENAL	-0,409	0,190	4,621	0,032	0,664	0,457–0,965
Многофакторный анализ <i>Multi-factor analysis</i>						
C-index	-0,360	0,364	0,978	0,323	0,698	0,342–1,423
PADUA	0,010	0,216	0,002	0,963	1,010	0,662–1,541
RENAL	-0,283	0,246	1,324	0,250	0,754	0,466–1,220

Таблица 9. Данные регрессионных моделей прогнозирования послеоперационных осложнений при лапароскопической резекции почки

Table 9. Regression models' data for prediction of postoperative complications during laparoscopic partial nephrectomy

Шкала Scale	Коэффициент регрессии b Regression coefficient b	Стандартная ошибка Standard error	Статистика Вальда χ^2 Wald test χ^2	p	exp(b)	95 % доверительный интервал для exp(b) 95 % confidence interval for exp(b)
Однофакторный анализ <i>One-factor analysis</i>						
C-index	0,196	0,544	0,129	0,097	0,520	0,241–1,126
PADUA	-0,575	0,246	5,469	0,019	0,563	0,348–0,911
RENAL	-0,813	0,280	8,445	0,004	0,443	0,256–0,767
Многофакторный анализ <i>Multi-factor analysis</i>						
C-index	-0,360	0,364	0,978	0,719	1,216	0,419–3,531
PADUA	-0,288	0,363	0,632	0,427	0,749	0,368–1,526
RENAL	-0,679	0,370	3,379	0,046	0,507	0,246–1,046

Результаты оценки прогностической значимости изучаемых индексов для прогноза развития послеоперационных осложнений ЛРП представлены в табл. 9.

При однофакторном анализе прогнозирования послеоперационных осложнений ЛРП статистическая значимость отмечена только для индексов PADUA ($p = 0,019$) и RENAL ($p = 0,004$). В многофакторном анализе единственным статистически значимым предиктором оказался индекс RENAL ($p = 0,046$).

ROC-анализ показал, что наибольшую AUC имеет логистическая модель, применяющая в качестве

предиктора послеоперационных осложнений индекс RENAL, $-0,636$ (95 % ДИ 0,530–0,742; $p = 0,013$). При этом оценка показателя AUC в модели, построенной на основании использования C-index, не была статистически значимой (рис. 5).

Обсуждение

Разработанные и применяемые шкалы нефрометрической оценки опухолей почек позволили стандартизировать подход в определении сложности данных образований не только в целях научных исследований,

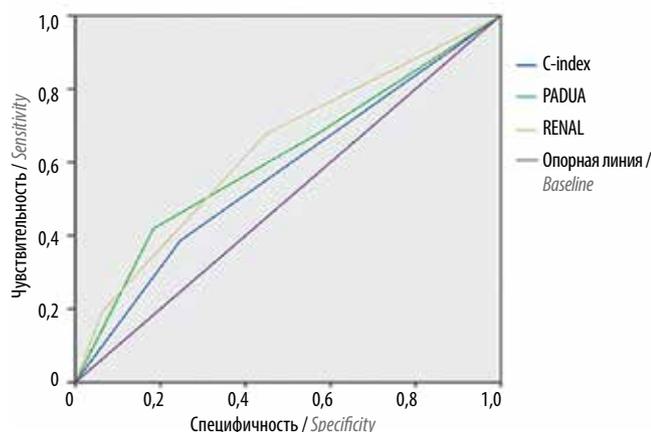


Рис. 5. ROC-кривые прогнозирования послеоперационных осложнений после проведения лапароскопической резекции почки
 Fig. 5. ROC curves for prediction of postoperative complications after laparoscopic partial nephrectomy

но также оказали полезное содействие для определения хирургической тактики лечения пациентов с ПКР. На 1-м месте в принятии решения о возможности выполнения ОСО у больных ПКР стоит вопрос прогнозирования отдаленных и непосредственных результатов хирургического вмешательства. Наиболее важными непосредственными результатами при проведении ОСО независимо от варианта хирургического доступа являются длительность тепловой ишемии, объем кровопотери, продолжительность операции и вероятность развития послеоперационных осложнений [18, 27–29].

В результате проведенного нами исследования на основании оценки предикторной значимости индексов (RENAL, PADUA, C-index) для длительности тепловой ишемии, объема кровопотери, продолжительности операции ЛРП, наличия послеоперационных осложнений с помощью логистического регрессионного анализа было установлено, что наибольшей прогностической значимостью обладает индекс RENAL. Наши результаты полностью совпадают с данными работы Н. Borgmann и соавт., в которой также были выполнены ретроспективный анализ и сравнение прогностической ценности нефрометрических индексов у 188 пациентов с ПКР после проведения ОСО из открытого и робот-ассистированного доступов [30].

При анализе результатов однофакторного и многофакторного анализов нами не установлено предикторной значимости всех 3 индексов для прогноза продолжительности оперативного вмешательства, что полностью совпадает с данными работы Т.В. Шатылко и соавт., в которой авторы определяли прогностическую ценность всех 3 шкал на основании опыта клиники при открытом доступе при выполнении ОСО у 96 пациентов [24]. Напротив, в работе М.С. Kriegmair и соавт. при проведении сравнительного анализа

предикторной ценности у 305 больных ПКР после ОСО из открытого доступа показано, что прогностической значимостью одинаково обладают индексы RENAL и PADUA [19]. В одной из работ R. Schiavina и соавт. при проведении многоцентрового международного ретроспективного исследования на основании результатов робот-ассистированных ОСО у 277 пациентов с ПКР установлено, что оценка по шкале PADUA является более точной и предикторной по сравнению с оценкой по шкале RENAL [21]. Такое различие полученных результатов может быть обусловлено малым числом наблюдений и большой разнородностью групп. В нашем анализе группа была однородна по виду хирургического доступа, но, как и в других работах, неоднородна по числу хирургов, выполнявших оперативные вмешательства, несмотря на то, что опыт проведения ОСО у данных хирургов находился на одном уровне.

Основным заключением во всех работах, к которому пришли авторы, является то, что применение нефрометрических шкал RENAL и PADUA довольно доступно как врачам лучевой диагностики, так и врачам-урологам.

При этом использование для прогноза шкалы C-index довольно трудоемко и сложно для врачей-урологов, так как для расчета требуется использование математической формулы. По нашему мнению, такая сложность связана больше не с использованием самой математической формулы, а со сложностью измерения необходимых параметров на основании данных МСКТ или МРТ, представленных в формате 2D. В нашей работе мы также сталкивались с этой проблемой, но лишь при расчете у пациентов без выполненного 3D-моделирования патологического процесса. При расчете на основании проведенного 3D-моделирования посредством возможностей работы в режимах виртуального планирования операции такие сложности не возникали.

Другим единым мнением мировых исследователей является необходимость внесения дополнений в нефрометрические шкалы оценки таких показателей, как индекс массы тела и/или состояние паранефральной клетчатки для каждого конкретного пациента. Так, согласно исследованию L. С. Macleod и соавт., величина паранефральной клетчатки может рассматриваться как дополнительный прогностический фактор для пациентов с предстоящим малоинвазивным оперативным вмешательством, а такой показатель, как индекс массы тела, не отражает точных данных о характеристиках паранефральной клетчатки [31]. Такое же заключение сделали в своей работе М. Hagiwara и соавт. Они установили, что лучшим прогностическим фактором сложности предстоящего оперативного вмешательства и вероятности развития послеоперационных осложнений является фактор

площади висцеральной жировой клетчатки, а не индекс массы тела [32].

Мы также отметили факт влияния характеристик паранефральной клетчатки пациентов на результаты проведенных нами ОСО при лечении больных с ПКР независимо от индекса массы тела. Данный вопрос в настоящее время является целью другого исследования, выполняемого в нашей клинике. Наша работа имела ряд недостатков кроме упомянутой выше неоднородности анализируемой группы пациентов по количеству хирургов, выполнивших ОСО. Нами не проводился анализ прогноза функциональных и онкологических результатов выполненных ЛРП. В мировых публикациях рядом исследователей такие работы были проведены [20, 22, 23, 33]. Согласно данным этих исследований, наибольшая прогностическая ценность по функциональным результатам

коррелирует с оценкой по шкале C-index, тогда как по шкалам RENAL и PADUA представляет оценку периоперационных и ранних послеоперационных результатов хирургических вмешательств.

Заключение

Использование нефрометрических шкал RENAL, PADUA, C-index полезно для прогноза длительности тепловой ишемии, объема кровопотери, продолжительности операции и вероятности развития послеоперационных осложнений при выполнении ЛРП. Наибольшей прогностической ценностью, по нашим данным, обладает индекс шкалы RENAL. Применение 3D-моделирования для расчета нефрометрических индексов в предоперационном периоде упрощает процесс подсчета баллов по всем 3 нефрометрическим шкалам.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67(5):913–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005. PMID: 25616710.
- Campbell S., Uzzo R.G., Allaf M.E. et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. *J Urol* 2017;198(3):520–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.100. PMID: 28479239.
- Thompson R.H., Boorjian S.A., Lohse C.M. et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 2008;179(2):468–71; discussion 72–3. DOI: 10.1016/j.juro.2007.09.077. PMID: 18076931.
- Weight C.J., Larson B.T., Fergany A.F. et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol* 2010;183(4):1317–23. DOI: 10.1016/j.juro.2009.12.030. PMID: 20171688.
- Fergany A.F., Hafez K.S., Novick A.C. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol* 2000;163(2):442–5. PMID: 10647650.
- Huang W.C., Levey A.S., Serio A.M. et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7(9):735–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70803-8. PMID: 16945768.
- Patel S.G., Penson D.F., Pabla B. et al. National trends in the use of partial nephrectomy: a rising tide that has not lifted all boats. *J Urol* 2012;187(3):816–21. DOI: 10.1016/j.juro.2011.10.173. PMID: 22248514.
- Smith Z.L. Current status of minimally invasive surgery for renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 2016;17(6):43. DOI: 10.1007/s11934-016-0599-x. PMID: 27021911.
- Zhao P.T., Richstone L., Kavoussi L.R. Laparoscopic partial nephrectomy. *Int J Surg* 2016;36:548–53. DOI: 10.1016/j.ijso.2016.04.028. PMID: 27109204.
- Marszalek M., Meixl H., Polajnar M. et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol* 2009;55(5):1171–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.01.042. PMID: 19232819.
- Zargar H., Allaf M.E., Bhayani S. et al. Trifecta and optimal perioperative outcomes of robotic and laparoscopic partial nephrectomy in surgical treatment of small renal masses: a multi-institutional study. *BJU Int* 2015;116(3):407–14. DOI: 10.1111/bju.12933. PMID: 25220543.
- Leow J.J., Heah N.H., Chang S.L. et al. Outcomes of robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: an updated meta-analysis of 4,919 patients. *J Urol* 2016;196(5):1371–7. DOI: 10.1016/j.juro.2016.06.011. PMID: 27291654.
- Hou W., Yan W., Ji Z. Anatomic features involved in technical complexity of partial nephrectomy. *Urology* 2015;85(1):1–7. DOI: 10.1016/j.urology.2014.10.009. PMID: 25530359.
- Millet I., Doyon F.C., Pages E. et al. Morphometric scores for renal tumors: what does the radiologist need to know? *Eur J Radiol* 2014;83(8):1303–10. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.04.025. PMID: 24910263.
- Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182(3):844–53. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.035. PMID: 19616235.
- Ficarra V., Novara G., Secco S. et al. Pre-operative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009;56(5):786–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.040. PMID: 19665284.
- Simmons M.N., Ching C.B., Samplaski M.K. et al. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol* 2010;183:1708–13.
- Bylund J.R., Gayheart D., Fleming T. et al. Association of tumor size, location, R.E.N.A.L., PADUA and centrality index score with perioperative outcomes and postoperative renal function. *J Urol* 2012;188(5):1684–9. DOI: 10.1016/j.juro.2012.07.043. PMID: 22998902.
- Kriegmair M.C., Mandel P., Moses A. et al. Defining renal masses: comprehensive comparison of RENAL, PADUA, NePhRo, and C-Index Score. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(2):248–55.e1. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.07.029. PMID: 27594556.
- Okhunov Z., Rais-Bahrami S., George A.K. et al. The comparison of three renal tumor scoring systems: C-Index, P.A.D.U.A., and R.E.N.A.L. nephrometry scores. *J Endourol* 2011;25(12):1921–4. DOI: 10.1089/end.2011.0301. PMID: 21905850.

21. Schiavina R., Novara G., Borghesi M. et al. PADUA and R.E.N.A.L. nephrometry scores correlate with perioperative outcomes of robot-assisted partial nephrectomy: analysis of the Vattikuti Global Quality Initiative in Robotic Urologic Surgery (GQI-RUS) database. *BJU Int* 2017;119(3):456–63. DOI: 10.1111/bju.13628. PMID: 27528265.
22. Sugiura M., Suyama T., Kanesaka M. et al. Usefulness of R.E.N.A.L nephrometry scoring system and centrality index score for predicting outcome of laparoscopic partial nephrectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2016;26(10):784–8. DOI: 10.1089/lap.2016.0025. PMID: 27732324.
23. Watts K.L., Ghosh P., Stein S., Ghavamian R. Value of nephrometry score constituents on perioperative outcomes and split renal function in patients undergoing minimally invasive partial nephrectomy. *Urology* 2017;99:112–7. DOI: 10.1016/j.urology.2016.01.046. PMID: 27038982.
24. Шатылко Т.В., Попков В.М., Королёв А.Ю., Чаусовский Д.А. Сравнение нефрометрических систем при парциальной нефрэктомии по поводу почечноклеточного рака. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова* 2017;1:110–7. [Shatylo T.V., Popkov V.M., Korolev A.Yu., Chausovskiy D.A. Comparison of nephrometric systems in partial nephrectomy for renal cell cancer. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akad. I.P. Pavlova* = *I.P. Pavlov Russian Medical and Biological Herald* 2017;1:110–7. (In Russ.)].
25. Агдеев В.А., Шейхон Г.И., Данилов А.А. и др. Структура 90-дневных осложнений после резекции единственной почки при опухолях ее паренхимы. *Онкоурология* 2017;13(2):20–6. [Atduev V.A., Sheiykhov G.I., Danilov A.A. et al. Structure of 90 day complications after solitary kidney resection due to parenchyma tumors. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2017;13(2):20–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-20-26.
26. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Скворцов И.Я. и др. Целесообразность и безопасность трансперитонеальной лапароскопической резекции почки при опухолях почечной паренхимы. *Онкоурология* 2014;10(1):25–34. [Matveev V.B., Volkova M.I., Skvortsov I.Ya. et al. The advisability and safety of transperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal parenchymal tumors. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2014;10(1):25–34. (In Russ.)].
27. Azhar R.A., Metcalfe C., Gill I.S. Anatomical partial nephrectomy: technique evolution. *Curr Opin Urol* 2015;25(2):95–9. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000140. PMID: 25590280.
28. Volpe A., Blute M.L., Ficarra V. et al. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: a collaborative review of the literature. *Eur Urol* 2015;68(1):61–74. DOI: 10.1016/j.euro.2015.01.025. PMID: 25703575.
29. Klatte T., Ficarra V., Gratzke C. et al. A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy. *Eur Urol* 2015;68(6):980–92. DOI: 10.1016/j.euro.2015.04.010. PMID: 25911061.
30. Borgmann H., Reiss A.K., Kurosch M. et al. R.E.N.A.L. score outperforms PADUA Score, C-Index and DAP score for outcome prediction of nephron sparing surgery in a selected cohort. *J Urol* 2016;196(3):664–71. DOI: 10.1016/j.juro.2016.03.176. PMID: 27091569.
31. Macleod L.C., Hsi R.S., Gore J.L. et al. Perinephric fat thickness is an independent predictor of operative complexity during robot-assisted partial nephrectomy. *J Endourol* 2014;28(5):587–91. DOI: 10.1089/end.2013.0647. PMID: 24377723.
32. Hagiwara M., Miyajima A., Hasegawa M. et al. Visceral obesity is a strong predictor of perioperative outcome in patients undergoing laparoscopic radical nephrectomy. *BJU Int* 2012;110(11):E980–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11274.x. PMID: 22642302.
33. Samplaski M.K., Hernandez A., Gill I.S., Simmons M.N. C-index is associated with functional outcomes after laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2010;184(6):2259–63. DOI: 10.1016/j.juro.2010.08.031. PMID: 21036370.

Вклад авторов

Ю.Г. Аляев: разработка дизайна исследования;
 Е.С. Сирота: разработка дизайна исследования, статистическая обработка, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 Л.М. Рапопорт: анализ полученных данных;
 Е.А. Безруков: получение данных для анализа;
 Р.Б. Суханов: оформление таблиц, рисунков и диаграмм в исследовании;
 Д.Г. Цариченко: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

Yu.G. Alyaev: developing the research design;
 E.S. Sirota: developing the research design, statistical processing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
 L.M. Rapoport: analysis of the obtained data;
 E.A. Bezrukov: obtaining data for analysis;
 R.B. Sukhanov: design of tables, figures and diagrams in the study;
 D.G. Tsarichenko: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

Е.С. Сирота: <https://orcid.org/0000-0001-6419-0155>
 Р.Б. Суханов: <https://orcid.org/0000-0002-3664-6108>
 Д.Г. Цариченко: <https://orcid.org/0000-0002-3608-8759>

Л.М. Рапопорт: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>

Е.А. Безруков: <https://orcid.org/0000-0002-2746-5962>

ORCID of authors

E. S. Sirota: <https://orcid.org/0000-0001-6419-0155>

R. B. Sukhanov: <https://orcid.org/0000-0002-3664-6108>

D. G. Tsarichenko: <https://orcid.org/0000-0002-3608-8759>

L. M. Rapoport: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>

E. A. Bezrukov: <https://orcid.org/0000-0002-2746-5962>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.01.2018. **Принята к публикации:** 15.03.2018.

Article received: 12.01.2018. **Accepted for publication:** 15.03.2018.

Особенности клиники и результаты хирургического лечения двустороннего рака почек

М.И. Комаров, В.Б. Матвеев, Л.Г. Жукова, И.Г. Комаров, В.А. Черняев

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

Контакты: Максим Игоревич Комаров 0050037@mail.ru

Заболеваемость раком почки возрастает в большинстве развитых стран мира. Частота встречаемости двустороннего почечно-клеточного рака, по данным разных авторов, составляет 2–6 % от общего числа пациентов с таким заболеванием. В исследование были включены 160 больных двусторонним раком почек, получавших хирургическое лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1996 по 2014 г. Медиана времени наблюдения за всеми включенными в анализ больными составила $81,05 \pm 46,7$ мес. В нашем исследовании группы синхронного и метасинхронного рака почки численно были равны ($n = 80$) и составили по 3,5 % всех случаев рака почки соответственно. При синхронном и метасинхронном вариантах рака наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеванием была артериальная гипертензия. Самым частым морфологическим вариантом как первой, так и второй опухоли почек был светлоклеточный рак. Отрицательное влияние на показатели безрецидивной и общей выживаемости оказывали курение и ишемическая болезнь сердца как сопутствующая патология. Общая 5-летняя выживаемость при синхронном раке почки составила $84,4 \pm 4,2$ %, при метасинхронном – $64,8 \pm 9,3$ %.

Ключевые слова: двусторонний рак почек, синхронный рак, метасинхронный рак, органосохраняющие операции

Для цитирования: Комаров М.И., Матвеев В.Б., Жукова Л.Г. и др. Особенности клиники и результаты хирургического лечения двустороннего рака почек. Онкоурология 2018;14(1):47–56.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-47-56

Clinical features and results of surgical treatment of bilateral renal cancer

M.I. Komarov, V.B. Matveev, L.G. Zhukova, I.G. Komarov, V.A. Chernyaev

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

Renal cancer morbidity grows in most of the developed countries. Incidence of bilateral renal cell carcinoma, per various authors, amounts to 2–6 % of all cases of this disease. The study included 160 patients with bilateral kidney cancer who received surgical treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in the period from 1996 to 2014. Median follow-up duration for all patients included in the analysis was 81.05 ± 46.7 months. In our study, the groups for synchronous and metachronous cancer were equal ($n = 80$) and constituted 3.5 % of all cases of kidney cancer. For synchronous and metachronous cancer types, the most common concomitant disease was arterial hypertension. The most common morphological variant for the first, as well as the second, kidney tumor was clear cell carcinoma. Smoking and ischemic heart disease as a concomitant pathology negatively affected relapse-free and overall survival. Overall 5-year survival for synchronous renal cancer was 84.4 ± 4.2 %, for metachronous – 64.8 ± 9.3 %.

Key words: bilateral renal cancer, synchronous cancer, metachronous cancer, organ preservation surgery

For citation: Komarov M.I., Matveev V.B., Zhukova L.G. et al. Clinical features and results of surgical treatment of bilateral renal cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):47–56.

Злокачественное поражение почки в настоящее время остается одной из актуальнейших проблем как в науке, так и в практическом здравоохранении. Заболеваемость раком почки возрастает в большинстве развитых стран: ежегодный прирост составляет 1,5–5,9 % [1–4].

В России в 2016 г. было зарегистрировано 23 908 новых случаев заболевания почечно-клеточным

раком. Темп прироста с 2006 по 2016 г. составил 43,43 % при среднегодовом темпе 3,51 %. В 2016 г. зафиксировано 8817 смертей от этой патологии при ежегодном приросте 0,22 % (с 2006 по 2016 г. прирост смертности составил 2,21 %). Частота встречаемости двустороннего почечно-клеточного рака, по данным разных авторов, составляет 2–6 % от общего числа пациентов с таким заболеванием [1, 2, 5]. По данным

М.И. Давыдова и В.Б. Матвеева, 5-летняя выживаемость при двустороннем синхронном раке почки (СРП) достигла 83,3 %, при двустороннем метастатическом раке почки (МРП) – 66,7 % [6].

Очевидно, что большое практическое значение имеет ранняя диагностика рака почки, так как от своевременного распознавания заболевания зависят выбор тактики лечения и прогноз. Поражение контралатеральной почки часто не обнаруживается клиницистами, поскольку их внимание акцентировано на стороне большего поражения. Потеря времени приводит к выявлению новообразования на более поздней стадии, что ограничивает выбор метода оперативного лечения и ухудшает прогноз [7–9].

В последние годы значительно изменился взгляд на значение хирургического вмешательства как при локализованных формах рака, так и при диссеминированном процессе. С одной стороны, расширились показания к органосохраняющим операциям на начальных стадиях болезни, с другой – в связи с появлением эффективных схем системной терапии такие вмешательства стали чаще использоваться при местно-распространенном и метастатическом раке почки. Результаты исследований, в которых сравнивали резекцию и нефрэктомии при здоровой контралатеральной почке, подтверждают правомочность органосохраняющего подхода при небольших размерах опухоли и локализации, удобной для резекции [8–11].

Цель исследования – оценка результатов хирургического лечения двустороннего рака почек.

Для достижения указанной цели в работе были поставлены следующие задачи:

- оценить распространенность двустороннего рака почек в популяции больных данной патологией;
- сравнить особенности клинического течения двустороннего СРП и МРП;
- оценить показатели общей и безрецидивной выживаемости при двустороннем СРП и МРП в зависимости от ряда клинических факторов.

При анализе 2286 историй болезни пациентов с морфологически подтвержденным локализованным раком почки, получавших хирургическое лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1996 по 2014 г., установлено, что частота встречаемости двустороннего рака почек в анализируемой популяции составляет 7,0 % ($n = 160$). Частота встречаемости СРП – 3,5 % ($n = 80$), МРП – 3,5 % ($n = 80$). Ни в одном случае при патоморфологическом исследовании не удалось выявить метастатическое поражение контралатеральной почки.

При сравнении характеристик больных двусторонним раком почек показано, что средний возраст выявления первого рака почки в группе больных с метастатическим вариантом развития опухолей был значи-

мо меньше и составил 50,6 года, в то время как при синхронном варианте рак первой почки диагностировали в возрасте 55,3 года (табл. 1). Пациентов с МРП в возрасте старше 65 лет на момент выявления рака первой почки было значительно меньше по сравнению с больными СРП (3,8 % ($n = 3$) и 16,3 % ($n = 13$) соответственно).

В обеих группах было больше мужчин: при СРП их доля составила 75,0 %, при МРП – 66,3 %. Группы практически не различались по доле курящих и больных с избыточной массой тела.

На момент установления диагноза рака второй почки при метастатическом варианте большинство пациентов имели размер опухоли до 4 см (58,8 % против 46,8 % при синхронном варианте) и значительно меньшее число больных – размер опухоли второй почки ≥ 7 см (8,8 % против 19,0 % при синхронном варианте).

Самым частым морфологическим вариантом как первой, так и второй опухоли почек был светлоклеточный рак. В то же время при синхронном варианте чаще встречались другие гистологические формы второго рака по сравнению с метастатическим вариантом (13,7 % против 1,4 %; $p = 0,012$), при котором более 90 % вторых опухолей были представлены светлоклеточным раком. При анализе характеристик первой опухоли двустороннего МРП в 55 случаях получить информацию о морфологии опухоли не удалось в связи с тем, что пациенты были оперированы не в клиниках РОНЦ им. Н.Н. Блохина и данные не сохранились (см. табл. 1).

Различия между группами были отмечены в отношении жалоб и клинических симптомов на момент установления диагноза рака второй почки. Так, в группе МРП достоверно реже по сравнению с группой СРП встречалась гематурия как основная причина выявления второй опухоли (5 % против 20 %). Как правило, у этих больных боли и слабость послужили основным поводом обследования, в результате которого и был диагностирован рак второй почки.

При СРП и МРП наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеванием была артериальная гипертензия (23,8 и 28,8 % соответственно).

Принимая во внимание тот факт, что 73 (91,2 %) больным МРП и 9 (11,2 %) больным СРП хирургическое вмешательство по поводу рака первой почки было проведено в других лечебных учреждениях, анализируемые группы пациентов значительно различались по частоте выполнения нефрэктомий и органосохраняющих операций.

Проведенный анализ продемонстрировал, что 52 (65,0 %) из 78 больных СРП, которым хирургическое вмешательство по поводу рака первой почки выполнялось в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, оно было проведено в органосохраняющем варианте. Только 7 пациентов с МРП были прооперированы по поводу рака

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных метахронным и синхронным двусторонним раком почек

Table 1. Comparative characteristics of patients with metachronous and synchronous bilateral renal cell carcinoma

Характеристика Characteristic	Синхронный рак Synchronous cancer	Метахронный рак Metachronous cancer	p
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	60 (75) 20 (25)	53 (66,3) 27 (33,8)	0,224
Средний возраст на момент установления диагноза рака первой почки (диапазон), лет Mean age at the time of diagnosis of cancer of the first kidney (range), years	55,31 (23–82)	50,65 (15–66)	
Средний возраст на момент установления диагноза рака второй почки (диапазон), лет Mean age at the time of diagnosis of cancer of the second kidney (range), years	55,31 (23–82)	57,34 (32–76)	
Сторона опухоли первой почки, n (%): Side of the first kidney tumor, n (%): слева left справа right	42 (52,5) 38 (47,5)	46 (57,5) 34 (42,5)	0,525
Морфология опухоли первой почки, n (%): Morphology of the first kidney tumor, n (%): светлоклеточный рак clear cell carcinoma папиллярный рак papillary carcinoma другие варианты other variants	61 (76,3) 8 (10,0) 11 (13,7)	24 (96) 1 (4) 55	
Морфология опухоли второй почки, n (%): Morphology of the second kidney tumor, n (%): светлоклеточный рак clear cell carcinoma папиллярный рак papillary carcinoma другие варианты other variants	63 (78,8) 6 (7,5) 11 (13,7)	72 (91,1) 6 (7,6) 1 (1,4)	0,012
Размер опухоли первой почки, n (%): Size of the first kidney tumor, n (%): ≤4 см ≤4 cm >4, но <7 см >4 but <7 cm ≥7 см ≥7 cm	40 (50,0) 21 (26,6) 19 (23,4)	— — —	
Размеры опухоли второй почки, n (%): Size of the second kidney tumor, n (%): ≤4 см ≤4 cm >4, но <7 см >4 but <7 cm ≥7 см ≥7 cm	37 (46,8) 27 (34,2) 15 (19,0)	47 (58,8) 26 (32,5) 7 (8,8)	0,128

Примечание. В группе метахронного рака отсутствовали данные морфологии опухоли второй почки по 1 пациенту, в группе синхронного рака — данные размера опухоли второй почки по 1 пациенту.

Note. In the metachronous cancer group were no data on the morphology of the second kidney tumor for 1 patient, in the synchronous cancer group were no data on the size of the second kidney tumor for 1 patient.

Таблица 2. Варианты и последовательность хирургических вмешательств у больных метакронным и синхронным двусторонним раком почек
Table 2. Variants and sequence of surgical interventions in patients with metachronous and synchronous bilateral renal cell carcinoma

Хирургическое вмешательство Surgical intervention	Синхронный рак Synchronous cancer	Метахронный рак Metachronous cancer	<i>p</i>
При раке первой почки, <i>n</i> (%): For cancer of the first kidney, <i>n</i> (%):			
нефрэктомия nephrectomy	28 (35,0)	69 (86,3)	<0,001
резекция resection	52 (65,0)	11 (13,8)	
При раке второй почки, <i>n</i> (%): For cancer of the second kidney, <i>n</i> (%):			
нефрэктомия nephrectomy	31 (38,8)	6 (7,5)	<0,001
резекция resection	49 (61,2)	74 (92,5)	
Последовательность, <i>n</i> (%): Sequence, <i>n</i> (%):			
нефрэктомия → резекция nephrectomy → resection	28 (35,0)	69 (86,2)	<0,001
резекция → резекция resection → resection	21 (26,2)	5 (6,2)	
резекция → нефрэктомия resection → nephrectomy	31 (38,8)	6 (7,6)	

Таблица 3. Сроки наблюдения, общая и безрецидивная выживаемость больных метакронным и синхронным двусторонним раком почек
Table 3. Follow-up duration, overall and relapse-free survival for patients with metachronous and synchronous bilateral renal cell carcinoma

Показатель Characteristic	Синхронный рак Synchronous cancer	Метахронный рак (от момента установления диагноза) Metachronous cancer (from the time of diagnosis)	
		первой почки first kidney	второй почки second kidney
Средняя медиана наблюдения (диапазон), мес Median follow-up duration (range), months	76,5 ± 31,2 (33,63–160,0)	100,22 ± 55,5 (11,25–245,8)	24,64 ± 21,66 (2,24–92,66)
Общая выживаемость, %: Overall survival, %:			
5-летняя 5-year	84,4 ± 4,2	92,4 ± 3,3	64,8 ± 9,3
10-летняя 10-year	72,8 ± 6,6	79,8 ± 5,6	Малые сроки
Безрецидивная выживаемость, %: Relapse-free survival, %:			
5-летняя 5-year	94,9 ± 2,5	87,5 ± 3,9	63,6 ± 9,2
10-летняя 10-year	92,6 ± 3,3	74,8 ± 5,9	Малые сроки

первой почки в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, и в 86,3 % (*n* = 69) случаев была выполнена нефрэктомия. В связи со значимыми различиями в месте проведения хирургического вмешательства при СРП и МРП частота выполнения органосохраняющих операций по поводу рака сначала первой, а затем и второй почки у больных двусторонним СРП была достоверно больше, чем у пациентов с МРП (26,2 % против 6,2 %) (табл. 2).

Медиана времени наблюдения за всеми включенными в анализ больными составила 81,05 ± 46,7 мес (11,25–245,8 мес). Отметим, что сроки наблюдения за пациентами с МРП от момента установления диагноза рака первой почки были значимо больше (табл. 3).

С учетом длительности интервала между развитием рака первой и второй почки, составившего в среднем 73,1 мес (7,0–223,6 мес), при МРП была

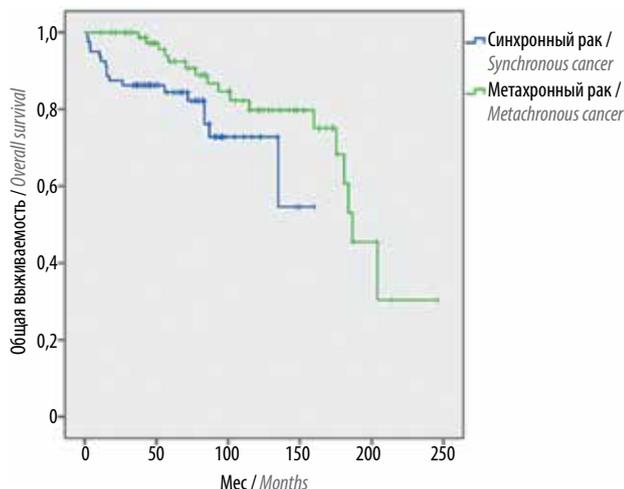


Рис. 1. Общая выживаемость больных двусторонним раком почек
 Fig. 1. Overall survival of patients with bilateral renal cell carcinoma

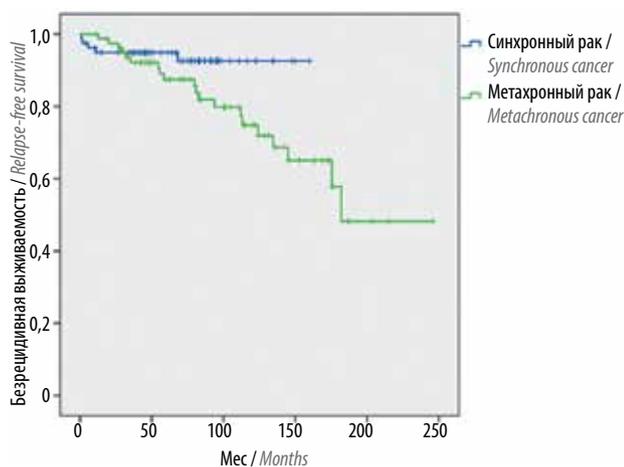


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных двусторонним раком почек
 Fig. 2. Relapse-free survival of patients with bilateral renal cell carcinoma

проанализирована выживаемость пациентов после установления первого и второго диагноза.

На момент проведения анализа медиана безрецидивной и общей выживаемости (от момента выявления рака первой почки) была достигнута только в группе двустороннего МРП. Установлено, что общая выживаемость достоверно ($p = 0,039$) больше у больных МРП (рис. 1), в то время как безрецидивная выживаемость (от момента выявления рака первой почки) достоверно ($p = 0,078$) больше у пациентов с СРП, однако различия не достигли статистической достоверности (рис. 2).

При анализе выживаемости от момента хирургического лечения по поводу рака второй почки было установлено, что показатели безрецидивной и общей выживаемости достоверно больше у больных СРП ($p < 0,0001$ и $p = 0,028$ соответственно) (рис. 3, 4).

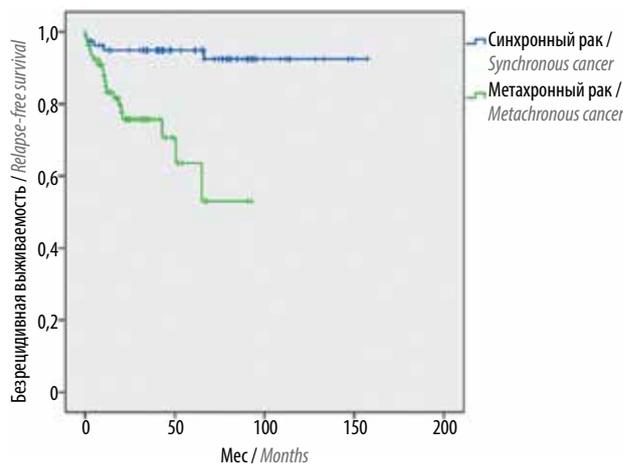


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных двусторонним раком почек от момента хирургического лечения рака второй почки
 Fig. 3. Relapse-free survival of patients with bilateral renal cell carcinoma from the moment of surgical treatment of cancer of the second kidney

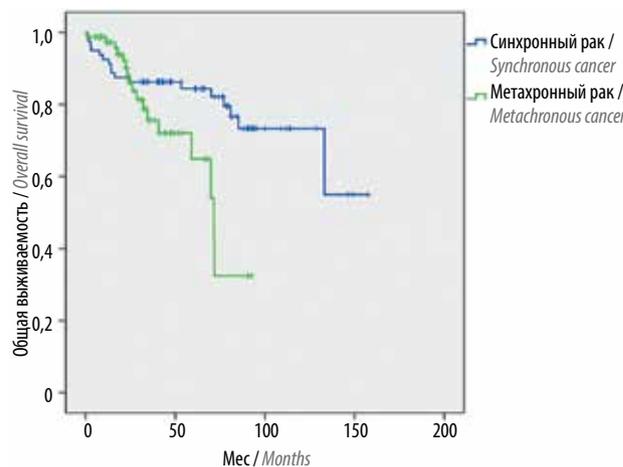


Рис. 4. Общая выживаемость больных двусторонним раком почек от момента хирургического лечения рака второй почки
 Fig. 4. Overall survival of patients with bilateral renal cell carcinoma from the moment of surgical treatment of cancer of the second kidney

Отрицательное влияние на показатели безрецидивной и общей выживаемости оказывали курение ($p = 0,001$ и $p = 0,0001$ соответственно) и ишемическая болезнь сердца как сопутствующая патология ($p = 0,002$ и $p = 0,006$ соответственно) (табл. 4).

При анализе выживаемости всех больных двусторонним раком почек было продемонстрировано, что показатели безрецидивной выживаемости достоверно ($p = 0,011$) ниже у больных, у которых установлению диагноза рака почки предшествовала артериальная гипертензия: 5-летняя безрецидивная выживаемость – 71,4 %, 10-летняя – всего 32,1 %. При этом у пациентов, не имеющих таких жалоб, данные показатели составили 92,7 и 90,3 % соответственно.

Как было сказано выше, только 11 пациентов с раком первой почки и 12 пациентов с раком второй почки имели папиллярный вариант опухоли, но именно

Таблица 4. Общая и безрецидивная выживаемость больных двусторонним раком почек в зависимости от курения и сопутствующих заболеваний, %

Table 4. Overall and relapse-free survival of patients with bilateral renal cell carcinoma depending on smoking and concomitant diseases, %

Показатель Characteristic	Факт курения Smoking		Ишемическая болезнь сердца Ischemic heart disease	
	да yes	нет no	да yes	нет no
Общая выживаемость: Overall survival:				
5-летняя 5-year	74,4 ± 6,7	95,5 ± 2,0	62,5 ± 12,1	92,9 ± 4,0
10-летняя 10-year	46,0 ± 9,7	89,2 ± 3,6	48,2 ± 13,8	88,4 ± 5,5
Безрецидивная выживаемость: Relapse-free survival:				
5-летняя 5-year	81,9 ± 6,3	94,2 ± 2,3	85,2 ± 9,8	88,4 ± 5,5
10-летняя 10-year	60,9 ± 9,6	88,3 ± 4,6	44,7 ± 15,9	73,5 ± 9,5

Таблица 5. Безрецидивная и общая выживаемость больных двусторонним раком почек в зависимости от пола, %

Table 5. Relapse-free and overall survival of patients with bilateral renal cell carcinoma depending on sex, %

Показатель Characteristic	Пол Sex		p
	мужской male	женский female	
Общая выживаемость: Overall survival:			
5-летняя 5-year	84,5 ± 3,6	97,6 ± 2,4	0,036
10-летняя 10-year	67,9 ± 5,9	94,0 ± 4,2	
Безрецидивная выживаемость: Relapse-free survival:			
5-летняя 5-year	90,0 ± 3,1	92,8 ± 4,1	0,414
10-летняя 10-year	81,2 ± 4,7	79,5 ± 9,4	

эти больные имели лучшие показатели 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости (100 и 91,7 % для рака первой и второй почки соответственно), однако различия не достигли статистической достоверности ($p = 0,492$ и $p = 0,785$ для рака первой и второй почки соответственно).

Общая выживаемость была достоверно выше у женщин ($p = 0,036$), в то время как различий в показателях безрецидивной выживаемости ($p = 0,414$) в зависимости от пола не продемонстрировано (табл. 5).

Ожидаемое отрицательное влияние на показатели общей выживаемости оказал возраст больных на момент выявления рака как первой ($p < 0,0001$), так и второй ($p = 0,001$) почки. При этом возраст на момент

установления рака второй почки оказал отрицательное влияние и в отношении общей выживаемости от момента диагноза рака второй почки (табл. 6).

В числовом выражении наихудшая общая выживаемость была у больных, у которых размер опухоли на момент установления диагноза рака как первой, так и второй почки составлял 7 см и более. Однако достоверные различия были достигнуты только в зависимости от размеров опухоли на момент установления диагноза рака первой почки ($p = 0,026$) (табл. 7).

Объем и последовательность хирургических вмешательств по поводу двустороннего рака почек достоверно ($p = 0,012$) влияли на показатели безрецидивной выживаемости: 5-летняя безрецидивная выживаемость

Таблица 6. Общая выживаемость больных двусторонним раком почек в зависимости от возраста на момент выявления рака первой и второй почки, %

Table 6. Overall survival of patients with bilateral renal cell carcinoma depending on age at the time of diagnosis of cancer of the first and second kidneys, %

Показатель Characteristic	<65 лет <65 years	≥65 лет ≥65 years	<i>p</i>
Общая выживаемость на момент выявления рака первой почки: Overall survival at the time of diagnosis of cancer of the first kidney:			
5-летняя 5-year	88,4 ± 2,9	87,5 ± 8,3	<0,0001
10-летняя 10-year	81,4 ± 4,1	18,4 ± 16,0	
Общая выживаемость на момент выявления рака второй почки: Overall survival at the time of diagnosis of cancer of the second kidney:			
5-летняя 5-year	87,9 ± 3,0	90,9 ± 6,1	0,001
10-летняя 10-year	80,3 ± 4,3	50,3 ± 14,6	
Общая выживаемость от момента хирургического лечения по поводу рака второй почки: Overall survival from the time of surgical treatment of cancer of the second kidney:			
5-летняя 5-year	82,0 ± 3,8	66,3 ± 11,8	0,006
10-летняя 10-year	74,9 ± 5,3	19,9 ± 15,7	

Таблица 7. Общая выживаемость больных двусторонним раком почек в зависимости от размеров опухоли на момент установления диагноза рака первой и второй почки, %

Table 7. Overall survival of patients with bilateral renal cell carcinoma depending on tumor size at the time of diagnosis of cancer of the first and second kidneys, %

Показатель Characteristic	Размер опухоли, см Tumor size, cm			<i>p</i>
	≤4	>4, но <7 >4 but <7	≥7	
Общая выживаемость на момент выявления рака первой почки: Overall survival at the time of diagnosis of cancer of the first kidney:				
5-летняя 5-year	95,1 ± 3,4	81,0 ± 8,6	66,2 ± 11,3	0,026
10-летняя 10-year	76,5 ± 10,3	81,0 ± 8,6	55,2 ± 13,8	
Общая выживаемость на момент выявления рака второй почки: Overall survival at the time of diagnosis of cancer of the second kidney:				
5-летняя 5-year	85,3 ± 4,2	93,8 ± 3,5	85,9 ± 7,6	0,256
10-летняя 10-year	79,2 ± 5,7	79,8 ± 6,5	31,2 ± 23,5	

мость у пациентов, которым по поводу рака первой почки проведена органосохраняющая операция вне зависимости от варианта операции по поводу рака второй почки, составила 98,4 %, 10-летняя – 95,2 %, в то время как при выполнении на первом этапе нефр-

эктомии – только 86,2 и 74,8 % соответственно ($p = 0,012$) (рис. 5).

Данное наблюдение подтверждает необходимость стремиться к выполнению органосохраняющего оперативного вмешательства, особенно при двустороннем СРП.

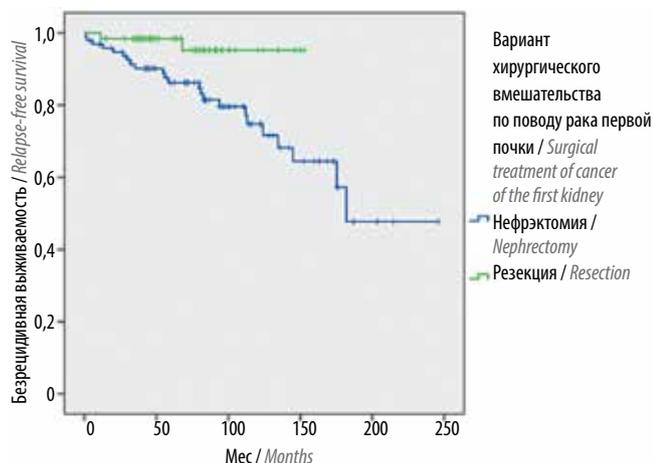


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость больных двусторонним раком почек в зависимости от варианта хирургического вмешательства по поводу рака первой почки

Fig. 5. Relapse-free survival of patients with bilateral renal cell carcinoma depending on surgical treatment of cancer of the first kidney

В результате проведенного исследования установлено, что двусторонний рак почек в изученной группе пациентов с впервые выявленным раком почек встречается в 7 % случаев. По данным G. Bratslavsky и соавт. (2010), в США двусторонний рак почек составляет 5 % всех случаев рака почки [9]. Вероятно, размер выборки пациентов, получивших лечение по поводу рака почки в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, по сравнению с данными G. Bratslavsky и соавт. несколько обширнее, что и определило больший процент выявления двустороннего рака почек. Причем двусторонний СРП и МРП встречался в равных соотношениях (по 3,5 %). Ни в одном случае при патоморфологическом исследовании не удалось выявить и морфологически верифицировать метастатическое поражение контралатеральной почки. Вероятно, метастазы почечно-клеточного рака в почку могут встречаться в более поздних стадиях заболевания, при диссеминированном процессе.

В подавляющем большинстве случаев как первого, так и второго рака почки это был светлоклеточный вариант (81 и 85 % соответственно). Источником развития рака почки традиционно считаются клетки проксимальных извитых канальцев, и это подтверждено для большинства светлоклеточных и папиллярных вариантов опухоли [12].

В нашем исследовании согласно гистологическому заключению ни у одного из 160 пациентов не зарегистрировано метастатического поражения контралатеральной почки, «каждый рак» являлся самостоятельным заболеванием. Соответственно, в дооперационном периоде для заболевания более логично обозначение «двусторонний рак почек», нежели «рак почки с X-стороны, метастаз в контралатеральную почку». По дан-

ным Ю.Г. Аляева, З.Г. Григоряна (2008), в большинстве наблюдений (за исключением редких случаев общей генерализации процесса) опухоли в обеих почках являются самостоятельными (неметастатическими) образованиями [13].

В группе СРП из всех проанализированных нами факторов курение оказалось наиболее значимым в отношении достоверного снижения выживаемости: 5-летняя общая выживаемость у курящих пациентов практически в 2 раза меньше, чем у некурящих (56,1 % против 93,4 %), 10-летняя – почти в 3 раза меньше (35 % против 85 %) ($p = 0,001$). По данным зарубежных авторов, пациенты, не имеющие этой вредной привычки, имеют различное преимущество в показателях 5-летней выживаемости (от 15 до 45 %). По их мнению, это может быть связано с сопутствующими заболеваниями, характерными для курящих. Результатов канцерспецифической выживаемости нет, но в будущем данные о сравнении групп курящих и некурящих пациентов будут проанализированы и опубликованы [14].

Ожидаемо, что наихудшая общая выживаемость отмечена у больных, у которых размер опухоли на момент установления диагноза рака как первой, так и второй почки составлял 7 см и более.

После хирургического лечения первой опухоли показатели общей выживаемости были больше при МРП, чем при СРП ($p = 0,039$). Однако безрецидивная выживаемость была лучше при двустороннем СРП ($p = 0,078$).

Выводы

1. Двусторонний рак почек выявлен в 7 % случаев впервые диагностированного рака почек, причем синхронный и метакронный варианты встречались в равных долях.
2. Для двустороннего СРП по сравнению с МРП характерны более пожилой возраст и макронеоплазия.
3. При двусторонних опухолях почек характерно преобладание светлоклеточного почечно-клеточного рака, причем при МРП другие морфологические варианты встречались только в 1,4 % случаев, при СРП – в 13,7 %.
4. Общая выживаемость достоверно меньше у мужчин и лиц пожилого возраста, а также при опухолях размером ≥ 7 см. Показатели 5-летней и 10-летней безрецидивной выживаемости были достоверно ниже у лиц с артериальной гипертензией в анамнезе. Курение отрицательно влияет как на общую, так и на безрецидивную выживаемость.
5. Безрецидивная выживаемость больше после выполнения органосохраняющих операций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. Е.М. Акселя, М.И. Давыдова М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2014. [Malignant neoplasm statistics in Russia and CIS countries in 2012. Eds.: E.M. Aksel', M.I. Davydov. Moscow: Izdatelskaya gruppa RONC im. N.N. Blokhina RAMN, 2014. (In Russ.)].
2. 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 mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
3. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027. PMID: 23485231.
4. United States Renal Data System. 2007 Annual Data Report. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIIDK), National Institutes of Health (NIH), U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). Bethesda, MD, 2007.
5. Кельн А.А., Лыков А.В., Купчин А.В. Билатеральный почечно-клеточный рак. Тюменский медицинский журнал 2015;17(1):46–8. [Kel'n A.A., Lykov A.V., Kupchin A.V. Bilateral renal cell carcinoma. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal* = Tyumen Medical Journal 2015;17(1):46–8. (In Russ.)].
6. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение местно-распространенного и метастатического рака почки. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. [Davydov M.I., Matveev V.B. Surgical treatment of regional and metastatic renal cancer. Moscow: Izdatelskaya gruppa RONC im. N.N. Blokhina RAMN, 2002. (In Russ.)].
7. Переверзев А.С., Шукин Д.В., Илюхин Ю.А. и др. Оперативное лечение двустороннего почечно-клеточного рака. *Урология* 2003;(2):7–12. [Pereverzev A.S., Shchukin D.V., Ilyukhin Yu.A. et al. Surgical treatment of bilateral renal cell carcinoma. *Urologiya* = *Urology* 2003;(2):7–12. (In Russ.)].
8. Klatt T., Wunderlich H., Patard J.J. et al. Clinicopathological features and prognosis of synchronous bilateral renal cell carcinoma: an international multicentre experience. *BJU Int* 2007;100(1):21–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06877.x. PMID: 17433034.
9. Bratslavsky G., Linehan W.M. Long-term management of bilateral, multifocal, recurrent renal carcinoma. *Nat Rev Urol* 2010;7(5):267–75. DOI: 10.1038/nrurol.2010.44. PMID: 20448660.
10. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению рака почки. *Онкоурология* 2008;(1):21–4. [Matveev V.B., Volkova M.I. Guidelines of the European Association of Urology on renal cancer treatment. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2008;(1):21–4. (In Russ.)].
11. Комьяков Б.К., Замятин С.А., Нариманян З.Н. и др. Хирургическое лечение больных местно-распространенным и диссеминированным почечно-клеточным раком. *Врач-аспирант* 2012;52(3.3):403–8. [Komuyakov B.K., Zamyatin S.A., Narimanyan Z.N. et al. Surgical treatment of patients with regional and disseminated renal cell carcinoma. *Vrach-aspirant* = *Postgraduate Doctor* 2012;52(3.3):403–8. (In Russ.)].
12. Cheng L., Zhang S., MacLennan G.T. et al. Molecular and cytogenetic insights into the pathogenesis, classification, differential diagnosis, and prognosis of renal epithelial neoplasms. *Hum Pathol* 2009;40(1):10–29. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.09.009. PMID: 19027455.
13. Аляев Ю.Г., Григорян З.Г. Двусторонний рак почек. *Онкоурология* 2008;(3):16–23. [Alyayev Yu.G., Grigoryan Z.G. Bilateral renal cancer. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2008;(3):16–23. (In Russ.)].
14. Bratslavsky G., Liu J.J., Johnson A.D. et al. Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: feasibility and outcomes. *J Urol* 2008;179(1):67–70. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.150. PMID: 17997447.

Вклад авторов

М.И. Комаров: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 В.Б. Матвеев: разработка дизайна исследования;
 Л.Г. Жукова: анализ полученных данных;
 И.Г. Комаров: разработка дизайна исследования;
 В.А. Черняев: получение данных для анализа.

Authors' contributions

M.I. Komarov: article writing, reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 V.B. Matveev: developing the research design;
 L.G. Zhukova: analysis of the obtained data;
 I.G. Komarov: developing the research design;
 V.A. Chernyaev: obtaining data for analysis.

ORCID авторов

М.И. Комаров: <https://orcid.org/0000-0002-3670-0880>
 В.Б. Матвеев: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
 И.Г. Комаров: <https://orcid.org/0000-0002-3495-5521>

ORCID of authors

M.I. Komarov: <https://orcid.org/0000-0002-3670-0880>

V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

I.G. Komarov: <https://orcid.org/0000-0002-3495-5521>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 14.12.2017. **Принята к публикации:** 15.02.2018.

Article received: 14.12.2017. **Accepted for publication:** 15.02.2018.

Интраоперационные и онкологические результаты лечения пациентов с почечно-клеточным раком и распространением опухолевого тромба по венозной системе

С.В. Котов^{1,2}, А.И. Кириенко¹, А.Г. Юсуфов^{1,2}, Д.П. Котова², М.К. Семенов^{1,2}, М.М. Ирицян¹, А.А. Баранов¹

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

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский проспект, 8

Контакты: Сергей Владиславович Котов urokotov@mail.ru

Введение. Особенностью рака почки является метастатическая инвазия опухолевого тромба в нижнюю полую вену (НПВ).

Цель исследования – оценка результатов хирургического лечения пациентов с почечно-клеточным раком и распространением опухолевого тромба по венозной системе.

Материалы и методы. В период с 2011 г. по апрель 2017 г. в клинике урологии ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова выполнены 26 радикальных/циторедуктивных нефрэктомий с тромбэктомией. Среди пациентов были 20 (76,9 %) мужчин и 6 (23,1 %) женщины. Медиана возраста – 64 года (47–82 года). Заболевание правой почки выявлено у 14 (53,8 %) пациентов, левой – у 12 (46,2 %). Опухолевый тромбоз был классифицирован на 4 уровня: I (n = 12 (46,2 %)) – почечная вена, периренальный отдел НПВ; II (n = 8 (30,8 %)) – подпеченочный отдел НПВ; III (n = 5 (19,2 %)) – внутривенный отдел НПВ; IV (n = 1 (3,8 %)) – наддиафрагмальный (внутриперикардиальный, внутривенный) отдел НПВ. Увеличенные забрюшинные лимфатические узлы по данным компьютерной томографии определялись в 11 (42,3 %) случаях. Отдаленные метастазы на момент операции диагностированы у 6 (23,1 %) пациентов: солитарные – у 4 (15,4 %), множественные – у 2 (7,7 %).

Результаты. Все 26 вмешательств были без интраоперационной летальности. Медиана продолжительности операции – 212 мин (140–335 мин). Медиана кровопотери – 300 мл (50–5000 мл). В связи с кровопотерей аппаратную реинфузию (Cell-Saver) крови проводили 4 (15,4 %) пациентам. В 4 (15,4 %) случаях выполнена одна из симультанных операций (холецистэктомия, атипичная резекция печени, протезирование брюшного отдела аорты, резекция IV сегмента печени, СВЧ-абляция метастатического очага VII сегмента печени, гемиколэктомия слева (стадия T4, прорастание опухоли в нисходящую кишку)). Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 8 (30,8 %) пациентов. Летальность в раннем послеоперационном периоде (30 дней) составила 7,7 % (n = 2).

Заключение. Радикальная/циторедуктивная нефрэктомия с тромбэктомией из НПВ является технически сложной операцией. Ее необходимо выполнять в экспертных центрах, имеющих материально-техническую базу для подобных вмешательств.

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

Для цитирования: Котов С. В., Кириенко А. И., Юсуфов А. Г. и др. Интраоперационные и онкологические результаты лечения пациентов с почечно-клеточным раком и распространением опухолевого тромба по венозной системе. Онкоурология 2018;14(1):57–67.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-57-67

Intraoperative and oncological results of treating patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus

S.V. Kotov^{1,2}, A.I. Kirienko¹, A.G. Yusufov^{1,2}, D.P. Kotova², M.K. Semenov^{1,2}, M.M. Iritsyan¹, A.A. Baranov¹

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

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Prospekt, Moscow 119049, Russia

Background. The general characteristic of renal cell cancer is metastatic invasion of tumor thrombus in the inferior vena cava (IVC).

Objective is the evaluation of the results of surgical treatment of patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus.

Materials and methods. During the period from 2011 to April 2017 in the Clinic of Urology at the N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1 26 radical/cytoreductive nephrectomies with thrombectomy were conducted. Men predominated (n = 20 (76.9 %)) over women (n = 6 (23.1 %)) among the patients. Median age – 64 years (47–82 years). 14 (53.8 %) patients were diagnosed with disease of the right kidney and 12 (46.2 %) of the left kidney. Level I (n = 12 (46.2 %)) – renal vein, perirenal part of the IVC. Level II (n = 8 (30.8 %)) – infrahepatic part of the IVC. Level III (n = 5 (19.2 %)) – retrohepatic part of the IVC. Level IV (n = 1 (3.8 %)) – supradiaphragmatic (intrapercardial, intra-atrial) part of the IVC. Enlarged retroperitoneal lymph nodes were detected in 11 (42.3 %) cases based on the data received from computed tomography scan. 6 (23.1 %) patients were diagnosed with distant metastases at the time of operation: solitary in 4 (15.4 %) cases, multiple in 2 (7.7 %) cases.

Results. All interventions occurred without intraoperative lethality. Median operative time – 212 minutes (140–335 minutes). Blood loss median 300 ml (50–5000 ml). Blood salvage (Cell-Saver) was used on 4 (15.4 %) patients due to major blood loss. In 4 (15.4 %) cases one of single-plane operations was performed (cholecystectomy, atypical hepatic resection, prosthetic repair of abdominal region of aorta, resection of the IV liver segment, left hemicolectomy (T4, malignant invasion in descending colon)). Postoperative complications were registered in 8 (30.8 %) cases. Lethality in the early (30 days) postoperative period equaled 7.7 % (n = 2).

Conclusion. Radical/cytoreductive nephrectomies with thrombectomy from the IVC is a technically complex surgery. It should be performed in expert centers with material and technical resources for such operations.

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

For citation: Kotov S.V., Kirienko A.I., Yusufov A.G. et al. Intraoperative and oncological results of treating patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):57–67.

Введение

В России в 2015 г. были зарегистрированы 22 696 случаев впервые диагностированного почечно-клеточного рака (ПКР) и 8511 смертельных исходов от него. Стандартизированный показатель заболеваемости ПКР составил 9,7 на 100 тыс. населения [1].

Особенностью ПКР является биологическая предрасположенность к сосудистой инвазии, встречающаяся у 5–10 % пациентов с ПКР [2]. Современные методы визуализации позволяют не только диагностировать первичные опухоли, но также выявить участие венозной системы и уровень распространенности опухолевого тромба. Несмотря на достижения в молекулярной таргетной, лучевой и иммунотерапии, хирургическое лечение – единственный радикальный метод лечения больных с ПКР.

Цель исследования – оценка результатов хирургического лечения пациентов с ПКР и опухолевым тромбом.

Материалы и методы

В период с 2011 г. по апрель 2017 г. в клинике урологии ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова были выполнены 26 радикальных/циторедуктивных нефрэктомии с тромбэктомией. Комплекс предоперационных обследований включал: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и остеосцинтиграфию (при боли в костях и наличии метастазов других локализаций). Для определения объема операции, выбора адекватного доступа, оценки локализации и протяженности тромба, состояния кровотока по нижней полой вене (НПВ) и коллатералям оценивали результаты мультиспиральной КТ с внутривенным контрастированием и ультразвукового исследования с цветным доплеровским картированием.

Среди пациентов были 20 (76,9 %) мужчин и 6 (23,1 %) женщин. Медиана возраста составила 64 года (47–82 года). Заболевание правой почки выявлено у 14 (53,8 %) пациентов, левой – у 12 (46,2 %). Клиническая стадия Т3а установлена в 12 (46,2 %) случаях,

Т3б – в 9 (34,6 %), Т3с – в 1 (3,8 %) (массивное вращение опухолевого тромба в НПВ, требующее резекции и реконструктивно-пластической операции, не встречалось), Т4 – в 4 (15,4 %).

Опухолевый тромбоз был классифицирован согласно R.J. Neves и H. Zincke [3] на 4 уровня: I (n = 12 (46,2 %)) – почечная вена, периренальный отдел НПВ; II (n = 8 (30,8 %)) – подпеченочный отдел НПВ; III (n = 5 (19,2 %)) – внутripеченочный отдел НПВ, который был разделен на 2 подуровня: а – краниальная граница опухолевого тромба не достигает главных печеночных вен, b – опухолевый тромб на уровне главных печеночных вен и выше; IV (n = 1 (3,8 %)) – наддиафрагмальный (внутриперикардальный, внутрипредсердный) отдел НПВ. Уровень венозного тромбоза – важный фактор при выборе метода хирургического пособия. Увеличенные забрюшинные лимфатические узлы по данным КТ определялись в 11 (42,3 %) случаях. Отдаленные метастазы на момент операции диагностированы у 6 (23,1 %) пациентов: солитарные – у 4 (15,4 %), множественные – у 2 (7,7 %). Преимущественной локализацией метастатических очагов являлись легкие, печень и надпочечники. У 8 (30,8 %) пациентов определялось частичное вращение опухолевого тромба в стенку НПВ, не потребовавшее интраоперационной циркулярной резекции, перевязки НПВ и реконструкции последней синтетическими пластинами. У 2 больных в анамнезе наблюдалась клиническая картина тромбоэмболии легочной артерии. Предоперационная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всем больным выполнена нефрэктомия с тромбэктомией и забрюшинной лимфаденэктомией. Методу тромбэктомии определяли уровнем опухолевого тромбоза венозного русла. В 25 (96,2 %) случаях операцию проводили из лапаротомного доступа (неполный или полный «шеvron»). Последний благодаря скорости, легкости выполнения и возможности работы на всех органах брюшной полости позволяет успешно осуществлять тромбэктомию при тромбах, исходящих из опухоли как правой, так и левой почки. У 1 (3,8 %) пациента тромбэктомию проведена лапароскопически.

Таблица 1. Характеристика пациентов с почечно-клеточным раком с опухолевым тромбозом венозной системы

Table 1. Characteristics of the patients with renal cell carcinoma and venous thrombus

Показатель Characteristic	n	%
Пол: Sex:		
мужской male	20	76,9
женский female	6	23,1
Сторона поражения: Affected side:		
левая left	12	46,2
правая right	14	53,8
Клиническая стадия T: T stage:		
T3a	12	46,2
T3b	9	34,6
T3c	1	3,8
T4	4	15,4
Уровень опухолевого тромбоза: Tumor thrombus level:		
I	12	46,2
II	8	30,8
III	5	19,2
IV	1	3,8
Увеличенные лимфатические узлы по данным компьютерной томографии Enlarged lymph nodes per computed tomography	11	42,3
Отдаленные метастазы: Distant metastases:		
M0	20	76,9
M1	6	23,1
солитарные solitary	4	15,4
множественные multiple	2	7,7
Клиническая картина тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе Clinical picture of pulmonary artery thromboembolism in patient history	2	7,7
Врастание опухолевого тромба в стенку нижней полой вены Ingrowth of tumor thrombus into inferior vena cava wall	8	30,8

ческим путем. В 1 (3,8 %) случае двусторонний субкостальный доступ дополнен правосторонней торакотомией для удаления опухолевого тромба IV уровня из правого предсердия. Операцию всегда начинали со стороны пораженной почки. После выделения последней, клипирования и пересечения почечной артерии выполняли выход к НПВ для тромбэктомии.

При опухолевых тромбах I уровня (рис. 1–3) операция заключалась в наложении зажима Сатинского на выделенную НПВ. Далее осуществляли каватомию с иссечением устья почечной вены, тромб удаляли единым блоком с почкой. НПВ ушивали непрерывным швом.

При опухолевых тромбах II уровня (рис. 4–9) остановку кровотока по НПВ осуществляли наложением турникетов: на НПВ ниже почечных сосудов, противоположную почечную вену и НПВ выше опухолевого тромба. Выполняли каватомию с иссечением устья почечной вены или с отдельным иссечением устья, тромбэктомия, ревизию НПВ, удаление остаточных фиксированных к интима фрагментов тромба. Дефект НПВ ушивали непрерывным швом. Турникеты снимали последовательно: дистальный, проксимальный и с противоположной почечной вены.

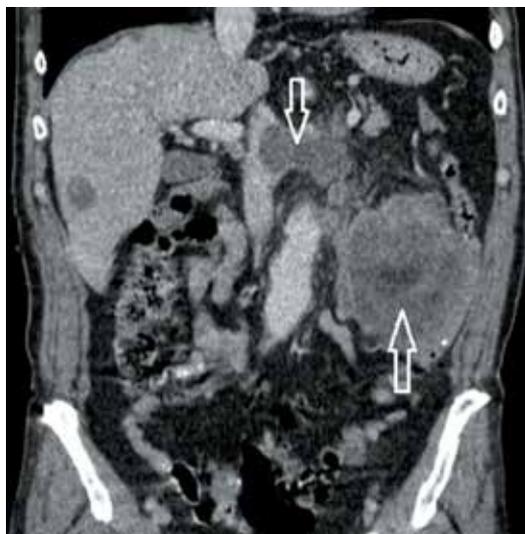


Рис. 1. Компьютерная томография с контрастированием: опухоль левой почки с опухолевыми тромбами I уровня (указаны стрелками)
Fig. 1. Contrast-enhanced computed tomography: tumor of the left kidney with level I tumor thrombi (shown by arrows)



Рис. 2. Компьютерная томография с контрастированием: опухолевый тромб I уровня (указан стрелкой)
Fig. 2. Contrast-enhanced computed tomography: level I tumor thrombus (shown by an arrow)



Рис. 3. Пример тромбэктомии при опухолевых тромбах I уровня (адаптировано из [4])
Fig. 3. An example of thrombectomy for level I tumor thrombi (adapted from [4])



Рис. 4. Компьютерная томография с контрастированием: опухоль левой почки с опухолевыми тромбами II уровня (указаны стрелками). Тромбированы 2 почечные вены слева
Fig. 4. Contrast-enhanced computed tomography: tumor of the left kidney with level II tumor thrombi (shown by arrows). Thrombosis of 2 renal veins on the left

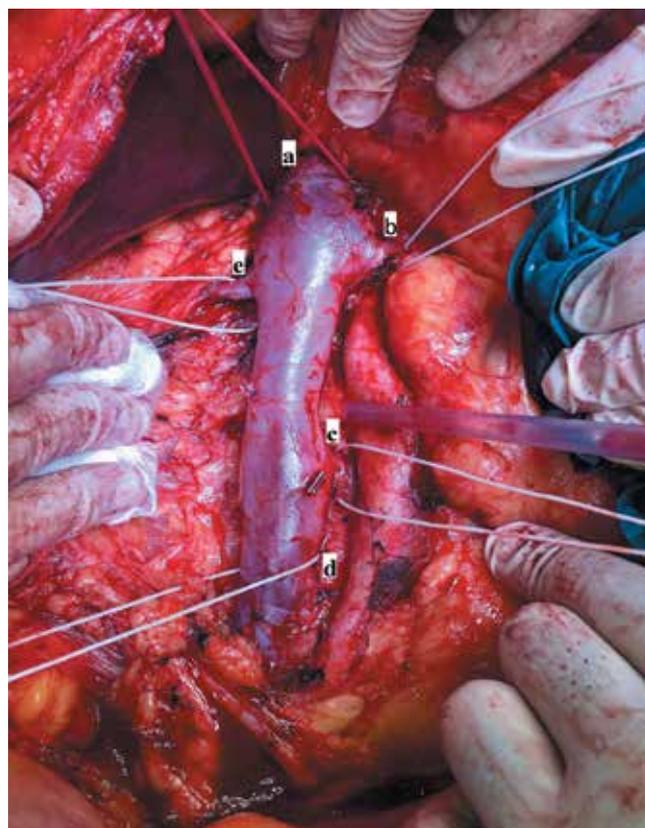


Рис. 5. Пример наложения турникетов при опухолевых тромбах II уровня: а – выше верхней границы опухолевого тромба; b – тромбированная почечная вена; с – почечная вена с тромбом; d – нижняя граница опухолевого тромба; e – контралатеральная почечная вена
Fig. 5. An example of applying tourniquets for level II tumor thrombi: a – above the upper margin of the tumor thrombus; b – thrombosed renal vein; c – renal vein with the thrombus; d – lower margin of the tumor thrombus; e – contralateral renal vein

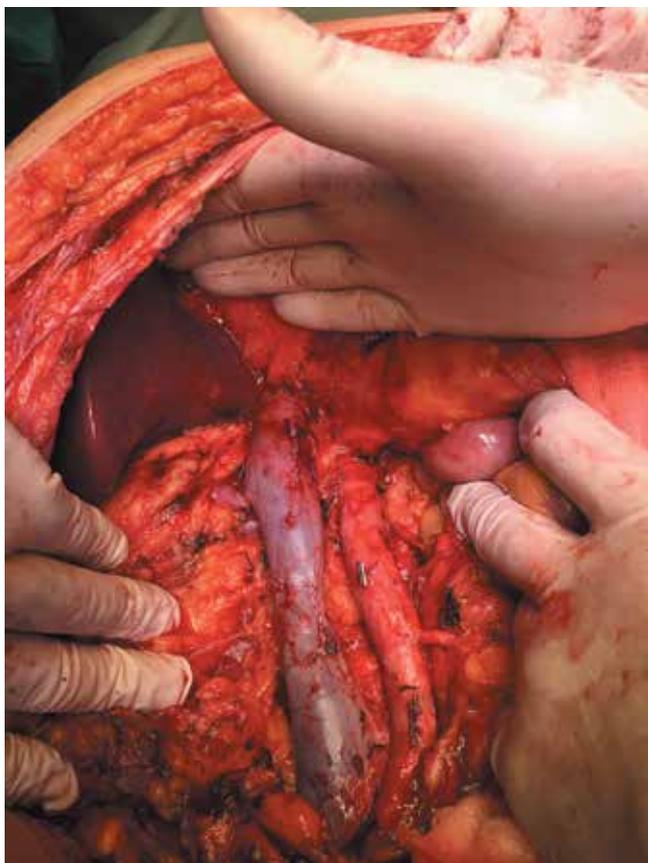


Рис. 6. Нижняя полая вена после тромбэктомии
Fig. 6. Inferior vena cava after thrombectomy

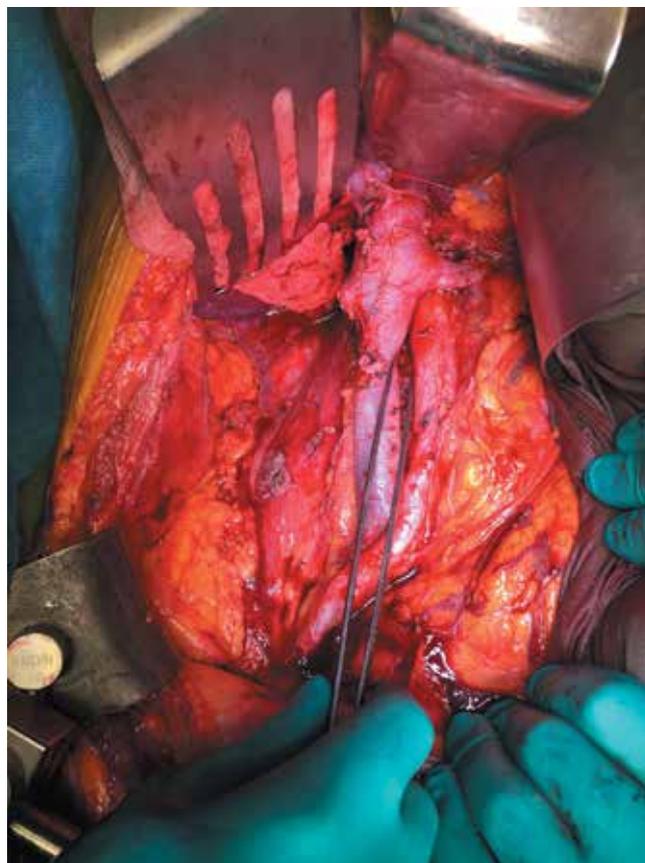


Рис. 8. Вид после правосторонней нефрэктомии с тромбэктомией из нижней полой вены. Опухолевый тромб II уровня
Fig. 8. View after right-side nephrectomy with thrombectomy of the inferior vena cava. Level II tumor thrombus



Рис. 7. Макропрепарат удаленной почки с тромбами из нижней полой вены
Fig. 7. Gross specimen of the removed kidney with thrombi of the inferior vena cava

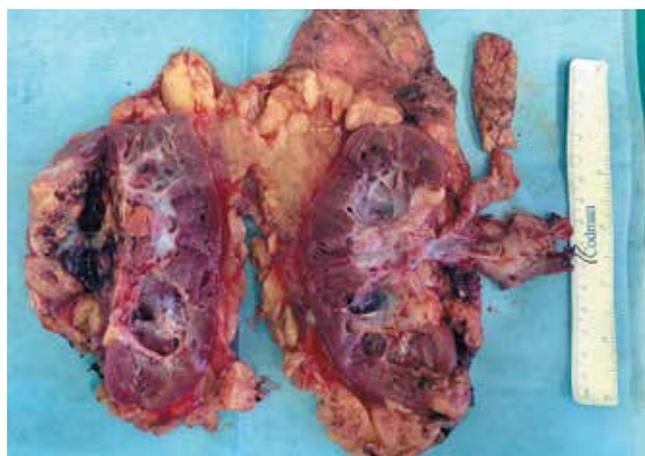


Рис. 9. Макропрепарат удаленной почки с опухолевым тромбом II уровня
Fig. 9. Gross specimen of the removed kidney with level II tumor thrombus

При опухолевых тромбах III уровня (рис. 10) использовали 2 метода.

При распространении опухолевого тромба на дистальный ретропеченочный отдел (верхняя граница тромба не достигает главных печеночных вен) рас-

сечения связочного аппарата печени не требовалось. Дополнительная мобилизация НПВ достигалась пересечением коротких печеночных вен, что позволяло беспрепятственно провести турникет выше верхней границы тромба для остановки кровотока. Далее опе-



Рис. 10. Компьютерная томография с контрастированием: опухоль левой почки с опухолевыми тромбами III уровня (указаны стрелками)
Fig. 10. Contrast-enhanced computed tomography: tumor of the left kidney with level III tumor thrombi (shown by arrows)

рацию продолжали как при опухолевых тромбах II уровня.

Доступ к поддиафрагмальному и печеночному отделам НПВ при локализации опухолевого тромба на уровне и/или выше главных печеночных вен производили путем рассечения связочного аппарата печени, а именно серповидной, коронарной и правой треугольной связок. Пересекали 3–5 коротких печеночных вен. После выделения НПВ на всем протяжении накладывали турникеты на НПВ выше тромба, противоположную почечную вену и НПВ ниже почечной вены, на гепатодуоденальную связку (прием Прингла) для уменьшения объема циркулирующей крови. Выполняли каватомию на всем протяжении тромба, тромбэктомия из НПВ. После контрольного осмотра НПВ дефект на ней ушивали непрерывным швом. После ушивания ретропеченочного и поддиафрагмального отделов НПВ турникет перекладывали ниже главных печеночных вен и снимали с гепатодуоденальной связки. Операцию продолжали как при тромбах II уровня.

При опухолевых тромбах IV уровня (рис. 11, 12) операцию выполняли без использования искусственного кровообращения. Дополнительным доступом к наддиафрагмальному отделу НПВ являлась правосторонняя торакотомия в V межреберье. Производили мобилизацию почки, почечную артерию клипировали и пересекали. Мобилизовали печень путем рассечения связочного аппарата. Выделяли и брали на турникеты почечные вены, НПВ в инфраренальном отделе, а также гепатодуоденальную связку. Выполняли правостороннюю торакотомия в V межреберье. Кпереди от диафрагмального нерва продольно вскрывали перикард.



Рис. 11. Компьютерная томография: опухоль правой почки с опухолевыми тромбами IV уровня (указаны стрелками)
Fig. 11. Computed tomography: tumor of the right kidney with level IV tumor thrombi (shown by arrows)

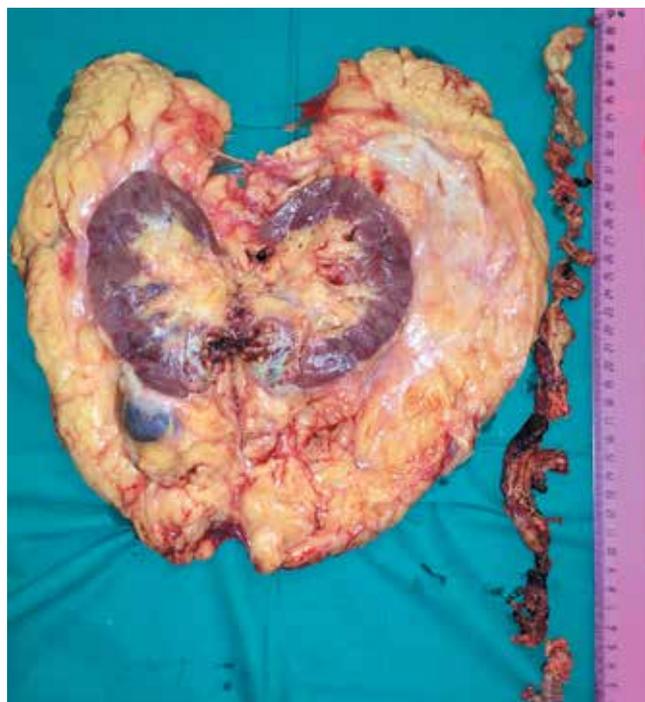


Рис. 12. Макропрепарат удаленной почки с опухолевым тромбом IV уровня
Fig. 12. Gross specimen of the removed kidney with level IV tumor thrombus

Накладывали турникет на верхнюю полую вену, зажимом Сатинского отжимали ушко правого предсердия, верхушку последнего отсекали. После пережатия противоположной почечной вены, инфраренального отдела НПВ, гепатодуоденальной связки и верхней полую вены зажим Сатинского снимали с предсердия.

Атриотомия была расширена вверх, кровь аспирирована аппаратом Cell-Saver, из предсердия и грудного отдела НПВ удален плотный тромб. Попытки удалить опухолевый тромб из печеночного отдела НПВ оказались безрезультатны из-за плотной фиксации к интима последней. Атриотомию ушивали двухрядным непрерывным швом. Выполняли каватомию на протяжении 5 см начиная с уровня правой почечной вены, удаляли тромботические массы из печеночного и подпеченочного отделов НПВ и устья правой почечной вены, последнее клипировали и пересекали. Каватомию ушивали непрерывным швом. Во время операции введено 2,5 тыс. ЕД нефракционированного гепарина. На перикард накладывали редкие швы. В правый плевральный синус устанавливали страховой дренаж.

Результаты

Все 26 вмешательств были без интраоперационной летальности. Медиана продолжительности операции составила 212 мин (140–335 мин). Медиана кровопотери – 300 мл (50–5000 мл). С учетом объема кровопотери 4 (15,4 %) пациентам совместно с аппаратной реинфузией (Cell-Saver) крови проводили плазмогемотрансфузионную терапию с использованием донорской крови. В 4 (15,4 %) случаях выполнена одна из симультанных операций: холецистэктомия, атипичная резекция печени, протезирование брюшного отдела аорты, резекция IV сегмента печени, СВЧ-абляция метастатического очага VII сегмента печени, гемиколэктомия слева (стадия T4, прорастание опухоли в нисходящую кишку). У 3 (11,5 %) пациентов проведены комбинированные операции, направленные на радикальное удаление опухолевой ткани. Ретроаортальное расположение левой почечной вены встречалось у 3 (11,5 %) больных. У 2 (7,7 %) пациентов была добавочная почечная вена слева, также содержащая опухолевый тромб. В 2 (7,7 %) случаях отмечен тромбоз контралатеральной почечной вены. Тромбоз главных печеночных вен не выявлен ни у одного пациента.

Ранний послеоперационный период протекал в отделении интенсивной терапии с условиями ранней реабилитации, активизации и дальнейшего перевода в отделение урологии.

Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 8 (30,8 %) пациентов. Степень тяжести осложнений по классификации Clavien–Dindo расценена как I у 1 (3,8 %), II – у 3 (11,5 %), IIIa – у 1 (3,8 %), IVa – у 1 (3,8 %), V – у 2 (7,7 %) пациентов (табл. 2). Структура осложнений включала: периферический тромбоз вен нижних конечностей, инфекционные осложнения, установку каво-фильтра для профилактики тромбоэмболии легочной артерии в связи с нарастанием тромбоза вен нижних конечностей, острую почечную недостаточность, потребовавшую 3 сеансов гемодиализа.

Таблица 2. Классификация осложнений по Clavien–Dindo
Table 2. The Clavien–Dindo classification of complications

Степень осложнений Complication grade	n	%
I	1	3,8
II	3	11,5
IIIa	1	3,8
IIIb	0	0
IVa	1	3,8
IVb	0	0
V	2	7,7
<i>Всего</i> <i>Total</i>	8	30,8

Структура инфекционных осложнений составляла внутрибольничную пневмонию и нагноение послеоперационной раны.

Летальность в раннем послеоперационном периоде составила 7,7 % (n = 2). Причиной смерти в одном случае оказались синдром системной воспалительной реакции, тромбоэмболия легочной артерии, отек головного мозга, отек легких; в другом – острый инфаркт миокарда на фоне алкогольной кардиомиопатии.

По результатам гистологического исследования светлоклеточный вариант ПКР встретился у 19 (73,2 %) пациентов, папиллярный тип I – у 2 (7,7 %), папиллярный тип II – у 1 (3,8 %), смешанный – у 3 (11,5 %). В 1 (3,8 %) случае гистологически выявлен метастаз меланомы. Степень дифференцировки опухоли по Фурману G₁ отмечена у 8 (30,8 %) пациентов, G₂ – у 11 (42,3 %), G₃ – у 5 (19,2 %), G₄ – у 2 (7,7 %). Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (pN1) диагностировано у 8 (30,8 %) из 11 больных, у которых определялась забрюшинная лимфаденопатия по данным предоперационной КТ. Среди пациентов, у которых по данным предоперационной КТ лимфаденопатия не отмечалась, положительные лимфатические узлы не выявлены. Медиана послеоперационного пребывания в клинике составила 9 сут (4–42 сут). Медиана наблюдения – 18 мес. Послеоперационные результаты приведены в табл. 3.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость пациентов без отдаленных метастазов (M0) составила 63 %. Общая и опухолевоспецифическая смертность пациентов – 35 и 29 % соответственно. У 4 (15,4 %) пациентов с первичным неметастатическим ПКР отмечалось прогрессирование заболевания, которое проявлялось метастазированием в головной мозг,

Таблица 3. Послеоперационные результаты

Table 3. Postoperative results

Показатель Characteristic	n	%
Доступ: Access:		
лапаротомия laparotomy	24	92,3
лапаротомия, торакотомия laparotomy, thoracotomy	1	3,8
лапароскопия laparoscopy	1	3,8
Забрюшинная лимфаденэктомия Retroperitoneal lymph node dissection	26	100
Тромбэктомия: Thrombectomy:		
из почечной вены from the renal vein	12	46,2
из нижней полой вены from the inferior vena cava	13	50,0
из правых отделов сердца from the right heart	1	3,8
Патологоанатомическая стадия: Pathoanatomical stage:		
pT3a	12	46,2
pT3b	9	34,6
pT3c	1	3,8
pT4	4	15,4
Лимфатические узлы: Lymph nodes:		
pN0	18	69,2
pN1	8	30,8
Симультанные операции (холецистэктомия, атипичная резекция печени, протезирование брюшно-го отдела аорты, резекция IV сегмента печени, СВЧ-абляция метастатического очага VII сегмента печени, гемиколэктомия слева) Simultaneous surgeries (cholecystectomy, atypical liver resection, abdominal aorta prosthesis, resection of the IV liver segment, microwave ablation of metastatic lesion of the VII liver segment, left hemicolectomy)	4	15,4
Гистологические результаты: Histological results:		
светлоклеточный clear cell	19	73,2
папиллярный тип I papillary type I	2	7,7
папиллярный тип II papillary type II	1	3,8
смешанный mixed	3	11,5
метастаз меланомы melanoma metastasis	1	3,8
Степень дифференцировки по Фурману: Fuhrman nuclear grade:		
G ₁	8	30,8
G ₂	11	42,3
G ₃	5	19,2
G ₄	2	7,7

Таблица 4. Сравнительная характеристика осложнений, n (%)

Table 4. Comparative characteristics of complications, n (%)

Характеристика Characteristic	В.Б. Матвеев и соавт., 1973–2012 гг. (n = 463) V.B. Matveev et al., 1973–2012 (n = 463)	В.А. Атдугев и соавт., 2005–2017 гг. (n = 53) V.A. Atduev et al., 2005–2017 (n = 53)	С.В. Котов и соавт., 2011–2017 гг. (n = 26) S.V. Kotov et al., 2011–2017 (n = 26)
Степень осложнений по классификации Clavien–Dindo: Complication grade per the Clavien–Dindo classification:			
I	0	2 (3,7)	1 (3,8)
II	32 (6,9)	15 (28,3)	3 (11,5)
IIIa	0	2 (3,7)	1 (2,8)
IIIb	5 (1,1)	0	0
IVa	49 (10,7)	0	1 (3,8)
IVb	4 (0,9)	1 (1,8)	0
V	28 (6,0)	2 (3,8)	2 (7,7)
Всего Total	118 (25,7)	21 (39,7)	8 (30,8)
Послеоперационная летальность: Postoperative morbidity:			
30 дней 30 days	27 (5,8)	2 (3,8)	2 (7,7)
90 дней 90 days	1 (0,2)	0	0

легкие и кости. Местного рецидивирования заболевания не зафиксировано. За время наблюдения ни у одного пациента не зарегистрировано олигометастатического поражения или изолированных потенциально резектабельных очагов в легких. У пациентов с первичным метастатическим ПКР, относящихся к группам промежуточного и высокого риска согласно номограммам Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1,5-летняя общая и опухолевоспецифическая смертность составила 100 и 80 % соответственно. На момент оперативного этапа лечения неoadъювантная лекарственная терапия не проводилась.

Пациенты с метастазами на момент оперативного вмешательства после выписки из стационара были направлены под наблюдение онколога по месту жительства для проведения таргетной терапии.

Обсуждение

Радикальная нефрэктомия с тромбэктомией – операция высокого риска, а формирование опухолевого тромба в НПВ у пациентов с ПКР считается значительным неблагоприятным прогностическим фактором. Агрессивная хирургическая тактика является «золотым стандартом» у данной категории пациентов [5, 6]. Совершенствование хирургической техники и периоперационного ведения позволяет улучшить интра- и послеоперационные показатели. Однако частота послеоперационных осложнений и смертности остается на высоком

уровне. Сравнительная характеристика послеоперационных осложнений по данным разных авторов представлена в табл. 4.

На сегодняшний день в современном мире прогностическое значение венозной инвазии активно обсуждается. По результатам международного многоцентрового исследования с участием более чем 1000 пациентов уровень тромба считается независимым предиктором выживаемости [7]. Пятилетний показатель выживаемости больных ПКР с опухолевым тромбозом достигает 25–65 % [8–10]. Наряду с противоречивыми данными относительно опухолевой инвазии ценными прогностическими факторами являются размер опухоли, ее гистологический тип, степень дифференцировки по Фурману, вовлеченность лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов [11]. ПКР стадии T3a и выше ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. Важным фактором долгосрочного выживания больных является полное удаление опухолевого тромба. В случаях с неполной резекцией рецидив тромбоза возникает из остаточного тромба.

Местного рецидива и рецидива тромбоза венозной системы не имели 20 (76,9 %) пациентов без отдаленных метастазов. Прогрессирование заболевания реализовалось в появлении метастазов в 11,5 % случаев.

Важным фактором является радикальность оперативного пособия, которая, на наш взгляд, значительно улучшает опухолевоспецифическую выживаемость

и снижает риск возникновения тромбоза у пациентов с ПКР и венозной опухолевой инвазией.

Наличие метастазов на момент хирургического вмешательства несомненно ухудшает выживаемость пациентов, о чем свидетельствуют наши данные: 1,5-летняя общая и опухолевоспецифическая смертность пациентов с отдаленными метастазами (M1) – 100 и 80 % соответственно. Настоящее исследование имеет недостатки, поскольку является одноцентровым, ретроспективным, основанным на небольшой выборке.

Заключение

Радикальная/циторедуктивная нефрэктомия с тромбэктомией из НПВ является технически сложной операцией. Ее необходимо выполнять в экспертных центрах, имеющих материально-техническую базу для подобных вмешательств. Распространение рака почки по венозной системе имеет неблагоприятный прогноз по наличию лимфогенных и отдаленных метастазов, а также по опухолевоспецифической и общей выживаемости даже в эру таргетной терапии.

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 mortality). 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. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение рака почки с опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вены. В кн.: Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: Вердана, 2011. С. 143–179. [Davydov M.I., Matveev V.B. Surgical treatment of kidney cancer with tumor thrombosis of the renal vein and inferior vena cava. In: Clinical cancer urology. Ed. V.P. Matveev. Moscow: Verdana, 2011. Pp. 143–179. (In Russ.)].
3. Neves R.J., Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol* 1987;59(5):390–5. PMID: 3594097.
4. Campbell-Walsh Urology. Eds.: J.A. Wein, L.R. Kavoussi, A.W. Partin et al. 11th edn. Elsevier Health Sciences, 2016. 4176 p.
5. Nesbitt J.C., Soltero E.R., Dinney C.P. et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann Thorac Surg* 1997;63(6):1592–600. PMID: 9205155.
6. Kirkali Z., van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol* 2007;52(3):658–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.05.009. PMID: 17548146.
7. Martínez-Salamanca J.I., Linares E., González J. et al. Lessons learned from the International Renal Cell Carcinoma Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC). *Curr Urol Rep* 2014;15(5):404. DOI: 10.1007/s11934-014-0404-7. PMID: 24682884.
8. Cho M.C., Kim J.K., Moon K.C. et al. Prognostic factor for Korean patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension: application of the new 2009 TNM staging system. *Int Braz J Urol* 2013;39(3):353–63. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.03.08. PMID: 23849567.
9. Kaushik D., Linder B.J., Thompson R.H. et al. The impact of histology on clinicopathologic outcomes for patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus: a matched cohort analysis. *Urology* 2013;82(1):136–41. DOI: 10.1016/j.urology.2013.02.034. PMID: 23642851.
10. Sidana A., Goyal J., Aggarwal P. et al. Determinants of outcomes after resection of renal cell carcinoma with venous involvement. *Int Urol Nephrol* 2012;44(6):1671–9. DOI: 10.1007/s11255-012-0314-x. PMID: 23085835.
11. Zhang C., Li X., Hao H. et al. The correlation between size of renal cell carcinoma and its histopathological characteristics: a single center study of 1867 renal cell carcinoma cases. *BJU Int* 2012;110(11):E481–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11173.x. PMID: 22540142.

Вклад авторов

С.В. Котов, А.И. Кириенко: разработка дизайна исследования;

А.Г. Юсуфов, Д.П. Котова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

М.К. Семенов, М.М. Ирицын, А.А. Баранов: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

S.V. Kotov, A.I. Kirienko: developing the research design;

A.G. Yusufov, D.P. Kotova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

M.K. Semenov, M.M. Iritsyan, A.A. Baranov: article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов

С.В. Котов: <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

А.И. Кириенко: <https://orcid.org/0000-0001-8792-1694>

А.Г. Юсуфов: <https://orcid.org/0000-0001-8202-3844>

Д.П. Котова: <https://orcid.org/0000-0003-1071-0877>

М.К. Семенов: <https://orcid.org/0000-0003-1063-8350>

М.М. Ирицян: <https://orcid.org/0000-0002-6271-0556>

А.А. Баранов: <https://orcid.org/0000-0002-1776-183X>

ORCID of authors

S. V. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

A. I. Kirienko: <https://orcid.org/0000-0001-8792-1694>

A. G. Yusufov: <https://orcid.org/0000-0001-8202-3844>

D. P. Kotova: <https://orcid.org/0000-0003-1071-0877>

M. K. Semenov: <https://orcid.org/0000-0003-1063-8350>

М.М. Ирицян: <https://orcid.org/0000-0002-6271-0556>

А.А. Баранов: <https://orcid.org/0000-0002-1776-183X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 11.09.2017. **Принята к публикации:** 19.02.2018.

Article received: 11.09.2017. **Accepted for publication:** 19.02.2018.

Рецензия на статью «Интраоперационные и онкологические результаты лечения пациентов с почечно-клеточным раком и распространением опухолевого тромба по венозной системе»

В статье представлен опыт лечения 26 больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом. Больные с подпеченочным тромбозом в большинстве случаев не представляют сложностей при выполнении хирургического вмешательства, за исключением случаев массивного врастания опухолевого тромба в стенку нижней полой вены. Во многих остальных случаях при мобильном опухолевом тромбе все больше авторов успешно используют лапароскопический доступ, что и было сделано в 1 наблюдении в настоящем исследовании. При более распространенных тромбах (III и IV уровней) в клинике урологии НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина мы продолжаем применять лапаротомный срединный доступ без торакотомии как наиболее удобный, быстрый и малотравматичный, за исключением случаев использования искусственного кровообращения, требующего выполнения стернотомии. Тем не менее применение других доступов возможно и определяется опытом и предпочтениями хирурга. Выполнение нефрэктомии с тромбэктомией сопряжено с высоким риском осложнений и летальностью, которая в данном исследовании составила

7,7 %, что сопоставимо с результатами других клиник. Резекции соседних органов и удаление солитарных метастазов оправданы у тщательно отобранных пациентов для достижения полного удаления всех проявлений заболевания, однако сопряжены с более высокой частотой развития периоперационных осложнений. Успехи лекарственного лечения требуют все более тщательного отбора пациентов для расширенных и комбинированных вмешательств у больных с определяемыми до операции метастазами в лимфатические узлы и отдаленными метастазами, так как улучшение выживаемости от выполнения циторедуктивных операций в настоящее время дискутабельно. Предоперационная системная терапия позволяет отобрать пациентов с хорошим ответом, которые потенциально являются долгожителями и наилучшими кандидатами для циторедуктивных операций, и отказаться от хирургического вмешательства у пациентов с первичной резистентностью к лекарственной терапии. Статья несомненно представляет интерес для специалистов — онкологов и урологов и должна быть опубликована в журнале «Онкоурология».

Член-корр. РАН профессор В.Б. Матвеев

Лапароскопическая резекция почки с селективной ишемией

Б.Г. Гулиев, Б.К. Комяков, Х.Х. Ягубов

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 gulievbgb@mail.ru

Введение. Повреждение почки вследствие длительной тепловой ишемии во время резекции опухоли — один из важных факторов, влияющих на почечную функцию. Пережатие только сегментарной артерии, идущей непосредственно к новообразованию, является альтернативой тотальной ишемии.

Цель исследования — оценка эффективности лапароскопической парциальной нефрэктомии (ЛПН) с селективной ишемией почки. **Материалы и методы.** Изучены результаты лапароскопической резекции почки у 68 больных, которые имели стадию заболевания T1a (n = 60) и T1b (n = 8) и здоровую контралатеральную почку. Больные с опухолью единственной почки в исследование не включены. Мужчин было 38 (55,9 %), женщин — 30 (44,1 %). Средний возраст больных составил $58,4 \pm 7,8$ года. У 36 (52,9 %) пациентов ЛПН выполнена с пережатием основной почечной артерии (1-я группа), у 32 (47,1 %) проводилось клипирование сегментарной артерии (2-я группа). Средние размеры опухоли в 1-й группе — $3,6 \pm 1,5$ см (2,5–5,8 см), во 2-й — $3,2 \pm 1,2$ см (2,3–5,2 см). Были изучены длительность операции и тепловой ишемии, объем кровопотери, а также скорость клубочковой фильтрации до хирургического вмешательства и после него.

Результаты. Все ЛПН были завершены лапароскопическим доступом. Конверсий к открытой операции и нефрэктомии не было. Однако у 5 из 32 пациентов 2-й группы дополнительно пережата вторая ветвь почечной артерии ввиду интенсивного кровотечения после клипирования одной небольшой артерии. Длительность операции в 1-й группе составила $90,0 \pm 18,6$ мин (65–120 мин), во 2-й — $100,0 \pm 22,0$ мин (70–135 мин) ($p > 0,05$). Время тепловой ишемии в 1-й группе было достоверно ниже ($16,0 \pm 4,2$ мин против $22,0 \pm 4,6$ мин). Объем кровопотери в 1-й группе составил $160,0 \pm 80,6$ мл, во 2-й — 240 ± 160 мл. Скорость клубочковой фильтрации до операции в 1-й группе — $42,4 \pm 4,2$ мл/мин, во 2-й — $42,6 \pm 4,2$ мл/мин, через 3 мес после хирургического вмешательства — $30,6 \pm 3,4$ и $35,8 \pm 3,6$ мл/мин соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. ЛПН с пережатием сегментарной артерии, непосредственно снабжающей кровью опухоль, исключает ишемию всей паренхимы почки и значимое нарушение ее функции в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: почка, опухоль, рак, резекция почки, лапароскопия, селективная ишемия, тепловая ишемия

Для цитирования: Гулиев Б.Г., Комяков Б.К., Ягубов Х.Х. Лапароскопическая резекция почки с селективной ишемией. Онкоурология 2018;14(1):69–75.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-69-75

Laparoscopic partial nephrectomy with selective ischemia

B.G. Guliev, B.K. Komayakov, Kh.Kh. Yagubov

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

Background. Kidney damage caused by long warm ischemic time is one of the most important factors affecting kidney function. Compression of only the segmental artery leading to the tumor is an alternative to total ischemia.

Objective: to evaluate the effectiveness of laparoscopic partial nephrectomy (LPN) with selective kidney ischemia.

Materials and methods. The results of laparoscopic partial nephrectomy in 68 patients with T1a (n = 60) and T1b (n = 8) disease stages and a healthy contralateral kidney were analyzed. Patients with tumors of the solitary kidney weren't included. The study included 38 (55.9 %) men and 30 (44.1 %) women. Mean age was 58.4 ± 7.8 years. In 36 (52.9 %) patients LPN was performed with compression of the main renal artery (1st group), in 32 (47.1 %) patients the segmental artery was clipped (2nd group). Mean tumor size in the 1st group was 3.6 ± 1.5 cm (2.5–5.8 cm), in the 2nd group — 3.2 ± 1.2 cm (2.3–5.2 cm). Surgery duration, warm ischemia time, blood loss volume, and glomerular filtration rate prior to surgical intervention and after it were studied.

Results. All LPNs were concluded with laparoscopic access. There were no conversions to open surgery and nephrectomy. However, in 5 of 32 patients in the 2nd group, the second branch of the renal artery was compressed due to large blood loss after clipping of one small artery. Surgery duration in the 1st group was 90.0 ± 18.6 min (65–120 min), in the 2nd group — 100.0 ± 22.0 min (70–135 min) ($p > 0.05$). Warm ischemia time in the 1st group was significantly lower (16.0 ± 4.2 min versus 22.0 ± 4.6 min). Blood loss volume in the 1st group was 160.0 ± 80.6 ml, in the 2nd group — 240 ± 160 ml. Glomerular filtration rate before the surgery was 42.4 ± 4.2 ml/min in the 1st group and 42.6 ± 4.2 ml/min in the 2nd group; 3 months after the surgical intervention, it was 30.6 ± 3.4 and 35.8 ± 3.6 ml/min, respectively ($p < 0.05$).

Conclusion. LPN with compression of the segmental artery directly supplying the tumor prevents ischemia of the whole parenchyma and significant loss of its function in the postoperative period.

Key words: kidney, tumor, cancer, nephrectomy, laparoscopy, selective ischemia, warm ischemia

For citation: Guliev B.G., Komyakov B.K., Yagubov Kh.Kh. Laparoscopic partial nephrectomy with selective ischemia. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):69–75.

Введение

В настоящее время лапароскопическая резекция почки является методом выбора при оперативном лечении больных локализованным раком почки стадии T1 [1–3]. Стандартная методика лапароскопической парциальной нефрэктомии (ЛПН), подразумевающая пережатие обоих почечных сосудов или только артерии, приводит к полному отключению кровоснабжения паренхимы с последующим нарушением ее функции [4–7].

В клиническую практику внедряются такие способы минимизации тепловой ишемии, как метод раннего снятия сосудистого зажима с почечной артерии (ПА), клипирование ее сегментарной ветви или безишемическая резекция [8–17]. Первый из них, описанный М.М. Nguyen и I.S. Gill [8], заключается в том, что после наложения первого ряда швов на основание резецированной опухоли снимали зажим с ПА. При таком способе удавалось сократить длительность тепловой ишемии на 50 %, однако по-прежнему некоторое время отсутствовало кровоснабжение всей почки. Сегментарное строение ПА, несмотря на ее достаточную вариабельность, позволяет использовать селективную ишемию при ЛПН [18, 19]. В большинстве случаев ПА делится на несколько артерий, каждая из которых также имеет свои небольшие артериальные ветви [19]. В зависимости от размера и локализации опухоли область ее расположения и часть паренхимы вокруг нее кровоснабжаются сегментарными артериями, которые можно идентифицировать с помощью мультиспиральной компьютерной томографии. Выделение этого сосуда и его пережатие позволяют прекратить кровоток к зоне предстоящей резекции [9–13], а кровоснабжение оставшейся основной части паренхимы остается неизменным, что минимизирует риск ишемического повреждения всей паренхимы. При необходимости можно провести субсегментарную диссекцию ПА до ветвей II–IV порядка и выполнить ЛПН с суперселективной ишемией [11, 13]. Безишемическая резекция почки впервые была описана I.S. Gill и соавт. [20, 21]. Она широко используется другими урологами, указывающими на сравнительно лучшую функцию почки в послеоперационном периоде, отсутствии положительного хирургического края [8, 13]. Однако применение этого способа неопытными урологами, особенно у больных с опухолями высокой сложности, является небезопасным. Кроме того, данные F. Porpiglia и соавт. показывают, что у пациентов

с исходной нормальной функцией почек и временем тепловой ишемии <25 мин не обнаружено различий в послеоперационной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при ЛПН с пережатием ПА и безишемической резекции [22].

Пережатие только сегментарной ветви ПА, идущей непосредственно к опухоли, является альтернативой тотальной ишемии почки. Мы приводим сравнительный анализ результатов ЛПН с пережатием ПА и селективной ишемией почки, выполненных в нашей клинике.

Материалы и методы

Изучены результаты лапароскопической резекции почки у 68 больных, которые имели стадию заболевания T1a ($n = 60$) и T1b ($n = 8$) и здоровую контралатеральную почку. Больные с опухолью единственной почки в исследование не включены. Мужчин было 38 (55,9 %), женщин – 30 (44,1 %). Средний возраст больных составил $58,4 \pm 7,8$ года. У 36 (52,9 %) пациентов ЛПН выполнена с пережатием ПА (1-я группа), у 32 (47,1 %) операция производилась с селективной ишемией (2-я группа). Средние размеры опухоли в 1-й группе – $3,6 \pm 1,5$ см (2,5–5,8 см), во 2-й – $3,2 \pm 1,2$ см (2,3–5,2 см). Всем пациентам выполнены лабораторные исследования, ультразвуковое исследование и спиральная компьютерная томография брюшной полости. Больным 2-й группы проводили мультиспиральную компьютерную томографию с определением почечной васкулярной сегментации (рис. 1, 2). Данные о возрасте, индексе массы тела и размере опухоли в обеих группах представлены в табл. 1.

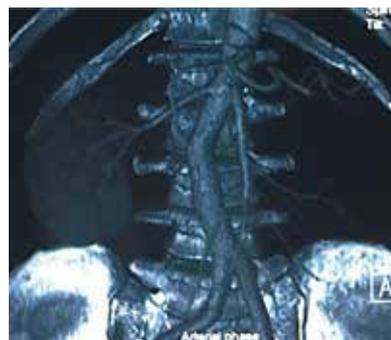


Рис. 1. Спиральная компьютерная томография больного с опухолью правой почки: хорошо визуализируются сегментарные ветви правой почечной артерии I и II порядка

Fig. 1. Spiral computed tomography of a patient with tumor of the right kidney: segmental branches of the renal artery of the I and II order are clearly visible

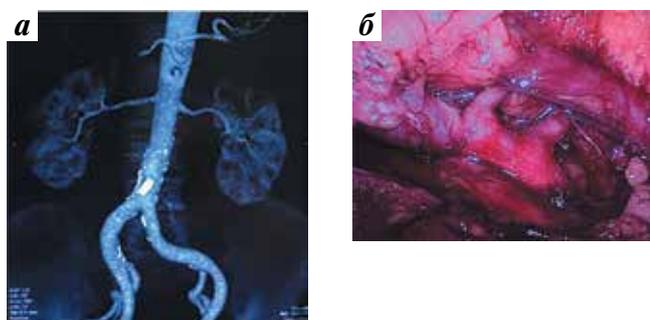


Рис. 2. Правая почка с образованием у больного А.: а – спиральная компьютерная томография: видны несколько ветвей правой почечной артерии, из которых наибольшего диаметра – идущий к нижнему полюсу сосуд; б – интраоперационная фотография: выделены сегментарные ветви почечной артерии перед резекцией опухоли почки
Fig. 2. Patient A. with tumor of the right kidney: a – spiral computed tomography: several branches of the right renal artery are visible, the vessel leading to the lower pole has the largest diameter; б – intraoperative photo: segmental branches of the renal artery are shown before resection of a kidney tumor

Пациентов оперировали под общей анестезией в положении лежа на боку. ЛПН выполняли трансперитонеальным доступом с использованием 4 троакаров. Вначале производили мобилизацию почки с опухолью и ПА, далее диссекцию с выделением от 2 до 4 ветвей ПА для селективного клипирования. В 1-й группе пережимали ПА, резецировали опухоль и после наложения швов на основание образования снимали зажим. Дальнейший гемостаз производили на фоне реваскуляризации почки, что позволяло снизить

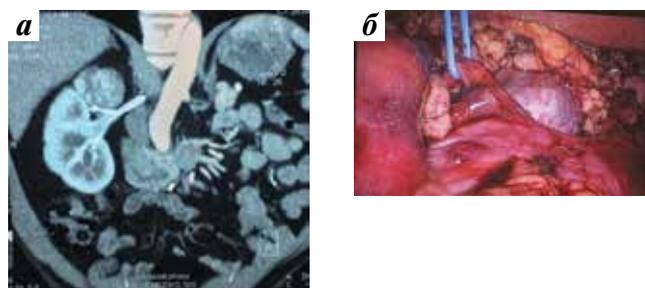


Рис. 3. Опухоль верхнего полюса правой почки у больного 55 лет: а – компьютерная томография: визуализируется сегментарный сосуд, кровоснабжающий зону локализации опухоли; б – интраоперационная фотография: выделена ветвь правой почечной артерии, идущая к опухоли, взята на турникет
Fig. 3. Patient, 55 years old, with a tumor of the upper pole of the right kidney: a – computed tomography: the segmental vessel supplying the area of tumor localization is visible; б – intraoperative photo: a branch of the right renal artery leading to the tumor is shown, filopressure applied

время тепловой ишемии. Во 2-й группе выделяли ПА, ее пресегаментарные и при возможности ветви II–IV порядка, определяли снабжающий кровью опухоль сосуд и пережимали его на время резекции (рис. 3). Дополнительную ветвь ПА клипировали у 5 больных, когда ишемическая зона не могла полностью охватить область резекции после пережатия одной сегментарной ветви и наблюдалось интенсивное кровотечение. Конверсии в стандартную методику ишемии с пережатием ПА не было. Однако нужно быть готовым

Таблица 1. Характеристика больных, которым выполнена лапароскопическая парциальная нефрэктомия со стандартной и селективной ишемией почки

Table 1. Characteristics of patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy with standard and selective kidney ischemia

Показатель Characteristic	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	Всего Total
Число больных, n (%) Number of patients, n (%)	36 (53,6)	32 (46,4)	68 (100)
Пол, n (%): Sex, n (%):			
мужской male	20 (55,6)	18 (56,2)	38 (55,9)
женский female	16 (44,4)	14 (43,8)	30 (44,1)
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	59,2 ± 8,0 (38–74)	57,6 ± 7,4 (42–71)	58,4 ± 7,8 (38–74)
Средний индекс массы тела (диапазон), кг/м ² Mean body weight index (range), kg/m ²	23,6 ± 1,4 (19,2–26,8)	22,8 ± 1,2 (19,4–26,2)	23,0 ± 1,4 (19,2–26,8)
Средний размер опухоли (диапазон), см Mean tumor size (range), cm	3,6 ± 1,5 (2,5–5,8)	3,2 ± 1,2 (2,3–5,2)	3,5 ± 1,3 (2,3–5,8)
Стадия опухоли, n (%): Tumor stage, n (%):			
T1a	30 (83,3)	30 (93,7)	60 (88,2)
T1b	6 (16,7)	2 (6,3)	8 (11,8)

Таблица 2. Результаты лапароскопической резекции почки с тотальной и селективной ишемией почки

Table 2. Results of laparoscopic partial nephrectomy with total and selective kidney ischemia

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 36) 1 st group (n = 36)	2-я группа (n = 32) 2 nd group (n = 32)	Всего Total
Средняя длительность операции (диапазон), мин Mean surgery duration (range), min	90 ± 18,6 (65–120)	100 ± 22,9 (70–135)	95 ± 20,4 (65–135)
Среднее время тепловой ишемии (диапазон), мин Mean warm ischemia time (range), min	16 ± 4,2 (12–25)	22 ± 4,6* (16–32)	18 ± 4,3 (12–32)
Средний объем кровопотери (диапазон), мл Mean blood loss volume (range), ml	160 ± 80,6 (50–450)	240 ± 160* (80–750)	190 ± 140,5 (50–750)
Скорость клубочковой фильтрации пораженной почки, мл/мин: Glomerular filtration rate of the affected kidney, ml/min:			
до операции (диапазон) before surgery (range)	42,4 ± 4,2 (33–53)	42,6 ± 4,0 (32–51)	41,2 ± 3,8 (32–53)
через 3 мес после операции 3 months after the surgery	30,6 ± 3,4*	35,8 ± 3,6	32,0 ± 4,0

* $p < 0,05$.

* $p < 0,05$.

к ней, когда кровотечение из зоны резекции может привести к подобной необходимости. Дренаж удаляли через 2–3 сут после операции. Проведен ретроспективный анализ таких показателей, как длительность операции и тепловой ишемии, интра- и послеоперационные осложнения, уровень гемоглобина и СКФ.

Результаты

ЛПН выполнены у всех 68 больных без конверсии к открытой операции или радикальной нефрэктомии. Из 32 случаев, в которых предполагалось пережатие одной сегментарной артерии, в 27 (84,4 %) операции завершены успешно, в остальных 5 (15,6 %) случаях пришлось пережимать дополнительный сосуд. Во 2-й группе отмечены 2 случая травмы сосудов (почечная вена в одном, ее ветвь в другом), которые были успешно ликвидированы. Интраоперационная гемотрансфузия потребовалась 2 пациентам (по 1 случаю в каждой группе). Предоперационная СКФ оперированной почки была сравнима между группами, однако через 3 мес после хирургического вмешательства в 1-й группе она была достоверно ниже ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что после селективной ишемии наблюдалось адекватное и быстрое восстановление функции почки. У 5 больных пережатие одной ветви ПА не обеспечило бескровное операционное поле, поэтому приходилось пережимать дополнительный сосуд, что теоретически увеличивает зону ишемии и длительность операции. Однако по сравнению с пациентами 1-й группы у больных 2-й группы не наблюдали достоверного снижения послеоперационной СКФ (табл. 2). При больших эндифитных опухолях пережатие только одной сегментарной ветви ПА не всегда позволяет

безопасно выполнить резекцию и требует клипирования 2 или 3 сегментарных артерий. Локализация опухоли также влияет на количество клипированных ветвей. Полусные образования обычно требовали пережатия только одной ветви. При центральных и интрапаренхиматозных опухолях ($n = 5$) пережимали более одной сегментарной ветви. Во всех случаях край резекции был отрицательным. Интраоперационных осложнений (кроме травмы почечной вены) не зарегистрировано. В послеоперационном периоде у 3 пациентов отмечалась гематурия (2 случая в 1-й группе и 1 во 2-й) и у 2 имело место кровотечение (по 1 случаю в каждой группе) (табл. 3). Все 3 случая гематурии пролечены консервативно в течение 1 нед, и в обоих случаях кровотечения проводилась гемотрансфузия без использования радиологической интервенции или реоперации. Подтекания мочи не отмечено. При гистопатологическом исследовании у 60 больных выявлен светлоклеточный и у 5 – папиллярно-клеточный рак, у 2 – ангиомиолипома. За период наблюдения (6–33 мес) по данным компьютерной томографии локального рецидива не выявлено.

Обсуждение

В последние десятилетия ЛПН широко применяется при оперативном лечении больных локализованным раком почки. Данное вмешательство направлено на полное удаление опухоли почки и обеспечение эффективного гемостаза с коротким периодом тепловой ишемии [1–4]. Ретроперитонеальная ЛПН впервые была выполнена I.S. Gill и соавт. в 1994 г. [23]. Выбор лапароскопического доступа зависит от предпочтения хирурга и его опыта, локализации и размера опухоли.

Таблица 3. Интраоперационные и послеоперационные осложнения лапароскопической парциальной нефрэктомии с тотальной и селективной ишемией почки, n (%)

Table 3. Intraoperative and postoperative complications of laparoscopic partial nephrectomy with total and selective kidney ischemia, n (%)

Осложнение Complication	1-я группа (n = 36) 1 st group (n = 36)	2-я группа (n = 32) 2 nd group (n = 32)	Всего Total
Интраоперационные осложнения <i>Intraoperative complications</i>			
Повреждение сосудов (вены) Vessel (vein) damage	0	2 (6,2)	2 (2,9)
Кровотечение, потребовавшее гемотрансфузии Bleeding requiring blood transfusion	1 (2,8)	1 (3,1)	2 (2,9)
Травма кишки или других органов Injury of the intestine or other organs	0	0	0
Послеоперационные осложнения <i>Postoperative complications</i>			
Кровотечение Bleeding	1 (2,8)	1 (3,1)	2 (2,9)
Гематурия Hematuria	2 (5,6)	1 (3,1)	3 (4,4)
Подтекание мочи Urine leakage	0	0	0
Парез кишечника Paresis of the intestine	0	0	0
Всего <i>Total</i>	4 (11,1)	5 (15,6)	9 (13,2)

Мы оперировали больных трансперитонеальным доступом, который обеспечивает широкую рабочую полость и оптимальные углы доступа к передним опухолям. Однако при этом возможны сложности с выделением ПА и ее ветвей из-за расположенной впереди почечной вены. При ЛПН пережимали только ПА или ее сегментарную ветвь без блокирования почечной вены. Как ранее сообщалось, клипирование одной ПА меньше влияет на послеоперационную почечную функцию, чем одновременное пережатие обоих сосудов [24, 25]. Ретроперитонеальный доступ, несмотря на лимитированную рабочую полость, может обеспечить хорошую визуализацию и прямой доступ к основной и сегментарным ПА, а также к опухолям по задней поверхности почки [9, 10].

В литературе имеются публикации о результатах безишемической ЛПН, исключая повреждение паренхимы почки [14, 15, 20, 21]. Большинство авторов имеют достаточный опыт выполнения ЛПН, позволяющий им использовать эту методику. Однако проведение ЛПН без ишемии и контроля ПА или ее ветвей, даже на фоне управляемой гипотонии, может привести к кровотечению, плохой визуализации зоны резекции и положительного хирургического края. Пережатие сегментарной ветви ПА позволяет достичь максимального

селективного прекращения кровотока, тем самым сохраняется кровоснабжение по другим артериям и минимизируется повреждение тепловой ишемией остальной части почки. Преимущество данной методики было доказано экспериментальными работами на животных и результатами широкой серии ЛПН [9–14]. Селективная ишемия в основном применяется при минимально инвазивной хирургии опухолей почки. Т. Nohara и соавт. использовали этот метод при ее открытой резекции [26]. Однако они смогли выделить сегментарные сосуды только в половине случаев. По их мнению, данная методика невыполнима, если имеется плотная и сращенная с паренхимой паранефральная жировая клетчатка или короткие сегментарные артерии.

P. Shao и соавт. провели успешную ЛПН с селективной ишемией в 81,6 % случаев [10]. Интраоперативная конверсия в стандартную ишемию (пережатие ПА) имела место у 18,4 % больных. В группе сегментарной ишемии объем кровопотери был достоверно больше (238 мл против 154 мл; $p = 0,006$), а снижение СКФ через 3 мес достоверно меньше (26,2 % против 16,7 %; $p < 0,001$). Техника интраоперационной флуоресцентной визуализации позволяет хирургу легко идентифицировать почечную васкуляризацию и ассоциированную зону перфузии [27]. В сравнительном

анализе результатов 42 робот-ассистированных ЛПН с селективной ишемией по данной методике и 42 операций с пережатием ПА значительно не отличались длительность операции (176,1 мин против 195,6 мин; $p > 0,1$), время тепловой ишемии (20,4 мин против 22,9 мин; $p > 0,1$) и объем кровопотери (210,7 мл против 206,8 мл; $p > 0,1$), но наблюдалось достоверно меньшее снижение СКФ при выписке из стационара (1,9 % против 16,8 %; $p < 0,01$).

ЛПН с селективной ишемией почки имеет некоторые ограничения. Во-первых, в клинической практике встречается большая вариация анатомии ПА, требующая аккуратной дальнейшей диссекции различного строения сегментарных ветвей. Спиральная компьютерная томография с трехмерной реконструкцией позволяет получить изображения ПА и интравенальной сосудистой системы высокого качества, идентифицировать ветвь ПА, снабжающую кровью опухоль [18, 19]. Чем ближе к синусу, тем выше риск встречи сложностей при диссекции артерий. В дополнение девиация от начального направления сегментарной артерии может быть причиной несоответствующего клампирования. Поэтому некоторые авторы рекомендуют использовать интраоперационное доплерокартирование, позволяющее четко установить зону кровоснабжения выделяемой ветви ПА [9]. Во-вторых, эндофитные опухоли больших размеров, особенно расположенные в средней трети почки и ближе к синусу, могут иметь несколько кровоснабжающих ветвей, что может

потребовать пережатия более одной сегментарной артерии. Это приводит к увеличению зоны ишемии почечной паренхимы и может оказать отрицательный эффект на ее послеоперационную функцию. В-третьих, при диссекции сегментарных артерий возможны травмы почечной вены или ее ветвей, требующие конверсии в стандартную методику ишемии и проведения гемотрансфузии. Поэтому аккуратный гемостаз очень важен и необходим для дальнейшей манипуляции. При небольших разрывах вены зону травмы можно тампонировать, и образовавшиеся тромбы иногда приводят к остановке кровотечения. При неэффективности этой методики можно наложить гемостатический шов. Так, у 3 оперированных нами больных в послеоперационном периоде наблюдалась умеренная гематурия, у 2 — кровотечение со снижением уровня гемоглобина. Гематурия была связана с небрежным закрытием дефекта паренхимы около чашечки, и она всегда исчезала спонтанно. В то же время интенсивное кровотечение может потребовать проведения суперселективной эмболизации или нефрэктомии.

Заключение

ЛПН с пережатием сегментарной артерии, непосредственно кровоснабжающей опухоль, является альтернативой резекции почки с ее тотальной ишемией. Эта методика исключает ишемию всей паренхимы почки при резекции ее опухоли и значимое снижение почечной функции по сравнению с ЛПН с пережатием ПА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Скворцов И.Я. и др. Целесообразность и безопасность трансперитонеальной лапароскопической резекции почки при опухолях почечной паренхимы. Онкоурология 2014;(1):25–34. [Matveev V.B., Volkova M.I., Skvortsov I.Ya. et al. The advisability and safety of transperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal parenchymal tumors. Onkourologiya = Cancer Urology 2014;(1):25–34. (In Russ.)].
2. Simone G., DeNunzio C., Ferriero M. et al. Trends in the use of partial nephrectomy for cT1 renal tumors: analysis of a 10-yr European multicenter dataset. Eur J Surg Oncol 2016;42(11):1729–35. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.03.022. PMID: 27106494.
3. Finelli T., Ismailia N., Bro B. et al. Management of small renal masses: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2017;35(6):668–80. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.9645. PMID: 28095147.
4. Funahashi Y., Hattori R., Yamamoto T. et al. Ischemic renal damage after nephron-sparing surgery in patients with normal contralateral kidney. Eur Urol 2009;55(1):209–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.048. PMID: 18706758.
5. Volpe A., Blute M.L., Ficarra V. et al. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: a collaborative review of the literature. Eur Urol 2015;68(1):61–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.025. PMID: 25703575.
6. Rod X., Peyronnet B., Seisen T. et al. Impact of ischaemia time on renal function after partial nephrectomy: a systematic review. BJU Int 2016;118(5):692–705. DOI: 10.1111/bju.13580. PMID: 27409986.
7. Moskowitz E.J., Paulucci D.J., Reddy B.N. et al. Predictors of medical and surgical complications after robot-assisted partial nephrectomy: an analysis of 1139 patients in a multi-institutional kidney cancer database. J Endourol 2017;31(3):223–8. DOI: 10.1089/end.2016.0217. PMID: 27784160.
8. Nguyen M.M., Gill I.S. Halving ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. J Urol 2008;179(2):627–32. DOI: 10.1016/j.juro.2007.09.086. PMID: 18082215.
9. Перлин Д.В., Александров И.В., Зипунников В.П., Каргин К.А. Лапароскопическая парциальная нефрэктомия с использованием локальной ишемии. Урология 2013;(4):69–73. [Perlin D.V., Aleksandrov I.V., Zipunnikov V.P., Kargin K.A. Laparoscopic partial nephrectomy using local ischemia. Urologiya = Urology 2013;(4):69–73. (In Russ.)].
10. Shao P., Qin C., Yin C. et al. Laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping: technique and clinical results. Eur Urol 2011;59(5):849–55. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.11.037. PMID: 21146917.
11. Ng C.K., Gill I.S., Patil M.B. et al. Anatomic renal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy. Eur Urol 2012;61(1):67–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.040. PMID: 21908096.
12. Qian J., Li P., Qin C. et al. Laparoscopic partial nephrectomy with precise segmental renal artery clamping for clinical T1b tumors. J Endourol 2015;29(12):1386–91. DOI: 10.1089/end.2015.0359. PMID: 26153918.

13. Li P., Qin C., Cao Q. et al. A retrospective analysis of laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping and factors that predict postoperative renal function. *BJU Int* 2016;118(4):610–7. DOI: 10.1111/bju.13541. PMID: 27207733.
14. Desai M.M., de Castro Abreu A.L., Leslie S. et al. Robotic partial nephrectomy with superselective versus main artery clamping: a retrospective comparison. *Eur Urol* 2014;66(4):713–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.017. PMID: 24486306.
15. Hongo F., Kawauchi A., Ueda T. et al. Laparoscopic off-clamp partial using soft coagulation. *Int J Urol* 2015;22(8):731–4. DOI: 10.1111/iju.12808. PMID: 25989004.
16. Salami S.S., George A.K., Rais-Bahrami S. et al. Off-clamp laparoscopic partial nephrectomy for hilar tumors: oncologic and renal functional outcomes. *J Endourol* 2014;28(2):191–5. DOI: 10.1089/end.2013.0440. PMID: 24020496.
17. Lieberman L., Barod R., Dalela D. et al. Use of main renal artery clamping predominates over minimal clamping techniques during robotic partial nephrectomy for complex tumors. *J Endourol* 2017;31(2):149–52. DOI: 10.1089/end.2016.0678. PMID: 27936928.
18. Weld K.J., Bhayani S.B., Belani J. et al. Extrarenal vascular anatomy of kidney: assessment of variations and their relevance to partial nephrectomy. *Urology* 2005;66(5):985–9. DOI: 10.1016/j.urol.2005.05.023. PMID: 16286108.
19. Klatte T., Ficarra V., Gratzke C. et al. A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy. *Eur Urol* 2015;68(6):980–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.010. PMID: 25911061.
20. Gill I.S., Eisenberg M.S., Aron M. et al. “Zero ischemia” partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol* 2011;59(1):128–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.002. PMID: 20971550.
21. Gill I.S., Patil M.B., de Castro Abreu A.L. et al. Zero ischemia anatomical partial nephrectomy: a novel approach. *J Urol* 2012;187(3):807–15. DOI: 10.1016/j.juro.2011.10.146. PMID: 22248519.
22. Porpiglia F., Bertolo R., Amparore D. et al. Evaluation of functional outcomes after laparoscopic partial nephrectomy using renal scintigraphy: clamped vs clampless technique. *BJU Int* 2015;115(4):606–12. DOI: 10.1111/bju.12834. PMID: 24913695.
23. Gill I.S., Delworth M.G., Munch L.C. Laparoscopic retroperitoneal partial nephrectomy. *J Urol* 1994;152(5 Pt 1):1539–42. PMID: 7933195.
24. Gong E.M., Zorn K.C., Orvieto M.A. Artery-only occlusion may provide superior renal preservation during laparoscopic partial nephrectomy. *Urology* 2008;72(4):843–6. DOI: 10.1016/j.urol.2008.05.020. PMID: 18722656.
25. Orvieto M.A., Zorn K.C., Mendiola F. et al. Recovery of renal function after complete renal hilar versus artery alone clamping during open and partial surgery. *J Urol* 2007;177(6):2371–4. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.115. PMID: 17509361.
26. Nohara T., Fujita H., Yamamoto K. et al. Modified anastomotic partial nephrectomy with selective renal segmental artery clamping to preserve renal function: a preliminary report. *Int J Urol* 2008;15(11):961–6. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02141.x. PMID: 18808428.
27. McClintock T.R., Bjurlin M.A., Wsock J.S. et al. Can selective arterial clamping with fluorescence imaging preserve kidney function during robotic partial nephrectomy? *Urology* 2014;84(2):327–32. DOI: 10.1016/j.urol.2014.02.044. PMID: 24909960.

Вклад авторов

Б.Г. Гулиев: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Б.К. Комяков: написание текста рукописи;

Х.Х. Ягубов: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

B.G. Guliev: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

B.K. Komjakov: article writing;

Kh.Kh. Yagubov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов

Б.Г. Гулиев: <https://orcid.org/0000-0002-2359-6973>

Б.К. Комяков: <https://orcid.org/0000-0002-8606-9791>

Х.Х. Ягубов: <https://orcid.org/0000-0001-9647-9690>

ORCID of authors

B.G. Guliev: <https://orcid.org/0000-0002-2359-6973>

B.K. Komjakov: <https://orcid.org/0000-0002-8606-9791>

Kh.Kh. Yagubov: <https://orcid.org/0000-0001-9647-9690>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 07.08.2017. **Принята к публикации:** 12.03.2018.

Article received: 07.08.2017. **Accepted for publication:** 12.03.2018.

Первый опыт применения комбинации лenvатиниба и эверолимуса при распространенном почечно-клеточном раке, резистентном к антиангиогенной терапии, в широкой клинической практике России

М.И. Волкова, О.И. Евсюкова, А.С. Ольшанская, В.Б. Матвеев

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

Цель исследования – предварительная оценка безопасности, переносимости и эффективности комбинации лenvатиниба и эверолимуса у неотобранных больных, получающих лечение в широкой клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включены 19 больных верифицированным распространенным раком почки, получавших комбинированную таргетную терапию лenvатинибом и эверолимусом в стандартном режиме. Медиана возраста – 55 лет (23–73 года). Соматический статус по шкале ECOG PS 0–1 был у 11 (57,9 %), ECOG 2–4 – у 8 (42,1 %) пациентов. До начала комбинированной таргетной терапии к группе хорошего прогноза по критериям IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium) отнесены 4 (21,1 %), промежуточного – 10 (52,6 %) и плохого – 5 (26,3 %) пациентов. У 18 (94,7 %) больных имелись множественные метастазы, у 17 (89,5 %) – поражение более одного органа, у 6 (37,6 %) – метастазы в печень. Ранее все пациенты получали 1–4 линии таргетной терапии (≥ 2 – 12 (63,1 %) больных). Медиана наблюдения составила 5 мес (2–10 мес).

Результаты. Лечение продолжают 12 (63,2 %), завершили терапию 7 (36,8 %) пациентов (из-за прогрессирования – 4 (21,1 %), токсичности – 2 (10,5 %), смерть от другой причины – 1 (5,3 %)). Медиана продолжительности завершённой терапии не достигнута, среднее время лечения – 5,1 мес (1,9–11,2 мес). Нежелательные явления зарегистрированы у 17 (89,5 %) пациентов (III степени – 3 (15,8 %), IV степени – 0, V степени – 1 (5,3 %)). Наиболее частые нежелательные явления – диарея (68,4 %), стоматит (57,9 %), артериальная гипертензия (42,1 %) и снижение массы тела (47,4 %). Редукция дозы лenvатиниба потребовалась в 5 (26,3 %), эверолимуса – в 0 случаях. Перерыв в терапии лenvатинибом был необходим 5 (26,3 %), эверолимусом – 1 (5,3 %) пациенту. Максимальный ответ расценен как частичный в 1 (5,3 %), стабилизация – в 18 (94,7 %) случаях. Частота объективных ответов – 5,3 %, контроля за опухолью – 100 %. Медиана времени до ответа – 2 мес (2–4 мес). Уменьшение измеряемых опухолевых очагов отмечено у 12 (63,2 %) пациентов (в среднем на 17 % (3–40 %)), отсутствие динамики – у 8 (42,1 %), увеличение – у 1 (5,3 %) пациента. При недостаточном для анализа выживаемости сроке наблюдения медианы общей и беспрогрессивной выживаемости не достигнуты. Пятимесячная общая и беспрогрессивная выживаемость составила 76,1 и 87,4 % соответственно. Через 2 мес после начала комбинированной таргетной терапии улучшение соматического статуса отмечено у 11 (57,9 %), стабилизация – у 6 (31,6 %), ухудшение – у 2 (10,5 %) пациентов.

Заключение. У неотобранных больных распространенным раком почки, резистентным к предшествующему антиангиогенному лечению, комбинированная таргетная терапия оказывает выраженное противоопухолевое действие, удовлетворительно переносится и улучшает соматический статус большинства пациентов.

Ключевые слова: метастатический рак почки, комбинация лenvатиниба с эверолимусом, 2-я линия таргетной терапии

Для цитирования: Волкова М.И., Евсюкова О.И., Ольшанская А.С., Матвеев В.Б. Первый опыт применения комбинации лenvатиниба и эверолимуса при распространенном почечно-клеточном раке, резистентном к антиангиогенной терапии, в широкой клинической практике России. Онкоурология 2018;14(1):76–86.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-76-86

Lenvatinib in combination with everolimus in metastatic renal cell carcinoma resistant to antiangiogenic targeted therapy: an initial Russian experience

M.I. Volkova, O.I. Evsyukova, A.S. Olshanskaya, V.B. Matveev

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

Objective: a preliminary assessment of safety, tolerability, and efficacy of lenvatinib in combination with everolimus in unselected patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) resistant to antiangiogenic targeted therapy.

Materials and methods. We analyzed medical data of 19 consecutive mRCC patients received lenvatinib in combination with everolimus following antiangiogenic targeted therapy failure. Median age was 55 (23–73) years. ECOG PS 0–1 was in 11 (57.9 %), ECOG 2–4 – in 8

(42.1 %) cases. Four (21.1 %) patients were distributed into the good, 10 (52.6 %) – into the intermediate, and 5 (26.3 %) – into the poor IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium) prognostic group. Multiple metastases were diagnosed in 18 (94.7 %), multiple metastatic sites – in 17 (89.5 %), liver metastases – in 6 (37.6 %) cases. All the patients were previously treated with 1–4 lines of therapy (≥ 2 – 12 (63.1 %)). Median follow-up was 5 (2–10) months.

Results. By the time of the analysis 12 (63.2 %) patients are being treated, 7 (36.8 %) – completed combined treatment (due to RCC progression – 4 (21.1 %), toxicity – 2 (10.5 %), death from unrelated reason – 1 (5.3 %)). Median time of completed therapy was not reached, mean treatment time was 5.1 (1.9–11.2) months. Adverse events were registered in 17 (89.5 %) patients (grade III – 3 (15.8 %), grade IV – 0, grade V – 1 (5.3 %)). The most common adverse events were diarrhea (68.4 %), stomatitis (57.9 %), hypertension (42.1 %), and weight loss (47.4 %). Lenvatinib or everolimus dose reduction was demanded in 5 (26.3 %) and 0, therapy interruption – in 5 (26.3 %) and 1 (5.3 %) patient respectively. Maximal response was assessed as partial in 1 (5.3 %) and stabilization – in 18 (94.7 %) cases. Decline of metastases size was registered in 12 (63.2 %) (median – 17 % (3–40 %)), stabilization – in 8 (42.1 %), enlargement – in 1 (5.3 %) patient. Median time to maximal response was 2 (2–4) months. Five-months overall and progression-free survival rates were 76.1 and 87.4 % respectively. Following 2 cycles of combined therapy ECOG PS improved in 11 (57.9 %), stabilized – in 6 (31.6 %), worsened – in 2 (10.5 %) patients.

Conclusion. Our preliminary data have confirmed antitumor activity and showed acceptable tolerability of lenvatinib in combination with everolimus in unselected patients with mRCC resistant to antiangiogenic targeted therapy.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, lenvatinib in combination with everolimus, second-line targeted therapy

For citation: Volkova M.I., Evsyukova O.I., Olshanskaya A.S., Matveev V.B. Lenvatinib in combination with everolimus in metastatic renal cell carcinoma resistant to antiangiogenic targeted therapy: an initial Russian experience. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):76–86.

Стандартным подходом к лечению распространенного рака почки является назначение таргетной терапии. В рандомизированных исследованиях II–III фаз при почечно-клеточном раке доказана эффективность 10 препаратов, которые относятся к 3 фармакологическим группам: антиангиогенные препараты (бевацизумаб, сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, акситиниб, кабозантиниб, левватиниб), ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) (темсиролимус, эверолимус) и ингибиторы рецептора программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD-1) (ниволумаб). Выбор препарата определяется индивидуально в зависимости от гистологического варианта опухоли, группы прогноза, а также числа линий и вида предшествующего лечения [1]. У большинства больных опухоли исходно чувствительны к антиангиогенному лечению, однако через 8–11 мес развивается рефрактерность к проводимой терапии [2–5]. До недавнего времени во 2-й линии лечения после антиангиогенных препаратов применялась монотерапия ингибиторами mTOR (эверолимус), анти-PD-1 терапия (ниволумаб), а также повторное назначение агентов с более высоким аффинитетом к рецепторам ростовых факторов в монорежиме (акситиниб и не зарегистрированный в России кабозантиниб). Завершенное в 2015 г. рандомизированное исследование II фазы 205 продемонстрировало убедительное преимущество комбинации мультитикиназного ингибитора левватиниба с ингибитором mTOR эверолимусом перед монотерапией данными препаратами в отношении общей, беспрогрессивной выживаемости и частоты объективных ответов. При этом комбинированная таргетная терапия оказалась ассоциирована с приемлемой, но, тем не менее, высокой (71 %) частотой нежелательных явлений

III–IV степени тяжести [6]. Результаты исследования 205 позволили зарегистрировать комбинированную таргетную терапию как 2-ю линию лечения резистентного распространенного рака почки, однако необходимо подтверждение безопасности, переносимости и эффективности комбинации левватиниба и эверолимуса у неотобранных больных, получающих лечение в реальной клинической практике. Данная работа отражает первые результаты использования данной комбинации у небольшой российской когорты неотобранных пациентов.

Материалы и методы

В исследование последовательно включены медицинские данные 19 больных распространенным раком почки, получавших комбинированную таргетную терапию левватинибом и эверолимусом в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 23.10.2016 по 25.11.2017. Медиана возраста – 55 лет (23–73 года). Соотношение мужчин и женщин – 2,2:1. На момент начала комбинированной таргетной терапии 11 (57,9 %) больных имели удовлетворительный соматический статус (ECOG PS 0–1), у 8 (42,1 %) пациентов общее состояние соответствовало ECOG PS 2–4. У 3 (15,8 %) больных до лечения имелась кахексия. Во всех наблюдениях был верифицирован почечно-клеточный рак (светлоклеточный – 18 (94,7 %), в том числе с саркомоподобным компонентом в ≥ 10 % опухолевой ткани – 1 (5,3 %); хромофобный – 1 (5,3 %)). Хирургическое лечение ранее получали 17 (89,5 %) пациентов: в 17 (89,5 %) случаях была выполнена нефрэктомия, 5 (26,3 %) больным производилось удаление метастазов почечно-клеточного рака разных локализаций. У большинства пациентов

имелись синхронные (68,4 %), множественные (94,7 %) метастазы более чем одной локализации (89,5 %). Чаще всего диагностировались метастазы в легкие (94,7 %), внутригрудные (47,4 %) и забрюшинные (42,1 %) лимфатические узлы, кости (36,8 %) и печень (37,6 %). В когорту исследования вошли 6 (37,6 %) больных с местным рецидивом рака почки, ранее оперированных в других лечебных учреждениях, и 1 (5,3 %) пациент с метастазом в головной мозг. Другими локализациями выявленных метастазов являлись: плевра с формированием метаста-

тического плеврита (26,3 %), надпочечник (21,1 %), поджелудочная железа (15,8 %), контралатеральная почка (5,3 %), лимфатические узлы шеи (5,3 %) и мягкие ткани (5,3 %). У всех пациентов имелись измеряемые опухолевые очаги. До начала комбинированной терапии проводилась повторная оценка группы прогноза по критериям IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium): к группе хорошего прогноза отнесены 4 (21,1 %), промежуточного – 10 (52,6 %) и плохого – 5 (26,3 %) пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных

Table 1. Patient characteristics

Характеристика Characteristic	n	%
Пол: Sex:		
мужской male	13	68,4
женский female	6	31,6
ECOG:		
0	7	36,8
1	4	21,1
2	3	15,8
3	4	21,1
4	1	5,3
Вариант почечно-клеточного рака: Type of renal cell carcinoma:		
светлоклеточный clear cell	18	94,7
хромофобный chromophobe	1	5,3
саркомоподобный компонент ≥10 % sarcoma-like component ≥10 %	1	5,3
Удаление первичной опухоли Resection of the primary tumor	17	89,5
Удаление метастазов Resection of metastases	5	26,3
Время появления метастазов: Metastases development:		
синхронные synchronous	13	68,4
метахронные metachronous	6	31,6
Количество метастазов: Number of metastases:		
солитарные solitary	1	5,3
множественные multiple	18	94,7
Количество локализаций метастазов: Number of metastatic sites:		
поражение 1 органа 1 metastatic site	2	10,5
поражение >1 органа >1 metastatic site	17	89,5

Характеристика Characteristic	n	%
Метастазы: Metastases:		
в легкие lungs	18	94,7
лимфатические узлы внутригрудные intrathoracic lymph nodes	9	47,4
лимфатические узлы забрюшинные retroperitoneal lymph nodes	8	42,1
кости bones	7	36,8
печень liver	6	37,6
местный рецидив local recurrence	6	37,6
плевра/метастатический плеврит pleura/metastatic pleuritis	5	26,3
надпочечник adrenal gland	4	21,1
поджелудочную железу pancreas	3	15,8
почку контралатеральную contralateral kidney	1	5,3
лимфатические узлы шейные neck lymph nodes	1	5,3
мягкие ткани soft tissue	1	5,3
головной мозг brain	1	5,3
Группы прогноза по критериям IMDC: IMDC prognostic group:		
хороший прогноз favorable prognostic group	4	21,1
промежуточный прогноз intermediate prognostic group	10	52,6
плохой прогноз poor prognostic group	5	26,3

Примечание. IMDC – International Metastatic Renal Cancer Database Consortium.

Note. IMDC stands for the International Metastatic Renal Cancer Database Consortium.

Ранее все пациенты получали от 1 до 4 линий таргетной терапии; большинству (63,1 %) больных было проведено 2 и более линий лекарственного лечения. Во всех случаях использовались антиангиогенные препараты, 6 (31,6 %) пациентов получали ингибиторы mTOR, а 3 (15,8 %) больных – ингибитор PD-1. Контроль за опухолью (сумма объективных ответов и стабилизаций) на фоне предшествующего лечения был достигнут в 89,5 % наблюдений, однако медиана длительности 1-й и 2-й линий терапии была невелика (7 и 5 мес соответственно). Тяжелая токсичность предшествующего лечения была зарегистрирована у 4 (21,1 %) пациентов и послужила причиной отмены терапии в 3 (15,8 %) случаях. У 16 (84,2 %) больных лечение было завершено из-за прогрессирования рака почки (табл. 2).

Все 19 пациентов начали получать комбинированную таргетную терапию в стандартном режиме: ленаватиниб 18 мг/сут, эверолимус 5 мг/сут, однако 18 (94,7 %) больных со 2-го цикла терапии принимали эверолимус в дозе 10 мг через сутки в связи с отсутствием эверолимуса в дозировке 5 мг [7]. Коррекция режима терапии производилась согласно инструкциям к препаратам.

Одному (5,3 %) больному во время проведения таргетной комбинированной терапии выполнено радиохирургическое лечение метастаза в головной мозг.

Каждые 2 мес всем больным проводилось контрольное обследование, включавшее опрос, осмотр, биохимический и общий анализы крови, компьютерную томографию груди, живота, таза. Семи пациентам с метастазами в кости также выполнялось скенирование костей, другим больным радиоизотопная диагностика костных метастазов проводилась по клиническим показаниям. Медиана наблюдения составила 5 мес (2–10 мес).

Медицинские данные пациентов были формализованы в виде электронных таблиц. Продолжительностью жизни без прогрессирования считали период от начала комбинированной таргетной терапии до даты регистрации прогрессирования заболевания или смерти пациента от рака почки. Общую продолжительность жизни рассчитывали от начала терапии до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Ответ на лечение оценивался по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) v1.1 [8]. Объективным ответом считали полный или частичный ответ, контролем над опухолью – полный, частичный ответы и стабилизацию заболевания в течение 2 мес и более. Нежелательным явлением считался любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие после начала терапии. Степень тяжести нежелательных явлений оценивалась согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 [9].

Таблица 2. Предшествующее лечение

Table 2. Previous treatment

Характеристика Characteristic	n	%
Количество линий предшествующей терапии: Number of previous therapy lines:		
1	7	36,9
2	5	26,3
3	4	21,1
4	3	15,8
Применявшиеся препараты: Therapeutic agents:		
анти-VEGF anti-VEGF	19	100
анти-mTOR Anti-mTOR	6	31,6
анти-PD-1 Anti-PD-1	3	15,8
Максимальный ответ на предшествующее лечение: Maximal response to previous treatment:		
частичный partial	6	31,6
стабилизация stabilization	11	57,9
прогрессирование progression	2	10,5
Медиана длительности терапии 1–4 линий (диапазон), мес: Median duration of the 1–4 therapy lines (range), months:		
1-я линия 1 st line	7 (1–32)	
2-я линия 2 nd line	5 (2–32)	
3-я линия 3 rd line	8 (2–25)	
4-я линия 4 th line	3 (3–10)	
Причина отмены предшествующей терапии: Reason for cancellation of previous therapy:		
прогрессирование progression	16	84,2
непереносимая токсичность intolerable toxicity	3	15,8
Токсичность предшествующей терапии III–IV степени Grade III–IV toxicity of previous therapy	4	21,1

Примечание. VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; mTOR – мишень рапамицина млекопитающих; PD-1 – рецептор программируемой клеточной смерти 1-го типа.
Note. VEGF stands for vascular endothelial growth factor; mTOR – mammalian target of rapamycin; PD-1 – programmed cell death protein 1.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании коммерчески доступного блока статистических программ. Общую и беспрогрессивную выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера.

Результаты

К моменту анализа данных лечение продолжают 12 (63,2 %), завершили терапию 7 (36,8 %) из 19 пациентов. У 4 (21,1 %) больных зарегистрировано прогрессирование. У 2 (10,5 %) пациентов развились непереносимые явления токсичности. Четверо (21,1 %) больных умерли (2 (10,5 %) от рака почки, 1 (5,3 %) от нежелательных явлений V степени тяжести, 1 (5,3 %) от причин, не связанных с раком почки и последствиями его лечения). Медиана продолжительности завершённой комбинированной таргетной терапии не достигнута, среднее время лечения равнялось 5,1 мес (1,9–11,2 мес). Медиана количества завершённых циклов терапии в группе составила 4 (2–10).

Редукция дозы ленватиниба потребовалась в 5 (26,3 %) случаях из-за нежелательных явлений III степени тяжести (2 (10,5 %)) или II степени тяжести при индивидуальной плохой переносимости проявлений токсичности (3 (15,8 %)); у 4 (21,1 %) пациентов доза ленватиниба была снижена на 1 уровень, до 14 мг/сут, у 1 (5,3 %) больного – на 2 уровня, до 10 мг/сут. Редукция дозы эверолимуса не потребовалась ни в одном наблюдении.

Перерыв в терапии ленватинибом в течение 5–7 сут был необходим 5 (26,3 %) пациентам: 3 (15,8 %) больным с нежелательными явлениями III степени тяжести, 1 (5,3 %) пациенту на период проведения радиохирургического лечения метастаза в головной мозг и 1 (5,3 %) больному в связи с обострением хронического холецистита, купированного консервативно. Перерыв терапии эверолимусом в течение 5 сут был сделан у 1 пациентки с развитием акнеформной сыпи на фоне лечения. В 2 (10,5 %) случаях комбинированная терапия была отменена из-за токсичности: 1 пациенту с тяжелым пульмонитом и 1 больной с артериальной гипертензией, отказавшейся принимать препараты для коррекции данного нежелательного явления.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 17 (89,5 %) пациентов, достигли III степени тяжести у 3 (15,8 %) больных и в большинстве случаев хорошо поддавались коррекции. Осложнений IV степени тяжести не отмечено. Единственным осложнением V степени тяжести являлся пульмонит (1 (5,3 %)).

Наиболее частыми нежелательными явлениями, развившимися на фоне комбинированной терапии, являлись диарея (13 (68,4 %)), стоматит (11 (57,9 %)), артериальная гипертензия (8 (42,1 %)) и снижение

массы тела (9 (47,4 %)). Помимо этого были зарегистрированы кожная токсичность (5 (26,3 %)), гипотиреоз (3 (15,8 %)) и пульмонит (1 (5,3 %)). Среди лабораторных отклонений отмечены: анемия (3 (15,8 %)), гиперхолестеринемия (2 (10,5 %)), гипергликемия (1 (5,3 %)) и элевация уровней трансаминаз сыворотки крови (1 (5,3 %)) (табл. 3).

Диарея у большинства (11 (57,9 %)) пациентов имела I–II степени тяжести и достигла III степени тяжести у 2 (10,5 %) больных, ранее имевших симптомы тяжелой диареи на фоне предшествующего антиангиогенного лечения. У пациентов с диареей III степени тяжести был сделан перерыв в терапии ленватинибом с последующим возобновлением лечения в сниженной на 1 уровень дозе. В связи с быстрым нарастанием степени тяжести диареи после возобновления терапии 1 пациенту доза ленватиниба была снижена на 2 уровня. Для коррекции диареи использовали диету, лоперамид и пробиотики.

Симптомы стоматита (11 (57,9 %)) были характерны для проявлений токсичности эверолимуса, имели I–II степени тяжести у всех пациентов и не требовали лечения.

У 9 (47,4 %) больных отмечено снижение массы тела, в среднем, на 6,7 % (3–19 %) от исходной на фоне подтвержденного противоопухолевого эффекта комбинированной таргетной терапии. Во всех случаях снижение массы тела сопутствовало диарее. Помимо назначения антидиарейных препаратов, при клинически значимом уменьшении массы тела у больных с исходно сниженным индексом массы тела назначали высококалорийное питание и медроксипрогестерон ацетат.

Артериальная гипертензия развилась у 8 (42,1 %) больных, ранее имевших повышение артериального давления на фоне проводившейся антиангиогенной терапии. В большинстве (7 (36,9 %)) наблюдений артериальная гипертензия имела I–II степени тяжести и поддавалась коррекции. Целевые значения артериального давления не были достигнуты только у 1 больной, отказавшейся от назначенной гипотензивной терапии.

Прогрессирование гипотиреоза отмечено у 3 (15,8 %) пациентов со скорректированным исходным снижением функции щитовидной железы, развившимся на фоне предшествующей антиангиогенной терапии, и являлось показанием к увеличению дозы L-тироксина.

Проявлениями кожной токсичности были ладонно-подошвенный синдром (3 (15,8 %)) и сыпь у 2 (10,5 %) пациентов.

Все лабораторные отклонения имели I степень тяжести и коррекции не требовали.

Единственным летальным осложнением являлся пульмонит с присоединившейся пневмонией, развившийся на фоне 3-го цикла комбинированной

Таблица 3. Нежелательные явления на фоне комбинированной таргетной терапии, n (%)

Table 3. Adverse events during combination targeted therapy, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Всех степеней All grades	I–II степени Grade I–II	III–IV степени Grade III–IV
Все All	17 (89,5)	15 (78,9)	2 (10,6)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	8 (42,1)	7 (36,9)	1 (5,3)
Диарея Diarrhea	13 (68,4)	11 (57,9)	2 (10,5)
Кожная токсичность Skin toxicity	5 (26,3)	5 (26,3)	0
Стоматит Stomatitis	11 (57,9)	11 (57,9)	0
Гипотиреоз Hypothyroidism	3 (15,8)	3 (15,8)	0
Снижение массы тела Weight loss	9 (47,4)	9 (47,4)	0
Пневмонит, пневмония Pneumonitis, pneumonia	1 (5,3)	0	1 (5,3)*
Анемия Anemia	3 (15,8)	3 (15,8)	0
Гипергликемия Hyperglycemia	1 (5,3)	1 (5,3)	0
Гиперхолестеринемия Hypercholesterolemia	2 (10,5)	2 (10,5)	0
Увеличение уровней трансаминаз Elevated transaminase levels	1 (5,3)	1 (5,3)	0

*У степени тяжести.

*Severity grade V.

таргетной терапии у пациента с метастазами в легкие, плевру и уменьшением опухолевых очагов на фоне лечения. Клиническими проявлениями пневмонита были одышка и сухой кашель, не сопровождавшиеся лейкоцитозом. При компьютерной томографии выявлено диффузное снижение прозрачности и инфильтрация легочной ткани (рис. 1). Больному был отменен эверолимус, назначен преднизолон в дозе 40 мг/сут. Одышка нарастала, появилась гипертермия, лейкоцитоз, по данным компьютерной томографии появились признаки пневмонии. Больному был отменен ленватиниб, назначена антибактериальная, антимикотическая терапия. Несмотря на проводимое лечение, состояние пациента прогрессивно ухудшалось, что потребовало проведения интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких, без эффекта. Аутопсия подтвердила наличие пневмонита и бактериальной пневмонии на фоне некроза метастазов в легкие и, частично, на плевре.

Ответ на лечение оценен у всех пациентов. По критериям RECIST максимальный ответ расценен как частичный в 1 (5,3 %), стабилизация – в 18 (94,7 %) случаях; полных эффектов не зарегистрировано. Частота объективных ответов – 5,3 %, контроля за опухолью – 100 %. Медиана времени до максимального ответа составила 2 мес (2–4 мес).

Уменьшение измеряемых опухолевых очагов отмечено у 12 из 19 больных, включая 6 пациентов с местным рецидивом рака почки, в среднем на 17 % (3–40 %); отсутствие динамики имело место в 8 случаях, у 1 пациента опухолевые очаги увеличились на 10 %. При компьютерной томографии у всех больных с висцеральными метастазами зарегистрировано появление очагов распада в отдельных опухолевых узлах и резкое снижение интенсивности их контрастирования (рис. 2, 3).

Отмечены особенности ответа на лечение со стороны неизмеряемых очагов. У всех 5 пациентов

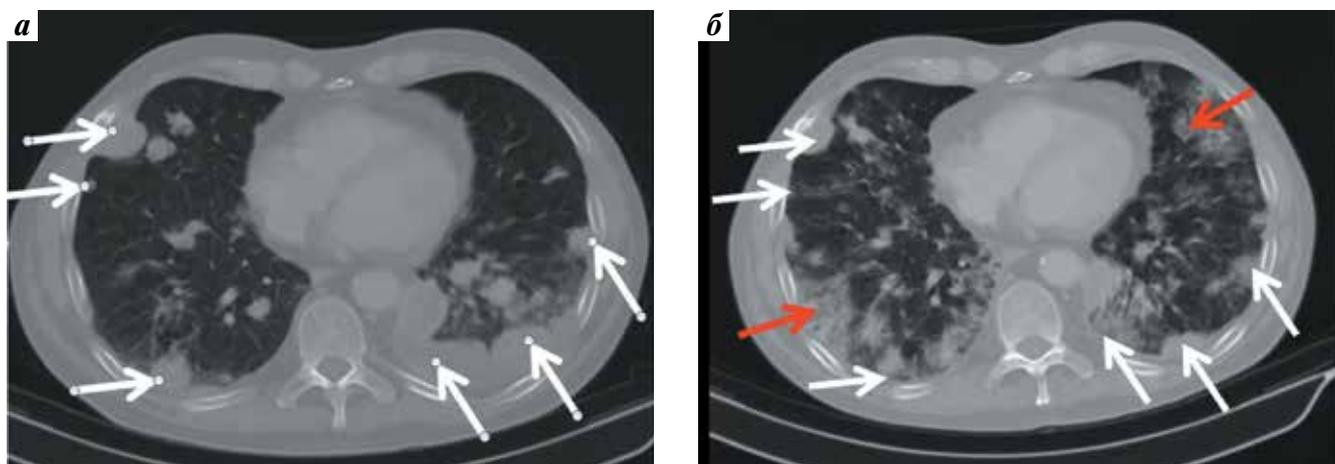


Рис. 1. Уменьшение метастазов в легкие, плевру, развитие пульмонита на фоне комбинированной таргетной терапии (больной Б., компьютерная томография груди с контрастированием до и после 2 циклов комбинированной таргетной терапии): а – множественные метастазы в легкие, плевру (белые стрелки); б – уменьшение метастазов в легкие, плевру (белые стрелки), появление диффузного снижения прозрачности и инфильтрации легочной ткани как проявлений анти-mTOR-ассоциированного пульмонита (красные стрелки)

Fig. 1. Decreased lung, pleura metastases, pneumonitis during combination targeted therapy (male patient B., contrast-enhanced computed tomography of the chest before and after 2 cycles of combination targeted therapy): а – multiple metastases in lungs, pleura (white arrows); б – decreased metastases in lungs, pleura (white arrows), decreased diffuse opacity and lung tissue infiltration as a manifestation of anti-mTOR-associated pneumonitis (red arrows)

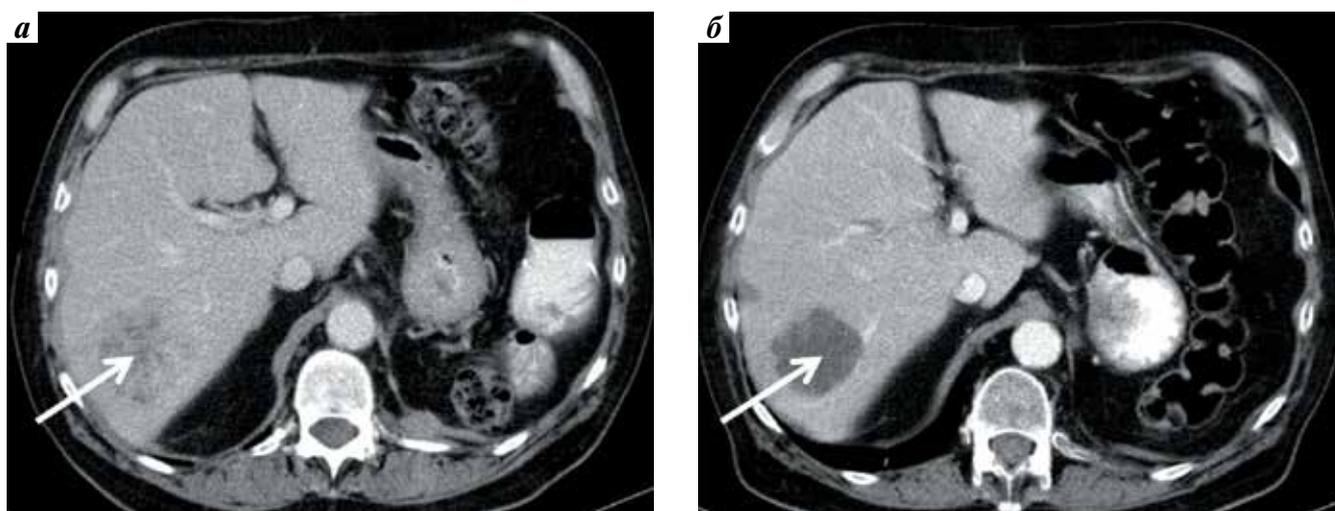


Рис. 2. Изменения размеров и структуры метастазов в печени на фоне комбинированной таргетной терапии (больной А., компьютерная томография живота с контрастированием до и после 2 циклов комбинированной таргетной терапии): а – метастаз в 6–7 сегментах печени размером 62 × 58 мм, с нечеткими контурами, накапливающий контрастный препарат (белая стрелка); б – уменьшение метастаза в 6–7 сегментах печени до размера 50 × 47 мм, резкое снижение плотности и интенсивности контрастирования как проявление некроза (белая стрелка)

Fig. 2. Changes in size and structure of liver metastases during combination targeted therapy (male patient A., contrast-enhanced computed tomography of the abdominal organs before and after 2 cycles of combination targeted therapy): а – metastasis in the liver segments 6–7 of 62 × 58 mm, with blurred margins accumulating the contrast agent (white arrow); б – decrease in the size of metastasis in the liver segments 6–7 to 50 × 47 mm, significant decrease in contrast density and intensity as a manifestation of necrosis (white arrow)

с метастатическим плевритом отмечено значительное уменьшение объема плеврального выпота (рис. 4). Из 3 больных, которым до начала лечения требовалось постоянное выполнение плевральных пункций, 2 перестали нуждаться в эвакуации плеврального выпота, у 1 частота плевральных пункций уменьшилась.

У 3 больных с массивным мягкотканым компонентом метастазов в тела позвонков отмечено исчезновение мягкотканного компонента опухоли

в течение первых 2 циклов комбинированной таргетной терапии. Для предотвращения развития патологических переломов выполнена чрескожная вертебропластика.

У 1 пациента с перибронхиальным инфильтративным ростом верифицированных метастазов почечно-клеточного рака, сузивших правый главный бронх до 1 мм с развитием ателектаза легкого, через 2 нед после начала лечения отмечено увеличение диаметра

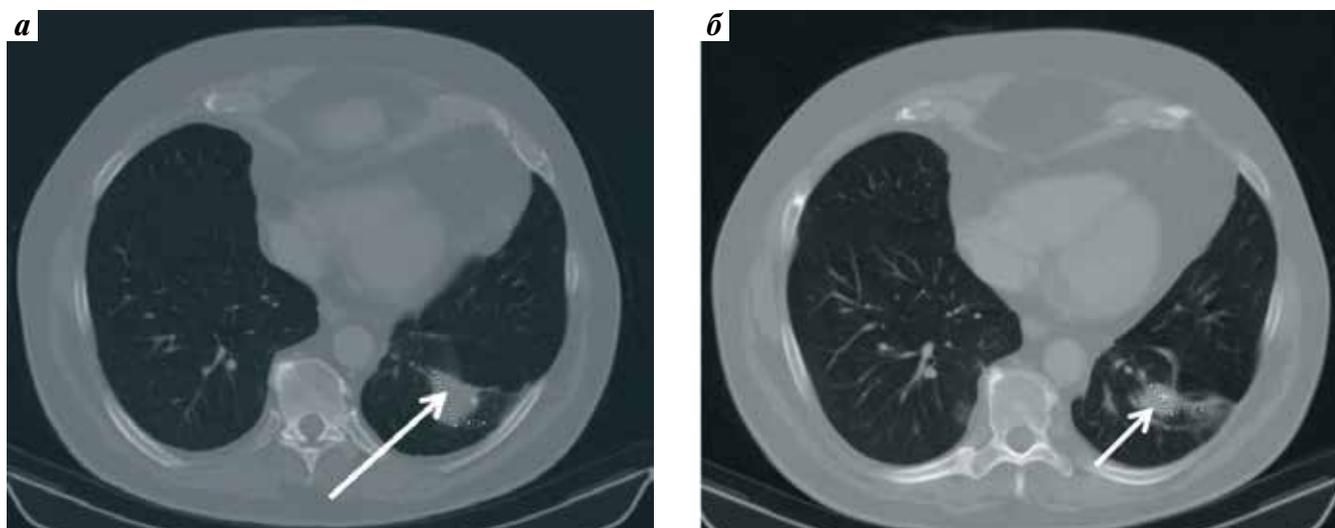


Рис. 3. Уменьшение размеров легочного метастаза на фоне комбинированной таргетной терапии (больной В., компьютерная томография груди до и после 2 циклов комбинированной таргетной терапии): а – метастаз в нижней доле левого легкого размером 33 × 35 мм, с нечеткими контурами (белая стрелка); б – уменьшение метастаза в нижней доле левого легкого до размера 20 × 15 мм (белая стрелка)

Fig. 3. Decreased lung metastasis during combination targeted therapy (male patient V., computed tomography of the chest before and after 2 cycles of combination targeted therapy): а – metastasis in the lower lobe of the left lung of 33 × 35 mm, with blurred margins (white arrow); б – decreased size of metastasis in the lower lobe of the left lung to 20 × 15 mm (white arrow)

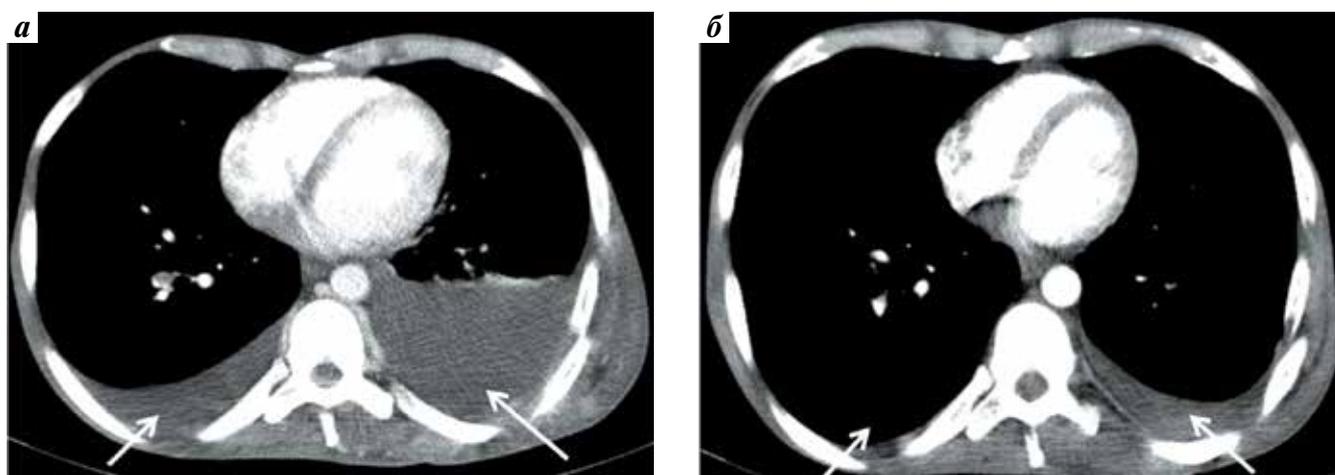


Рис. 4. Уменьшение объема плеврального выпота на фоне комбинированной таргетной терапии (больной С., компьютерная томография груди с внутривенным контрастированием до и после 2 циклов комбинированной таргетной терапии): а – двусторонний плевральный выпот (белые стрелки); б – резкое уменьшение объема плеврального выпота слева, исчезновение плеврального выпота справа (белые стрелки)

Fig. 4. Decreased volume of pleural effusion during combination targeted therapy (male patient S., intravenous contrast-enhanced computed tomography of the chest before and after 2 cycles of combination targeted therapy): а – bilateral pleural effusion (white arrows); б – significant decrease of pleural effusion on the left, disappearance of pleural effusion on the right (white arrows)

бронха до 9 мм и самостоятельное восстановление воздушности легочной ткани.

При недостаточном для анализа выживаемости сроке наблюдения медианы общей и беспрогрессивной выживаемости не достигнуты. Пятимесячная общая и беспрогрессивная выживаемость составила 76,1 и 87,4 % соответственно.

Через 2 мес после начала комбинированной таргетной терапии улучшение соматического статуса отмечено у 11 (57,9 %), стабилизация – у 6 (31,6 %), ухудшение – у 2 (10,5 %) пациентов.

Обсуждение

Ленватиниб с эверолимусом – первая комбинация, зарегистрированная для лечения рефрактерного почечно-клеточного рака. Ленватиниб – мультики-нальный ингибитор рецепторов фактора роста фибробластов 1–4 (FGFR 1–4), фактора роста эндотелия сосудов 1–3 (VEGFR 1–3), рецепторов тромбоцитарного фактора роста альфа (PDGFR-альфа), а также рецепторов RET и KIT, обеспечивающий выраженное противоопухолевое действие за счет комплексной блокады неоангиогенеза, позволяя преодолеть

резистентность опухоли к анти-VEGF-препаратам. Предполагаемыми механизмами взаимодействия ленватиниба с ингибитором mTOR эверолимусом являются усиление блока VEGF-опосредованного и FGF-опосредованного ангиогенеза, а также синергизм в отношении блокады пути внутриклеточной передачи сигнала mTOR-S6K-S6 [10].

Комбинация ленватиниба с эверолимусом была разрешена к использованию во 2-й линии лечения распространенного рака почки на основании результатов завершеного рандомизированного исследования II фазы 205, включившего 153 больных светлоклеточным почечно-клеточным раком, прогрессирующим на фоне 1-й линии антиангиогенной терапии. Около половины пациентов имели соматический статус ECOG 1, а 44 % больных относились к группе плохого прогноза. Множественные метастазы были диагностированы в 79 % наблюдений, поражение печени было у 24 % больных. Пациентов рандомизировали в 3 лечебные группы, в которых назначались: ленватиниб 24 мг/сут ($n = 52$), эверолимус 10 мг/сут ($n = 50$) и ленватиниб 18 мг/сут, эверолимус 5 мг/сут ($n = 51$) [6].

Больные, включенные в нашу серию наблюдений, невыгодно отличались от пациентов, отобранных для II фазы клинических исследований комбинации: 42,1 % больных имели ECOG PS 2–4, в 94,7 % случаев были множественные метастазы, при этом в 37,6 % наблюдений были диагностированы метастазы в печень. Кроме того, 63,1 % пациентов ранее было проведено 2 и более линий лекарственного лечения. Единственным положительным отличием наших больных от когорты исследования 205 была меньшая доля больных группы плохого прогноза IMDC (26,3 %).

В исследовании 205 частота объективных ответов в группах ленватиниба с эверолимусом, ленватиниба и эверолимуса существенно различалась (43 % против 27 и 6 % соответственно), при этом в группе комбинированного лечения было зарегистрировано 2 % полных эффектов [6]. Среднее время до ответа было одинаково в нашей серии наблюдений и популяции исследования 205 (2 мес). При недостаточном сроке наблюдения за нашими пациентами (медиана 5 мес) во всех 19 случаях достигнут контроль за опухолью. Однако частота объективных ответов в нашей серии оказалась намного ниже, чем в регистрационном исследовании (5,3 % против 43,0 %). Мы отметили уменьшение размеров метастатических очагов у 63,2 % больных, в среднем, на 17 %. Эти результаты также уступают показателям, зарегистрированным в группе комбинированного лечения протокола 205 (94,0 и 28,8 % соответственно) [6]. Тем не менее следует отметить, что в большинстве висцеральных метастазов, выбранных в качестве целевых измеряемых очагов, появились полости распада при отсутствии существ-

венной динамики диаметров опухолей. Кроме того, выраженный ответ со стороны неизмеряемых очагов у 8 больных с метастатическим плевритом и метастазами в кости не учитывался при расчете доли уменьшения размеров целевых очагов. Это могло существенно повлиять на оценку частоты объективных ответов. Также нельзя скидывать со счетов высокий процент прогностически неблагоприятных локализаций метастатической опухоли у наших пациентов (печень, головной мозг, местный рецидив).

В исследовании 205 комбинированная таргетная терапия обеспечивала достоверное преимущество беспрогрессивной выживаемости по сравнению с монотерапией ленватинибом и эверолимусом (14,6 мес против 7,4 и 5,5 мес соответственно). Наибольший выигрыш беспрогрессивной выживаемости получали пациенты группы благоприятного (20,1 мес против 18,4 и 9,8 мес соответственно) и промежуточного прогноза (14,6 мес против 7,2 и 5,5 мес соответственно); в группе неблагоприятного прогноза комбинация препаратов и монотерапия ленватинибом имели тенденцию улучшать данный показатель по сравнению с эверолимусом (5,6 и 5,6 мес против 3,5 мес соответственно). Различия беспрогрессивной выживаемости транслировались в увеличение общей выживаемости в группе комбинированного лечения по сравнению с монотерапией ленватинибом и эверолимусом (25,5 мес против 19,1 и 15,4 мес соответственно) [6]. Несмотря на низкую частоту объективных ответов, в нашей серии наблюдений при недостаточном сроке наблюдения 5-месячная общая и беспрогрессивная выживаемость (76,1 и 87,4 %) оказалась сопоставима с результатами исследования 205, в котором 12-месячная общая и беспрогрессивная выживаемость составила 75 и 51 % соответственно [6].

Несмотря на высокую эффективность, продемонстрированную в регистрационном исследовании, токсичность комбинированной таргетной терапии вызвала некоторую настороженность. Однако в нашей серии частота нежелательных явлений (89,5 %), включая осложнения III–V степени тяжести (15,8 %), оказалась существенно ниже, чем в исследовании 205 (99 и 71 % соответственно) [6]. В связи с этим мы реже сталкивались с необходимостью редукции доз ленватиниба (26,3 %) или эверолимуса (0 %), которая часто требовалась в когорте клинического испытания (71 и 2 % соответственно). Мы прекратили лечение из-за развития нежелательных явлений в 2 (10,5 %) случаях, тогда как в регистрационном исследовании токсичность послужила причиной для отмены терапии у 9 (17,6 %) больных группы комбинированного лечения.

Структура явлений токсичности, отмеченных нами, была сходной с данными регистрационного исследования. Профиль токсичности комбинации ленватиниба и эверолимуса оказался предсказуемым

и включал нежелательные явления, свойственные как для ингибиторов тирозинкиназ (диарея, артериальная гипертензия, гипотиреоз), так и для блокаторов mTOR (пневмонит, стоматит, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, анемия). В нашей серии наиболее частыми нежелательными явлениями III степени тяжести являлись диарея и гипертензия, что согласуется с данными исследования 205 [6]. Мы не отметили новых видов нежелательных явлений на фоне комбинированной таргетной терапии.

Как правило, нежелательные явления поддаются контролю. Тем не менее в одном наблюдении из нашей серии отмечено развитие анти-mTOR-ассоциированного пневмонита с последующим присоединением инфекции, что привело к смерти больного, несмотря на проведение соответствующего лечения. В рандомизированном исследовании RECORD-1 частота неинфекционного пневмонита на фоне терапии эверолимусом составила 9,9 % (III степени – 2,6 %), инфекции – 27 % (III–IV степени – 10 %). Три из 4 смертей, зарегистрированных в протоколе RECORD-1, были связаны с развитием пневмонитов, в том числе с присоединением инфекции в 2 случаях [3]. Несомненно, тяжелая легочная токсичность ингибиторов mTOR развивается редко, тем не менее,

риск развития подобных осложнений должен приниматься во внимание при планировании комбинированной таргетной терапии.

Несмотря на высокую частоту нежелательных явлений, большинство наших пациентов продолжили лечение, и у 57,8 % из них улучшился соматический статус. Складывается впечатление, что тщательный мониторинг и своевременная коррекция развивающихся нежелательных явлений позволяют длительно проводить терапию в полноразовом режиме или продолжать лечение с редукцией доз одного или обоих препаратов у большинства пациентов.

Заключение

В широкой клинической практике у неотобранных больных распространенным раком почки, резистентным к предшествующему антиангиогенному лечению, комбинированная таргетная терапия оказывает выраженное противоопухолевое действие, удовлетворительно переносится и улучшает соматический статус большинства пациентов. Необходимо дальнейшее изучение комбинации для улучшения контроля нежелательных явлений и адекватной интерпретации изменений радиологической картины опухолевых очагов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer version 2.2017. October 31, 2016. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
2. 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.
3. 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.
4. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. PMID: 26406148.
5. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016. PMID: 26406150.
6. 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.
7. Инструкция по медицинскому применению препарата леватиниб. Регистрационный номер: ЛП-003398 (с изменениями от 06.12.2016). [Instruction on medical use of lenvatinib. Registration number: ЛП-003398 (as amended on 06.12.2016). (In Russ.)].
8. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
9. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
10. Stjepanovic N., Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. *Biologics* 2014;8:129–39. DOI: 10.2147/BTT.S39381. PMID: 24748771.

Вклад авторов

М.И. Волкова: сбор материала, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

О.И. Евсюкова: получение данных для анализа;

А.С. Ольшанская: обзор публикаций по теме статьи;

В.Б. Матвеев: обзор публикаций по теме статьи, научное консультирование.

Authors' contributions

M.I. Volkova: obtaining data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

O.I. Evsyukova: obtaining data for analysis;

A.S. Olshanskaya: reviewing of publications of the article's theme;
V.B. Matveev: reviewing of publications of the article's theme, scientific advice.

ORCID авторов

М.И. Волкова: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
О.И. Евсюкова: <https://orcid.org/0000-0002-3016-6357>
А.С. Ольшанская: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>
В.Б. Матвеев: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

ORCID of authors

M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
O.I. Evsyukova: <https://orcid.org/0000-0002-3016-6357>
A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>
V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

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

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 25.12.2017. **Принята к публикации:** 21.03.2018.
Article received: 25.12.2017. **Accepted for publication:** 21.03.2018.

Экспрессия циркулирующих микроРНК в связи с лимфогенным метастазированием рака предстательной железы

М.Ю. Шкурников, Ю.А. Макарова, Е.Н. Князев, А.А. Зотиков, К.М. Нюшко, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн

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

Введение. Метастазы в лимфатические узлы при раке предстательной железы (РПЖ) являются неблагоприятным прогностическим фактором. Разработка неинвазивных методов диагностики метастазов имеет важное клиническое значение.

Цель исследования – поиск циркулирующих микроРНК-маркеров метастазов в лимфатические узлы и изучение взаимосвязи профилей экспрессии дифференциально экспрессированных микроРНК плазмы и их генов-мишеней в первичных опухолях.

Материалы и методы. Собрана коллекция из 10 образцов плазмы крови больных РПЖ стадии pN0M0 и 10 образцов стадии pN1M0. Профили экспрессии микроРНК плазмы проанализированы на чипах GeneChip miRNA 4.0 (Affymetrix, США). Для микроРНК с различным уровнем экспрессии между двумя группами не менее чем в 2 раза ($p < 0,05$) проведен поиск генов-мишеней. Осуществлен биоинформационный анализ транскриптомов 392 первичных опухолей предстательной железы коллекции PRAD базы данных TCGA (TCGA Research Network: <http://cancergenome.nih.gov/>): 318 образцов стадии pN0M0 и 74 – стадии pN1M0.

Результаты. У группы pN1M0 выявлено значимое снижение уровня экспрессии 17 микроРНК в плазме крови. Анализ профилей экспрессии образцов первичных опухолей показал, что из 88 генов, уровень экспрессии которых изменился в 1,5 раза и более, 11 служат мишенями 17 обнаруженных нами микроРНК. Интересно, что в большинстве (8 из 11) случаев экспрессия генов-мишеней в первичной опухоли возрастает.

Заключение. Обнаружено снижение уровня экспрессии 17 микроРНК плазмы крови у больных РПЖ с метастазами в лимфатические узлы (pN1M0) по сравнению с больными без метастазов (pN0M0). Анализ транскриптомов первичных опухолей позволяет предполагать, что обнаруженные в плазме изменения отражают происходящие в процессе лимфогенного метастазирования изменения профилей экспрессии микроРНК и их генов-мишеней в первичных опухолях. Обнаруженные микроРНК могут служить потенциальными маркерами лимфогенного метастазирования при РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лимфатический узел, микроРНК, регионарное метастазирование

Для цитирования: Шкурников М.Ю., Макарова Ю.А., Князев Е.Н. и др. Экспрессия циркулирующих микроРНК в связи с лимфогенным метастазированием рака предстательной железы. Онкоурология 2018;14(1):87–93.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-87-93

Circulating microRNA expression in connection with prostate cancer lymphogenous metastasis

M.Yu. Shkurnikov, Yu.A. Makarova, E.N. Knyazev, A.A. Zotikov, K.M. Nyushko, B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin

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

Background. Lymph node metastases in prostate cancer (PC) are a negative prognostic factor. Non-invasive methods for their diagnostics are of primary importance.

Objectives are identification of miRNA markers of lymph node metastases in plasma of PC patients and investigation of changes in primary tumors transcriptomes and plasma miRNA profiles during metastasis.

Materials and methods. Plasma of 20 PC patients (10 with pN0M0 and 10 with pN1M0 stage) were collected and plasma miRNA expression was profiled on GeneChip miRNA 4.0 arrays (Affymetrix, USA). Target genes were searched for miRNAs with significant expression difference between pN0M0 and pN1M0 groups (fold change ≥ 2 ; $p < 0,05$). In addition, bioinformatic analysis of 392 PC primary tumors transcriptomes from PRAD collection (TCGA Research Network: <http://cancergenome.nih.gov/>) was done (318 for pN0M0 stage and 74 for pN1M0 stage).

Results. The level of 17 miRNAs were significantly lower in plasma of pN1M0 group. Analysis of primary tumors expression profiles revealed 88 genes with significantly different expression between pN0M0 and pN1M0 groups (fold change $\geq 1,5$; $p < 0,05$). 11 of these genes are the potential targets of 17 miRNAs with lower levels in plasma of pN1M0 group. Interestingly, in most cases (8 out of 11) expression of these genes in primary tumor is elevated.

Conclusion. The level of 17 miRNAs were significantly lower in plasma of PC patients with lymph nodes metastases (pN1M0). Analysis of primary tumor transcriptomes revealed a possible connection between miRNAs and their target genes levels in primary tumor and plasma. 17 plasma miRNAs found in this work could be a novel non-invasive markers of lymph nodes metastases in PC.

Key words: prostate cancer, lymph node, microRNA, regional metastasis

For citation: Shkurnikov M.Yu., Makarova Yu.A., Knyazev E.N. et al. Circulating microRNA expression in connection with prostate cancer lymphogenous metastasis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):87–93.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин в пожилом возрасте. Метастазирование РПЖ в лимфатические узлы является неблагоприятным прогностическим фактором [1]. Клетки первичной опухоли попадают в лимфатические капилляры и затем проникают в лимфатические узлы. Согласно современным представлениям этому процессу способствуют различные факторы, секретируемые опухолью. С их помощью формируются так называемые преметастатические ниши, облегчающие опухолевой клетке закрепление в новом окружении [2, 3]. Ряд данных свидетельствует о том, что короткие РНК (микроРНК, секретируемые опухолью) могут способствовать формированию таких преметастатических ниш [4]. Также на процесс метастазирования, вероятно, могут влиять микроРНК, секретируемые другими клетками организма.

МикроРНК представляют собой короткие одноцепочечные молекулы длиной ~22 н. Они транскрибируются в составе длинных предшественников, из которых эндонуклеаза Drosha вырезает так называемые пре-микроРНК — шпильчатую структуру длиной около 70 н., которая экспортируется в цитоплазму. В цитоплазме другая эндонуклеаза — Dicer — подвергает пре-микроРНК дальнейшему процессингу, в результате которого образуется двуцепочечная РНК длиной ~22 н. Эта РНК ассоциирует с одним из белков семейства Ago, который расплетает РНК-дуплекс. Одна из цепей затем деградирует. В результате микроРНК в комплексе с Ago образует сердцевину RISC (RNA-induced silencing complex). За счет комплементарных РНК—РНК-взаимодействий RISC ассоциирует с мишенями матричной РНК, что вызывает репрессию трансляции и последующую деградацию матричной РНК. Оказалось, что микроРНК могут секретироваться клетками и, возможно, выполнять роль переносчиков сигнала. К настоящему времени циркулирующие микроРНК обнаружены во всех биологических жидкостях, в том числе в плазме крови [4].

Чрезвычайно важным представляется выявление специфических изменений состава циркулирующих микроРНК плазмы в ходе метастазирования. Это может пролить свет на механизмы метастазирования, будет способствовать разработке новых подходов к лечению метастазов и малоинвазивной диагностике их образования. В частности, создание тест-сис-

тем на основе анализа профиля циркулирующих микроРНК позволит избежать применения расширенной тазовой лимфодиссекции. В данной работе были исследованы профили экспрессии циркулирующих микроРНК плазмы у больных РПЖ стадий pN0M0 и pN1M0. Также было проведено ретроспективное изучение профилей экспрессии генов первичных опухолей предстательной железы с метастазами в регионарные лимфатические узлы и без них.

Материалы и методы

Коллекция образцов плазмы крови 20 больных РПЖ была сформирована в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Коллекция состояла из 2 частей: в группу miR-pN0M0 были включены 10 образцов пациентов без поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, в группу miR-pN1M0 — 10 образцов пациентов с метастазами в регионарные лимфатические узлы.

Выделение плазмы осуществляли согласно разработанному ранее протоколу, минимизирующему гемолиз и выход микроРНК из форменных элементов крови [5]. Уровень гемолиза оценивали спектрофотометрически [6]. Выделение тотальной РНК производили из 200 мкл плазмы крови путем гуанидин-тиоцианат-фенол-хлороформной экстракции с последующей сорбцией на кремниевой мембране с помощью набора реагентов miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen, Германия) согласно протоколу производителя.

Образцы РНК анализировали с помощью микрочипов GeneChip miRNA 4.0 (Affymetrix, США), детектирующих все некодирующие и малые РНК, входящие в базу данных miRBase v. 20, включая зрелые и незрелые микроРНК. Совместную предобработку CEL-файлов и оценку экспрессий индивидуальных наборов проб осуществляли с помощью пакета программного обеспечения Transcriptome Analysis Console (сборка 4.0.0.25) в режиме ANOVA eBayes. Из анализа были исключены микроРНК с кодами MIMAT более 2000, поскольку большинство из них являются слабо верифицированными. МикроРНК с разницей представленности между группами miR-pN0M0 и miR-pN1M0 не менее чем в 2 раза и уровнем достоверности $p < 0,05$ после поправки Бенджамини—Хохберга отбирали для последующего анализа. Для отобранных микроРНК проводили поиск генов-мишеней с использованием базы данных miRTarBase [7]. Среди найденных

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia		TCGA-PRAD	
	Группа miR- pN0M0 (n = 10) miR-pN0M0 group (n = 10)	Группа miR- pN1M0 (n = 10) miR-pN1M0 group (n = 10)	Группа seq- pN0M0 (n = 318) seq-pN0M0 group (n = 318)	Группа seq- pN1M0 (n = 74) seq-pN1M0 group (n = 74)
Возраст, лет Age, years	66,2 ± 9,7	61,7 ± 4,3	61,29 ± 6,62	61,59 ± 7,0
Классификация TNM: TNM classification:				
T1N0M0	—	—	2	—
T2N0M0	6	—	132	—
T3–4N0M0	4	—	184	—
ТлюбаяN1M0 TanyN1M0	—	10	—	74
Сумма баллов по шкале Глисона: Total Gleason score:				
≤6	4	4	19	—
7	2	3	183	12
8	2	—	40	14
9	1	3	75	46
10	1	—	1	2
Уровень простатического специфического антигена, нг/мл: Prostate-specific antigen level, ng/ml:				
нет данных no data	—	—	17	9
<10	6	7	272	58
10–20	2	1	7	3
>20	2	2	22	4
Уровень простатического специфического антигена (среднее значение ± стандартное отклонение), нг/мл Prostate-specific antigen level (mean ± standard deviation), ng/ml	11,4 ± 9,7	8,2 ± 8,9	32,9 ± 189,7	23,8 ± 122,2

Примечание. Все эксперименты проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Note. All experiments were conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki.

генов-мишеней отбирали гены, являющиеся мишенями по меньшей мере 2 из отобранных микроРНК.

Для проведения ретроспективного анализа из коллекции PRAD базы данных TCGA (TCGA Research Network: <http://cancergenome.nih.gov/>) были получены результаты секвенирования РНК опухолей 392 пациентов с РПЖ, относящихся к 2 группам: в группу seq-pN0M0 включены данные 318 больных РПЖ без поражения регионарных лимфатических узлов, в группу seq-pN1M0 – данные 74 больных РПЖ с поражением регионарных лимфатических узлов.

Клиническая характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

Результаты

Анализ профиля микроРНК плазмы больных РПЖ у группы miR-pN1M0 выявил значимое снижение уровня экспрессии 17 циркулирующих микроРНК плазмы крови по сравнению с группой miR-pN0M0 (табл. 2). Интересно, что повышения уровня каких-либо циркулирующих микроРНК в плазме крови не обнаружено. Количество молекул различных видов микроРНК в плазме сильно отличается, причем 10 наиболее высокопредставленных видов составляют ~85 % от общего числа молекул микроРНК в плазме [8]. Среди обнаруженных нами 5 микроРНК входят в десятку наиболее высокопредставленных микроРНК плазмы (см. табл. 2) [8, 9].

Таблица 2. Изменение уровня циркулирующих микроРНК в плазме крови пациентов групп *miR-pN0M0* и *miR-pN1M0*

Table 2. Changes in circulating microRNA plasma levels in patients from the *miR-pN0M0* and *miR-pN1M0* groups

№ No.	МикроРНК MicroRNA	Номер в базе данных miRBase Number in the miRBase database	Кратность изменения Fold change	<i>p</i>
1	hsa-miR-16-5p	MIMAT0000069	-14,98	0,0107
2	hsa-miR-92a-3p	MIMAT0000092	-11,22	0,0031
3	hsa-miR-320a	MIMAT0000510	-7,34	0,0031
4	hsa-miR-451a	MIMAT0001631	-6,94	0,0328
5	hsa-miR-17-5p	MIMAT0000070	-6,35	0,0011
6	hsa-let-7c-5p	MIMAT0000064	-6,18	0,0013
7	hsa-miR-93-5p	MIMAT0000093	-4,62	0,0035
8	hsa-let-7b-5p	MIMAT0000063	-4,6	0,0031
9	hsa-miR-191-5p	MIMAT0000440	-4,49	0,0044
10	hsa-miR-185-5p	MIMAT0000455	-4,24	0,0318
11	hsa-miR-23a-3p	MIMAT0000078	-3,87	0,0031
12	hsa-miR-106a-5p	MIMAT0000103	-3,52	0,0062
13	hsa-miR-26a-5p	MIMAT0000082	-3,14	0,0035
14	hsa-miR-126-3p	MIMAT0000445	-2,91	0,0044
15	hsa-miR-24-3p	MIMAT0000080	-2,67	0,0373
16	hsa-miR-25-3p	MIMAT0000081	-2,33	0,0034
17	hsa-miR-20a-5p	MIMAT0000075	-2,06	0,014

Примечание. Жирным шрифтом выделены названия микроРНК, которые входят в число 10 наиболее высокопредставленных в плазме.

Note. MicroRNAs among the ten most abundant in plasma are shown in bold.

Среди потенциальных мишеней этих микроРНК, определенных с помощью miRTagBase, оказалось 2828 генов, каждый из которых является мишенью по меньшей мере для 2 из них.

Были проанализированы данные секвенирования РНК образцов первичных опухолей предстательной железы, содержащиеся в базе данных TCGA. Сравнительный анализ 2 групп (*seq-pN0M0* и *seq-pN1M0*) показал, что 88 генов имеют значимую ($p < 0,05$) разницу в экспрессии в 1,5 раза и более. Из них 11 генов являются мишенями 2 и более отобранных нами микроРНК, причем экспрессия 8 из этих генов повысилась у группы *seq-pN1M0* (табл. 3).

Эти данные согласуются с обнаруженной нами пониженной экспрессией микроРНК, регулирующих эти гены. Кроме того, диапазон изменений (~1,5 раза) соответствует эффекту, который обычно оказывают микроРНК на свои гены-мишени. Экспрессия еще 3 генов понизилась (см. табл. 3), что, вероятно, об-

условлено причинами, не связанными с обнаруженными нами микроРНК. За различные клеточные процессы отвечают 8 генов с увеличенной экспрессией, однако для всех них выявлена повышенная экспрессия в злокачественных опухолях. Так, увеличенная экспрессия бета-тубулина 3 (*TUBB3*) ассоциирована с повышенной агрессивностью опухоли при РПЖ [9]. Высокие уровни экспрессии кинезинов 18В и 20А (*KIF18B* и *KIF20A*) связаны с неблагоприятным течением различных злокачественных заболеваний [10, 11]. Экспрессия убиквитинконъюгирующего фермента E2C (*UBE2C*) повышена при многих видах рака, включая РПЖ [12]. Экспрессия киназы *MELK* увеличена на поздних стадиях РПЖ. Интересно, что уровень ее экспрессии коррелирует с уровнем экспрессии *UBE2C* [13]. Повышенная экспрессия *CDC20*, вовлеченного в контроль клеточного цикла, увеличивает риск развития рецидива РПЖ [13]. Повышенная экспрессия регуляторной субъединицы нуклеотидредук-

Таблица 3. Гены-мишени 2 и более микроРНК, экспрессия которых отличается между группами seq-pN0M0 и seq-pN1M0

Table 3. Target genes of 2 or more microRNAs with different expression between the seq-pN0M0 and seq-pN1M0 groups

№ No.	Ген Gene	Число микроРНК Number of microRNAs	Кратность изменения Fold change	p
1	TUBB3	2	2,06	0,0003
2	KIF18B	2	1,88	0,0004
3	UBE2C	4	1,82	0,0053
4	KIF20A	2	1,74	0,0065
5	CDC20	2	1,72	0,0024
6	RRM2	8	1,69	0,0159
7	BIRC5	3	1,66	0,0343
8	MELK	4	1,65	0,0358
9	SMOC1	4	-2,00	0,0402
10	ACPP	2	-2,01	0,0012
11	ANPEP	2	-3,95	0,0014

тазы (*RRM2*) обнаружена в ряде опухолей и положительно коррелирует с их способностью к метастазированию [14]. Наконец, экспрессия ингибитора апоптоза *BIRC5* повышена на поздних стадиях РПЖ [15].

Обсуждение

Мы выявили снижение уровня экспрессии 17 микроРНК у больных РПЖ с поражением регионарных лимфатических узлов (см. табл. 2). В плазме крови, как правило, обнаруживают 300–600 видов микроРНК [6, 9]. Источником микроРНК плазмы служат различные клетки. Главным образом, это клетки крови и тромбоциты [16, 17], но также и клетки удаленных органов. Кроме того, источником микроРНК служат опухоли [18]. Обнаружено даже, что может коррелировать изменение уровней микроРНК в опухоли и плазме крови [19].

МикроРНК плазмы крови значительно (в десятки и сотни раз) отличаются друг от друга по уровню представленности. Источниками наиболее высокопредставленных микроРНК служат клетки крови, хотя, очевидно, не только они, так как эти микроРНК имеют высокий уровень экспрессии и во многих других типах клеток [16]. Наибольшие (снижение более чем в 10 раз) изменения уровня обнаружены нами как раз для таких высокопредставленных микроРНК *hsa-miR-16-5p* и *hsa-miR-92a-3p* (см. табл. 2). Интересно, что *hsa-miR-16*, которая замыкает десятку наиболее высокопредставленных микроРНК плазмы крови [8], является хорошо изученной онкосупрессорной микроРНК. Снижение ее экспрессии в опухолях предстательной железы и клетках микроокружения

(cancer-associated fibroblasts) способствует росту и метастазированию опухоли [20, 21]. Для микроРНК *hsa-miR-92a-3p* (12 % от общего числа молекул микроРНК) [8] также была обнаружена сниженная экспрессия в низкодифференцированном РПЖ (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8) по сравнению с высокодифференцированными формами (сумма баллов по шкале Глисона 6) [22]. Таким образом, наши данные для плазмы крови согласуются с полученными ранее для тканей предстательной железы и могут свидетельствовать о том, что, помимо клеток крови, изменения экспрессии микроРНК предстательной железы также вносят вклад в изменения уровней микроРНК *hsa-miR-16* и *hsa-miR-92* плазмы.

Только 5 из 17 микроРНК, детектированных нами (см. табл. 2), входят в десятку наиболее высокопредставленных микроРНК плазмы. Это позволяет предполагать, что изменения уровней циркулирующих микроРНК связаны не только с клетками крови. В пользу этого предположения свидетельствует и то, что из 9 микроРНК, высвобождающихся в плазму при гемолизе эритроцитов (они же присутствуют в нормальной плазме вследствие секреции эритроцитами) [5], экспрессия 3 (*hsa-miR-20b*, *hsa-miR-107* и *hsa-miR-486*) не меняется у групп *miR-pN0M0* и *miR-pN1M0*.

С другой стороны, по данным крупномасштабного секвенирования все 17 микроРНК (см. табл. 2) обнаружены в ткани предстательной железы. Более того, они входят в 18 % наиболее высокопредставленных микроРНК предстательной железы [23]. Сравнение профилей экспрессии микроРНК первичных

опухолей у больных с метастазами в лимфатические узлы и без них (pT2/T3N1 и pT2/T3N0) показало, что из 17 детектированных нами микроРНК в группе pT2/T3N1 снижается экспрессия 13 (hsa-miR-16-5p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-320a, hsa-miR-451a, hsa-miR-17-5p, hsa-let-7c-5p, hsa-miR-93-5p, hsa-let-7b-5p, hsa-miR-191-5p, hsa-miR-106a-5p, hsa-miR-26a-5p, hsa-miR-25-3p, hsa-miR-20a-5p) [23]. Это позволяет предполагать, что наблюдаемые нами изменения профиля микроРНК плазмы в большой степени обусловлены изменением экспрессии микроРНК в ткани опухоли.

При анализе базы данных TCGA нами обнаружено, что из 88 генов, экспрессия которых отличается в первичных опухолях групп seq-pN0M0 и seq-pN1M0, 11 генов служат мишенями 2 и более детектированных нами микроРНК (см. табл. 3). Экспрессия 8 из этих генов повышена в группе seq-pN1M0, причем все они являются онкогенами. Это соответствует предположению о том, что наблюдаемые изменения профиля микроРНК плазмы обусловлены снижением уровня микроРНК в первичной опухоли. Результат этого снижения — повышение экспрессии генов-мишеней. Альтернативным является предположение о том, что изменение уровня микроРНК в плазме вызвано изменениями метаболизма клеток микроокружения

опухоли или других клеток организма в результате усиливающегося влияния растущей опухоли на организм. В этом случае микроРНК плазмы могли быть абсорбированы опухолью и оказали влияние на экспрессию опухолевых генов. Вопрос о возможной коммуникации между клетками организма с помощью циркулирующих микроРНК в настоящее время широко обсуждается. Получены убедительные доказательства ее существования, в том числе между нормальными и опухолевыми клетками [2, 4]. Дальнейшие исследования могут прояснить, какой из этих 2 сценариев реализован в данном случае.

Заключение

В ходе настоящего исследования обнаружено снижение уровня экспрессии 17 микроРНК плазмы у больных РПЖ с метастазами в лимфатические узлы (pN1M0) по сравнению с пациентами без метастазов (pN0M0). Анализ транскриптомов первичных опухолей позволяет предполагать, что выявленные в плазме изменения отражают происходящие в процессе лимфогенного метастазирования изменения профилей экспрессии микроРНК и их генов-мишеней в первичных опухолях. Поэтому обнаруженные микроРНК могут служить потенциальными маркерами лимфогенного метастазирования при РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.
- Turchinovich A., Samatov T.R., Tonevitsky A.G., Burwinkel B. Circulating miRNAs: cell-cell communication function? *Front Genet* 2013;4:119. DOI: 10.3389/fgene.2013.00119. PMID: 23825476.
- Peinado H., Zhang H., Matei I.R. et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer* 2017;17(5):302–17. DOI: 10.1038/nrc.2017.6. PMID: 28303905.
- Makarova J.A., Shkurnikov M.U., Wicklein D. et al. Intracellular and extracellular microRNA: an update on localization and biological role. *Prog Histochem Cytochem* 2016;51(3–4):33–49. DOI: 10.1016/j.proghi.2016.06.001. PMID: 27396686.
- Shkurnikov M.Y., Knyazev E.N., Fomicheva K.A. et al. Analysis of plasma microRNA associated with hemolysis. *Bull Exp Biol Med* 2016;160(6):748–50. DOI: 10.1007/s10517-016-3300-y. PMID: 27165077.
- Шкурников М.Ю., Макарова Ю.А., Князев Е.Н. и др. Профиль микроРНК плазмы крови здоровых доноров. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2015;160(11):577–9. [Shkurnikov M.Yu., Makarova Yu.A., Knyazev E.N. et al. Profile of microRNA in blood plasma of healthy humans. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2015;160(11):577–9. (In Russ.)].
- Chou C.H., Chang N.W., Shrestha S. et al. miRTarBase 2016: updates to the experimentally validated miRNA-target interactions database. *Nucleic Acids Res* 2015;44(D1):D239–47. DOI: 10.1093/nar/gkv1258. PMID: 26590260.
- Brenu E.W., Ashton K.J., Batovska J. et al. High-throughput sequencing of plasma microRNA in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *PLoS One* 2014;9(9):e102783. DOI: 10.1371/journal.pone.0102783. PMID: 25238588.
- Williams Z., Ben-Dov I.Z., Elias R. et al. Comprehensive profiling of circulating microRNA via small RNA sequencing of cDNA libraries reveals biomarker potential and limitations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(11):4255–60. DOI: 10.1073/pnas.1214046110. PMID: 23440203.
- Liao W., Huang G., Liao Y. et al. High KIF18A expression correlates with unfavorable prognosis in primary hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2014;5(21):10271–9. DOI: 10.18632/oncotarget.2082. PMID: 25431949.
- Zhang W., He W., Shi Y. et al. High expression of KIF20A is associated with poor overall survival and tumor progression in early-stage cervical squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2016;11(12):e0167449. DOI: 10.1371/journal.pone.0167449. PMID: 27941992.
- Chen Z., Zhang C., Wu D. et al. PhosphoMED1-enhanced UBE2C locus looping drives castration-resistant prostate cancer growth. *EMBO J* 2011;30(12):2405–19. DOI: 10.1038/emboj.2011.154. PMID: 21556051.
- Kuner R., Fälth M., Pressinotti N.C. et al. The maternal embryonic leucine zipper kinase (MELK) is upregulated in high-grade prostate cancer. *J Mol Med (Berl)* 2013;91(2):237–48. DOI: 10.1007/s00109-012-0949-1. PMID: 22945237.
- Duxbury M.S., Whang E.E. RRM2 induces NF-kappaB-dependent MMP-9 activation and enhances cellular invasiveness. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;354(1):190–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.12.177. PMID: 17222798.

15. Kishi H., Igawa M., Kikuno N. et al. Expression of the survivin gene in prostate cancer: correlation with clinicopathological characteristics, proliferative activity and apoptosis. *J Urol* 2004;171(5): 1855–60. DOI: 10.1097/01.ju.0000120317.88372.03. PMID: 15076293.
16. Pritchard C.C., Kroh E., Wood B. et al. Blood cell origin of circulating microRNAs: a cautionary note for cancer biomarker studies. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5(3):492–7. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0370. PMID: 22158052.
17. Cheng H.H., Yi H.S., Kim Y. et al. Plasma processing conditions substantially influence circulating microRNA biomarker levels. *PLoS One* 2013;8(6):e64795. DOI: 10.1371/journal.pone.0064795. PMID: 23762257.
18. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M. et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(30):10513–8. DOI: 10.1073/pnas.0804549105. PMID: 18663219.
19. Mahn R., Heukamp L.C., Rogenhofer S. et al. Circulating microRNAs (miRNA) in serum of patients with prostate cancer. *Urology* 2011;77(5):1265.e9–16. DOI: 10.1016/j.urology.2011.01.020. PMID: 21539977.
20. Musumeci M., Coppola V., Addario A. et al. Control of tumor and microenvironment cross-talk by miR-15a and miR-16 in prostate cancer. *Oncogene* 2011;30(41):4231–42. DOI: 10.1038/onc.2011.140. PMID: 21532615.
21. Bonci D., Coppola V., Musumeci M. et al. The miR-15a-miR-16-1 cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities. *Nat Med* 2008;14(11):1271–7. DOI: 10.1038/nm.1880. PMID: 18931683.
22. Walter B.A., Valera V.A., Pinto P.A., Merino M.J. Comprehensive microRNA profiling of prostate cancer. *J Cancer* 2013;4(5):350–7. DOI: 10.7150/jca.6394. PMID: 23781281.
23. Hart M., Nolte E., Wach S. et al. Comparative microRNA profiling of prostate carcinomas with increasing tumor stage by deep sequencing. *Mol Cancer Res* 2014;12(2):250–63. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0230. PMID: 24337069.

Вклад авторов

М.Ю. Шкурников: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста рукописи;

Ю.А. Макарова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;

Е.Н. Князев: получение данных для анализа, редактирование текста рукописи, научная консультация;

А.А. Зотиков: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

К.М. Нюшко: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Б.Я. Алексеев: получение данных для анализа, разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи;

А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

M.Yu. Shkurnikov: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;

Yu.A. Makarova: developing the research design, article writing;

E.N. Knyazev: obtaining data for analysis, article editing, scientific consultation;

A.A. Zotikov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

K.M. Nushko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

B.Ya. Alekseev: obtaining data for analysis, developing the research design, article editing;

A.D. Kaprin: developing the research design, article editing.

ORCID авторов

М.Ю. Шкурников: <https://orcid.org/0000-0002-6668-5028>

Е.Н. Князев: <https://orcid.org/0000-0002-9414-2573>

Б.Я. Алексеев: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

А.Д. Каприн: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

ORCID of authors

M.Yu. Shkurnikov: <https://orcid.org/0000-0002-6668-5028>

E.N. Knyazev: <https://orcid.org/0000-0002-9414-2573>

B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The 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).

Статья поступила: 11.12.2017. **Принята к публикации:** 22.01.2018.

Article received: 11.12.2017. **Accepted for publication:** 22.01.2018.

Брахитерапия рака предстательной железы. Опыт работы филиалов Национального медицинского исследовательского центра радиологии

А.Д. Каприн¹, В.А. Бирюков², А.В. Черниченко³, А.В. Корякин⁴, В.А. Поляков³, О.Б. Карякин²,
В.Н. Галкин², О.И. Аполихин⁴, С.А. Иванов², А.В. Сивков⁴, В.Н. Ощепков⁵, Б.Я. Алексеев¹,
Д.В. Неледов², Г.Н. Гришин², О.Г. Лепилина², А.А. Обухов²

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

²Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

³Московский 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;

⁴Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, корп. 4;

⁵ГАОУ ТО МКМЦ «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Контакты: Виталий Александрович Бирюков vitbirukov@mail.ru

Брахитерапия является одним из методов лучевой терапии, позволяющим с помощью малоинвазивного вмешательства подводить к опухолевому очагу высокоэффективную дозу облучения. В зависимости от используемого источника различают низко- и высоко-мощностную брахитерапию. В статье отражены основные этапы развития и становления брахитерапии рака предстательной железы как за рубежом, так и в России. Описываются основные методики брахитерапии, используемые в современной медицине. Приводятся ссылки на рекомендации ведущих радиотерапевтических организаций по низкоэнергетической брахитерапии. Описываются основные показания и противопоказания к выполнению брахитерапии источниками низкой мощности дозы при раке предстательной железы. Представлены обобщенные данные по эффективности метода в зависимости от прогноза течения рака предстательной железы. Публикуются результаты работы по низкоэнергетической брахитерапии филиалов ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Ключевые слова: рак предстательной железы, внутритканевая лучевая терапия, брахитерапия, показание, противопоказание, группа прогноза, объединенные результаты

Для цитирования: Каприн А.Д., Бирюков В.А., Черниченко А.В. и др. Брахитерапия рака предстательной железы. Опыт работы филиалов Национального медицинского исследовательского центра радиологии. Онкоурология 2018;14(1):94–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-94-99

Prostate cancer brachytherapy. Experience of the branches of the National Medical Research Center of Radiology

A.D. Kaprin¹, V.A. Biryukov², A.V. Chernichenko³, A.V. Koryakin⁴, V.A. Polyakov³, O.B. Karyakin², V.N. Galkin², O.I. Apolikhin⁴,
S.A. Ivanov², A.V. Sivkov⁴, V.N. Oshepkov⁵, B.Ya. Alekseev¹, D.V. Neledov², G.N. Grishin², O.G. Lepilina², A.A. Obukhov²

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

²A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology,
Ministry of Health of Russia; 4 Korolyova St., Obninsk 249031, Russia;

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

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

⁵Medical City; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen' 625000 Russia

Brachytherapy is one of the methods of radiotherapy allowing to deliver a highly effective radiation dose to a tumor through a minimally invasive intervention. Depending on the source, brachytherapy can be low- and high-energy. The article describes the main stages of development of prostate cancer brachytherapy both in Russia and abroad. The main methods of brachytherapy used in modern medicine are described. References to recommendations of the leading radiological organizations on low-energy brachytherapy are provided. The main indications and contraindications for brachytherapy for treatment of prostate cancer using low-energy sources are described. Summary data on the ef-

fectiveness of the method depending on prostate cancer prognosis are presented. The results of using low-energy brachytherapy at the branches of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia are described.

Key words: prostate cancer, intratissue radiotherapy, brachytherapy, indication, counterindication, prognosis group, summary results

For citation: Kaprin A.D., Biryukov V.A., Chernichenko A.V. et al. Prostate cancer brachytherapy. Experience of the branches of the National Medical Research Center of Radiology. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):94–9.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ), по данным Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, занимает 2-е место после рака трахеи, бронхов и легкого среди мужского населения страны. В то же время удельный вес больных с I–II стадиями РПЖ составляет 52,5 % [1].

Основными методами лечения локализованного РПЖ являются хирургический (радикальная простатэктомия в различных вариантах исполнения) и лучевой (современная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) и брахитерапия). Брахитерапия (от греческого слова βραχύς, что в переводе означает «короткий, близкий») представляет собой вид лучевой терапии, при котором радиоактивный источник излучения оказывает воздействие непосредственно внутри пораженного органа.

Брахитерапия в своем развитии насчитывает более 100 лет, с 1901 г., когда французский врач-дерматолог Danlos впервые провел лечение опухоли кожи радиоактивным радием. Pasteau и Degrais в 1914 г., а позднее Barringer в 1917 г. применили брахитерапию для лечения РПЖ. И только с начала 80-х годов XX века был разработан и внедрен в практику метод контактной лучевой терапии под контролем трансректального ультразвука.

Впервые в России в 2000 г. в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина была выполнена брахитерапия РПЖ источниками ^{125}I . В 2004 г. в МРНЦ им А.Ф. Цыба впервые в России проведена брахитерапия с использованием стереотаксической трехмерной приставки под контролем компьютерного томографа. В настоящее время внутритканевая лучевая терапия при лечении РПЖ активно используется во всех филиалах ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Внутритканевая лучевая терапия рака предстательной железы

В лечении РПЖ применяют 2 основных вида брахитерапии: низкоэнергетическую (используются источники низкой мощности дозы с изотопами ^{125}I , ^{103}Pd , ^{131}Cs на постоянной основе) и высокоэнергетическую (с помощью временного контакта с тканью предста-

тельной железы источников высокой мощности дозы, содержащих изотопы ^{192}Ir , ^{60}Co , ^{137}Cs).

По сравнению с хирургическим лечением и ДЛТ брахитерапия имеет ряд преимуществ в виде сокращения времени пребывания пациента в стационаре, снижения числа осложнений со стороны мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта, что повышает качество жизни больных при сопоставимых результатах лечения.

Методика лечения

Основным способом проведения низкоэнергетической брахитерапии в мире является имплантация радиоактивных источников под контролем ультразвука чреспростежностным доступом. Существуют также методы визуального контроля с помощью компьютерного и магнитно-резонансного томографа. В России официально зарегистрированы 2 методики брахитерапии: под контролем ультразвука и компьютерного томографа [2, 3].

Показания к применению

В настоящее время существующие ведущие рекомендации по лечению пациентов методом брахитерапии основаны на совокупности факторов прогноза течения заболевания. Основными являются: уровень простатического специфического антигена (ПСА), градация по шкале Глисона (Всемирная организация здравоохранения, 2016) и стадия T (местная распространенность процесса). Европейская ассоциация урологов (EAU) считает возможным выполнение брахитерапии у пациентов с благоприятным прогнозом: клиническая стадия T1–T2aN0M0, общая сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) ≤ 6 либо 7 (3 + 4) в <33 % биоптатов, уровень ПСА ≤ 10 нг/мл [4]. Согласно Американской ассоциации брахитерапии (ABS) показания для проведения контактной лучевой терапии расширены и позволяют включать пациентов с III стадией, индексом Глисона до 10 и уровнем ПСА до 50 нг/мл [5]. В то же время при неблагоприятном и промежуточном прогнозе течения рака ABS рекомендует сочетание брахитерапии с ДЛТ или гормональной терапией либо мультимодальное лечение, включающее все эти 3 метода (табл. 1).

Абсолютными противопоказаниями к проведению брахитерапии источниками низкой мощности дозы являются наличие метастазов, ожидаемая продолжи-

Таблица 1. Показания для применения брахитерапии
Table 1. Indications for brachytherapy

Рекомендации Европейской ассоциации урологов и радионкологов (ESTRO/EAU/EORTC) Recommendations of the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO/EAU/EORTC)	Рекомендации Американской ассоциации брахитерапии (ABS) Recommendation of the American Brachytherapy Society (ABS)
Уровень ПСА ≤10 нг/мл PSA level ≤10 ng/ml	Уровень ПСА ≤50 нг/мл PSA level ≤50 ng/ml
Сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3) или 7 (3 + 4) в <33 % биоптатов Total Gleason score 6 (3 + 3) or 7 (3 + 4) in <33 % of biopsies	Сумма баллов по шкале Глисона ≤10 Total Gleason score ≤10
Клиническая стадия T1c–T2aN0M0 Clinical stage T1c–T2aN0M0	Клиническая стадия T1–T2c, выборочно T3N0M0 Clinical stage T1–T2c, selectively T3N0M0
Объем предстательной железы ≤50 см ³ Prostate volume ≤50 cm ³	Объем предстательной железы <60 см ³ Prostate volume <60 cm ³
≤50 % положительных биоптатов ≤50 % of positive biopsies	При промежуточном и неблагоприятном прогнозе – комбинированное лечение: брахитерапия + дистанционная лучевая терапия/гормонотерапия For intermediate and poor prognosis – combined treatment: brachytherapy + external-beam radiotherapy/hormonal therapy
≤12 баллов по Международной шкале оценки простатических симптомов ≤12 on the International Prostate Symptom Score	

Примечание. Здесь и в табл. 2: ПСА – простатический специфический антиген.
Note. Here and in Table 2: PSA – prostate-specific antigen.

тельность жизни <5 лет. Относительные противопоказания: наличие острого простатита, большой объем предстательной железы (более 50–60 см³), заболевания прямой кишки (язвенный колит, проктит и т. д.), выраженные дизурические явления (высокий балл по шкале IPSS, наличие остаточной мочи).

Современные методики имплантации позволяют выполнять брахитерапию больным с трансуретральной резекцией предстательной железы в анамнезе и большим объемом предстательной железы [6, 7]. S. Hughes и соавт. в своей работе продемонстрировали, что наличие простатита не влияет на качество мочеиспускания после проведения брахитерапии [8]. В то же время A. Grann и соавт. показали отсутствие статистически значимого увеличения гастроинтестинальной токсичности у пациентов с воспалительными заболеваниями прямой кишки [9]. Благодаря нарабатанному опыту и статистическим данным возраст пациента также не является ограничением для выполнения брахитерапии, так как переносимость процедуры практически сравнима для различных возрастных групп, а обнадеживающие результаты безрецидивной выживаемости среди молодых пациентов расширяют возможности применения методики [10].

Брахитерапия рака предстательной железы в группах благоприятного и промежуточного прогноза

В соответствии с рекомендациями ведущих мировых организаций (ESTRO/EAU/EORTC, ABS) использование брахитерапии в монорежиме показано больным РПЖ с благоприятным прогнозом: уровень

ПСА <10 нг/мл, индекс Глисона 6 или 7 (3 + 4) в <33 % биоптатов, стадии T1c–T2a. Стандартный изотоп при выборе источника излучения у этой группы пациентов – ¹²⁵I. Преимуществ применения микроисточников ¹⁰³Pd документально не получено. Минимально допустимая терапевтическая доза на предстательную железу составляет 145 Гр.

При анализе данных зарубежных специалистов, проводивших брахитерапию в монорежиме у группы пациентов с низкой степенью риска, 10-летняя выживаемость без увеличения уровня ПСА составила 87–98 % [11–14]. В крупном исследовании M.J. Zelefsky и соавт. среди 2693 пациентов со стадиями T1–2, пролеченных без добавления гормонотерапии, 8-летняя безрецидивная выживаемость в группе благоприятного и промежуточного прогноза составила 74 и 61 % соответственно [15].

В группе пациентов с промежуточным прогнозом (уровень ПСА >10 нг/мл, или индекс Глисона >7, или стадия T2b) при использовании низкоэнергетической брахитерапии в монорежиме J.C. Blasko и соавт. отметили, что 9-летняя безрецидивная выживаемость составила 82 % [16]. При этом добавление ДЛТ не увеличило показатели выживаемости (84 % против 85 % соответственно) [11]. В работе L. Potters и соавт. 12-летняя беспрогрессивная выживаемость составила порядка 80 % как в группе монотерапии, так и в группе комбинированного лечения [12]. N.N. Stone и соавт. также показали эффективность брахитерапии в монорежиме: 12-летняя безрецидивная выживаемость – 79,2 % [13]. Таким образом, сопоставив эти

Таблица 2. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов, которым была проведена брахитерапия в филиалах ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Table 2. Results of 5-year relapse-free survival among patients who underwent brachytherapy at the branches of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia

Показатель Characteristic	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Результат, % Result, %
ПСА-безрецидивная выживаемость на срок 60 мес в группе благоприятного прогноза PSA relapse-free survival in 60 months in the favorable prognosis group	806 (67,9)	98,5
ПСА-безрецидивная выживаемость на срок 60 мес в группе промежуточного прогноза PSA relapse-free survival in 60 months in the intermediate prognosis group	275 (23,2)	90,0
ПСА-безрецидивная выживаемость на срок 60 мес в группе неблагоприятного прогноза PSA relapse-free survival in 60 months in the poor prognosis group	106 (8,9)	98,1
Общая безрецидивная выживаемость на срок 60 мес (5-летняя безрецидивная выживаемость) Total relapse-free survival in 60 months (5-year relapse-free survival)	1187 (100)	96,0

данные, можно сделать вывод об отсутствии явных преимуществ комбинации брахитерапии с ДЛТ перед брахитерапией в монорежиме у пациентов с промежуточным прогнозом.

Собственный опыт применения низкоэнергетической брахитерапии

С 2000 по 2016 г. силами 3 филиалов ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России были выполнены 1187 имплантаций микроисточников ¹²⁵I как под ультразвуковым контролем, так и под контролем спиральной компьютерной томографии.

Средний возраст пациентов, которым была проведена брахитерапия, составлял 60,5 года (47–77 лет). Индекс Глисона варьировал от 6 до 8. Среднее значение уровня ПСА до лечения составило 8,3 нг/мл. Средний объем предстательной железы перед имплантацией – 35,8 см³ (13,0–91,4 см³). В среднем максимальная скорость потока мочи – 17,8 мл/с.

Доля пациентов с благоприятным прогнозом заболевания по D'Amico составила 67,9 % (n = 806), с промежуточным прогнозом – 23,2 % (n = 275), с неблагоприятным прогнозом – 8,9 % (n = 106). При проведении брахитерапии использовали микроисточники ¹²⁵I производства Amersham и Vebig с активностью от 0,2 до 0,65 мКи. Для имплантации применяли программное обеспечение VarySeed 7.1, 8.1 и PSID.

По данным уровня ПСА общая безрецидивная выживаемость (выживаемость без биохимического рецидива) на срок наблюдения 60 мес составила 96,0 %. При этом в группе благоприятного прогноза доля больных без рецидива по уровню ПСА была

98,5 %, в группе промежуточного прогноза – 90,0 % и в группе неблагоприятного прогнозом – 98,1 % (табл. 2). Следует отметить, что больные в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза получали гормональное лечение в адьювантном режиме сроком от 6 до 24 мес.

Из осложнений наблюдалась острая задержка мочеиспускания у 13 (1,1 %) больных. Эпицистостомия в постимплантационном периоде проведена в 0,4 % (n = 5) случаев. Постлучевой уретрит III степени (по классификации RTOG) был зарегистрирован у 4 (0,34 %) пациентов, стриктура уретры – у 3 (0,25 %), явления лучевого ректита II степени (по классификации RTOG) – у 1 (0,1 %), III степени – у 1 (0,1 %).

Таким образом, собственный опыт работы филиалов ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России показал результаты лечения, сравнимые с данными имеющихся публикаций зарубежных авторов. Количество и характер осложнений контактной лучевой терапии оказались ожидаемыми и сравнительно невысокими.

В заключение хотелось бы отметить, что современная брахитерапия благодаря профессионализму и командной работе врачей-клиницистов и медицинских физиков играет значимую роль в лечении РПЖ. Созданный на базе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Центр брахитерапии планирует расширить возможности применения внутритканевой лучевой терапии в различных областях онкологии, продолжить традиционные направления научной деятельности Центра в целях улучшения качества и увеличения продолжительности жизни онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2014. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2015. 236 p. (In Russ.)].
2. Каприн А.Д., Панышин Г.А., Альбицкий И.А. и др. Новая медицинская технология: брахитерапия (локализованного) рака предстательной железы. Разрешение ФС № 2009/218 от 27.07.2009. [Kaprin A.D., Panshin G.A., Albitsky I.A. et al. New medical technology: Brachytherapy of (localized) prostate cancer. FS license No. 2009/218 from 27.07.2009. (In Russ.)].
3. Цыб А.Ф., Карякин О.Б., Бирюков В.А. и др. Новая медицинская технология: внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы. Разрешение ФС № 2010/180 от 17.05.2010. [Tsyb A.F., Karyakin O.B., Biryukov V.A. et al. New medical technology: Intratissue radiotherapy (brachytherapy) of prostate cancer. FS license No. 2010/180 from 17.05.2010. (In Russ.)].
4. Guidelines on Prostate Cancer – European Association of Urology. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
5. American Brachytherapy Society (ABS): Brachytherapy Guidelines. Available at: <https://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/>.
6. Merrick G.S., Butler W.M., Lief J.H., Dorsey A.T. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):121–8. PMID: 10758313.
7. Wallner K., Lee H., Wasserman S., Dattoli M. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3):565–9. PMID: 9112454.
8. Hughes S., Wallner K., Merrick G. et al. Preexisting histologic evidence of prostatitis is unrelated to postimplant urinary morbidity. *Int J Cancer* 2001;96:79–82. DOI: 10.1002/ijc.10351. PMID: 11992389.
9. Grann A., Wallner K. Prostate brachytherapy in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):135–8. PMID: 9422569.
10. Merrick G.S., Butler W.M., Wallner K.E. et al. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2004;64(4):754–9. DOI: 10.1016/j.urol.2004.04.054. PMID: 15491715.
11. Grimm P.D., Blasko J.C., Sylvester J.E. et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(1):31–40. PMID: 11516848.
12. Potters L., Morgenstern C., Calugaru E. et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173(5):1562–6. DOI: 10.1097/01.ju.0000154633.73092.8e. PMID: 15821486.
13. Stone N.N., Stone M.M., Rosenstein B.S. et al. Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy. *J Urol* 2011;185(2):495–500. DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.099. PMID: 21167528.
14. Vargas C., Swartz D., Vashi A. et al. Long-term outcomes and prognostic factors in patients treated with intraoperatively planned prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2013;12(2):120–5. DOI: 10.1016/j.brachy.2012.08.002. PMID: 23062705.
15. Zelefsky M.J., Kuban D.A., Levy L.B. et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):327–33. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.056. PMID: 17084558.
16. Blasko J.C., Grimm P.D., Sylvester J.E., Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiation Oncol* 2000;57(3):273–8. PMID: 11104885.

Вклад авторов

А.Д. Каприн: координация и разработка дизайна исследования;
 В.А. Бирюков: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 А.В. Черниченко, А.В. Корякин, В.А. Поляков: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 О.Б. Карякин, В.Н. Галкин, О.И. Аполихин, С.А. Иванов, А.В. Сивков, Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования;
 В.Н. Ощепков, Г.Н. Гришин: получение данных для анализа;
 Д.В. Неледов, О.Г. Лепилина: анализ полученных данных;
 А.А. Обухов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.D. Kaprin: coordination and developing the research design;
 V.A. Biryukov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 A.V. Chernichenko, A.V. Koryakin, V.A. Polyakov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 O.B. Karyakin, V.N. Galkin, O.I. Apolikhin, S.A. Ivanov, A.V. Sivkov, B.Ya. Alekseev: developing the research design;
 V.N. Oshchepkov, G.N. Grishin: obtaining data for analysis;
 D.V. Neledov, O.G. Lepilina: analysis of the obtained data;
 A.A. Obukhov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

А.Д. Каприн: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

В.А. Бирюков: <https://orcid.org/0000-0002-6750-521X>

О.Б. Карякин: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

Б.Я. Алексеев: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

ORCID of authors

A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

V.A. Biryukov: <https://orcid.org/0000-0002-6750-521X>

O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 17.10.2017. **Принята к публикации:** 15.12.2017.

Article received: 17.10.2017. **Accepted for publication:** 15.12.2017.

Спасительная лучевая терапия рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

С.И. Ткачев, П.В. Булычкин, В.Б. Матвеев, А.В. Назаренко, В.О. Панов, Ф.А. Коссов, Г.И. Ахвердиева

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

Контакты: Петр Владиславович Булычкин per_tmta@mail.ru

Цель исследования – оценить эффективность спасительной лучевой терапии у больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. С марта 2009 г. по январь 2015 г. 92 больным раком предстательной железы с маркерными рецидивами после радикальной простатэктомии была выполнена спасительная лучевая терапия в режиме как классического, так и гиподифракционирования дозы радиации.

Результаты и заключение. Медиана времени наблюдения составила 40 мес (12–78 мес). Общая выживаемость – 100 %. Локальный контроль – 100 %. Показатели 1, 2 и 3-летней выживаемости без признаков болезни во всей группе больных составили 96, 91 и 86 %, в группе гиподифракционирования – 98, 95 и 89 %, в группе классического фракционирования дозы – 95, 87 и 84 % соответственно. Нами установлено, что период удвоения уровня простатического специфического антигена ≤ 6 мес ($p = 0,035$) после хирургического лечения и уровень простатического специфического антигена $>0,5$ нг/мл ($p = 0,037$) на момент начала спасительной лучевой терапии достоверно ассоциированы с худшим прогнозом эффективности лечения. Не получено различий в поздней токсичности между 2 группами больных.

Ключевые слова: спасительная лучевая терапия, предстательная железа, маркерный рецидив, радикальная простатэктомия

Для цитирования: Ткачев С.И., Булычкин П.В., Матвеев В.Б. и др. Спасительная лучевая терапия рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Онкоурология 2018;14(1):100–6.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-100-106

Salvage radiotherapy of prostate cancer recurrences after radical prostatectomy

S.I. Tkachev, P.V. Bulychkin, V.B. Matveev, A.V. Nazarenko, V.O. Panov, F.A. Kossov, G.I. Akhverdiev

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

Objective: to evaluate the effectiveness of salvage radiotherapy in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy.

Materials and methods. In the period from March 2009 to January 2015, 92 patients with prostate cancer and biochemical recurrences after radical prostatectomy underwent salvage radiotherapy with classic fractionation and hypofractionation of the radiation dose.

Results and conclusion. Median follow-up duration was 40 months (12–78 months). Overall survival was 100 %. Local control was 100 %. One (1), 2, and 3-year disease-free survival in the whole patient group was 96, 91, and 86 %; in the hypofractionation group it was 98, 95, and 89 %; in the classical fractionation group it was 95, 87, and 84 %, respectively. We have determined that the period of doubling of prostate-specific antigen level of ≤ 6 months ($p = 0.035$) after surgical treatment and prostate-specific antigen level >0.5 ng/ml ($p = 0.037$) at the time of salvage radiotherapy are significantly associated with worse prognosis for treatment effectiveness. There weren't any differences in late toxicity between the 2 patient groups.

Key words: salvage radiotherapy, prostate, biochemical recurrence, radical prostatectomy

For citation: Tkachev S.I., Bulychkin P.V., Matveev V.B. et al. Salvage radiotherapy of prostate cancer recurrences after radical prostatectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):100–6.

Введение

В 2015 г. в России рак предстательной железы (РПЖ) впервые был диагностирован у 38812 мужчин. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями

мужского населения РПЖ занимает 2-е место (14,4 %) после опухолей трахеи, бронхов, легкого (17,8 %) [1].

Одним из основных методов радикального лечения больных локализованной и местно-распростра-

ненной формами РПЖ, наряду с лучевой терапией (ЛТ), является радикальная простатэктомия (РПЭ). Однако в силу ряда факторов после хирургического лечения достаточно часто возникают рецидивы в зоне ложа удаленной предстательной железы или в регионарных лимфатических узлах. В частности, у больных со стадиями pT1–2 риск развития рецидивов составляет 25–35 %, со стадией pT3 – 33,5–66,0 % [2].

В настоящее время к наиболее часто используемым методам лечения больных с рецидивами РПЖ после РПЭ относятся: ЛТ, гормональная терапия (ГТ) и их комбинация, также применяется выжидательная тактика – динамическое наблюдение. В зарубежной литературе для ЛТ данной группы больных используют термин «salvage radiation therapy» – спасительная ЛТ (СЛТ). Первые сообщения о применении СЛТ у больных с рецидивами РПЖ после РПЭ появились в конце 80-х – начале 90-х годов XX века. Показатели 2- и 3-летней выживаемости без прогрессирования заболевания в этот период составили 58 и 48 % [3].

На сегодняшний день научные исследования, оценивающие эффективность СЛТ, стандартом облучаемого объема при которой является ложе удаленной предстательной железы, указывают на то, что показатели 2-летней выживаемости без признаков болезни составляют 61–78 % [4], а 6-летней выживаемости без признаков прогрессирования заболевания – 18–48 % [5].

Цель исследования – оценить эффективность СЛТ у больных с рецидивами РПЖ после РПЭ.

Материалы и методы

В работе использован клинический материал радиологического и урологического отделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Оценивали следующие клинические, диагностические, морфологические и лабораторные данные больных: возраст, общее состояние, морфологическая характеристика опухоли (степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона, наличие сосудистой, лимфатической и перинеуральной инвазии в опухоли), степень местного и регионарного распространения опухолевого процесса до проведения РПЭ, сроки возникновения рецидива после РПЭ, скорость удвоения значения простатического специфического антигена (ПСА) после РПЭ, уровень ПСА на момент начала СЛТ или гормонотерапевтического лечения, наличие только маркерного рецидива или локализация рецидивной опухоли, частота использования ЛТ или комбинированного гормонотерапевтического лечения и используемые гормональные препараты.

Прогрессивный рост (в 3 последовательных измерениях), приводящий к повышению уровня ПСА более чем на 0,2 нг/мл после РПЭ, классифицировался как маркерный рецидив РПЖ. Установление маркер-

ного (биохимического) или клинического рецидива (выявление опухолевого субстрата в зоне ложа удаленной предстательной железы или регионарных лимфатических узлах) при отсутствии отдаленных метастазов являлось поводом включения пациентов в исследование.

Всем 92 больным, поступившим в радиологическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с марта 2009 г. по январь 2015 г. с маркерными или локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ без отдаленных метастазов, была проведена СЛТ в режиме как классического, так и гипофракционирования дозы радиации.

При классическом режиме фракционирования дозы в объем облучения на 1-м этапе включали зону регионарного лимфогенного метастазирования, ложе удаленной предстательной железы, а при выявлении – и зону локорегионарного рецидива. При этом разовая очаговая доза (РОД) составляла 2 Гр, ЛТ выполняли ежедневно, 5 раз в неделю. После подведения суммарной очаговой дозы (СОД) 44 Гр производилась редукция объема лучевого воздействия и ЛТ была ограничена только ложем удаленной предстательной железы. После достижения СОД 66 Гр радиотерапию при маркерном рецидиве прекращали, а при выявленной рецидивной опухоли в ложе удаленной предстательной железы или в регионарных лимфатических узлах продолжали только на этот объем до СОД 72 Гр. При методике гипофракционирования дозы радиации у больных как с маркерными рецидивами, так и с выявленными локализованными рецидивами РПЖ после РПЭ выполнялось одновременное воздействие различной величины РОД на разные объемы облучения на протяжении всего курса ЛТ. Так, на зону регионарного метастазирования величина РОД составляла 1,8 Гр, СОД – 46,8 Гр (44 и Гр). На ложе удаленной предстательной железы подводилась РОД 2,35 Гр, СОД 61,1 Гр (66 и Гр). Наиболее высокая доза была на область выявленного рецидива – РОД 2,5 Гр, СОД 65 Гр (72 и Гр).

Как отмечено ранее, у части больных с помощью объективных методов исследования, включающих радиоизотопное исследование костей, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшинного пространства, мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию органов малого таза с контрастным усилением и позитронно-эмиссионную томографию, была идентифицирована рецидивная опухоль как в ложе удаленной предстательной железы – 57 (95 %), так и в регионарных лимфатических узлах – 3 (5 %). При сравнении данных морфологической характеристики опухоли и клинического течения заболевания у больных в группах выявленного локализованного и маркерного рецидива после РПЭ достоверных различий не получено.

Таблица 1. Трехлетняя выживаемость без признаков болезни

Table 1. Three-year disease-free survival

Длительность наблюдения, лет Follow-up duration, years	Без признаков болезни Disease-free		Всего Total	
	n	%	n	%
≥1	88	96	92	100
≥2	72	91	79	100
≥3	49	86	57	100

В нашем исследовании 48 (52 %) больным СЛТ проводилась в комбинации с ГТ. Чаще всего при ГТ применяли только аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (золадекс 3,6 мг 1 раз каждые 28 дней) – у 38 (79 %) больных, максимальную андрогенную блокаду (сочетание лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона и антиандрогенов) – у 10 (21 %) пациентов. Тактику назначения ГТ выработывали совместно лучевые терапевты и онкоурологи с учетом особенностей клинического течения заболевания и патоморфологических характеристик опухоли у каждого больного в отдельности. Как правило, комбинированное гормонолучевое лечение проводили при наличии следующих отрицательных прогностических факторов: уровень ПСА >1 нг/мл к моменту начала СЛТ ($p = 0,006$), рецидивная опухоль размером >5 мм, сумма баллов по шкале Глисона 7 и более. Кроме этого, части больным ГТ ранее была назначена по месту жительства при прогрессивном увеличении уровня ПСА или при выявлении высокого риска развития рецидива после РПЭ.

При оценке токсичности СЛТ и гормонолучевого лечения мы использовали признанные международные классификации, по которым все лучевые повреждения подразделяют на ранние и поздние. Ранние лучевые повреждения возникают во время проведения курса ЛТ и могут продолжаться в течение ближайших 3 мес. К поздним относятся лучевые повреждения, которые продолжаются >3 мес или появляются через 3 мес и более после окончания курса ЛТ. Степень постлучевых повреждений мы оценивали по наиболее часто используемой 5-балльной шкале EORTC/RTOG [6].

Формирование базы данных и статистический анализ результатов осуществляли с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и современной статистической программы IBM SPSS Statistics 22.

Результаты

Медиана периода наблюдения за больными составила 40 мес (12–78 мес). Все 92 больных в течение срока наблюдения живы и находятся без признаков локорегионарного прогрессирования заболевания. Таким

образом, показатели общей выживаемости и локального контроля составили 100 %.

Отдаленные метастазы за время наблюдения выявлены у 8 (14 %) больных: у 6 (11 %) – в кости, у 2 (3 %) – в отдаленные парааортальные лимфатические узлы.

Показатели 3-летней выживаемости без признаков заболевания всех 92 больных после ЛТ и комбинированного гормонолучевого метода лечения, в облучаемый объем которых входили зона регионарного метастазирования и ложе удаленной предстательной железы, а у части пациентов с обнаруженными локорегионарными рецидивами – и область выявленного локорегионарного рецидива, представлены в табл. 1.

Отдельно оценивали эффективность ЛТ и гормонолучевого лечения пациентов с маркерными и выявленными локорегионарными рецидивами. Показатель 3-летней выживаемости без признаков болезни у больных с маркерными рецидивами РПЖ оказался выше, чем у пациентов с клиническим рецидивом, но без статистической достоверности различий ($p > 0,05$) (рис. 1).

Также оценивали скорость удвоения уровня ПСА после РПЭ и ее влияние на результаты ЛТ или гормонолучевого лечения этой категории больных.

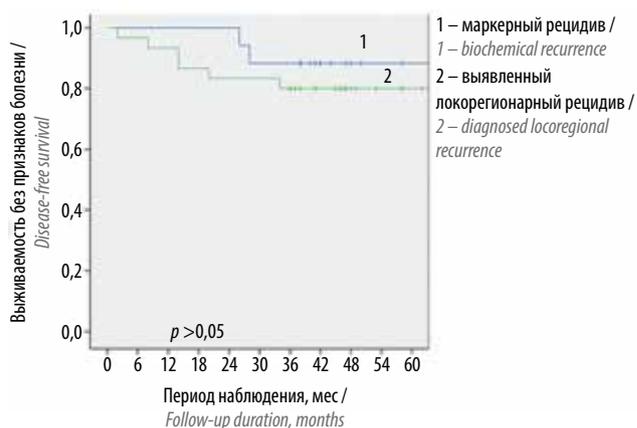


Рис. 1. Выживаемость без признаков болезни среди пациентов с выявленными локорегионарными и маркерными рецидивами
Fig. 1. Disease-free survival in patients with diagnosed locoregional and biochemical recurrences

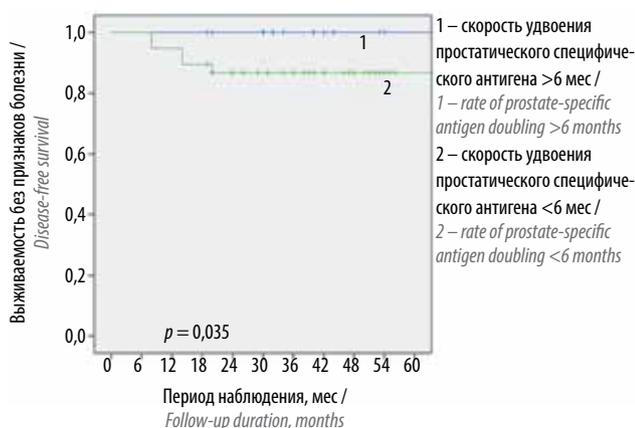


Рис. 2. Выживаемость без признаков болезни в зависимости от скорости удвоения простатического специфического антигена

Fig. 2. Disease-free survival depending on the rate of prostate-specific antigen doubling

При скорости удвоения величины ПСА <6 мес показатель 3-летней выживаемости без признаков болезни был достоверно ниже, чем при скорости удвоения величины ПСА >6 мес (73 и 100 % соответственно; $p = 0,035$) (рис. 2).

Отдельно оценивали эффективность СЛТ и гормонотерапевтического лечения. Показатель 3-летней выживаемости без признаков болезни у пациентов, получавших комбинированное гормонотерапевтическое лечение и самостоятельную СЛТ, достоверно не различался ($p = 0,8$) (рис. 3). Заметим, что больные, которым было выполнено комбинированное лечение, имели менее благоприятный прогноз. Комбинацию ГТ и СЛТ со статистической достоверностью ($p = 0,006$) чаще проводили пациентам с уровнем ПСА >1 нг/мл по сравнению с выполнением только СЛТ. Полученные результаты носят ретроспективный характер и не могут служить поводом к безоговорочному назначению ГТ у больных с неблагоприятными прогностическими факторами. Данную гипотезу следует подтвердить в проспективном рандомизированном исследовании.

Анализ эффективности ЛТ и гормонотерапевтического лечения и вероятности прогрессирования заболевания в зависимости от уровня ПСА на момент начала лечения

Таблица 2. Трехлетняя выживаемость без признаков болезни в зависимости от уровня простатического специфического антигена на момент начала лучевого или гормонотерапевтического лечения

Table 2. Three-year disease-free survival depending on the level of prostate-specific antigen at the beginning of radiotherapy and combined radiotherapy and hormone therapy

Уровень простатического специфического антигена на момент начала лечения, нг/мл Prostate-specific antigen level at the beginning of treatment, ng/ml	Без признаков болезни Disease-free		Всего Total	
	n	%	n	%
0,2–0,5	18	95	19	100
≥0,51	31	82	38	100

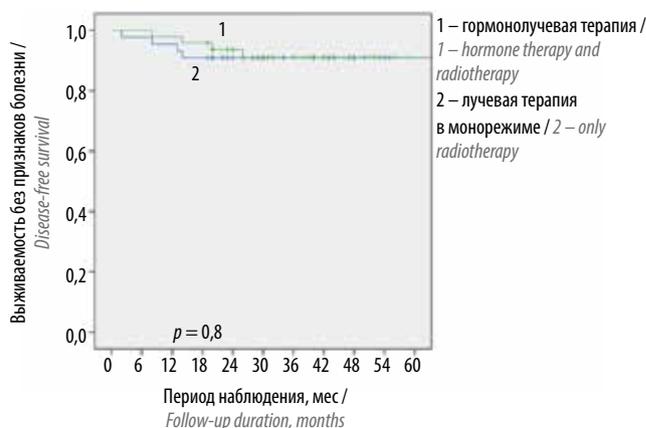


Рис. 3. Выживаемость без признаков болезни после лучевой терапии и комбинации лучевой и гормональной терапии

Fig. 3. Disease-free survival after radiotherapy and combined radiotherapy and hormone therapy

со статистической достоверностью ($p = 0,037$) показал, что 3-летняя выживаемость без признаков болезни оказалась выше у больных, получавших ЛТ или гормонотерапевтическое лечение при уровне ПСА ≤0,5 нг/мл, чем при увеличении уровня ПСА ≥0,51 нг/мл (95 и 82 % соответственно) (табл. 2).

Ранняя и поздняя токсичность СЛТ. Ранние лучевые повреждения со стороны органов пищеварительной системы в общей группе больных на момент окончания лечения отмечались в 87 (95 %) случаях (табл. 3), со стороны органов мочевыделительной системы – в 88 (96 %) (табл. 4).

Однако через 1 мес после окончания ЛТ у большинства больных симптомы ранней токсичности со стороны органов пищеварительной и мочевыделительной систем полностью регрессировали, а через 3 мес и более полностью нивелировались. Проведение СЛТ у 43 (47 %) больных, у которых на момент начала ЛТ отмечалось наличие стрессового недержания мочи после хирургического лечения, не повлияло на состояние детрузора, и через 3 мес функциональное состояние вернулось к прежнему уровню, включая 4 (4 %) пациентов с полным недержанием мочи (использование 5–7 гигиенических прокладок в сутки).

Таблица 3. Ранняя токсичность со стороны органов пищеварительной системы после окончания лучевого лечения (n = 92)

Table 3. Early toxicity of the digestive system after radiotherapy (n = 92)

Степень токсичности Toxicity severity	n	%
0	5	5
I	66	72
II	18	20
III	3	3

Таблица 4. Ранняя токсичность со стороны органов мочевыделительной системы после окончания лучевого лечения (n = 92)

Table 4. Early toxicity of the urinary system after radiotherapy (n = 92)

Степень токсичности Toxicity severity	n	%
0	4	4
I	45	49
II	42	46
III	1	1

Было оценено качество жизни больных через 3 года после окончания СЛТ (при медиане времени наблюдения 48 мес). Со стороны органов пищеварительной системы у 4 (4 %) пациентов наблюдались явления поздней токсичности I степени, у 1 (1 %) – II степени, которые периодически сопровождалась геморрагическим проктитом. Отметим, что у данного пациента наблюдались явления хронического колита еще перед началом гормонолучевого лечения. Со стороны органов мочевыделительной системы поздняя токсичность II степени зарегистрирована у 2 (2 %) больных в виде более выраженной дизурии, никтурии до 4–5 раз, без признаков гематурии.

Обсуждение

До середины 80-х годов прошлого века назначение ГТ при рецидивах РПЖ после РПЭ было единственным методом лечения данной группы больных.

Еще одним подходом в ведении пациентов с рецидивами РПЖ после РПЭ является динамическое наблюдение. С. R. Round и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования, в котором были проанализированы данные 1997 пациентов с маркерными рецидивами РПЖ после выполнения РПЭ. Все пациенты подверглись динамическому наблюдению после хирургического лечения. Показатель 15-летней безметастатической выживаемости составил 82 %

(95 % доверительный интервал 76–88 %). Медиана времени от момента начала повышения уровня ПСА после РПЭ до возникновения отдаленных метастазов – 8 лет. Медиана времени от появления отдаленных метастазов до летального исхода – 5 лет. Авторы сделали заключение о том, что у пациентов со следующими характеристиками: пожилой возраст, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, скорость удвоения ПСА >12 мес – возможно предпринять попытку активного динамического наблюдения. Однако в случае увеличения скорости прироста уровня ПСА или при возникновении метастазов возможно рассматривать дополнительные варианты лечения пациентов [7].

В последнее время появляются публикации, описывающие применение новых технологий в лечении больных с рецидивами РПЖ после РПЭ. Одна из таких технологий – фокусированный ультразвук высокой интенсивности (high intensity focused ultrasound, HIFU). Однако данная технология еще недостаточно изучена, а результаты лечения остаются на низком уровне. G. Palermo и соавт. опубликовали результаты лечения 22 больных с рецидивами РПЖ после РПЭ с использованием технологии HIFU. У 10 (45,5 %) пациентов зафиксировано уменьшение уровня ПСА <0,4 нг/мл в течение 3 мес после окончания воздействия, но при дальнейшем наблюдении у 12 (54,5 %) больных было отмечено прогрессирование заболевания [8].

Еще одним возможным нечасто используемым методом лечения больных с рецидивами РПЖ после РПЭ является брахитерапия. F. Gomez-Veiga и соавт. в 2012 г. показали объединенный результат нескольких работ по изучению эффективности брахитерапии. Авторы заключили, что показатель биохимического контроля болезни при медиане времени наблюдения 20 мес составляет 70,0 %, при медиане 29 мес – только 25,8 % [9].

К сегодняшнему дню разработаны и внедрены в клиническую практику радиационной онкологии новые технологии ЛТ: трехмерная конформная ЛТ (3D conformal radiation therapy, 3DCRT), ЛТ с модуляцией интенсивности (intensity modulated radiation therapy, IMRT) и ЛТ с модуляцией интенсивности динамическими арками (volumetric modulated arc therapy, VMAT), которые позволяют повысить поглощенную дозу радиации в опухоли и уменьшить нагрузку на окружающие здоровые ткани.

В нашем исследовании СЛТ, при которой объем лучевого воздействия был увеличен и включал как зону лимфогенного регионарного метастазирования, так и ложе удаленной предстательной железы и область рецидива, была проведена 92 больным при медиане последующего наблюдения 40 мес (12–78 мес). В течение более 1, 2 и 3 лет после окончания лечения наблюдаются соответственно 92, 79 и 57 больных с рецидивами РПЖ после РПЭ. В настоящий момент все

пациенты живы и ни у одного не зафиксирован локорегионарный рецидив после окончания СЛТ или гормонотерапии. Среди них без признаков болезни после 1, 2 и 3 лет наблюдаются соответственно 88 (96 %), 72 (91 %) и 49 (86 %) больных.

Заключение

Представлен вариант лечения — конформная ЛТ и ее усовершенствованные многопольные или ротационные варианты с модуляцией интенсивности в монорежиме или в комбинации с гормональными препаратами при классическом и гипофракционировании дозы радиации у больных с маркерными или обнаруженными локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ с учетом принципа зональности — включения в облучаемый объем выявленного локорегионарного рецидива (СОД 72 Гр), ложа удаленной предстательной железы (СОД 66 Гр) и зоны лимфогенного метастазирования (СОД 44 Гр).

Представленный вариант лечения, не вызывая поздней токсичности III и IV степеней и вызывая минимальную (не более 4 %) токсичность II степени по классификации EORTC/RTOG, позволил достичь показателя 3-летней выживаемости без признаков болезни 86 %, локорегионарного контроля 100 % при отсутствии локорегионарных рецидивов. Таким образом, в настоящее время такой вариант лечения можно считать методом выбора.

С учетом результатов представленного и известных в литературе параллельных исследований [10] у больных РПЖ с прогрессивным ростом уровня маркера после РПЭ нет необходимости в длительном поиске зоны локорегионарного рецидива и многократно повторяющемся использовании объективных методов исследования. Это приводит лишь к увеличению уровня ПСА, указывающему на распространение процесса, и к задержке в проведении СЛТ или гормонотерапевтического лечения, которое необходимо начинать в более ранние сроки для получения высоких онкологических результатов.

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 mortality). 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. Makarov D.V., Trock B.J., Humphreys E.B. et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate — specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69(6):1095–101. DOI: 10.1016/j.urology.2007.03.042. PMID: 17572194.
3. Schild S.E., Wong W.W., Grado G.L. et al. Radiotherapy for isolated increases in serum prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. *Mayo Clin Proc* 1994;69(7):613–9. PMID: 7516988.
4. Siegmund A., Bottke D., Faehndrich J. et al. Salvage radiotherapy after prostatectomy — what is the best time to treat? *Radiother Oncol* 2012;103(2):239–43. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.10.024. PMID: 22119375.
5. Stephenson A.J., Scardino P.T., Kattan M.W. et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2035–41. PMID: 17513807. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.9607.
6. Cox J.D., Stets J., Pajak T.F. et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341–6. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C. PMID: 7713792.
7. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591–7. PMID: 10235151.
8. Palermo G., Torato A., Sacco E. et al. High intensity focused ultrasound as first line salvage therapy in prostate cancer local relapse after radical prostatectomy: 4-year follow-up outcomes. *Minerva Urol Nefrol* 2017;69(1):93–100. DOI: 10.23736/S0393-2249.16.02696-5. PMID: 28009150.
9. Gomez-Veiga F., Mariño A., Alvarez L. et al. Brachytherapy for the treatment of recurrent prostate cancer after radiotherapy or radical prostatectomy. *VJU Int* 2012;109:17–21. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10826.x. PMID: 22239225.
10. Гришина Ю.А., Хмелевский Е.В. Лучевая терапия локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Вопросы онкологии* 2015;(1):7–13. [Grishina Yu.A., Khmelevskiy E.V. Radiotherapy for local recurrences of prostate cancer after radical prostatectomy. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2015;(1):7–13. (In Russ.)].

Вклад авторов

С.И. Ткачев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание рукописи;
 П.В. Булычкин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, статистический анализ, обзор публикаций, написание рукописи;
 В.Б. Матвеев, А.В. Назаренко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;
 В.О. Панов, Ф.А. Коссов, Г.И. Ахвердиева: получение диагностических данных на этапах включения пациентов в исследование и контроля эффективности лечения, изучение вопроса интерпретации диагностических данных в результате анализа.

Authors' contributions

S.I. Tkachev: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;
P.V. Bulychkin: developing the research design, obtaining data for analysis, statistical analysis, literature review, article writing;
V.B. Matveev, A.V. Nazarenko: developing the research design, obtaining data for analysis;
V.O. Panov, F.A. Kossov, G.I. Akhverdieva: obtainment of diagnostic data at the stage of patient enrollment, at the stage of treatment effectiveness control, studying of the problem of interpretation of diagnostic data after analysis.

ORCID авторов

С.И. Ткачев: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>
П.В. Бульчкин: <https://orcid.org/0000-0003-3947-1267>
В.Б. Матвеев: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
А.В. Назаренко: <https://orcid.org/0000-0001-8949-8113>
В.О. Панов: <https://orcid.org/0000-0001-7534-4818>
Ф.А. Коссов: <https://orcid.org/0000-0003-3459-8832>
Г.И. Ахвердиева: <https://orcid.org/0000-0001-7381-0942>

ORCID of authors

S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>
P.V. Bulychkin: <https://orcid.org/0000-0003-3947-1267>
V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
A.V. Nazarenko: <https://orcid.org/0000-0001-8949-8113>
V.O. Panov: <https://orcid.org/0000-0001-7534-4818>
F.A. Kossov: <https://orcid.org/0000-0003-3459-8832>
G.I. Akhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-7381-0942>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

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

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 16.10.2017. **Принята к публикации:** 08.02.2018.
Article received: 16.10.2017. **Accepted for publication:** 08.02.2018.

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: современный взгляд на медикаментозную терапию и альтернативная регуляция опухолевых клеток

Р.А. Гафанов, С.В. Гармаш, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из самых частых причин смерти от злокачественных новообразований у мужчин во многих странах мира. Передача сигнала в андрогенной оси регуляции имеет решающее значение для развития и прогрессирования РПЖ. Несмотря на постоянную зависимость от сигналов андрогенных рецепторов при кастрационно-резистентности, использование новых антиандрогенных препаратов неизменно приводит к развитию резистентности к лечению. Взаимодействие андрогенрецепторного и альтернативного (фосфатидилинозитол-3-киназа, PI3K) путей в регуляции опухолевых клеток может быть одним из механизмов развития резистентности к терапии. В настоящей статье описываются современные методы лечения метастатического кастрационно-резистентного РПЖ и возможная роль пути PI3K в патогенезе и прогрессировании РПЖ.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, PI3K, андрогенный рецептор

Для цитирования: Гафанов Р.А., Гармаш С.В., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: современный взгляд на медикаментозную терапию и альтернативная регуляция опухолевых клеток. Онкоурология 2018;14(1):107–16.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-107-116

Metastatic castration-resistant prostate cancer: a current view on drug therapy and alternative tumor cell regulation

R.A. Gafanov, S.V. Garmash, I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets

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

Prostate cancer (PC) is one of the most common causes of death from malignant neoplasms in men in many countries around the world. Transmission of the signal in the androgenic axis of regulation is crucial for the development and progression of PC. Despite the constant dependence on androgen receptor signals in castration resistance, the use of new anti-androgenic drugs invariably leads to the stability of the ongoing treatment. The interaction of androgen receptor and alternative (phosphoinositide-3-kinases, PI3K) pathways in the regulation of cells can be one of the mechanisms of resistance to treatment. In this article, we describe current treatments for metastatic castration-resistant PC and the possible role of the PI3K pathway in the pathogenesis and progression of PC.

Key words: castration-resistant prostate cancer, PI3K, androgen receptor

For citation: Gafanov R.A., Garmash S.V., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Metastatic castration-resistant prostate cancer: a current view on drug therapy and alternative tumor cell regulation. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):107–16.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто диагностируемым злокачественным заболеванием и 2-й по частоте причиной смерти у мужчин в развитых странах. Ежегодно в мире регистрируют примерно 1,1 млн новых случаев этого онкологического заболевания и более 300 тыс. летальных исходов от данной патологии [1]. Наибольшая частота случаев РПЖ регистрируется в Северной Америке (примерно 180 тыс. новых случаев и 26 тыс.

летальных исходов в США в 2016 г.), Европе (примерно 70 тыс. смертей в 2013 г.), а также в Австралии и Новой Зеландии [2]. Несмотря на то, что у большинства мужчин с локализованными и местно-распространенными формами РПЖ удается добиться полного излечения, у пациентов с рецидивирующим или недавно диагностированным метастатическим заболеванием отмечается значительное число осложнений и летальных исходов. У пациентов с рецидивом после проведенного радикального лечения

(операция, лучевая терапия), а также с впервые выявленным метастатическим заболеванием целями лечения являются увеличение выживаемости и сохранение качества жизни, которые достигаются путем назначения андрогендепривационной терапии (АДТ) и химиотерапии доцетакселом. Однако в конечном итоге на фоне начальной терапии (АДТ ± доцетаксел) заболевание прогрессирует, несмотря на снижение уровня тестостерона до кастрационных значений (<50 нг/дл или 1,7 нмоль/л) [3].

Кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) – форма заболевания, характеризующаяся маркерной (уровень простатического специфического антигена (ПСА)) и/или радиологической прогрессией на фоне сверхнизких показателей уровня тестостерона в сыворотке крови пациента (Рабочая группа по РПЖ 3, Prostate Cancer Working Group 3, PCWG3) [4]. В настоящее время, несмотря на наличие нескольких вариантов лечения метастатического КРРПЖ (мКРРПЖ), увеличивающих продолжительность жизни, у большинства таких пациентов ухудшается качество жизни, развивается инвалидизация, что в конечном итоге приводит к летальному исходу от этого заболевания [3, 5–7]. У пациентов с мКРРПЖ в 90 % случаев встречается метастатическое поражение костей скелета, которое может приводить к развитию выраженного болевого синдрома, патологическому перелому костей скелета, угрожающей жизни гиперкальциемии, сдавлению спинного мозга и другим синдромам, связанным со сдавлением нервов [8, 9]. Медиана ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с мКРРПЖ составляет менее 3 лет, а в случае неэффективности 2 линий терапии, проводимых по поводу кастрационной резистентности, – менее 1 года [10–12]. В целом в настоящее время у этой популяции пациентов сохраняется значительная потребность в эффективных методах лечения.

Современные варианты терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

За последнее десятилетие количество вариантов лечения пациентов с мКРРПЖ увеличилось. Современная концепция терапии заключается в более раннем назначении активных препаратов [13, 14]. Первоначально у пациентов с КРРПЖ изучался доцетаксел, цитотоксический препарат из группы ингибиторов микротрубочек, в комбинации с эстрамустином или преднизоном. Было показано увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) примерно на 2 мес по сравнению с терапией митоксантроном и преднизоном (отношение рисков (ОР) 0,80; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,67–0,97; $p = 0,02$; ОР 0,76; 95 % ДИ 0,62–0,94; $p = 0,009$) [15, 16]. В группах лечения с использованием доцетаксела чаще отмечались

нейтропения III–IV степеней, тошнота, рвота, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, метаболические нарушения и неврологические явления, включая сенсорную нейропатию.

Позднее доцетаксел изучали при гормоночувствительном РПЖ. Результаты 2 исследований показали статистически достоверное и клинически значимое увеличение ОВ при использовании комбинации доцетаксела с АДТ у пациентов с впервые диагностированным метастатическим заболеванием [17–20]. В настоящее время комбинация доцетаксела с АДТ является общепринятым стандартом терапии у пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ, которым не противопоказана химиотерапия [13, 14]. После регистрации доцетаксела при мКРРПЖ для использования по данному показанию были одобрены еще 5 лекарственных препаратов: сипулейцел-Т, кабазитаксел, абиратерон, энзалутамид и радий-223 дихлорид.

Сипулейцел-Т как вариант активной аутологичной клеточной вакцины показал увеличение медианы ОВ на 4,1 мес (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,61–0,98; $p = 0,03$). Время до радиологического и клинического прогрессирования заболевания было сопоставимым в 2 группах исследования: у 1 пациента в группе сипулейцел-Т отмечался частичный ответ, а ПСА-ответ был низким в обеих группах. Нежелательные явления, которые чаще регистрировались в группе сипулейцел-Т по сравнению с группой плацебо, включали озноб, лихорадку и головную боль. Нежелательные явления III–IV степеней тяжести в группах сипулейцел-Т и плацебо регистрировали у 6,8 и 1,8 % пациентов соответственно. В настоящее время сипулейцел-Т – единственный одобренный вариант иммунотерапии при РПЖ (в пределах США) у пациентов с бессимптомным или малосимптомным заболеванием [21].

Кабазитаксел – ингибитор микротрубочек следующего поколения, который в комбинации с преднизоном сравнивали с митоксантроном и преднизоном у пациентов с мКРРПЖ во 2-й линии после проведенного лечения доцетакселом. В исследовании TROPIC было показано статистически достоверное увеличение ОВ (медиана ОВ 15,1 мес против 12,7 мес; ОР 0,70; 95 % ДИ 0,59–0,83; $p < 0,0001$). Также положительные результаты были получены по ключевым вторичным конечным точкам, включая радиологическую выживаемость без прогрессирования (рВБП) и время до ПСА-прогрессирования. Значимого различия между группами лечения в отношении времени до прогрессирования по боли не отмечено. Самыми частыми клинически значимыми нежелательными явлениями III и IV степеней тяжести в группе кабазитаксела были нейтропения (включая фебрильную нейтропению) и диарея [22]. Применение кабазитаксела при

мКРРПЖ ограничено только 2-й линией (после неэффективности доцетаксела), так как сравнительное исследование с доцетакселом в 1-й линии терапии не выявило различий в эффективности между препаратами (медиана ОВ 25,2 мес против 24,3 мес; ОР 0,97; 95 % ДИ 0,82–1,16; $p = 0,757$) [23].

Абиратерон – ингибитор фермента цитохрома P450 17A1 (CYP17 α : 17 α -гидроксилаза/C17,20-лиаза). Механизм его действия связан с ингибированием синтеза андрогенов за счет блокирования активности 2 ферментов в пути синтеза тестостерона в яичках, надпочечниках и в опухоли предстательной железы. Таким образом, абиратерон опосредованно воздействует на ось регуляции андрогенных рецепторов (АР) путем полной блокады синтеза тестостерона [24]. Первоначально абиратерон в комбинации с преднизолоном сравнивали с монотерапией преднизолоном у пациентов с мКРРПЖ во 2-й линии после ранее проведенного лечения доцетакселом. При промежуточном анализе было показано статистически достоверное увеличение ОВ (медиана ОВ 14,8 мес против 10,9 мес; ОР 0,646; 95 % ДИ 0,543–0,768; $p < 0,0001$). Кроме того, в исследовании были получены положительные результаты по всем вторичным конечным точкам, включая рВБП, время до ПСА-прогрессирования, события, связанного со скелетом и болью, качество жизни и др. [5, 25–28]. Комбинацию абиратерона с преднизолоном сравнивали с монотерапией преднизолоном при применении в 1-й линии у пациентов с бессимптомным или малосимптомным заболеванием; при этом рВБП и ОВ оценивали в качестве первичных конечных точек. При 4-м финальном анализе результаты исследования показали статистически достоверное увеличение ОВ (медиана ОВ 34,7 мес против 30,3 мес; ОР 0,81; 95 % ДИ 0,70–0,93; $p = 0,0033$). По аналогии с исследованием во 2-й линии вторичные конечные точки исследования в 1-й линии включали отсрочку использования опиатов по поводу РПЖ, начала цитотоксической терапии, ухудшение общего состояния по шкале ECOG, а также время до ПСА-прогрессирования. Нежелательные явления III или IV степени, связанные с минералокортикоидной активностью, включая задержку жидкости, гипертензию и гипокалиемию, а также отклонения показателей функции печени чаще встречались при комбинированном использовании абиратерона и преднизона в обоих исследованиях [10, 29].

Энзалутамид – современный таргетный блокатор АР, направлен на ингибирующий все основные этапы пути передачи сигнала АР в опухолевой клетке, включая конкурентное связывание с АР, ингибирование ядерной транслокации АР из цитоплазмы в ядро, а также последующее связывание в ядре АР с ДНК, которое предупреждает модуляцию экспрессии генов. Использование энзалутамида, в отличие от всех остальных препаратов, применяемых при мКРРПЖ,

не требует сопутствующего применения стероидов. Результаты исследования энзалутамида во 2-й линии после терапии доцетакселом по сравнению с плацебо показали статистически достоверное увеличение ОВ у пациентов с мКРРПЖ (медиана ОВ 18,4 мес против 13,6 мес; ОР 0,631; 95 % ДИ 0,53–0,75; $p < 0,0001$). Кроме того, получены положительные результаты в пользу применения энзалутамида по ключевым вторичным конечным точкам, включая рВБП, время до первого события, связанного со скелетом, и до ПСА-прогрессирования [30]. Во 2-м регистрационном исследовании при применении энзалутамида в 1-й линии терапии у пациентов с бессимптомным или малосимптомным мКРРПЖ было получено статистически достоверное улучшение первичных конечных точек по сравнению с плацебо: рВБП (20,0 мес против 5,4 мес; ОР 0,32; 95 % ДИ 0,28–0,36; $p < 0,0001$) и ОВ (35,3 мес против 31,3 мес; ОР 0,77; 95 % ДИ 0,67–0,88; $p = 0,0002$). Также положительные результаты были получены по всем вторичным конечным точкам исследования, которые включали время до первого события, связанного со скелетом, до начала цитотоксической терапии и ПСА-прогрессирования. По данным обоих исследований, частота утомляемости и гипертензии была выше в группах использования энзалутамида. Судороги регистрировали менее чем у 1 % пациентов, получавших энзалутамид [31, 32].

Радий-223 дихлорид – остеотропный α -излучатель с высокой линейной передачей энергии, вызывающий разрывы двухцепочечной ДНК, результатом которых оказывается выраженный и локализованный цитостатический эффект на участке-мишени, содержащем метастатические раковые клетки. Короткий (<100 мкм) трек ионизации α -частиц потенциально минимизирует воздействие на соседние здоровые ткани, в частности на костный мозг. Этот препарат применим для пациентов только с костными метастазами и клиническими симптомами без поражения висцеральных органов. Радий-223 дихлорид сравнивали с плацебо у больных мКРРПЖ с клиническими симптомами и поражением только костей скелета. Было показано достоверное увеличение ОВ (медиана ОВ 14,9 мес против 11,3 мес; ОР 0,70; $p < 0,001$). Кроме того, отмечалось сходное улучшение по времени до первого события, связанного со скелетом (15,6 мес против 9,8 мес; ОР 0,66; $p < 0,001$). Использование радия-223 дихлорида было связано с низкой частотой миелосупрессии и меньшим числом нежелательных явлений по сравнению с группой плацебо [33].

Несмотря на недавние достижения в лечении РПЖ, у пациентов с мКРРПЖ отмечаются развитие большого числа осложнений и летальные исходы, связанные с прогрессированием заболевания, а медиана

продолжительности жизни от момента первой диагностики отдаленных метастазов остается <3 лет.

Последовательность лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

После регистрации указанных выше препаратов для терапии мКРРПЖ врачи получили несколько вариантов лечения. В отношении неизлечимого мКРРПЖ практические руководства в США и Европейском Союзе признают, что целью терапии является обеспечение как можно более долгого максимально возможного уровня качества жизни [6, 13, 14, 34]. Следовательно, данные руководства обычно предлагают использовать новые гормональные препараты в качестве терапии 1-й линии у пациентов с бессимптомным или малосимптомным заболеванием. Вместе с тем пациенты с наличием выраженных симптомов, а также с заболеванием, устойчивым к гормональным препаратам, должны получать цитостатическую терапию. При этом имеются лишь ограниченные данные, определяющие оптимальную последовательность лечения для улучшения исходов заболевания, а согласованное экспертное мнение о наилучшей последовательности препаратов отсутствует. Выбор между гормональной терапией и химиотерапией таксанами в качестве лечения 2-й линии остается неопределенным. Энзалутамид и абиратерон могут использоваться у пациентов, которые ранее не получали эти препараты.

В настоящее время энзалутамид и абиратерон сравниваются в рамках проспективного рандомизированного исследования при применении в 1-й линии терапии у пациентов с мКРРПЖ. При промежуточном анализе снижение уровня ПСА более чем на 50 % в течение 12 нед в группе абиратерона было зарегистрировано у 53 % пациентов по сравнению с 73 % больных, принимающих энзалутамид ($p = 0,004$). Отсутствие снижения уровня ПСА было отмечено у 21 и 15 % пациентов в группах абиратерона и энзалутамида соответственно ($p = 0,243$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 7,4 мес против 8,0 мес (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,61–1,27) в пользу приема энзалутамида. Таким образом, в данном проспективном исследовании показано, что при применении в 1-й линии терапии энзалутамид по сравнению с абиратероном имеет большую частоту ответов по уровню ПСА, а также характеризуется меньшей частотой побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [35].

Несмотря на наличие вариантов лечения во 2-й линии, степень пользы у пациентов, получавших новые антиандрогенные препараты после таксанов, может уменьшаться [10, 25, 30, 31]. Это, возможно, объясняется механизмом перекрестной резистентности, благодаря которому ингибирование микротрубочек

влияет на транслокацию AP из цитоплазмы в ядро клетки [36]. Кроме того, генетические aberrации в AP и наличие сплайс-вариантов в них могут содействовать снижению клинической эффективности при последовательном использовании абиратерона и энзалутамида [37, 38]. Следовательно, прогноз у пациентов с неэффективностью 2 предшествующих линий терапии остается неблагоприятным: частота ответа составляет примерно 10–15 %, ВБП – около 3 мес, ОВ – <1 года [12, 39].

Несмотря на доказанную пользу в отношении выживаемости, общее использование химиотерапии на основе доцетаксела у пациентов с мКРРПЖ в странах с развитой экономикой остается низким в связи с проблемами переносимости, а также нежеланием пациентов получать цитостатики при доступности новых гормональных препаратов. Результаты проведенных в Швеции и Великобритании популяционных исследований показали, что лишь около 20 % пациентов, которые умерли от РПЖ, получали доцетаксел. Кроме того, частота лечения данным препаратом была гораздо выше среди более молодых больных и пациентов с меньшим количеством сопутствующих заболеваний [40, 41]. Результаты дополнительных исследований вариантов лечения, проведенных в США, продемонстрировали частоту лечения доцетакселом на уровне около 40 %, тогда как у пожилых пациентов данный показатель составил лишь 16 % [42, 43].

Альтернативная регуляция опухолевых клеток

С учетом указанных выше ограничений доступных современных методов лечения такие пациенты нуждаются в вариантах терапии с более высокой эффективностью и переносимостью после первоначального лечения гормональными препаратами нового поколения. Известно, что устойчивость к этим агентам неизменно развивается в результате многофакторных механизмов [44, 45]. Считается, что стратегия, направленная на преодоление врожденной или приобретенной резистентности, приводит к появлению более эффективных комбинаций терапевтических препаратов. Активация пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) обычно запускается при развитии кастрационной резистентности, и этот путь может представлять собой терапевтическую мишень, с помощью которой возможно преодолеть резистентность к лечению. Ниже представлена роль пути PI3K при РПЖ, в частности его связь с передачей сигнала AP в патогенезе развития РПЖ, а также клиническое значение воздействия на PI3K.

Путь андрогенного рецептора

AP – зависимый от лиганда фактор ядерной транскрипции, который в отсутствие лиганда остается в цитоплазме, связанный с белками теплового шока (heat

shock proteins, HSPs). Несмотря на то, что многочисленные лиганды взаимодействуют с AR, его преобладающими нативными лигандами являются андрогены (5 α -дигидротестостерон и тестостерон). Связывание этих лигандов с AR инициирует мужское половое развитие и пубертатные изменения в дополнение к поддержанию либидо, сперматогенеза, мышечной массы, эритропоэза и минеральной плотности костей у взрослых мужчин [46]. Когда AR задействован, его эффекты проявляются через 3 механизма. Во-первых, классическая AR-сигнализация возникает, когда андроген связывается с лигандсвязывающим доменом, чтобы вытеснить HSPs-иницирующую AR-димеризацию, фосфорилирование и конформационное изменение, приводящее к воздействию последовательности ядерной локализации. Затем AR транслицируется в ядро и ДНК-связывающий домен связывается с элементами, чувствительными к андрогенам, чтобы индуцировать транскрипцию специфических AR-чувствительных генов, которые регулируются транскрипционными коактиваторами и косупрессорами [47, 48]. Альтернативно, комплекс андроген-AR также может инициировать пути другого мессенджера, приводящего к активации нескольких сигнальных каскадов, включая MAPK/ERK и AKT [49, 50]. Это происходит в цитоплазме через неядерную сигнализацию и осуществляется быстрее по сравнению с классической сигнализацией [49, 50]. В-третьих, лиганднезависимая активация AR возможна через факторы роста (цитокины, интерлейкин 6) [51, 52] и последующую активацию протеинкиназы и MAPK-пути, фосфорилирование AR или стимуляцию коактиватором, таким как инсулиноподобный фактор роста AR [53, 54]. Такая альтернативная активация стимулирует различные гены по сравнению с классической AR-сигнализацией и может быть особенно важной в развитии кастрационной резистентности [44].

Путь сигнализации PI3K

PI3K-АКТ – один из наиболее часто активируемых сигнальных путей при РПЖ, его геномные аберрации наблюдаются примерно в 50 % случаев, а особенно частой является генетическая утрата фосфатазы с двойной субстратной специфичностью (PTEN) [55]. Нарушение регуляции данного сигнального пути приводит к активации эффекторных мишеней (например, PRAS40, mTOR, GSK3 β , FOXO и др.), участвующих в выживании, пролиферации, реализации клеточного цикла, росте, миграции и ангиогенезе [56]. Специфичная для предстательной железы делеция PTEN в моделях на мышах позволила имитировать клинические проявления РПЖ человека, при этом делеция AKT1 в модели с индуцированным нокаутом PTEN существенно уменьшает формирование злокачественных опухолей предстательной железы [57]. Кроме того,

делеция PTEN способствует андрогенной независимости в клеточных линиях и моделях РПЖ у мышей [58, 59].

Активация сигнального пути PI3K-АКТ является физиологически значимым механизмом, поскольку она позволяет компенсировать угнетение экспрессии AR и считается способом компенсации блокады рецепторов. С помощью аналогичного реципрокного механизма блокада сигнального пути PI3K-АКТ приводит к повышению стабильности и активности AR, что указывает на взаимодополняющее действие обоих сигнальных путей, направленное на прогрессирование РПЖ [60, 61].

В клинических исследованиях была доказана стойкая корреляция низкой экспрессии PTEN и утраты PTEN с неблагоприятным прогнозом независимо от стадии заболевания [62–70]. Данный эффект наблюдался как у пациентов с недавно диагностированным заболеванием, получающих лечение по поводу локализованного рака, так и у получающих позднюю линию терапии при мКРПЖ. В совокупности эти результаты позволяют предположить, что активация сигнального пути PI3K-АКТ является важным фактором, лежащим в основе прогрессирования РПЖ, и таким образом, данный сигнальный путь представляет собой важную мишень для терапии.

Признание роли, которую играет PI3K в развитии и прогрессировании рака, привело к разработке нескольких ингибиторов PI3K. Класс лекарств, нацеленных на путь PI3K и его нисходящие мишени, включает ингибиторы пан-PI3K класса I, ингибиторы, блокирующие изоформы PI3K, аналоги рапамицина, ингибиторы mTOR, пан-PI3K/mTOR и AKT. Хотя результаты некоторых работ еще не опубликованы, ранние исследования как ингибиторов пан-PI3K класса I, так и ингибиторов PI3K, специфичных для изоформ, показали ограниченную активность в результате снижения дозы для ограничения токсичности, неадекватного ингибирования мишени и вероятную регуляцию компенсаторных путей [71–73].

На конгрессе ASCO в 2013 г. были представлены данные об использовании PX-866, необратимого ингибитора пан-изоформы класса I PI3K, у мужчин с мКРПЖ. В этом одностороннем исследовании II фазы приняли участие 43 пациента, которые ранее не получали доцетаксел по поводу мКРПЖ. В целом PX-866 хорошо переносился, но только у 12 (28,4 %) пациентов не было отмечено прогрессирование заболевания в течение 12 нед, а у 1 больного был получен ПСА-ответ. Этот агент не отвечал основным критериям для дальнейшего исследования в качестве монотерапии [74].

В 2011 г. на конгрессе ASCO были продемонстрированы данные по безопасности, фармакокинетике и фармакодинамике ингибитора пан-АКТ

GSK2141795. В исследовании приняли участие 9 пациентов с РПЖ, у 5 из них была зарегистрирована потеря PTEN. У 7 больных наблюдались ответы по измеряемым очагам, у 6 отмечена стабилизация опухолевого процесса, и только у 2 пациентов длительность лечения составила >180 дней [75]. Недавний систематический обзор ингибирования mTOR при мКРРПЖ также констатировал ограниченную эффективность [76]. Существует ряд объяснений отсутствия эффекта, наблюдаемого в этих исследованиях при ингибировании одного из путей регуляции клетки.

Клиническая корреляция доклинических данных о перекрестных путях AP и PI3K была предложена в исследовании I/II фазы комбинации эверолимуса (ингибитора mTOR) с гефитинибом у пациентов с мКРРПЖ. На фоне лечения отмечалось быстрое повышение уровня ПСА, который часто снижался после прекращения лечения. В свете работы Карвера и Малхолленда эти промежуточные уровни ПСА могут представлять собой суррогатный маркер реактивации AP и AP-зависимой транскрипции в результате ингибирования mTOR [77].

Комбинированное терапевтическое воздействие на сигнальные пути андрогенных рецепторов и PI3K

Если требуется взаимное ингибирование обоих сигнальных путей, то из приведенных выше результатов можно сделать вывод о том, что активация PI3K является не единственным способом стандартного сопротивления андрогенам. В настоящее время исследования, проводимые в области РПЖ, в первую очередь направлены на использование ингибиторов PI3K для преодоления кастрационной резистентности. Таким образом, ингибиторы PI3K в основном изучаются в комбинациях у пациентов, у которых заболевание прогрессирует на фоне приема энзалутамида или абиратерона, с целью подтвердить или опровергнуть гипотезу о развитии резистентности к этим агентам через путь PI3K.

S.J. Nottle и соавт. на конгрессе ASCO GU 2015 представили дополнительные данные II фазы исследования PX-866 у 25 пациентов с КРРПЖ, у которых заболевание прогрессировало на фоне приема абиратерона. Пациенты продолжали прием абиратерона, при этом дополнительно добавлялся исследуемый агент. У 6 (24 %) больных была отмечена ВБП в течение 12 нед, но объективных и ПСА-ответов по критериям PCWG2 не наблюдалось [78].

Аналогичным образом, в другом исследовании II фазы, представленном на том же конгрессе, ингибирование PI3K с помощью ВКМ120 с ингибированием AP энзалутамидом или без него не улучшало ВБП у мужчин с прогрессирующим КРРПЖ на фоне приема энзалутамида [79]. Тем не менее ингибирование АКТ

с помощью ипатасертиба в сочетании с абиратероном улучшало рВБП и ОВ у мужчин с КРРПЖ, ранее получавших доцетаксел [80]. В отличие от 2 предыдущих исследований, лишь небольшая (23 из 253) часть этих пациентов проходила лечение с применением новых антиандрогенов (энзалутамид, абиратерон).

Ранее были опубликованы результаты 2 других исследований II фазы, в которых изучалась комбинация ингибитора mTOR, эверолимуса и бикалутамида. M. Nakabayashi и соавт. сообщили об исследовании, в котором только 2 (6 %) из 36 пациентов, получавших бикалутамид в комбинации с эверолимусом, достигли снижения уровня ПСА более чем на 50 % [81]. Эти исследования ставят вопрос о том, было ли более эффективным ингибирование пути PI3K до развития кастрационной резистентности или длительная предшествующая антиандрогенная терапия меняла чувствительность к воздействию на дополнительный сигнальный путь. Некоторые доклинические модели показали более длительный ответ на двойное ингибирование путей AP и PI3K в линиях чувствительных клеток по сравнению с резистентными к кастрации [82–84].

Текущие клинические исследования ингибиторов пути PI3K при раке предстательной железы

В настоящее время в этом направлении проводится несколько клинических исследований. В одних изучаются комбинации ингибиторов PI3K/АКТ/mTOR с антиандрогенной терапией, в других – с доцетакселом. GSK2636771 представляет собой ингибитор, специфичный для изоформы p110β, с признаками активности в опухолях с потерей PTEN [85]. AZD8186 ингибирует изоформы p110β и -δ и продемонстрировал противоопухолевые эффекты *in vitro* как в монотерапии, так и в сочетании с доцетакселом в моделях РПЖ. Интересно отметить, что AZD8186 показал активность в моделях как с PTEN, так и с утратой PTEN [86]. AZD5363 является ингибитором изоформ АКТ 1, 2 и 3-го типов, который имеет синергию с энзалутамидом в доклинических моделях резистентного к энзалутамиду и доцетакселу РПЖ при кастрационной резистентности. AZD5363 в комбинации с доцетакселом изучается в исследовании II фазы ProCaid у мужчин с мКРРПЖ. В это исследование были включены 10 пациентов, у 7 (70 %) из которых зарегистрировано снижение уровня ПСА более чем на 50 % в течение 12 нед лечения. Наиболее распространенными токсическими проявлениями были сыпь и диарея, при этом у всех пациентов отмечалась гипергликемия [87].

Заключение

Сигнальные пути AP и PI3K являются двумя наиболее часто дерегулированными при РПЖ. Результаты

исследований новых гормональных препаратов (абиратерон и энзалутамид) подтвердили, что 90 % пациентов с мКРРПЖ отвечают на терапию этими препаратами при назначении их в 1-й линии и на сегодня эти препараты считаются терапией выбора для большинства больных мКРРПЖ. Имеются данные о том, что передача сигналов Р1ЗК участвует в эволюции развития кастрационной резистентности при РПЖ. Понимание этого привело к разработке нескольких препаратов, нацеленных на путь Р1ЗК и его нисходящие мишени, но, к сожалению, ранние результаты в целом были разочаровывающими. Добавление сложности к ранним исследованиям — проблема интерпретации роста уровня ПСА, наиболее часто измеряемого маркера ответа при РПЖ, в контексте потенциальной активации транскрипции AP с повышением уровня ПСА после ингибирования пути Р1ЗК. Доклинические данные,

поддерживающие комбинацию для ингибирования сигнальных путей в сочетании с отсутствием существенной активности одного агента, побудили исследовать ингибирование пути Р1ЗК в комбинации с ингибированием андрогенного пути и/или дополнительным ингибированием АКТ/mTOR ниже по нисходящим мишеням. Существует предположение, что более раннее лечение этими агентами для предотвращения, а не преодоления резистентности к кастрации может быть верной стратегией. Продолжаются исследования по определению оптимальных сроков, последовательности и комбинаций этих методов лечения в дополнение к поиску потенциальных биомаркеров. Несмотря на имеющиеся данные, еще предстоит выяснить, позволят ли эти стратегии успешно преодолеть эндокринную резистентность, чтобы значимо улучшить результаты лечения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332. PMID: 26742998.
3. 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.
4. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M. et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1402–18. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2702. PMID: 26903579.
5. 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 COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1210–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70473-4. PMID: 23142059.
6. Basch E., Reeve B.B., Mitchell S.A. et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst* 2014;106(9):1–11. DOI: 10.1093/jnci/dju244. PMID: 25265940.
7. Fizazi K., Scher H.I., Miller K. et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomized, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1147–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70303-1. PMID: 25104109.
8. Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350(16):1655–64. DOI: 10.1056/NEJMra030831. PMID: 15084698.
9. Pezaro C.J., Omlin A., Lorente D. et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2013;65(2):270–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.055. PMID: 24295792.
10. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096. PMID: 23228172.
11. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095. PMID: 24881730.
12. Roviello G., Petrioli R., Laera L., Francini E. The third line of treatment for metastatic prostate cancer patients: options or strategy? *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95(3):265–71. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.010. PMID: 26052050.
13. Parker C., Gillessen S., Heidenreich A. et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v69–77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222. PMID: 26205393.
14. Mohler J.L., Armstrong A.J., Bahnson R.R. et al. Prostate cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(1):19–30. PMID: 26733552.
15. 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.
16. 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.
17. Sweeney G.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747. PMID: 26244877.
18. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. PMID: 26719232.
19. Гафанов Р.А. Гормональная и химиотерапия у больных гормоночувствительным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2016;12(1):63–8. [Gafanov R.A. Hormonal therapy and chemotherapy in patients with hormone-sensitive prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(1):63–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68.

20. Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Цыбульский А.Д. и др. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического и кастрационно-резистентного рака предстательной железы. РМЖ 2016;(8):476–9. [Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Tsybulskiy A.D. et al. Current strategy of metastatic and castration-resistant prostate cancer drug therapy. RMZh = RMJ 2016;(8):476–9. (In Russ.)].
21. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D. et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363(5):411–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294. PMID: 20818862.
22. 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 Oncol* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X. PMID: 20888992.
23. Oudard S., Fizazi K., Sengeløv L. et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial – FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3189–97. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1068. PMID: 28753384.
24. Li Z., Bishop A.C., Alyamani M. et al. Conversion of abiraterone to D4A drives antitumor activity in prostate cancer. *Nature* 2015;523(7560):347–51. DOI: 10.1038/nature14406. PMID: 26030522.
25. 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.
26. Harland S., Staffurth J., Molina A. et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer* 2013;49(17):3648–57. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.07.144. PMID: 23973186.
27. Sternberg C.N., Molina A., North S. et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24(4):1017–25. DOI: 10.1093/annonc/mds585. PMID: 23152362.
28. Гафанов Р.А., Иванов С.А., Фастовец С.В. и др. Оценка эффективности и переносимости абиратерона ацетата (Зитига) у пациентов с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы, у которых отмечалась прогрессия опухолевого процесса после химиотерапии таксанами. Современная онкология 2012;(2):25–8. [Gafanov R.A., Ivanov S.A., Fastovets S.V. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of abiraterone acetate (Zytiga) in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer who were observed to have a progressive tumor process after chemotherapy with taxanes. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2012;(2):25–8. (In Russ.)].
29. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7. PMID: 25601341.
30. 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.
31. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D. et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 2017;71(2):151–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.032. PMID: 27477525.
32. Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Русаков И.Г. и др. Резолюция по итогам Совещания экспертов по лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкоурология 2016;12(3):109–10. [Alekseev B.Ya., Matveev V.B., Rusakov I.G. et al. Resolution on the results of the Meeting of experts on the treatment of castrate-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(3):109–10. (In Russ.)].
33. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755. PMID: 23863050.
34. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):467–79. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002. PMID: 24321502.
35. Chi K.N., Annala M., Sunderland K. et al. A randomized phase II cross-over study of abiraterone + prednisone (ABI) vs enzalutamide (ENZ) for patients (pts) with metastatic, castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(15 Suppl).
36. van Soest R.J., van Royen M.E., de Morree E.S. et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(18):3821–30. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.09.026. PMID: 24200698.
37. 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.
38. Romanel A., Gasi Tandefelt D., Conte-duca V. et al. Plasma AR and abiraterone-resistant prostate cancer. *Sci Transl Med* 2015;7(312):312re10. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac9511. PMID: 26537258.
39. Caffo O., De Giorgi U., Fratino L. et al. Clinical outcomes of castration-resistant prostate cancer treatments administered as third or fourth line following failure of docetaxel and other second-line treatment: results of an Italian multicentre study. *Eur Urol* 2015;68(1):147–53. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.014. PMID: 25457020.
40. Harris V., Lloyd K., Forsey S. et al. A population-based study of prostate cancer chemotherapy. *Clin Oncol* 2011;23(10):706–8. DOI: 10.1016/j.clon.2011.04.014. PMID: 21602036.
41. Lissbrant I.F., Garmo H., Widmark A., Stattin P. Population-based study on use of chemotherapy in men with castration resistant prostate cancer. *Acta Oncol* 2013;52(8):1593–601. DOI: 10.3109/0284186X.2013.770164. PMID: 23427879.
42. Onukwugha E., Mullins C.D., Hsu V.D. et al. Effect of urologists and medical oncologists on treatment of elderly men with stage IV prostate cancer. *Urology* 2011;77(5):1088–95. DOI: 10.1016/j.urology.2010.11.059. PMID: 21439617.
43. Lafeuille M.H., Gravel J., Grittner A. et al. Real-world corticosteroid utilization patterns in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in 2 large US administrative claims database. *Am Health Drug Benefits* 2013;6:307–16.
44. Chandrasekar T., Yang J.C., Gao A.C., Evans C.P. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol* 2015;4(3):365–80. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.05.02. PMID: 26814148.
45. Watson P.A., Arora V.K., Sawyers C.L. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2015;15(12):701–11. DOI: 10.1038/nrc4016. PMID: 26563462.
46. Gao T., Furnari F., Newton A.C. PHLPP: a phosphatase that directly dephosphorylates AKT, promotes apoptosis, and suppresses tumor growth. *Mol Cells*

- 2005;18(1):13–24. DOI: 10.1016/j.molcel.2005.03.008. PMID: 15808505.
47. Eder I.E., Culig Z., Putz T. et al. Molecular biology of the androgen receptor: from molecular understanding to the clinic. *Eur Urol* 2001;40(3):241–51. DOI: 49782. PMID: 11684838.
 48. Leung J.K., Sadar M.D. Non-genomic actions of the androgen receptor in prostate cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:2. DOI: 10.3389/fendo.2017.00002. PMID: 28144231.
 49. Davey R.A., Grossmann M. Androgen receptor structure, function and biology: From bench to bedside. *Clin Biochem Rev* 2016;37(1):3–15. PMID: 27057074.
 50. Zarif J.C., Miranti C.K. The importance of non-nuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Cell Signal* 2016;28(5):348–56. DOI: 10.1016/j.cellsig.2016.01.013. PMID: 26829214.
 51. Hobisch A., Eder I.E., Putz T. et al. Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor. *Cancer Res* 1998;58(20):4640–5. PMID: 9788616.
 52. Ueda T., Mawji N.R., Bruchovsky N., Sadar M.D. Ligand-independent activation of the androgen receptor by interleukin-6 and the role of steroid receptor coactivator-1 in prostate cancer cells. *J Biol Chem* 2002;277(41):38087–94. DOI: 10.1074/jbc.M203313200. PMID: 12163482.
 53. Kim H.J., Lee W.J. Ligand-independent activation of the androgen receptor by insulin-like growth factor-I and the role of the MAPK pathway in skeletal muscle cells. *Mol Cells* 2009;28(6):589–93. DOI: 10.1007/s10059-009-0167-z. PMID: 19937471.
 54. Kim H.J., Lee W.J. Insulin-like growth factor-I induces androgen receptor activation in differentiating C2C12 skeletal muscle cells. *Mol Cells* 2009;28(3):189–94. DOI: 10.1007/s10059-009-0118-8. PMID: 19705083.
 55. 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. PMID: 26000489.
 56. Yuan T.L., Cantley L.C. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene* 2008;27(41):5497–510. DOI: 10.1038/onc.2008.245. PMID: 18794884.
 57. Chen M.L., Xu P.Z., Peng X.D. et al. The deficiency of AKT1 is sufficient to suppress tumor development in Pten (+/–) mice. *Genes Dev* 2006;20(12):1569–74. DOI: 10.1101/gad.1395006. PMID: 16778075.
 58. Gao H., Ouyang X., Banach-Petrosky W.A. et al. Emergence of androgen independence at early stages of prostate cancer progression in Nkx3.1 Pten mice. *Cancer Res* 2006;66(16):7929–33. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1637. PMID: 16912166.
 59. Jiao J., Wang S., Qiao R. et al. Murine cell lines derived from PTEN null prostate cancer show the critical role of PTEN in hormone refractory prostate cancer development. *Cancer Res* 2007;67(13):6083–91. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4202. PMID: 17616663.
 60. Carver B.S., Chapinski C., Wongvipat J. et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell* 2011;19(5):575–86. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.04.008. PMID: 21575859.
 61. Mulholland D.J., Tran L.M., Li Y. et al. Cell autonomous role of PTEN in regulating castration-resistant prostate cancer growth. *Cancer Cell* 2011;19(6):792–804. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.05.006. PMID: 21620777.
 62. Yoshimoto M., Cunha I.W., Coudry R.A. et al. FISH analysis of 107 prostate cancers shows that PTEN genomic deletion is associated with poor clinical outcome. *Br J Cancer* 2007;97(5):678–85. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603924. PMID: 17700571.
 63. Reid A.H., Attard G., Ambrosini L. et al. Molecular characterisation of ERG, ETV1 and PTEN gene loci identifies patients at low and high risk of death from prostate cancer. *Br J Cancer* 2010;102(4):678–84. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605554. PMID: 20104229.
 64. Antonarakis E.S., Keizman D., Zhang Z. et al. An immunohistochemical signature comprising PTEN, MYC, and Ki67 predicts progression in prostate cancer patients receiving adjuvant docetaxel after prostatectomy. *Cancer* 2012;118(24):6063–71. DOI: 10.1002/cncr.27689. PMID: 22674438.
 65. Chau A., Peskoe S.B., Gonzalez-Roibon N. et al. Loss of PTEN expression is associated with increased risk of recurrence after prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Mod Pathol* 2012;25(11):1543–9. DOI: 10.1038/modpathol.2012.104. PMID: 22684219.
 66. Zafarana G., Ishkanian A.S., Malloff C.A. et al. Copy number alterations of c-MYC and PTEN are prognostic factors for relapse after prostate cancer radiotherapy. *Cancer* 2012;118(16):4053–62. DOI: 10.1002/cncr.26729. PMID: 22281794.
 67. Cuzick J., Yang Z.H., Fisher G. et al. Prognostic value of PTEN loss in men with conservatively managed localised prostate cancer. *Br J Cancer* 2013;108(12):2582–9. DOI: 10.1038/bjc.2013.248. PMID: 23695019.
 68. Barnett C.M., Heinrich M.C., Lim J. et al. Genetic profiling to determine risk of relapse free survival in high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(5):1306–12. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1775. PMID: 24352642.
 69. Ferraldeschi R., Nava Rodrigues D., Riisnaes R. et al. PTEN protein loss and clinical outcome from castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *Eur Urol* 2015;67(4):795–802. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.027. PMID: 25454616.
 70. Kim S.H., Kim S.H., Joung J.Y. et al. Overexpression of ERG and wild-type PTEN are associated with favorable clinical prognosis and low biochemical recurrence in prostate cancer. *PLoS One* 2015;10(4):e0122498. DOI: 10.1371/journal.pone.0122498. PMID: 25897494.
 71. Hotte S.J., Eisenhauer E.A., Joshua A.M. et al. NCIC CTG, IND-205: a phase II study of PX-866 in patients with recurrent or metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC). *ASCO Annual Meeting Abstracts* 2013;31(15):5042.
 72. Fruman D.A., Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2014;13(2):140–56. DOI: 10.1038/nrd4204. PMID: 24481312.
 73. Hong D.S., Bowles D.W., Falchook G.S. et al. A multicenter phase I trial of PX-866, an oral irreversible phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2012;18(15):4173–82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0714. PMID: 22693357.
 74. Burris H.A. Safety, pharmacokinetics (pk), pharmacodynamics (pd), and clinical activity of the oral AKT inhibitor GSK2141795 (GSK795) in a phase I first-in-human study. *J Clin Oncol* 2011;29:3003.
 75. Statz C.M., Patterson S.E., Mockus S.M. mTOR inhibitors in castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Target Oncol* 2017;12(1):47–59. DOI: 10.1007/s11523-016-0453-6. PMID: 27503005.
 76. Rathkopf D.E., Larson S.M., Anand A. et al. Everolimus combined with gefitinib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: phase 1/2 results and signaling pathway implications. *Cancer* 2015;121(21):3853–61. DOI: 10.1002/cncr.29578. PMID: 26178426.
 77. Bendell J.C., Rodon J., Burris H.A. et al. Phase I, dose-escalation study of BKM120, an oral pan-class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2012;30(3):282–90. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.1360. PMID: 22162589.
 78. Hotte S.J., Joshua A.M., Torri V. et al. IND 205b: A phase II study of the PI3K inhibitor PX-866 and continued abiraterone/prednisone in patients with recurrent or metastatic castration resistant prostate cancer (CRPC) with PSA progression on abiraterone/prednisone. *J Clin Oncol* 2015;33:279.

79. Armstrong A.J., Halabi S., Healy P. et al. Phase II trial of the PI3 kinase inhibitor BKM120 with or without enzalutamide in men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2015;33:5025.
80. de Bono J.S. Randomized phase II study of AKT blockade with ipatasertib (GDC-0068) and abiraterone (abi) vs. abi alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) after docetaxel chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016;34:5017.
81. Nakabayashi M., Werner L., Courtney K.D. et al. Phase II trial of RAD001 and bicalutamide for castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(11):1729–35. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11456.x. PMID: 22928480.
82. Qi W., Morales C., Cooke L.S. et al. Reciprocal feedback inhibition of the androgen receptor and PI3K as a novel therapy for castrate-sensitive and -resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2015;6(39):41976–87. DOI: 10.18632/oncotarget.5659. PMID: 26506516.
83. Thomas C., Lamoureux F., Crafter C. et al. Synergistic targeting of PI3K/AKT pathway and androgen receptor axis significantly delays castration-resistant prostate cancer progression *in vivo*. *Mol Cancer Ther* 2013;12(11):2342–55. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0032. PMID: 23966621.
84. Toren P., Kim S., Cordonnier T. et al. Combination AZD5363 with enzalutamide significantly delays enzalutamide-resistant prostate cancer in preclinical models. *Eur Urol* 2015;67(6):986–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.006. PMID: 25151012.
85. Arkenau H.T. A phase I/II, first-in-human dose-escalation study of GSK2636771 in patients (pts) with PTEN-deficient advanced tumors. *J Clin Oncol* 2014;32:2514.
86. Hancox U., Cosulich S., Hanson L. et al. Inhibition of PI3K β signaling with AZD8186 inhibits growth of PTEN-deficient breast and prostate tumors alone and in combination with docetaxel. *Mol Cancer Ther* 2015;14(1):48–58. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0406. PMID: 25398829.
87. Davies B.R., Greenwood H., Dudley P. et al. Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. *Mol Cancer Ther* 2012;11(4):873–87. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0824-T. PMID: 22294718.

Вклад авторов

Р.А. Гафанов: написание текста рукописи;
С.В. Гармаш: обзор публикаций по теме статьи;
И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец: анализ полученных данных.

Authors' contributions

R.A. Gafanov: article writing;
S.V. Garmash: reviewing of publications of the article's theme;
I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets: analysis of the obtained data.

ORCID авторов

Р.А. Гафанов: <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>
С.В. Гармаш: <https://orcid.org/0000-0003-3851-2581>
И.Б. Кравцов: <https://orcid.org/0000-0003-1671-369X>
С.В. Фастовец: <https://orcid.org/0000-0002-8665-3103>

ORCID of authors

R.A. Gafanov: <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>
S.V. Garmash: <https://orcid.org/0000-0003-3851-2581>
I.B. Kravtsov: <https://orcid.org/0000-0003-1671-369X>
S.V. Fastovets: <https://orcid.org/0000-0002-8665-3103>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 15.01.2018. **Принята к публикации:** 02.03.2018.

Article received: 15.01.2018. **Accepted for publication:** 02.03.2018.

Безопасность энзалутамида у больных прогрессирующим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получавших доцетакселсодержащую химиотерапию: многоцентровое открытое несравнительное исследование II фазы

Б.Я. Алексеев¹, В.Б. Матвеев², А. Чхотуа³, А.С. Маркова²

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³Национальный центр урологии им. А. Цулукидзе; Грузия, Тбилиси, ул. Цинандалы, 9

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

Введение. Энзалутамид – ингибитор андрогенных рецепторов, блокирующий различные этапы сигнального пути андрогенов, одобрен для лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРПЖ). В связи с тем, что регистрационное исследование III фазы (AFFIRM) не включало пациентов из России, проведено данное исследование II фазы (NCT02124668) для изучения безопасности энзалутамида у больных прогрессирующим КРПЖ, получавших предшествующую химиотерапию на основе доцетаксела, из Восточной Европы, включая Россию.

Цель исследования – изучение безопасности энзалутамида у больных прогрессирующим КРПЖ, получавших предшествующую химиотерапию на основе доцетаксела, из Восточной Европы, включая Россию.

Материалы и методы. Данное многоцентровое открытое несравнительное исследование II фазы проводилось в 2 центрах России и 2 центрах Грузии. Пациенты продолжали получать кастрационную терапию с использованием агониста или антагониста гонадотропин-рилизинг гормона или имели хирургическую кастрацию в анамнезе. Оценку производили в 1-й день лечения, на 5-й, 13-й неделе и далее каждые 12 нед до момента выбывания из исследования. Для оценки безопасности энзалутамида определяли частоту развития нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ, уровень артериального давления, частоту пульса, клинико-лабораторные параметры и выполняли электрокардиографию.

Результаты. В исследование были включены 30 пациентов, которые получали лечение энзалутамидом. Средний возраст составил 67,5 года (59–80 лет). Медиана длительности лечения – 271 сут (3–968 сут). К концу исследования у 23 (76,7 %) пациентов на фоне лечения развились 68 НЯ. Наиболее часто ($u \geq 10$ % пациентов) отмечались утомляемость ($n = 7$ (23,3 %)), слабость ($n = 6$ (20,0 %)), боли в костях, метастатические боли, повышение уровня простатического специфического антигена по сравнению с исходным ($n = 4$ (13,3 %) для каждого НЯ) и прогрессирование злокачественного новообразования ($n = 3$ (10,0 %)). Большинство НЯ были I или II степени тяжести (35 и 14 из 68 случаев соответственно). Наиболее распространенными НЯ III степени тяжести и выше были слабость ($n = 5$ (16,7 %)) и боль в костях ($n = 3$ (10,0 %)). НЯ, обусловленные приемом энзалутамида, имели место у 7 (23,3 %) больных и представлены утомляемостью в 3 случаях, слабостью в 2 и суправентрикулярными экстрасистолами, головокружением, головной болью, бессонницей, поллакиурией, алопецией в 1 случае каждое. У 6 (20,0 %) пациентов развились 13 серьезных НЯ. Наиболее частым ($n = 3$ (1 %)) из них было прогрессирование злокачественного новообразования, остальные представляли единичные случаи. От серьезных НЯ, возникших во время исследования, умерли 3 (10,0 %) больных: от прогрессирования рака предстательной железы – 2, от сердечно-легочной и печеночной недостаточности – 1. Ни один пациент не испытывал связанных с энзалутамидом НЯ \geq III степени тяжести, серьезных НЯ и НЯ, ставших причиной прекращения лечения. Существенных отклонений от нормы клинико-лабораторных параметров, клинически значимых изменений жизненно важных функций при физическом обследовании, данных электрокардиографии не выявлено. Не зафиксировано случаев развития судорог.

Заключение. В данном исследовании энзалутамид у пациентов из Восточной Европы, включая Россию, имел профиль безопасности, соответствующий предыдущим исследованиям, новых НЯ не выявлено.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, энзалутамид, доцетаксел, безопасность

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Чхотуа А., Маркова А.С. Безопасность энзалутамида у больных прогрессирующим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получавших доцетакселсодержащую химиотерапию: многоцентровое открытое несравнительное исследование II фазы. Онкоурология 2018;14(1):117–25.

Safety of enzalutamide in patients with progressive castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based chemotherapy: a phase II, multicenter, single-arm, open-label study

B. Ya. Alekseev¹, V.B. Matveev², A. Chkhotua³, A.S. Markova²

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

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³A. Tsulukidze National Urology Center; 9 Tsinandali St., Tbilisi, Georgia

Background. Enzalutamide, an androgen receptor inhibitor that blocks multiple steps in the androgen receptor signaling pathway, is approved for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC). Since the phase III (AFFIRM) pivotal trial did not include Russia patients, this phase II study (NCT02124668) was performed to establish the safety of enzalutamide in patients with progressive CRPC previously treated with docetaxel-based chemotherapy in the Eastern European patients population, including the Russia.

Objective: to study safety of enzalutamide in patients with progressive CRPC previously treated with docetaxel-based chemotherapy from Eastern European, including the Russia.

Materials and methods. This phase II, multicenter, single-arm, open-label study was conducted at 2 sites in Russia and 2 sites in Georgia. Patients had on going androgen deprivation therapy with a gonadotropin-releasing hormone analogue (agonist or antagonist) or had a prior surgical or chieotomy. Patients completed visits on day 1, week 5, week 13 and subsequently every 12 weeks until they were discontinued from the study. The safety of enzalutamide was assessed through evaluations of adverse events (AEs), serious AEs, blood pressure, heart rate, electrocardiography and laboratory measurements.

Results. Thirty patients were enrolled and received enzalutamide treatment (mean age 67.5 years (59–80 years)). Median treatment duration was 271 days (3–968 days). By the end of the study, a total of 23 (76.7 %) patients experienced 68 treatment-emergent AEs (TEAEs). The most frequently reported TEAEs (reported in ≥10 % of patients) were fatigue (n = 7 (23.3 %)), asthenia (n = 6 (20.0 %)), bone pain, metastatic pain, prostatic specific antigen increase from baseline (n = 4 (13.3 %) each) and malignant neoplasm progression (n = 3 (10.0 %)). Most TEAEs were Grade 1 or Grade 2 in severity (35 and 14 events respectively, of a total of 68 AEs). The most frequently reported Grade 3 or higher TEAEs were asthenia (n = 5 (16.7 %)) and bone pain (n = 3 (10.0 %)). Enzalutamide-related TEAEs were experienced by 7 (23.3 %) patients and consisted of the following: fatigue in 3 patients; asthenia in 2 patients; and supraventricular extrasystoles, dizziness, headache, insomnia, pollakiuria and alopecia in 1 patient, each. Six (20.0 %) patients experienced 13 serious TEAEs. The most common serious TEAE was malignant neoplasm progression (n = 3 (1 %)) due to disease progression; all others were single events. Three (10.0 %) patients had died due to serious TEAEs that occurred during the study (2 of prostate cancer progression and 1 of cardiopulmonary and liver failure). No patients experienced an enzalutamide-related Grade 3 or higher TEAEs, an enzalutamide-related serious AEs or an enzalutamide-related TEAEs leading to permanent discontinuation. No notable changes from baseline in clinical laboratory parameters or clinically meaningful abnormalities in vital signs, physical examinations, or electrocardiography were found. No cases of seizures were reported.

Conclusion. In this study, enzalutamide in the Eastern European patient population, including the Russia, had a safety profile consistent with that reported in previous enzalutamide studies and no new safety signals were observed.

Key words: castration-resistant prostate cancer, enzalutamide, docetaxel, safety

For citation: Alekseev B.Ya., Matveev V.B., Chkhotua A., Markova A.S. Safety of enzalutamide in patients with progressive castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based chemotherapy: a phase II, multicenter, single-arm, open-label study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):117–25.

Введение

На сегодняшний день вопросы лечения рака предстательной железы (РПЖ) не теряют своей актуальности не только из-за эпидемиологической значимости данной патологии, занимающей первые места в структуре онкологической заболеваемости и смертности мужчин разных стран мира, но и ввиду эволюционирования представлений о стратегии лечения РПЖ в целом и изменения устоявшихся стандартов. В частности, кардинальные перемены наблюдаются в стратегии лечения метастатического РПЖ от его кастрационно-чувствительной до кастрационно-резистентной стадии развития. В настоящей статье подробно говорится об энзалутамиде — одном из ключевых лекарственных препаратов, который одобрен для лечения кастрационно-резистентного

РПЖ (КРРПЖ) и недавно стал доступным на российском фармацевтическом рынке.

Энзалутамид можно отнести к антиандрогенам нового поколения, так как в отличие от бикалутамида и флутамида он действует даже при кастрационном уровне тестостерона. Механизм действия энзалутамида объясняет его клиническую эффективность у больных КРРПЖ. Как известно, при развитии кастрационной резистентности чувствительность опухоли предстательной железы к андрогенам сохраняется. Даже при низком уровне тестостерона в сыворотке крови наблюдается повышенная экспрессия андрогенных рецепторов на поверхности клеток предстательной железы [1, 2]. Энзалутамид ингибирует несколько этапов сигнального пути андрогенного рецептора, блокируя активацию андрогенных

рецепторов лигандом, миграцию активированных рецепторов в ядро и их связывание с ДНК. Мощное ингибирующее действие энзалутамида на андрогенные рецепторы приводит к снижению репликации и апоптозу опухолевых клеток. Именно состояние максимальной андрогенной блокады, достигаемое в сочетании с различными методами кастрации, позволяет обеспечить наиболее длительный контроль над заболеванием. Данная концепция известна уже давно и имеет подтверждение в последних исследованиях. Недавно доказана эффективность дополнения стандартной кастрационной терапии абиратерона ацетатом у больных кастрационно-чувствительным метастатическим РПЖ [3]. Эффективность энзалутамида также изучается в настоящее время у данной категории пациентов в рамках проспективного исследования III фазы ARCHES [4].

Эффективность и безопасность применения энзалутамида у больных метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ) после предшествующей химиотерапии доцетакселом впервые доказана в 2012 г., когда были представлены результаты крупного рандомизированного клинического исследования III фазы AFFIRM [5]. В группе энзалутамида получено достоверное увеличение общей выживаемости больных на 4,8 мес и снижение риска смерти от любой причины на 37 % по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Преимущество энзалутамида также зарегистрировано в отношении всех вторичных конечных точек исследования. Уже через год после завершения исследования AFFIRM энзалутамид стал использоваться не только у больных, получавших химиотерапию доцетакселом, но и у пациентов, которые доцетаксел не принимали, войдя в стандарты 1-й линии терапии мКРРПЖ. В 2013 г. опубликованы результаты клинического рандомизированного исследования III фазы PREVAII, послужившие обоснованием нового показания к применению энзалутамида [6]. В нем были достигнуты обе первичные конечные точки протокола – общая выживаемость больных с 30 % снижением риска смерти от РПЖ по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) 0,7; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,59–0,83) и выживаемость без радиологического прогрессирования с 81 % снижением риска прогрессирования или смерти от РПЖ по сравнению с плацебо (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,15–0,23).

Однако протокол AFFIRM не включал пациентов из России, что явилось причиной невозможности регистрации в России данного показания энзалутамида и длительной недоступности этого препарата, широко применявшегося в США и Европе с 2012 г. Недавно завершено многоцентровое открытое несравнительное исследование II фазы NCT02124668, целью которого было подтверждение безопасности энзалутамида в популяции пациентов из Восточной Европы, включая Россию. С сентября

2014 г. клиническими базами проведения исследования стали 2 онкологических центра в России и 2 в Грузии. После представления положительных результатов исследования, позволивших подтвердить безопасность применения энзалутамида у российских и грузинских пациентов, препарат стал коммерчески доступен под торговым названием Кстанди.

Цель исследования – оценка безопасности применения энзалутамида (эффективность не оценивалась).

Материалы и методы

Энзалутамид применяли в стандартной дозе 160 мг/сут перорально вне зависимости от приема пищи на фоне продолжения кастрационной терапии. Все пациенты имели статус по шкале ECOG 0–2. В исследование не включали больных с наличием судорог в анамнезе или таких факторов риска их развития, как травмы головного мозга, инсульт в анамнезе, первичные или метастатические опухоли головного мозга и др. Обследование больных проводили на 5-й и 13-й неделе лечения и далее через каждые 12 нед до завершения исследования. Заключительный визит назначался через 30 сут после последнего дня приема энзалутамида или до начала другого противоопухолевого лечения в зависимости от того, что происходило первым. Безопасность энзалутамида оценивали по данным о нежелательных явлениях (НЯ) и серьезных НЯ, а также на основании динамики уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений, результатов электрокардиографии (ЭКГ) и лабораторных анализов. Серьезным НЯ считалось в случае смерти пациента, развития угрожающего жизни и здоровью состояния, временной или постоянной нетрудоспособности, необходимости госпитализации или ее пролонгации и других клинически значимых событий. Тяжесть НЯ оценивали по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и терминологическим критериям распространенных НЯ, разработанным Национальным институтом рака США (NCI-CTCAE), v4.03. В случае сохраняющегося ответа на энзалутамид пациентам предлагалось продолжить его прием в рамках другого открытого исследования, спонсируемого компанией Astellas, – 9785-CL-0123.

Результаты

В данное открытое исследование были включены 30 пациентов с диагнозом КРРПЖ, прогрессирующего после химиотерапии на основе доцетаксела. Основные характеристики больных представлены в табл. 1. Средний возраст составил 67,5 года (59–80 лет). На момент включения в исследование у большинства ($n = 25$ (83,3 %)) пациентов статус по шкале ECOG был равен 1. Статус ECOG 0 зарегистрирован у 4 (13,3 %) больных, ECOG 2 – у 1 (3,3 %). Длительность заболевания РПЖ от момента установления диагноза варьировала

от 1 до 8 лет (в среднем 2,5 года). Средняя длительность кастрационно-резистентной стадии заболевания составила 1,5 года (0–5 лет). У всех пациентов имелись отдаленные метастазы. У 27 (90,0 %) из 30 больных выявлены метастазы в кости, у 3 (10,0 %) – в легкие, у 2 (6,7 %) – в печень, у 5 (16,7 %) – в нерегионарные лимфатические узлы. У большинства больных метастатический процесс носил множественный характер: по данным скинтиграфии костей скелета у 88,3 % больных определялось более 2 метастатических очагов. Среди сопутствующей патологии, не связанной с РПЖ, преобладали артериальная гипертензия ($n = 9$ (30 %)) и анемия ($n = 6$ (20 %)). Во время участия в исследовании сопутствующую лекарственную терапию получали 24 (80 %) пациента. Наиболее часто употребляемые препараты относились к группе ингибиторов агрегации тромбоцитов, за исключением гепарина ($n = 8$ (26,7 %)), группе салициловой кислоты и ее производных ($n = 8$ (26,7 %)) и группе селективных бета-блокаторов ($n = 7$ (23,3 %)).

Медиана длительности лечения энзалутамидом составила 271 сут. Редукция дозы препарата проводилась только у 1 пациента. Это был мужчина 77 лет, который на 153-й день лечения энзалутамидом стал предъявлять жалобы на головокружение. Через 1 нед после редукции дозы препарата до 80 мг/сут головокружение прекратилось. Доза энзалутамида была восстановлена до 160 мг/сут. Основной причиной для прекращения приема энзалутамида стало прогрессирование заболевания, возникшее у 25 (83,3 %) пациентов. Только 2 (6,7 %) пациента продолжили прием энзалутамида в исследовании 9785-CL-0123. Также 9 (30,0 %) больных прекратили прием энзалутамида из-за НЯ, ни одно из которых не считалось предположительно обусловленным препаратом по мнению исследователей. Другими причинами для прекращения использования энзалутамида стали нежелание 1 пациента продолжать участие в исследовании и решение исследователей об исключении 2 больных в связи с отклонениями от нормальных показателей по данным ЭКГ в одном случае и в лабораторных анализах в другом. Всего 5 (16,7 %) больных завершили исследование полностью. Выбыли из исследования по причине смерти 4 (13,3 %) пациента. Из них 3 (10,0 %) больных умерли от возникших во время лечения серьезных НЯ: 2 – от прогрессирования РПЖ, 1 – вследствие сердечно-легочной и печеночной недостаточности. Еще 1 пациент умер от прогрессирования злокачественного новообразования более чем через 30 сут после окончания приема энзалутамида. Ни один из летальных исходов не считался связанным с приемом энзалутамида.

Анализ НЯ, возникавших во время терапии энзалутамидом, показал благоприятный профиль безопасности препарата у больных исследуемой популяции,

что соответствует результатам предыдущих исследований [5–7]. Результаты анализа безопасности применения энзалутамида по данным проведенного исследования представлены в табл. 2. Всего было зарегистрировано 68 НЯ, возникших у 23 (76,7 %) из 30 пациентов, однако большинство из них относились к I–II степеням тяжести по классификации NCI-CTCAE (табл. 3). Наиболее частыми НЯ любой степени тяжести, встречавшимися у ≥ 10 % больных, были утомляемость ($n = 7$ (23,3 %)), слабость ($n = 6$ (20,0 %)) и боли в костях ($n = 4$ (13,3 %)). Среди НЯ $\geq III$ степени тяжести преобладали астения ($n = 5$ (16,7 %)) и боли в костях ($n = 3$ (10,0 %)). Наиболее вероятно с приемом энзалутамида были связаны только 12 НЯ, которые отмечались у 7 (23,3 %) больных. Обусловленные приемом энзалутамида НЯ включали утомляемость у 3 пациентов, слабость у 2, а также суправентрикулярную экстрасистолию, головокружение, головную боль, бессонницу, поллакиурию и алопецию у 1 больного каждое. НЯ $\geq III$ степени тяжести или серьезных НЯ, которые были бы потенциально связаны с терапией энзалутамидом, не наблюдалось.

Клинически значимых отклонений от референсных значений в общем и биохимическом анализе крови не отмечалось. Возникавшие изменения лабораторных показателей на фоне лечения, такие как анемия III степени у одного пациента и повышение уровней аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы I степени тяжести у другого, были расценены как не связанные с приемом энзалутамида. Оценивавшиеся в исследовании динамика артериального давления, массы тела и статуса ECOG, а также данные ЭКГ не показали значимых изменений на фоне терапии энзалутамидом.

Что касается специфичного именно для энзалутамида НЯ – судорог, то в настоящем исследовании судороги не наблюдались ни у одного из пациентов. В контролируемых клинических исследованиях энзалутамида судороги развивались у 0,5 % (у 10 из 2051) больных, но в эти протоколы не включались пациенты с наличием факторов риска развития судорог. Их возникновение, по всей видимости, обусловлено побочным воздействием активного метаболита препарата на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты типа A, в частности у больных, имеющих к этому предрасположенность. По данным ретроспективного когортного исследования, проведенного С. Dharmani и соавт., распространенность судорог среди больных мКРПЖ с факторами риска их развития, но не получавших энзалутамид, составляет 2,8 на 100 пациенто-лет [8]. Похожие результаты (2,6 на 100 пациенто-лет) получены в пострегистрационном исследовании безопасности энзалутамида UPWARD, оценивавшего частоту развития судорог у больных мКРПЖ, имеющих хотя бы один фактор риска развития судорог [9]. Данные

Таблица 1. Характеристика участников исследования, получавших энзалутамид в дозе 160 мг/сут (n = 30)

Table 1. Characteristics of the study participants receiving enzalutamide 160 mg/day (n = 30)

Параметр Parameter	n	%
ECOG:		
0	4	13,3
1	25	83,3
2	1	3,3
Сумма баллов по шкале Глисона: Total Gleason score:		
5	1	3,3
6	2	6,7
7	9	30,0
8	8	26,7
9	8	26,7
10	0	0
нет данных no data	2	6,7
Стадия первичной опухоли Т на момент установления диагноза: T stage of the primary tumor at the time of diagnosis:		
Tx	4	13,3
T0	0	0
T1	0	0
T2	5	16,7
T3	15	50,0
T4	6	20,0
Состояние регионарных лимфатических узлов на момент установления диагноза. State of the regional lymph nodes at the time of diagnosis.		
Клиническая стадия cN: Clinical stage cN:		
Nx	9	30,0
N0	8	26,7
N1	11	36,7
нет данных no data	2	6,7
Патоморфологическая стадия pN: Pathomorphological stage pN:		
pN0	5	16,7
pN1	2	6,7
нет данных no data	23	76,7
Локализация отдаленных метастазов на момент скрининга: Localization of distant metastases at the time of screening:		
легкие lungs	3	10,0
печень liver	2	6,7
кости скелета skeletal bones	27	90,0
лимфатические узлы lymph nodes	5	16,7
Общее число очагов в костях по данным сцинтиграфии: Total number of lesions in bones based on scintigraphy data:		
1	1	3,3
2	1	3,3
3	3	10,0
5	1	3,3
10	1	3,3
>10	20	66,7

Таблица 2. Результаты анализа безопасности применения энзалутамида (160 мг/сут) по данным проведенного исследования (n = 30)

Table 2. Results of safety analysis for enzalutamide use (160 mg/day) based on the data of the conducted study (n = 30)

Категория нежелательных явлений Adverse event category	Число пациентов Number of patients		Количество нежелательных явлений Number of adverse events
	n	%	
Всего Total	23	76,7	68
≥III степени тяжести Severity grade ≥III	10	33,3	19
Связанные с приемом энзалутамида Associated with enzalutamide use	7	23,3	12
Связанные с приемом энзалутамида ≥III степени тяжести Associated with enzalutamide use severity grade ≥III	0	0	0
В результате которых наступила смерть Resulting in death	3	10,0	3
Серьезные Severe	6	20,0	13
Серьезные, связанные с приемом энзалутамида Severe associated with enzalutamide use	0	0	0
Приведшие к прекращению приема энзалутамида Leading to cancellation of enzalutamide use	9	30,0	18
Связанные с энзалутамидом, приведшие к прекращению его приема Associated with enzalutamide use leading to cancellation of enzalutamide use	0	0	0

Таблица 3. Распределение нежелательных явлений в зависимости от степени тяжести по классификации Национального института рака США (NCI-CTCAE) v4.03 (n = 30)

Table 3. Distribution of adverse events depending on severity grade per the USA National Cancer Institute classification (NCI-CTCAE) v. 4.03 (n = 30)

Степень тяжести нежелательных явлений Adverse event severity grade	Число пациентов Number of patients		Количество нежелательных явлений Number of adverse events
	n	%	
Всего Total	23	76,7	68
I	6	20,0	35
II	7	23,3	14
III	7	23,3	15
IV	0	0	0
V	3	10,0	3

исследования UPWARD демонстрируют, что энзалутамид не увеличивает частоту возникновения судорог у больных мКРПЖ, даже при наличии предрасполагающих факторов риска.

Таким образом, данное исследование II фазы было инициировано для того, чтобы на популяции восточноевропейских пациентов подтвердить результаты исследования AFFIRM, в котором оценивались эффективность и безопасность энзалутамида у больных с прогрессирующим КРПЖ после предшествующей терапии доцетакселом. В исследовании AFFIRM показана хорошая переносимость энзалутамида и выявлены такие ассоциированные с его приемом НЯ, как утомляемость, приливы, головная боль, артериальная гипертензия, судороги, нарушения памяти и сознания, зуд и сухость кожных покровов [5]. Результаты, полученные в текущем исследовании, соответствуют уже известному профилю безопасности энзалутамида [5, 7]. Ранее не описанные НЯ в настоящем исследовании не наблюдались. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о том, что энзалутамид обладает благоприятным профилем безопасности в популяции пациентов из Восточной Европы, включая Россию.

Обсуждение

На сегодняшний день энзалутамид одобрен для применения при лечении мКРПЖ как до химиотерапии доцетакселом, так и после нее. В феврале 2018 г. также были представлены результаты

рандомизированного исследования III фазы PROSPER по оценке эффективности энзалутамида у больных КРРПЖ без отдаленных метастазов [10]. У 1401 пациента с M0 КРРПЖ энзалутамид достоверно увеличивал медиану выживаемости без развития отдаленных метастазов по сравнению с плацебо (36,6 мес против 14,7 мес; $p < 0,0001$), являвшуюся основной конечной точкой исследования, а также время до начала другой противоопухолевой терапии и время до увеличения уровня простатического специфического антигена (ПСА) ($p < 0,0001$). Лечение энзалутамидом было ассоциировано с 71 % снижением риска развития метастазов или смерти при M0 КРРПЖ. Расширение показаний к применению энзалутамида особенно актуально для данной категории больных, имевших очень ограниченные терапевтические возможности до недавнего времени.

Кроме того, не так давно новым стандартом лечения кастрационно-чувствительного РПЖ наряду с кастрационной терапией стала химиотерапия доцетакселом [11–13]. Выход доцетаксела за пределы кастрационной резистентности сузил круг выбора терапии при КРРПЖ. На сегодняшний день при развитии кастрационной резистентности у пациентов, получавших ранее доцетаксел, препаратами выбора являются кабазитаксел, абиратерона ацетат и энзалутамид. Энзалутамид и абиратерон относятся к антиандрогенам нового поколения, имеют отличный от химиотерапии механизм действия, пероральную форму применения, хорошую переносимость и свои специфические побочные реакции. Прямых сравнений энзалутамида и абиратерона не проводилось. P.S. Tan и соавт. провели не прямое сравнение результатов рандомизированных исследований III фазы, оценивавших энзалутамид или абиратерон у больных мКРРПЖ после химиотерапии доцетакселом [14]. Статистически достоверных различий в общей выживаемости больных не выявлено. Однако получены доказательства того, что энзалутамид может превосходить абиратерон по вторичным конечным точкам исследования: времени до ПСА-прогрессирования (ОР 0,40; 95 % ДИ 0,30–0,53; $p < 0,001$), выживаемости без радиологического прогрессирования (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,50–0,74; $p < 0,001$) и частоте ответа по уровню ПСА (ОР 10,69; 95 % ДИ 3,92–29,20; $p < 0,001$). Статистически достоверных различий по частоте развития утомляемости, диареи или гепатотоксичности не выявлено, кроме более частых сердечно-сосудистых НЯ при терапии абиратероном. Характерными только для абиратерона также считаются проявления минералокортикоидной активности препарата, а для энзалутамида – риск развития судорог.

Похожие результаты представили А. Чорга и соавт., выполнившие не прямое сравнительное исследование эффективности энзалутамида и абиратерона как до химиотерапии доцетакселом, так и после нее на основании опубликованных данных рандомизированных исследований III фазы [15]. Авторами получены достоверные доказательства преимущества энзалутамида над абиратероном в отношении выживаемости без радиологического прогрессирования, времени до ПСА-прогрессирования и частоты ответа по уровню ПСА при применении как до химиотерапии доцетакселом, так и после нее. Частота НЯ \geq III степени тяжести была сопоставима между группами лечения и контроля во всех рассмотренных рандомизированных исследованиях.

Возможным объяснением определенного преимущества энзалутамида над абиратероном может быть то, что прием преднизолона был обязателен только в исследовании абиратерона (COU-AA-301), но не в исследовании энзалутамида (AFFIRM). В работе J. Richards и соавт. показано, что кортикостероиды могут активировать мутировавшие андрогенные рецепторы, способствуя прогрессированию РПЖ [16]. Учитывая это, Н.И. Scher и соавт. провели апостериорный анализ исследования AFFIRM [5]. При этом выяснилось, что больные, получавшие преднизолон, имели меньшую общую продолжительность жизни и меньшую эффективность энзалутамида по сравнению с пациентами, которые не принимали преднизолон. Наибольшие различия получены по частоте прогрессирования по уровню ПСА и выживаемости без радиологического прогрессирования [17, 18].

Заключение

Таким образом, в целом ряде исследований энзалутамид доказал свою эффективность и безопасность у больных КРРПЖ с отдаленными метастазами и без них, получавших и не получавших предшествующую химиотерапию доцетакселом. По данным рассмотренного исследования II фазы (NCT02124668) энзалутамид продемонстрировал свою безопасность в популяции пациентов из Восточной Европы, включая Россию. Пока разрешенные показания к применению препарата энзалутамид ограничиваются периодом кастрационной резистентности с наличием отдаленных метастазов, но уже доказана его эффективность у больных M0 КРРПЖ и изучается возможность его применения у пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pienta K.J., Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(6):1665–71. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0067. PMID: 16551847.
- Chen C.D., Welsbie D.S., Tran C. et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004;10(1):33–9. DOI: 10.1038/nm972. PMID: 14702632.
- Mottet N., De Santis M., Briers E. et al. Updated guidelines for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: abiraterone acetate combined with castration is another standard. *Eur Urol* 2017;pii: S0302-2838(17)30839-4. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.09.029. PMID: 29103760.
- Stenzl A., Krivoschik A., Baron B. et al. Efficacy and safety of enzalutamide plus androgen deprivation therapy vs placebo plus androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: the ongoing ARCHES trial. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6). Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw372.51>.
- 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.
- Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095. PMID: 24881730.
- Lam E.T., Szmulewitz R.Z., Appleman L.J. et al. Safety of continued administration of enzalutamide in patients with prostate cancer who showed benefit from prior exposure: a phase 2 open-label extension study. *J Clin Oncol* 2018;36(6 suppl):303.
- Dharmani C., Bonafede M., Krivoschik A. Risk factors for and incidence of seizures in metastatic castration-resistant prostate cancer: a real-world retrospective cohort study. *Clin Drug Investig* 2017;37(12):1183–90. DOI: 10.1007/s40261-017-0578-0. PMID: 29027610.
- Slovin S., Clark W., Carles J. et al. Seizure rates in enzalutamide-treated men with metastatic castration-resistant prostate cancer and risk of seizure: the UPWARD study. *JAMA Oncol* 2017. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3361. PMID: 29222530.
- Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. PROSPER: a phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled study of enzalutamide in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Genitourinary Cancers Symposium of the American Society of Clinical Oncology (ASCO)*. San Francisco, CA, USA. 2018.
- 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 randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0. PMID: 23306100.
- Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
- James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. PMID: 26719232.
- Tan P.S., Haaland B., Montero A.J. et al. Hormonal therapeutics enzalutamide and abiraterone acetate in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel – an indirect comparison. *Clin Med Insights Oncol* 2014;8:29–36. DOI: 10.4137/CMO.S13671. PMID: 24678245.
- Chopra A., Georgieva M., Lopes G. et al. Abiraterone or enzalutamide in advanced castration-resistant prostate cancer: an indirect comparison. *Prostate* 2017;77(6):639–46. DOI: 10.1002/pros.23309. PMID: 28101887.
- Richards J., Lim A.C., Hay C.W. et al. Interactions of abiraterone, eplerenone, and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing abiraterone exposure or combining with MDV3100. *Cancer Res* 2012;72(9):2176–82. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3980. PMID: 22411952.
- Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Association of baseline corticosteroid with outcomes in a multivariate analysis of the phase 3 affirm study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI). In: *European Society for Medical Oncology, 2012. Abstract 2887*. Vienna.
- Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Impact of on-study corticosteroid use on efficacy and safety in the phase III AFFIRM study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor inhibitor. In: *2013 Genitourinary Cancers Symposium*. [J Clin Oncol 2013;31(suppl 6):abstr 6.] Orlando, Florida.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев, А. Чхотуа: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 А.С. Маркова: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

B. Ya. Alekseev, V.B. Matveev, A. Chkhotua: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 A.S. Markova: article writing, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

Б.Я. Алексеев: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 В.Б. Матвеев: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
 А. Чхотуа: <https://orcid.org/0000-0002-2190-0847>
 А.С. Маркова: <https://orcid.org/0000-0002-3172-2909>

ORCID of authors

B. Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

A. Chkhotua: <https://orcid.org/0000-0002-2190-0847>

A.S. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-3172-2909>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке компании Астеллас.

Financing. The study was performed with the support of the company Astellas.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.02.2018. **Принята к публикации:** 20.03.2018.

Article received: 12.02.2018. **Accepted for publication:** 20.03.2018.

Фармакоэкономическое исследование применения лекарственного препарата дегареликс для лечения гормонозависимого рака предстательной железы по сравнению с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона

А.Г. Толкушин¹, Н.Л. Погудина²

¹ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 121096 Москва, ул. Минская, 12, корп. 2;

²ООО «Независимая исследовательская компания «Разумный выбор»; Россия, 107143 Москва, Открытое шоссе, 23, корп. 6

Контакты: Александр Геннадьевич Толкушин tolkushin@inbox.ru

Цель исследования — определить клинические и экономические последствия применения препарата дегареликс вместо аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) для терапии гормоночувствительного распространенного рака предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы. Основными критериями эффективности терапии являлись общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Учитывали затраты на сравниваемые лекарственные препараты, а также затраты, связанные с терапией после прогрессирования РПЖ (по динамике уровня простатического специфического антигена в крови). Использовали марковскую модель течения РПЖ, включающую состояния «без прогрессирования», «после прогрессирования» и «смерть». Временной горизонт моделирования составлял 3 года. Основным источником информации о ценах лекарственных препаратов служил реестр предельных отпускных цен жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Целевая популяция включала только пациентов с высоким (>20 нг/мл) исходным уровнем простатического специфического антигена. Сведения об эффективности были получены на основании анализа результатов рандомизированных сравнительных клинических исследований применения дегареликса и лейпрорелина.

Результаты. Использование дегареликса по сравнению с лейпрорелином характеризовалось более благоприятным профилем эффективности и безопасности (по всем рассмотренным в анализе критериям). В базовом сценарии моделирования выживаемость без прогрессирования составила 27,9 и 20,1 мес при применении дегареликса и агонистов ГнРГ соответственно. Несмотря на более высокую стоимость терапии до прогрессирования заболевания (359 и 268 тыс. руб. соответственно), применение дегареликса вместо агонистов ГнРГ приводит к снижению на 31 % прямых медицинских затрат бюджета на лекарственное обеспечение в рамках программы государственных гарантий (1322 тыс. руб. против 1907 тыс. руб.), а также к уменьшению показателя «затраты — эффективность» (47408 руб./мес без прогрессирования РПЖ против 94651 руб./мес без прогрессирования РПЖ).

Заключение. Применение дегареликса в качестве 1-й линии терапии РПЖ по сравнению с лечением агонистами ГнРГ приводит к значительной экономии затрат бюджета здравоохранения на медикаментозную терапию РПЖ.

Ключевые слова: дегареликс, агонист гонадотропин-рилизинг-гормона, фармакоэкономический анализ, влияние на бюджет

Для цитирования: Толкушин А.Г., Погудина Н.Л. Фармакоэкономическое исследование применения лекарственного препарата дегареликс для лечения гормонозависимого рака предстательной железы по сравнению с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона. Онкоурология 2018;14(1):126–35.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-126-135

Pharmacoeconomic study of the degarelix drug use for treatment of hormone-dependent prostate cancer compared to gonadotropin-releasing hormone analogs

A.G. Tolkushin¹, N.L. Pogudina²

¹Scientific and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment of the Moscow Healthcare Department; Build. 2, 12 Minskaya St., Moscow 121096, Russia;

²Independent Research Group “Rational Choice”; Build. 6, 23 Otkrytoe Shosse, Moscow 107143, Russia

Objective: to determine clinical and economic consequences of using the degarelix drug instead of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs for treatment of advanced hormone-sensitive prostate cancer.

Materials and methods. The main criteria of therapy effectiveness were overall survival and progression-free survival. Cost of the drugs being compared, as well as expenses associated with therapy after prostate cancer progression (per the dynamics of plasma prostate-specific antigen levels), were considered. A Markov model of prostate cancer progression was used including states “without progression”, “after progression”, and “death”. The modeling time horizon was 3 years. The main source of information on drug costs was the registry of maximal retail prices

for vital and essential drugs. The target population only included patients with high (>20 ng/ml) baseline level of prostate-specific antigen. Information on effectiveness was obtained based on analysis of the results of randomized comparative clinical trials of degarelix and leuprorelin.

Results. Compared to leuprorelin, degarelix use was characterized by more favorable effectiveness and safety profiles (based on all criteria considered in the analysis). In the basic modeling script, progression-free survival was 27.9 and 20.1 months for degarelix and GnRH agonists, respectively. Despite higher cost of therapy prior to progression (359,000 and 268,000 rubles, respectively), degarelix use instead of GnRH agonists leads to 31 % decrease in direct budget medical expenses on drug provision under the state guarantee program (1,322,000 vs. 1,907,000 rubles), as well as to a decrease in the cost-effectiveness ratio (47,408 rubles/month without prostate cancer progression versus 94,651 rubles/month without prostate cancer progression).

Conclusion. Compared to treatment with GnRH agonists, use of degarelix as the 1st line therapy for treatment of prostate cancer leads to significant savings of healthcare budget expenses.

Key words: degarelix, gonadotropin-releasing hormone agonist, pharmacoeconomic analysis, effect on budget

For citation: Tolrushin A.G., Pogudina N.L. Pharmacoeconomic study of the degarelix drug use for treatment of hormone-dependent prostate cancer compared to gonadotropin-releasing hormone analogs. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):126–35.

Введение

Одной из основных современных медицинских технологий, используемых в комплексе лечения гормоночувствительного диссеминированного рака предстательной железы (РПЖ), является гормональная терапия – медикаментозная кастрация или андрогенная депривация [1].

Гормональная терапия РПЖ направлена на блокаду выработки тестостерона железами внутренней секреции – семенниками и, в меньшей степени, надпочечниками. Для того чтобы заблокировать выработку тестостерона, применяют антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамуса, а также его агонисты (аналоги). Последние действуют по принципу отрицательной обратной связи.

На территории России доступен антагонист ГнРГ – дегареликс (Фирмагон), а также лекарственные препараты, относящиеся к группе аналогов ГнРГ: бусерелин, гoserелин, лейпрорелин и трипторелин. Дегареликс был включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2018 г. [2]. Соответственно, на данное лекарственное средство была зарегистрирована предельная отпускная цена производителя, которая, в соответствии с действующей методикой определения стоимости лекарственного препарата зарубежного производства на основании минимальной цены в референтных странах, оказалась примерно на 30 % меньше по сравнению с ценой дегареликса до его включения в перечень ЖНВЛП. Таким образом, стоимость лечения препаратом дегареликс стала сопоставима со средней стоимостью агонистов ГнРГ. При этом терапия дегареликсом более эффективна, чем терапия агонистами ГнРГ, по таким критериям, как общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования (ВБП) [3], продолжительность кастрационного уровня тестостерона [4] и контроль уровня щелочной

фосфатазы в плазме – предиктора метастазирования в кости [5]. Несмотря на это, доля агонистов ГнРГ в структуре потребления лекарственных препаратов, обеспечиваемых за счет бюджетных средств, многократно превосходит долю дегареликса.

В целях определения клинических и экономических последствий применения дегареликса вместо агонистов ГнРГ был проведен фармакоэкономический анализ, включающий оценку влияния лекарственного препарата на бюджет здравоохранения и оценку показателей «затраты–эффективность».

Материалы и методы

Модель. Для проведения фармакоэкономического анализа была использована марковская модель, включающая состояния «без прогрессирования», «после прогрессирования» и «смерть». Для оценки выбора метода терапии после прогрессирования применяли модель «древа» с фиксированным выбором: химиотерапия или абиратерон (рис. 1). Вероятность нахождения пациента в каждом из 3 состояний была определена на основании данных, полученных в рандомизированных клинических исследованиях

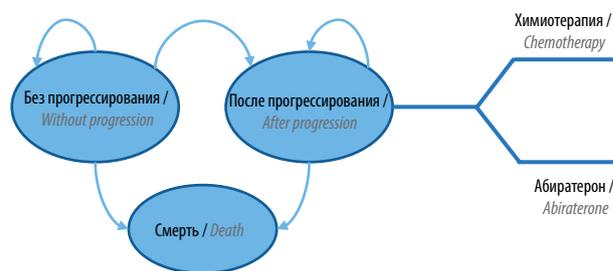


Рис. 1. Марковская модель течения рака предстательной железы с элементами модели «древа» при выборе терапии после прогрессирования
Fig. 1. Markov model of prostate cancer with elements of a tree model in the choice of therapy after progression

с последующим их математическим моделированием. Продолжительность одного марковского цикла (шага анализа) составляла 3 мес. Временной горизонт моделирования — 3 года. Анализ проведен с позиции системы здравоохранения. Учитывали только прямые медицинские затраты на лекарственные препараты: лекарственные препараты на этапе «без прогрессирования», применение доцетаксела и абиратерона после прогрессирования РПЖ. Целевая популяция включала больных РПЖ с исходно высоким (>20 нг/мл) уровнем простатического специфического антигена. В целях автоматизации расчетов была разработана модель в MS Excel.

Источники информации. В качестве источников данных о клинических исходах применения сравниваемых лекарственных препаратов использовали результаты рандомизированных клинических исследований:

- продленное наблюдение за пациентами, включенными в рандомизированное клиническое исследование дегареликса III фазы CS21 [6];
- объединенные данные отдельных пациентов из 5 сравнительных рандомизированных клинических исследований дегареликса [3].

Цены на лекарственные препараты были рассчитаны на основании предельных отпускных цен держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, отмеченных в Госреестре цен на ЖНВЛП, а также данных о налоге на добавленную стоимость (10,0 %) и средней оптовой надбавке (12,5 %).

Информация о режимах дозирования соответствовала инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Допущения. Поскольку фармакоэкономический анализ проведен ретроспективно с применением моделирования на основании имеющихся в распоряжении данных, были сделаны допущения, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов.

Фармакоэкономический анализ имел следующие общие допущения.

1. Перенос данных, полученных в контролируемых рандомизированных клинических исследованиях в условиях реальной клинической практики, а также связанное с этим ограничение выбора методов лечения и целевых когорт пациентов.
2. Дискретность оценки, ограниченная продолжительностью одного марковского цикла.
3. Отсутствие учета выпадения пациентов из-под контроля.

Проведенный фармакоэкономический анализ имел следующие частные допущения.

1. Выбор метода терапии после прогрессирования РПЖ. В соответствии с клиническими

рекомендациями выбор лечения после прогрессирования РПЖ базируется на клинико-демографических характеристиках (наличие висцеральных метастазов, выраженность симптомов болезни, длительность предшествующей андрогенной депривации), а в реальной практике еще и на доступности лекарственных препаратов в конкретный момент времени. Ввиду того, что сведения как о терапии после прогрессирования РПЖ, так и о клинико-демографических характеристиках пациентов не были доступны на момент проведения фармакоэкономического анализа, частоту выбора химиотерапии и терапии абиратероном определяли на основании экспертного мнения. В базовом сценарии анализа она составила 65 и 35 % соответственно.

2. По причине отсутствия сведений о терапии после прогрессирования РПЖ не учитывали затраты, связанные с неэффективностью этого лечения, а при оценке затрат на химиотерапию учитывали только 1-ю линию (доцетаксел 8–10 циклов). Это допущение приводит к отклонению оценки суммы затрат в меньшую сторону в группе с меньшей эффективностью по критерию ВБП (агонистов ГнРГ).
3. Поскольку рабочая гипотеза исследования была доказана без учета затрат, связанных с нежелательными явлениями, то их целенаправленный учет и оценку не проводили. Однако ввиду того, что в результате клинических исследований установлено более благоприятное по сравнению с агонистами ГнРГ влияние дегареликса на профиль сердечно-сосудистых событий, а также на вероятность развития инфекций мочеполовых путей и нежелательных явлений со стороны костно-мышечной системы, при учете затрат, связанных с нежелательными явлениями, можно ожидать увеличения экономии при применении дегареликса.

Влияние этих допущений и других возможных колебаний исходных данных на результат фармакоэкономической оценки — экономию бюджетных затрат — было оценено в ходе детерминистического двустороннего анализа чувствительности с применением метода сценариев.

Результаты и обсуждение

1. Эффективность

Основным критерием эффективности, который рассматривали при сравнении дегареликса и агонистов ГнРГ и который определял переход марковской модели из состояния «без прогрессирования» в состояние «после прогрессирования», являлся показатель ВБП. Его динамика на протяжении всего горизонта

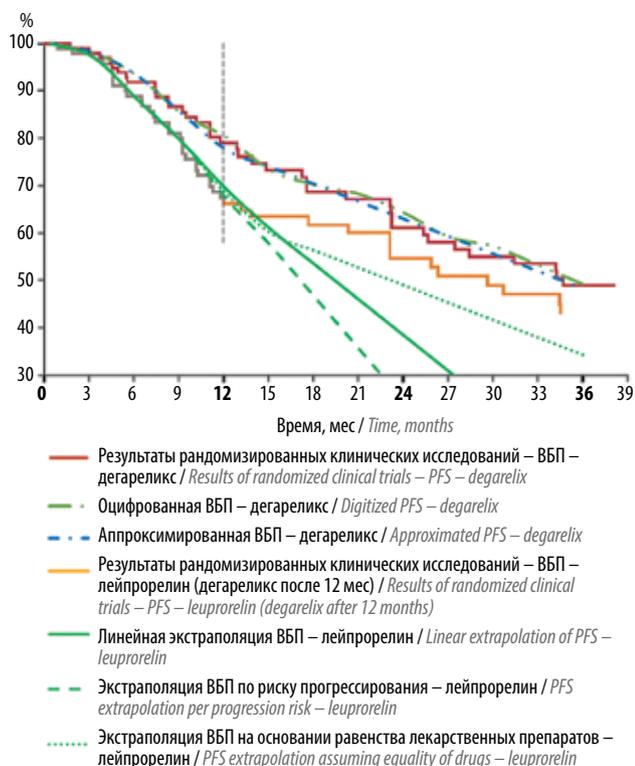


Рис. 2. Результаты оцифровки (дигитализации), аппроксимации и экстраполяции данных, а также визуальная валидация полученных результатов на основе сопоставления исходных данных рандомизированного клинического исследования. Здесь и на рис. 3: ВБП – выживаемость без прогрессирования

Fig. 2. Results of digitizing, approximation, and extrapolation of data, as well as visual validation of the obtained results based on comparison with the initial randomized clinical trial data. Here and in Fig. 3: PFS – progression-free survival

фармакоэкономического анализа (3 года) была оценена в рамках продленного наблюдения за пациентами, включенными в рандомизированное клиническое исследование CS21. В этом наблюдении все больные, изначально получавшие агонист ГнРГ, были переведены на дегареликс, несмотря на отсутствие признаков прогрессирования заболевания, в целях оценки дополнительных преимуществ смены режима гормональной терапии. Этот переход значительно улучшил прогноз заболевания у пациентов, однако смена режима проводимой терапии ограничила возможность непосредственного сравнения лекарственных препаратов в указанном временном интервале. Для экстраполяции показателя ВБП при применении аналогов ГнРГ использовали данные о динамике ВБП до перехода на дегареликс.

После проведения оцифровки (дигитализации) кривых ВБП, полученных в ходе продленного наблюдения, выполняли аппроксимацию посредством построения прямой линии тренда в программе MS Excel (рис. 2). Полученные результаты моделирования ВБП подвергали визуальной валидации. Для этого их накладывали на кривые, полученные в объединенном анализе данных 5 клинических исследований (рис. 3). На рис. 2, 3 видно, что полученные в ходе математического моделирования кривые максимально близки к экспериментальным данным клинических исследований. Это свидетельствует о валидности данных, полученных с применением моделирования. Поскольку динамика ВБП в группе агонистов ГнРГ через год после начала терапии не определена в ходе исследования, рассматривали потенциально возможные мини-

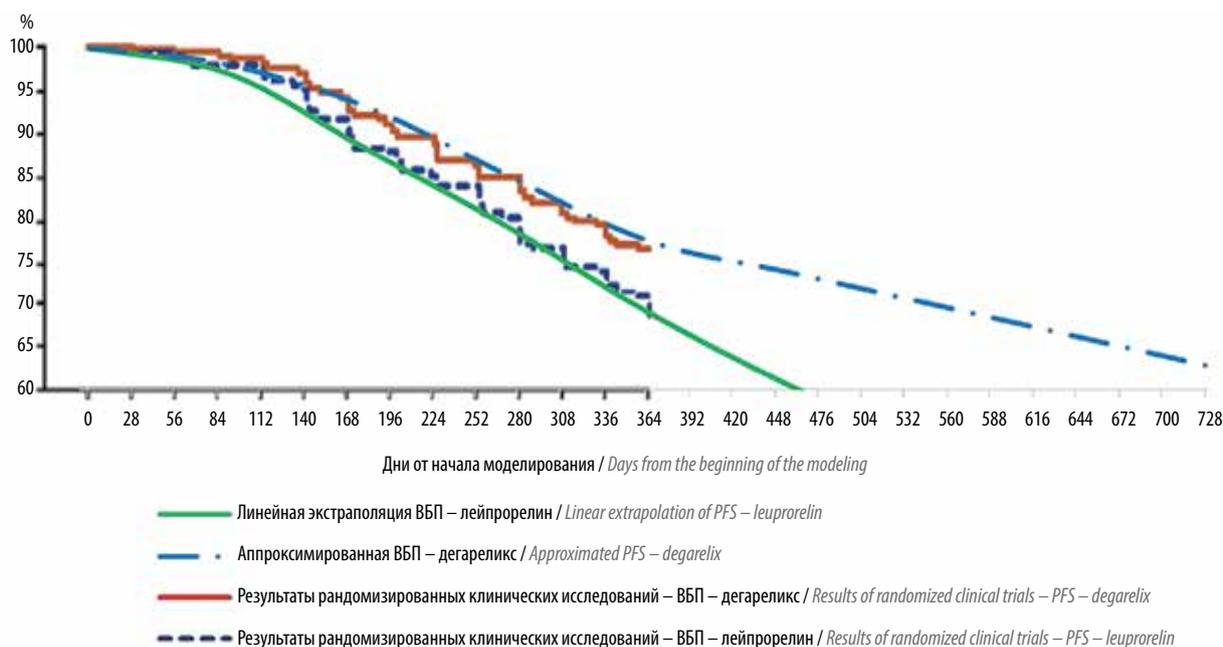


Рис. 3. Валидация модели на основе результатов экстракции данных 5 рандомизированных клинических исследований (адаптировано из [3])
Fig. 3. Model validation based on the results of data extraction from 5 randomized clinical trials (adapted from [3])

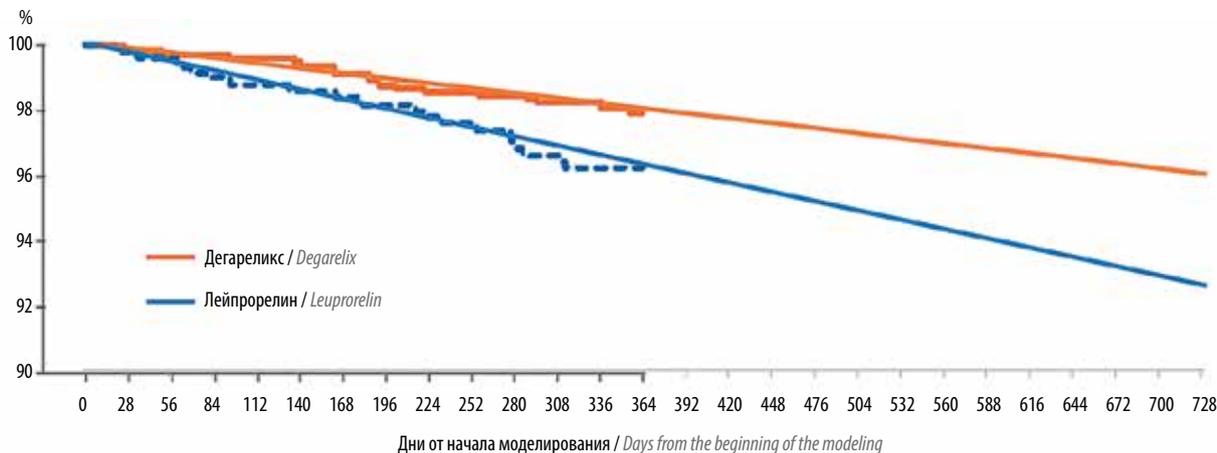


Рис. 4. Общая выживаемость
Fig. 4. Overall survival

мальные (пессимистические) и максимальные (оптимистические) значения ВВП. В качестве пессимистического сценария анализа чувствительности результатов фармакоэкономической оценки к изменению исходных данных использовали сценарий динамики ВВП при применении агонистов ГнРГ, оцениваемой в течение года гормональной терапии, со значением относительного риска биохимической прогрессии, равным 0,38 (пунктирная линия на рис. 2). Оптимистическим сценарием прогноза ВВП являлось допущение о сохранении динамики показателей ВВП за исследуемый период для дегареликса и агониста ГнРГ (точечная линия на рис. 2).

Для оценки вероятности смерти в марковской модели использовали общую выживаемость, полученную в результате анализа индивидуальных данных 5 клинических исследований. Полученные данные экстраполировали с применением вектора линейной регрессии, которая представлена прямой линией тренда на графике (рис. 4).

В результате марковского моделирования исходов терапии получены следующие данные. В базовом

сценарии моделирования ВВП составила 27,9 и 20,1 мес при применении дегареликса и агонистов ГнРГ соответственно. Число пациентов, которые находились в состоянии «без прогрессирования» к концу горизонта моделирования, составило 46 и 2 человека соответственно.

Полученные в ходе анализа эффективности результаты подтвердили рабочую гипотезу о том, что дегареликс превосходит агонисты ГнРГ по показателям как ВВП, так и общей выживаемости.

Полученные данные для базового сценария фармакоэкономической оценки результатов анализа эффективности легли в основу расчета суммы прямых медицинских затрат на лекарственные препараты.

2. Затраты

Стоимость сравниваемых препаратов. На 1-м этапе анализа затрат рассчитывали стоимость курса терапии лекарственным препаратом дегареликс и агонистами ГнРГ на основании информации о зарегистрированных ценах на ЖНВЛП (табл. 1, 2). Следует отметить, что стоимость агонистов ГнРГ в сутки варьирует в значительных пределах: от 121 руб. для бусерелина до 259 руб. для гoserелина. Это следует учитывать

Таблица 1. Стоимость месячного курса терапии дегареликсом

Table 1. Cost of 1-month degarelix therapy

Международное непатентованное наименование International generic name	Торговое название, дозировка Commercial name, dose	Цена, руб. Price, rubles		Пояснение Comment
		реестр registry	с налогом на добавленную стоимость и надбавкой with value-added tax and markup	
Дегареликс Degarelix	Фирмагон 120 мг № 2 Firmagon 120 mg No. 2	14 547	17 282	В 1-й месяц In the 1 st month
	Фирмагон 80 мг № 1 Firmagon 80 mg No. 1	7991	9494	В последующие месяцы In subsequent months

Таблица 2. Цены агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона по данным реестра цен жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и расчет средней стоимости терапии в сутки

Table 2. Costs of gonadotropin-releasing hormone agonists per the registry of prices of vital and essential drugs and calculation of mean daily cost of therapy

Международное непатентованное наименование International generic name	Торговое название Commercial name	Дозировка, мг в упаковке Dose, mg in the package	Держатель регистрационного удостоверения License holder	Цена реестра, руб. Registry cost, rubles	Количество дней Number of days	Цена в сутки, руб. Daily cost, rubles
Бусерелин Buserelin	Бусерелин-лонг Buserelin long	3,75	Натива Nativa	3399,38	28	121
	Бусерелин-депо Buserelin depo	3,75	Фарм-Синтез Pharm-Sintez	4350,0	28	155
Лейпрорелин Leuprorelin	Элигард Eligard	7,5	Астеллас Astellas	6817,78	30	227
		45,0		26 102,19	180	145
		22,5		17 045,32	90	189
	Люкрин депо Lukrin depo	30,0	Эббот Ebbot	25 998,7	180	144
		3,75		7222,66	30	241
Госерелин Goserelin	Золадекс Zoladex	10,8	АстраЗенека AstraZeneka	19 570,4	90	217
		3,6		7258,5	28	259
Трипторелин Triptorelin	Диферелин Dipherelin	11,25	Ипсен Ipsen	18 600	90	207
	Декапептил депо Decapeptyl depot	3,75	Ферринг Ferring	6823,71	28	244
	Трипторелин-лонг Triptorelin long	3,75	Натива Nativa	5481,61	28	196
	Диферелин Dipherelin	3,75	Ипсен Ipsen	6880,32	28	246
Среднее значение стоимости Mean cost						199
Стоимость с налогом на добавленную стоимость и надбавкой Cost with value-added tax and markup						247
Стоимость в месяц Monthly cost						7403

при интерпретации результатов фармакоэкономического анализа, полученных на основании средней стоимости агонистов ГнРГ и экстраполяции сведений об эффективности лейпрорелина на используемые агонисты ГнРГ.

В первый месяц терапии агонистами ГнРГ обычно применяют антиандрогены (бикалутамид) в целях предотвращения последствий резкого всплеска выброса тестостерона (табл. 3).

Расчет суммы затрат на сравниваемые лекарственные препараты проводили с учетом прекращения терапии из-за нежелательных явлений или по причине смерти пациентов. В соответствии с клиническими рекомендациями прогрессирование РПЖ на фоне гормональной терапии не является причиной для

отмены андрогенной депривации, что учитывалось при расчете затрат на лекарственную терапию. По данным продленного наблюдения за пациентами, число случаев прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений составило 10 % в группе дегареликса и 16 % в группе лейпрорелина. За весь период моделирования (3 года) затраты на андрогенную депривацию составили 32 775 и 268 073 руб. при применении дегареликса и агонистов ГнРГ соответственно. При этом, поскольку прием дегареликса сопровождается лучшими показателями ВБП, соответственно затраты на терапию, назначенную по причине прогрессирования заболевания, будут меньше.

Затраты на терапию после прогрессирования РПЖ. Для оценки стоимости терапии после

Таблица 3. Цена бикалутамида

Table 3. Cost of bicalutamide

Международное непатентованное наименование International generic name	Торговое название Commercial name	Дозировка, мг Dose, mg	Держатель регистрационного удостоверения License holder	Количество таблеток в упаковке Number of tablets per pack	Цена реестра, руб. Registry cost, rubles
Бикалутамид Bicalutamide	Бикана Bicana	50	Натива Nativa	28	2324
	Касодекс Casodex	50	АстраЗенека AstraZeneca	28	1663
Среднее значение стоимости Mean cost					1993
Стоимость с налогом на добавленную стоимость и надбавкой Cost with value-added tax and markup					2467

прогрессирования определяли цены на лекарственные препараты, применяемые после прогрессирования заболевания (абиратерон и доцетаксел), их дозы и режимы применения. Затем с учетом доли больных (см. частные допущения проведенного фармакоэкономического анализа), которым назначен абиратерон или доцетаксел, а также полученных ранее данных о числе пациентов, перешедших в состояние «после прогрессирования», рассчитывали сумму затрат

после прогрессирования в группах дегареликса и агонистов ГнРГ.

Абиратерон представлен одной дозировкой (250 мг) и несколькими торговыми наименованиями (табл. 4). Режим применения абиратерона: ежедневно по 4 таблетки по 250 мг, длительно. Затраты на 1 мес терапии этим препаратом составляли 231 662 руб.

В отличие от абиратерона, химиотерапевтический препарат доцетаксел представлен множеством торговых

Таблица 4. Цена абиратерона

Table 4. Abiraterone cost

Международное непатентованное наименование International generic name	Торговое название Commercial name	Дозировка, мг Dose, mg	Держатель регистрационного удостоверения License holder	Количество таблеток в упаковке Number of tablets per pack	Цена реестра, руб. Registry cost, rubles	Цена таблетки, руб. Tablet cost, rubles
Абиратерон Abiraterone	Абитера Abitera	250	Фарм-Синтез Pharm-Sintez	120	179 700	1498
		250		30	44 925	1498
		250		60	89 850	1498
	Абиратерон-ТЛ Abiraterone TL	250	ТЛ TL	120	179 720	1498
	Зитига Zitiga	250	Джонсон и Джонсон Johnson and Johnson	120	224 660	1872
	Абиратерон НВ Abiraterone NV	250	НьюВак NewVac	120	179 729	1498
Среднее значение стоимости Mean cost						1560
Стоимость с налогом на добавленную стоимость и надбавкой Cost with value-added tax and markup						1755

наименований и дозировок, а режим его применения основан на индивидуальной реакции пациента на проводимое лечение (75 мг/м² 1 раз в 3 нед), поэтому для анализа цен на доцетаксел рассчитывали стоимость 1 условного миллиграмма действующего вещества для каждой ассортиментной позиции. Средняя стоимость 1 условного миллиграмма доцетаксела составила 317 руб., с учетом налога на добавленную стоимость и средней оптовой надбавки — 392 руб. Режим применения доцетаксела: инфузия 75 мг/м² поверхности тела каждые 3 нед. Среднюю площадь поверхности тела принимали равной 1,8 м². Таким образом, средняя разовая доза доцетаксела составила 135 мг. На 9,5 цикла применения доцетаксела потребуется 1282,5 мг лекарственного препарата. Затраты на 1 случай применения доцетаксела за весь период составляли 502 449 руб.

Сумма прямых затрат на лекарственные препараты и влияние на бюджет. Полученные на предыдущих этапах фармакоэкономического исследования результаты расчета прямых медицинских затрат легли в основу сопоставления суммы затрат и оценки влияния на бюджет здравоохранения. Сумма прямых медицинских затрат при применении дегареликса и агонистов ГнРГ составила 1322 и 1907 тыс. руб. на 1 пациента за весь период моделирования соответственно. Экономия затрат бюджета при использовании дегареликса вместо агонистов ГнРГ составила 583 тыс. руб. на 1 пациента, сумма прямых медицинских затрат при этом сократится на 30 %. Таким образом, применение дегареликса вместо агонистов ГнРГ у 3 пациентов позволяет высвободить финансовые средства, достаточные для обеспечения дегареликсом 1 дополнительного больного РПЖ.

При рассмотрении компонентов затрат выявлено, что основной вклад вносят затраты на применение абиратерона (806 и 1355 тыс. руб. в среднем на 1 пациента в группах дегареликса и агонистов ГнРГ), несмотря на меньшее (35 %) число пациентов, переведенных на этот препарат после прогрессирования РПЖ. Это, вероятно, связано с тем, что, с одной стороны, абиратерон имеет относительно высокую цену, с другой — он применяется в течение более длительного промежутка времени в отличие от химиотерапевтических препаратов. Стоимость терапии лекарственными препаратами (дегареликс или агонисты ГнРГ) составила 359,5 и 268,0 тыс. руб. на 1 пациента в среднем, затраты на химиотерапию — 156 и 282 тыс. руб. соответственно (рис. 5).

При рассмотрении динамики суммы и экономии затрат (рис. 6) видно, что дополнительные затраты, связанные с более высокой (примерно на 28 %) стоимостью дегареликса, переходят в экономию затрат уже через 3 мес терапии. В дальнейшем экономия затрат равномерно и пропорционально увеличивается. В абсолютном выражении она достигает максимума к завершению периода моделирования. Динамика

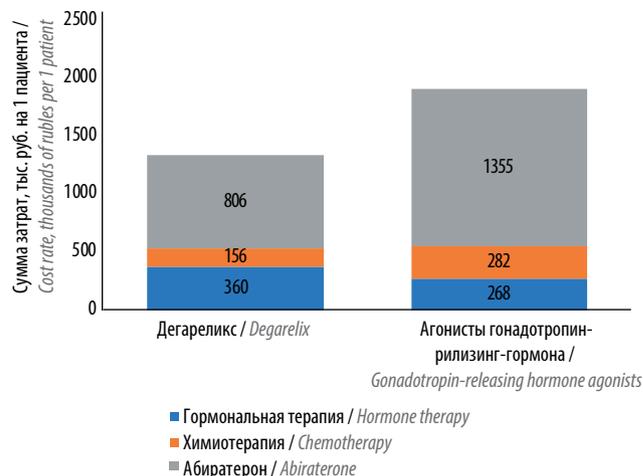


Рис. 5. Компоненты суммы затрат при применении дегареликса и аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона в расчете на 1 пациента за весь период моделирования

Fig. 5. Components of cost rate for degarelix and gonadotropin-releasing hormone analogs per 1 patient for the full modeling time

относительной (в процентах) экономии затрат имеет несколько иной характер, тенденцию к стабилизации этого показателя во времени (рис. 7).

В пересчете на число пациентов целевой популяции ($n = 7500$) экономия затрат бюджета при применении дегареликса вместо агонистов ГнРГ за 3 года могла бы превысить 4,37 млрд руб. (в среднем 1,46 млрд руб. в пересчете на 1 год). По сравнению со значением расчетного экономического бремени (3,729 млрд руб. в 2009 г. [7]) экономия затрат бюджета составляет 39 %.

3. «Затраты—эффективность»

На основании полученных результатов об эффективности и затратах был рассчитан показатель «затраты—эффективность» (табл. 5). Выявлено, что применение дегареликса вместо агонистов ГнРГ приводит к снижению этого показателя — суммы прямых

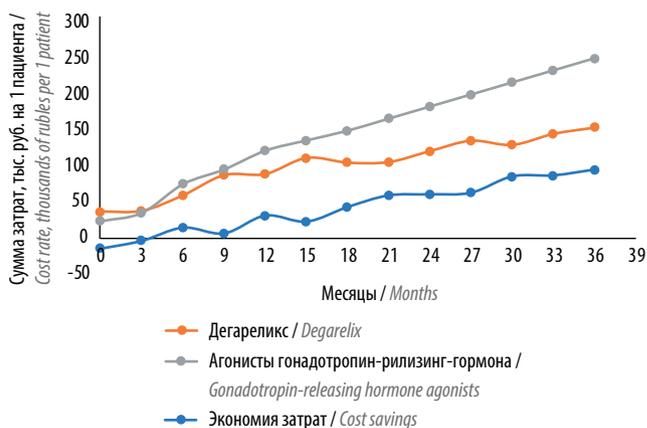


Рис. 6. Динамика суммы и экономии затрат

Fig. 6. Dynamics of cost rate and savings

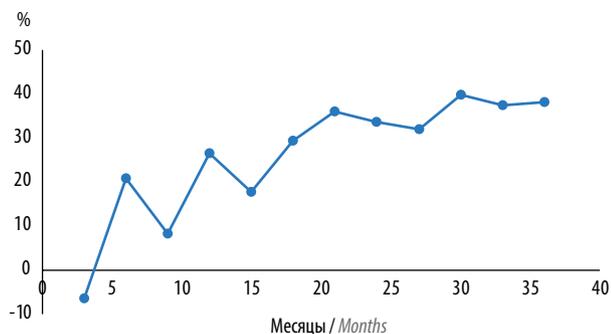


Рис. 7. Динамика экономии затрат
Fig. 7. Dynamics of cost savings

медицинских затрат, приходящихся на 1 мес жизни без прогрессирования заболевания (47 408 руб. против 94 651 руб. за 1 мес без прогрессирования РПЖ).

При рассмотрении количества месяцев жизни в качестве показателя эффективности и стоимости

Таблица 5. Расчет показателя «затраты–эффективность»
Table 5. Calculation of “cost–effectiveness” ratio

Лекарственный препарат Drug	Количество месяцев без прогрессирования рака предстательной железы Number of months without prostate cancer progression	Сумма затрат на 1 пациента за 3 года, руб. Cost rate per 1 patient for 3 years, rubles	Показатель «затраты–эффективность», стоимость 1 мес без прогрессирования, руб/мес “Cost–effectiveness” ratio, cost 1 month without progression, rubles/month
Дегареликс Degarelix	27,9	1 321 966	47 408
Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона Gonadotropin-releasing hormone agonists	20,1	1 905 104	94 651

Таблица 6. Оценка инкрементального показателя «затраты–эффективность»
Table 6. Estimation of incremental “cost–effectiveness” ratio

Лекарственный препарат Drug	Количество месяцев жизни Number of months of life	Дополнительное количество месяцев жизни Number of additional months of life	Стоимость только гормональной терапии за 3 года, руб. Cost of hormone therapy for 3 years only, rubles	Дополнительная стоимость гормональной терапии, руб. Additional cost of hormone therapy, rubles	Показатель «затраты–эффективность», стоимость 1 дополнительного месяца жизни, руб. “Cost–effectiveness” ratio, cost of one additional month of life, rubles
Дегареликс Degarelix	34,8	0,99	359 536	91 462	91 968
Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона Gonadotropin-releasing hormone agonists	33,8		268 073		

только гормональной терапии возможно рассчитать инкрементальный показатель «затраты–эффективность», который составляет около 92 тыс. руб. за 1 дополнительный месяц жизни (табл. 6).

4. Анализ чувствительности.

В качестве основного результата фармакоэкономического исследования, который подвергали анализу чувствительности к изменению исходных параметров расчетов, рассматривалась экономия (снижение) затрат при применении дегареликса вместо агонистов ГнРГ, которая в базовом сценарии анализа составляла 30 %. Результат фармакоэкономического исследования оказался устойчивым к увеличению цены дегареликса на 10 %. При увеличении цены дегареликса на 20 % экономия затрат бюджета на этот препарат по сравнению с агонистами ГнРГ снижается до 27 %. При рассмотрении сценария с применением у всех пациентов после прогрессирования РПЖ только

химиотерапии экономия затрат бюджета снизится до 20 %. Если в качестве альтернативного рассматривать пессимистический сценарий экстраполяции показателей ВВП при назначении лейпрорелина, то экономия затрат бюджета при использовании дегареликса по сравнению с агонистами ГнРГ увеличится до 37 %. Дисконтирование затрат (на 3 или 5 %) снижает сумму экономии затрат бюджета (до 541 или 552 тыс. руб.), но не отражается на относительном показателе (30 %). Ни один из рассмотренных

сценариев не привел к тому, чтобы затраты бюджета на дегареликс оказались выше затрат на агонисты ГнРГ.

Заключение

Применение дегареликса в качестве 1-й линии терапии РПЖ по сравнению с терапией агонистами ГнРГ приводит к значительной экономии затрат бюджета здравоохранения на лекарственные препараты и увеличению эффективности и безопасности терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Носов Д.А., Гладков О.А., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2. Том 7. США, 2017. С. 421–432. [Nosov D.A., Gladkov O.A., Korolyova I.A. et al. Practical guidelines on prostate cancer treatment. Malignant tumors: RUSSCO practical guidelines #3s2. Vol. 7. USA, 2017. Pp. 421–432. (In Russ.)].
2. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год (утверждено распоряжением Правительства РФ от 23.10.2017 № 2323-п). [List of vital and essential drugs for medical use for 2018 (approved by the Order of the Government of the Russian Federation from 23.10.2017 No. 2323-p). (In Russ.)].
3. Klotz L., Miller K., Crawford E.D. et al. Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone agonists. *Eur Urol* 2014;66(6):1101–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.12.063. PMID: 24440304.
4. Tombal B., Miller K., Boccon-Gibod L. et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol* 2010;57(5):836–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.11.029. PMID: 19962227.
5. Schröder F., Tombal B., Miller K. et al. Changes in alkaline phosphatase levels in patients with prostate cancer receiving degarelix or leuprolide: results from a 12-month, comparative, phase III study. *BJU Int* 2010;106(2):182–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08981.x. PMID: 19912212.
6. Crawford E.D., Tombal B., Miller K. et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186(3):889–97. DOI: 10.1016/j.juro.2011.04.083. PMID: 21788033.
7. Игнатьева В.И., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя злокачественных новообразований в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2013;(4):73. [Ignat'eva V.I., Avksent'eva M.V., Omel'yanovskiy V.V., Derkach E.V. The social and economic burden of cancer in the Russian Federation. *Meditinskije tekhnologii. Otsenka i vybor* = Medical Technologies. Assessment and Choice 2013;(4):73. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.Г. Толкушин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Н.Л. Погудина: общее руководство исследовательским проектом, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.G. Tolkushin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

N.L. Pogudina: overall management of the research project, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

А.Г. Толкушин: <https://orcid.org/0000-0002-6803-4763>

ORCID of authors

A.G. Tolkushin: <https://orcid.org/0000-0002-6803-4763>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке компании Ферринг.

Financing. The study was performed with the support of the company Ferring.

Статья поступила: 16.10.2017. **Принята к публикации:** 24.03.2018.

Article received: 16.10.2017. **Accepted for publication:** 24.03.2018.

Лапароскопическая радикальная цистэктомия: ключевые моменты

Д.В. Перлин^{1, 2}, И.В. Александров^{1, 2}, В.П. Зипунников^{1, 2}, А.О. Шманев²

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

²ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»; Россия, 404120 Волгоградская область, Волжский, ул. им. Генерала Карбышева, 86

Контакты: Василий Петрович Зипунников vzipunnikov@yandex.ru

Введение. Радикальная цистэктомия остается «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

Цель исследования – попытка максимально точно воспроизвести в лапароскопическом исполнении ранее успешно применявшуюся в нашей клинике методику открытой радикальной цистэктомии с сохранением преимуществ малоинвазивных вмешательств и без потери надежности хорошо зарекомендовавшей себя открытой операции.

Материалы и методы. В исследование были включены данные 35 пациентов (27 мужчин и 8 женщин) с инвазивным раком мочевого пузыря, которым в Волгоградском областном уронефрологическом центре в период с апреля 2013 г. по март 2016 г. выполнена лапароскопическая радикальная цистэктомия с полностью интракорпоральным формированием илеум-кондуита.

Результаты. Средняя продолжительность операции составила 378 мин, средняя кровопотеря – 285 мл, средний период госпитализации после операции – 12,4 сут. Обезболивание наркотическими анальгетиками потребовалось только 20 % пациентов. Послеоперационные осложнения отмечены у 11,4 % больных. Абсолютное большинство осложнений успешно устранены с помощью малоинвазивных методов. Полученные нами результаты в целом коррелируют с данными других авторов.

Заключение. Лапароскопическая радикальная цистэктомия – безопасная и эффективная опция в лечении инвазивного рака мочевого пузыря. Однако необходимы большая выборка пациентов и более длительный период наблюдения для рекомендации данного метода в качестве стандарта лечения.

Ключевые слова: лапароскопическая радикальная цистэктомия, интракорпоральное формирование резервуара, илеум-конduit

Для цитирования: Перлин Д.В., Александров И.В., Зипунников В.П., Шманев А.О. Лапароскопическая радикальная цистэктомия: ключевые моменты. Онкоурология 2018;14(1):136–43.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-136-143

Laparoscopic radical cystectomy: key points

D.V. Perlin^{1, 2}, I.V. Alexandrov^{1, 2}, V.P. Zipunnikov^{1, 2}, A.O. Shmanev²

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

²Volgograd Regional Center of Urology and Nephrology; 86 im. Generala Karbysheva St., Volzhskiy, Volgograd Region 404120, Russia

Background. Radical cystectomy remains the golden standard for treatment of muscle invasive bladder cancer.

Objective: to duplicate with highest accuracy the open radical cystectomy procedure, which we successfully utilized earlier in our clinic, in the of laparoscopic conditions in order to preserve the advantages of minimally invasive procedures and retain the reliability of the tried and tested open surgery.

Materials and methods. In the report were included 35 patients (27 men and 8 women) with bladder cancer, who underwent laparoscopic radical cystectomy in Volgograd Regional Center of Urology and Nephrology between April 2013 and March 2016. Only the patients who had been submitted to full intracorporal ileal conduits were included.

Results. The mean operative time was 378 minutes, the mean blood loss was 285 millilitres, the mean length of hospital stay was 12.4 days, only 20 % of patients required the narcotic anesthetics. The postoperative complication rate was 11.4 %. However, the majority of the patients were successfully treated with minimally invasive procedures. Generally, our results were similar to other reported studies.

Conclusion. Laparoscopic radical cystectomy is a safe and efficient modality of treatment of bladder cancer. However, it needs more procedures and longer observation period to establish laparoscopic radical cystectomy as an alternative to open radical cystectomy.

Key words: laparoscopic radical cystectomy, intracorporal urinary diversion, ileal conduit

For citation: Perlin D.V., Alexandrov I.V., Zipunnikov V.P., Shmanev A.O. Laparoscopic radical cystectomy: key points. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):136–43.

Введение

В последнее время доля лапароскопических вмешательств в урологической практике неуклонно растет. Это связано с совершенствованием техники эндоскопических операций [1–4].

Основные преимущества эндоскопического метода состоят в значительном уменьшении кровопотери, объема повреждения тканей, количества используемых анальгетиков и общего числа осложнений [2, 5].

С 1993 г., когда впервые S.E. de Vadaјoz и соавт. [6] описали лапароскопическую радикальную цистэктомию (ЛРЦ), не прекращаются дискуссии в отношении сопоставимости отдаленных онкологических и функциональных результатов открытых и лапароскопических операций [1–3, 7].

В настоящее время ЛРЦ остается технически сложной операцией, которая требует высокого уровня эндоскопических навыков и длительного периода обучения [1, 2, 8–10].

Открытая радикальная цистэктомию (ОРЦ) является общепризнанным «золотым стандартом» лечения локализованного мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [11], несмотря на приводимые некоторыми исследователями хорошие результаты подобных операций при выполнении как интракорпоральных, так и экстракорпоральных методов деривации мочи [2, 6, 12, 13].

Выполнение подобных открытых операций сопровождается длительным периодом наблюдения и, соответственно, более предсказуемыми отдаленными результатами.

Цель исследования – попытка максимально точно воспроизвести в лапароскопическом исполнении ранее успешно применявшуюся в нашей клинике методику ОРЦ с сохранением преимуществ малоинвазивных вмешательств и без потери надежности хорошо зарекомендовавшей себя открытой операции. Ниже приводим описание методики ЛРЦ и первые результаты ее применения.

Материалы и методы

В работу включены данные 35 пациентов (27 мужчин, 8 женщин) с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, которым в период с апреля 2013 г. по март 2016 г. в Волгоградском областном уронефрологическом центре была выполнена ЛРЦ с полностью интракорпоральным формированием илеум-кондуита. Общая характеристика больных приведена в табл. 1. Из исследования исключены пациенты, у которых для отведения мочи использованы орто- и гетеротопические континентные резервуары.

Методика ЛРЦ. Под комбинированной анестезией брюшную полость пунктировали иглой Вереша, формировали карбоксиперитонеум с уровнем давления 12 мм рт. ст. После введения первого троакара (обычно в области пупка) и лапароскопа дополнитель-

но устанавливали 4 рабочих порта: 2 порта размером 12 мм слева и справа на 2–3 см каудальнее пупка по краю прямой мышцы живота и 2 порта размером 5 мм на 2–3 см латеральнее предыдущих по линии, соединяющей передний край гребня подвздошной кости и пупок. Пациента переводили в положение Тренделенбурга под углом 15–20°. Последовательно справа и слева выполняли лимфодиссекцию (наружные, внутренние подвздошные, обтураторные, пресакральные лимфатические узлы). Клетчатку с лимфатическими узлами удаляли через порт размером 12 мм.

После рассечения брюшины по линии Тольдта и частичной мобилизации слепой и сигмовидной кишки последовательно мобилизовали и отмечали пластиковыми турникетами мочеточники: правый – от перекреста с подвздошными сосудами, левый – от уровня нижней брыжеечной артерии до мочевого пузыря. Последовательно лигировали и пересекали (с помощью аппарата управляемой биполярной коагуляции) ветви нижней и верхней пузырных артерий с обеих сторон (рис. 1).

У мужчин рассекали брюшину в дугласовом кармане в месте ее перехода на переднюю стенку прямой кишки. Далее рассекали передний листок фасции Денонвилле и диссекцию продолжали между листками фасции. Лигировали и пересекали оставшиеся задние сосудистые ветви мочевого пузыря. Пересекали семявыносящие протоки, выделяли и отслаивали кпереди семенные пузырьки. Лигировали и пересекали сосудистые ножки предстательной железы (с помощью аппарата управляемой биполярной коагуляции или ультразвукового диссектора). При целесообразности нервосбережения ножки последовательно клипировали и пересекали ножницами. Мобилизовали заднюю поверхность предстательной железы с листком фасции Денонвилле до апекса.

Брюшину рассекали по всей передней полуокружности мочевого пузыря. Последний, преимущественно тупо, полностью мобилизовали по всей передней и боковым поверхностям. С помощью аппарата

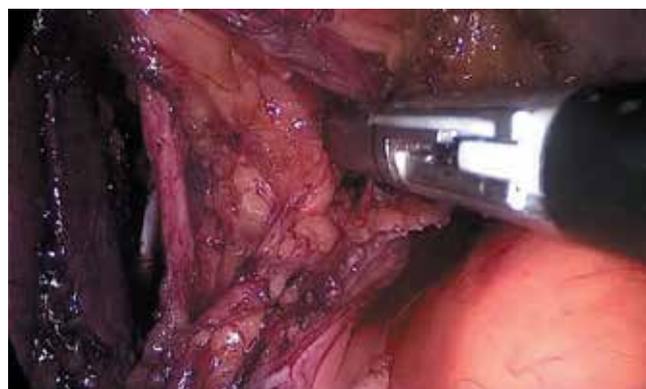


Рис. 1. Лигирование и пересечение ветвей верхней пузырной артерии
 Fig. 1. Ligation and transection of the branches of the superior cystic artery

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 35)

Table 1. Patient characteristics (n = 35)

Показатель Characteristic	Значение Value
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	61 (47–77)
Пол, n: Sex, n:	
мужской male	27
женский female	8
Средний индекс массы тела (диапазон), кг/м ² Mean body mass index (range), kg/m ²	26,99 (18,25–32,91)
Предшествующие операции на органах брюшной полости, n (%) Previous abdominal surgeries, n (%)	8 (22,9)
Результаты предшествующей трансуретральной резекции мочевого пузыря, %: Results of previous transurethral resection of the bladder, %:	
G ₁	3
G ₂	43
G ₃	54
Средняя продолжительность операции (диапазон), мин Mean surgery duration (range), min	378 (290–730)
Средний объем кровопотери (диапазон), мл Mean blood loss (range), ml	285 (200–1100)
Потребность в наркотических анальгетиках, n (%) Requirement for narcotic analgesics, n (%)	7 (20)
Средняя продолжительность госпитализации (диапазон), сут Mean hospitalization duration (range), days	12,4 (8–33)
Средняя продолжительность наблюдения (диапазон), мес Mean follow-up duration (range), months	25,4 (12–48)

управляемой биполярной коагуляции или ультразвукового диссектора пересекали дорсальный венозный комплекс. В некоторых случаях его прошивали рассасывающейся полиглиактиновой нитью 2/0.

Уретру клипировали пластиковой нитью или прошивали и пересекали. Мочевой пузырь полностью отделяли от оставшихся отростков внутритазовой фасции. Только после этого лигировали и пересекали мочеточники (рис. 2). Удаленный комплекс помещали в полиэтиленовый контейнер.

У женщин после лимфодиссекции последовательно лигировали и пересекали с помощью аппарата управляемой биполярной коагуляции или ультразвукового диссектора воронко-тазовые связки (рис. 3), круглые связки матки. Таким же путем отдельно лигировали и пересекали маточные артерии. Тело матки прошивали толстой нитью и фиксировали к передней брюшной стенке для ретракции.

В прямокишечно-маточном углублении вскрывали брюшину. Лигировали и пересекали крестцово-ма-



Рис. 2. Пересечение мочеточника
Fig. 2. Transection of the ureter

точные связки. После лигирования и пересечения сосудистых ножек и мобилизации мочевого пузыря аналогично, как и у мужчин, пересекали уретру. В поперечном направлении вскрывали свод влагалища

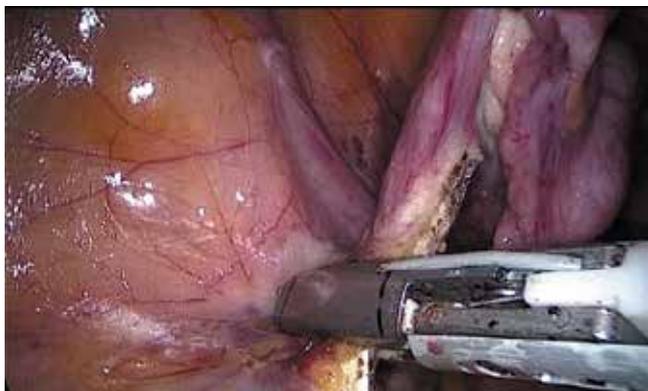


Рис. 3. Лигирование и пересечение воронко-тазовой связки
Fig. 3. Ligation and transection of the infundibular-pelvic ligament



Рис. 5. Проведение мочеточника в сформированном под брыжейкой тоннеле
Fig. 5. Passage of the ureter through the tunnel formed under the mesentery



Рис. 4. Разрез передней стенки влагалища
Fig. 4. Dissection of the frontal vaginal wall



Рис. 6. Формирование аппаратного межкишечного анастомоза
Fig. 6. Formation of the mechanical intestinal anastomosis

(рис. 4), разрез продлевали в продольном направлении. Часть передней стенки влагалища иссекали и удаляли вместе с остальным комплексом. При необходимости удаления уретры ее иссекали этим же доступом вместе с полоской стенки влагалища.

Препарат (мочевой пузырь с уретрой, фрагмент передней стенки влагалища, матку с маточными трубами и яичниками) помещали в полиэтиленовый контейнер и извлекали через дефект во влагалище. Дефект ушивали полиглактиновой нитью 2/0.

Для деривации мочи в приведенной серии пациентов использовали илеум-конduit по Брикеру. Под корнем брыжейки сигмовидной кишки путем тупой и острой диссекции формировали тоннель, по которому левый мочеточник проводили на правую сторону (рис. 5). Избыточную часть мочеточников отсекали. Оба мочеточника спатулировали и анастомозировали между собой «бок в бок» непрерывным рассасывающимся монофиламентным швом.

На расстоянии около 20 см от илеоцекального угла отмечали фрагмент подвздошной кишки длиной около 15 см. Последовательно накладывая аппарат GIA (кассеты 60 мм) на дистальный и проксимальный края выбранного сегмента, прошивали и пересекали кишку

с необходимым сегментом брыжейки. Протяженность кишки восстанавливали аппаратным швом «бок в бок», используя 3 аналогичные кассеты (рис. 6).

С проксимального конца изолированного сегмента кишки срезали ножницами прошитую часть и анастомозировали его со сшитыми ранее мочеточниками непрерывным рассасывающимся монофиламентным швом. После формирования задней губы анастомоза в оба мочеточника через один из портов проводили интубаторы pig tail. Наружные концы интубаторов проводили через кишечный сегмент. Завершали формирование анастомоза (рис. 7).

Удаляли один из рабочих портов с правой стороны. Иссекали края кожи до получения отверстия необходимого размера. Рассекали апоневроз, разводили мышцы передней стенки живота в обычной манере. Через сформированный дефект дистальный конец илеум-кондуита с интубаторами выводили наружу и фиксировали к апоневрозу и коже традиционным способом.

После возобновления карбоксиперитонеума отдельными рассасывающимися швами ушивали дефект в брыжейке подвздошной кишки и частично фиксировали париетальную брюшину к кондуиту.

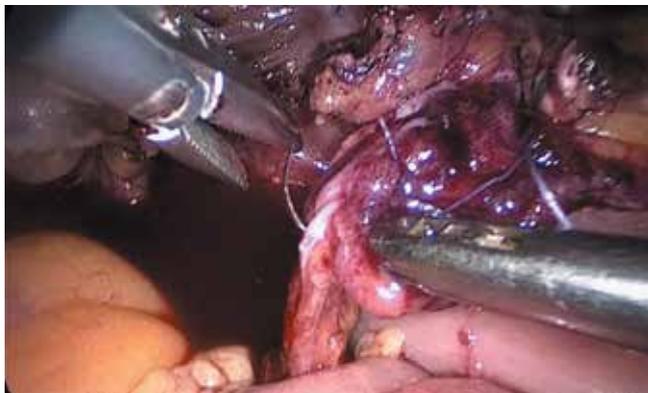


Рис. 7. Формирование уретоилоеоанастомоза
Fig. 7. Formation of the ureteroileal anastomosis

У мужчин контейнер с препаратом удаляли через надлонный разрез длиной 5 см. Уретру при необходимости удаляли отдельным промежностным доступом.

После операции все пациенты проходили плановое обследование через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 мес, затем – ежегодно. Средний период наблюдения составил 25,4 мес (12–48 мес).

Результаты

Средний возраст пациентов составил 61 год. Средняя кровопотеря – 285 мл. Гемотрансфузия потребовалась 5 пациентам. Ни в одном случае не потребова-

лась конверсия в открытую операцию. Средняя продолжительность госпитализации составила 12,4 сут. Обезболивание наркотическими анальгетиками потребовалось 7 больным, у 5 из них – только в первые сутки после операции, у 2 пациентов – в течение 2 и 3 сут соответственно.

Интраоперационные осложнения (повреждение прямой кишки) были отмечены у 2 больных. У обоих дефекты были успешно ушиты во время вмешательства и не оказали влияния на послеоперационное течение. Послеоперационные осложнения, потребовавшие оперативной коррекции, развились у 5 (11,4 %) пациентов: динамическая кишечная непроходимость – у 1, несостоятельность аппаратного энтероэнтероанастомоза – у 1, стриктура уретоилоеоанастомоза, гидронефроз – у 1, несостоятельность швов культи влагалища, раневая инфекция – у 1 (табл. 2); 1 больной (с несостоятельностью межкишечного анастомоза) умер в результате развития сепсиса.

Послеоперационная стадия заболевания у 26 пациентов определена как pT2, у 7 – pT3, у 2 – pT4. У 6 больных обнаружены положительные лимфатические узлы N1, положительного хирургического края ни в одном случае не отмечено. У 2 пациентов отдаленные метастазы обнаружены через 4 и 6 мес после операции соответственно. От прогрессирования основного заболевания через 15 мес умер 1 больной.

Таблица 2. Периоперационные осложнения

Table 2. Perioperative complications

Осложнение Complication	n	Метод коррекции Correction method
Интраоперационные осложнения <i>Intraoperative complications</i>		
Повреждение прямой кишки Damage of the rectum	2	Ушивание во время вмешательства Sewing during the intervention
Послеоперационные осложнения <i>Postoperative complications</i>		
Механическая кишечная непроходимость Mechanical bowel obstruction	1	Лапароскопия, ушивание окна в брыжейке подвздошной кишки Laparoscopy, closure of the mesenteric window of the ileum
Несостоятельность межкишечного анастомоза, перитонит Failure of the intestinal anastomosis, peritonitis	1	Лапаротомия, энтеростомия, назоинтестинальная интубация Laparotomy, enterostomy, nasointestinal intubation
Стриктура уретоилоеоанастомоза, гидронефроз Stricture of the ureteroileal anastomosis, hydronephrosis	1	Перкутанная нефростомия, антеградное стентирование мочеточника Percutaneous nephrostomy, antegrade ureteric stenting
Раневая инфекция, несостоятельность швов культи влагалища Wound infection, failure of the stiches of the vaginal stump	1	Вторичные швы на рану Secondary wound stitching

Обсуждение

Несмотря на увеличение числа центров, освоивших ЛРЦ, лишь немногие сообщения содержат большие серии наблюдений [14].

В большинстве работ одновременно приводятся данные об использовании различных методов деривации мочи, интра- и экстракорпоральной техники исполнения межкишечного анастомоза и формирования резервуара. На этом фоне вполне понятна значительная вариабельность приводимых разными авторами сведений о частоте развития осложнений, ближайших и отдаленных результатах. Кроме того, описанные методики ЛРЦ имеют, пожалуй, больше различий, чем открытые операции. Между тем данные литературы о результатах ОРЦ гораздо менее вариабельны и опираются, как правило, на существенно больший период наблюдения.

С другой стороны, лапароскопический доступ позволяет существенно ускорить восстановление пациента, уменьшить продолжительность госпитализации, количество общесоматических осложнений и период возвращения к повседневной активности, при этом не ухудшая онкологические и функциональные результаты [1, 2, 7, 9, 15]. В целях сохранения основных онкологических и функциональных результатов в методике выполнения ЛРЦ мы старались максимально точно воспроизвести хорошо зарекомендовавшую себя технику, используемую в нашей клинике при ОРЦ.

Полученный в нашем наблюдении уровень осложнений, потребовавших коррекции в 11,4 % случаев, сопоставим с ранее опубликованными исследованиями [1, 2, 14–16] и ниже, чем приводимый большинством авторов при выполнении открытых операций [17].

Например, при сравнительном анализе 2 групп по 50 пациентов G.P. Nabeg и соавт. показали меньший уровень осложнений при проведении ЛРЦ по сравнению с ОРЦ – 18 % против 22 % [18]. Следует отметить, что у 4 из 5 наших пациентов осложнения были успешно разрешены с помощью малоинвазивных методов и лишь 1 больному (с несостоятельностью межкишечного анастомоза) потребовалось выполнение лапаротомии. Последний пациент умер в результате осложнений.

В представленной серии наблюдений при дооперационной трансуретральной резекции мочевого пузыря отмечена большая (54 %) доля пациентов

с низкодифференцированным раком по сравнению с другими источниками [17]. Более того, их доля возросла до 68 % после патоморфологического исследования удаленного препарата. Впрочем, эти особенности соответствуют довольно высокой частоте обнаружения положительных лимфатических узлов.

Данные разных исследователей очень вариабельны по продолжительности операции, объему кровопотери, частоте развития осложнений. Это обусловлено не только различным уровнем техники хирургов и опыта центров, но и отсутствием стандартизации методик ЛРЦ [9, 10, 17, 18]. По всей видимости, нам удалось получить относительно неплохие результаты за счет скрупулезного переноса хорошо зарекомендовавшей себя в открытой хирургии техники в лапароскопические операции без существенных изменений и упрощений. Возможно, такой подход объясняет несколько большую среднюю продолжительность операции по сравнению с некоторыми приводимыми большими сериями. При этом средний объем кровопотери (285 мл) приблизился к нижней границе значений, приводимых другими авторами, и, конечно, намного меньше, чем при ОРЦ. Средняя продолжительность госпитализации (12,4 сут (8–33 сут)) оказалась также вполне удовлетворительной, хотя может быть еще уменьшена за счет снижения влияния социальных факторов.

В настоящей работе мы не ставили задачу ретроспективного сравнения результатов ЛРЦ с ОРЦ, а сопоставляли наши данные с приведенными в литературе большими сериями. К положительным моментам нашего исследования можно отнести то, что все операции были выполнены в одном центре по одной принятой методике. При этом ни по одному параметру не проводили селекции пациентов.

Заключение

ЛРЦ является безопасной и эффективной опцией лечения инвазивного рака мочевого пузыря. Метод обладает явными преимуществами в отношении кровопотери, продолжительности госпитализации при сохранении основных онкологических результатов. Тем не менее необходимы большая выборка пациентов и более длительный период наблюдения для получения отдаленных онкологических результатов и утверждения ЛРЦ стандартом лечения инвазивного рака мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Challacombe B.J., Bochner B.H., Dasgupta P. et al. The role of laparoscopic and robotic cystectomy in the management of muscle-invasive bladder cancer with special emphasis on cancer control and complications. *Eur Urol* 2011;60(4):767–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.012. PMID: 21620562.
- Hemal A.K. Robotic and laparoscopic radical cystectomy in the management of bladder cancer. *Curr Urol Rep* 2009;10(1):45–54. PMID: 19116095.
- Chade D.C., Laudone V.P., Bochner B.H., Parra R.O. Oncological outcomes after radical cystectomy for bladder cancer: open versus minimally invasive approaches. *J Urol* 2010;183:862–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.11.019. PMID: 20083269.
- Александров И.В., Алексеев Б.Я., Быстров С.В. и др. Лапароскопическая хирургия в онкоурологии. Под ред. В.Б. Матвеева, Б.Я. Алексеева. М.: АБВ-пресс, 2007. 216 с. [Aleksandrov I.V., Alekseev B.Ya., Bystrov S.V. et al. Laparoscopic surgery in oncological urology. Eds.: V.B. Matveev, B.Ya. Alekseev. Moscow: ABV-press, 2007. 216 p. (In Russ.)].
- Puppo P., Introioli C., Naselli A. Surgery insight: advantages and disadvantages of laparoscopic radical cystectomy to treat invasive bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4(7):387–94. DOI: 10.1038/ncpuro0840. PMID: 17615550.
- Sanchez de Badajoz E., Gallego Perales J.L., Reche Rosado A. et al. Radical cystectomy and laparoscopic ileal conduit. *Arch Esp Urol* 1993;46(7):621–4. PMID: 8239740.
- Berger A., Aron M. Laparoscopic radical cystectomy: long-term outcomes. *Curr Opin Urol* 2008;18(2):167–72. DOI: 10.1097/MOU.0b013e3282f4a9dd. PMID: 18303538.
- Kim T.H., Sung H.H., Jeon H.G. et al. Oncological outcomes in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer: comparison between open, laparoscopic, and robot-assisted approaches. *J Endourol* 2016;30(7):783–91. DOI: 10.1089/end.2015.0652. PMID: 27055782.
- Navai N., Dinney C.P. Oncologic equivalence between laparoscopic/robotic and open radical cystectomy. *J Urol* 2016;195(6):1646–7. DOI: 10.1016/j.juro.2016.03.067. PMID: 26994308.
- Snow-Lisy D.C., Campbell S.C., Gill I.S. et al. Robotic and laparoscopic radical cystectomy for bladder cancer: long-term oncologic outcomes. *Eur Urol* 2014;65(1):193–200. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.021. PMID: 24018019.
- Матвеев В.Б., Волкова М.И., Фигурин К.М., Петерс М.В. Спасительная цистэктомия у больших переходноклеточным раком мочевого пузыря. *Онкоурология* 2009;5(1):27–31. [Matveev V.B., Volkova M.I., Figurin K.M., Peters M.V. Sparing cystectomy in patients with transitional-cell carcinoma of the urinary bladder. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2009;5(1):27–31. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2009-5-1-27-31.
- Ríos González E., López-Tello García J.J., Martínez-Piñeiro Lorenzo L. Laparoscopic radical cystectomy. *Clin Transl Oncol* 2009;11(12):799–804. PMID: 20045786.
- Shao P., Li P., Ju X. et al. Laparoscopic radical cystectomy with intracorporeal orthotopic ileal neobladder: technique and clinical outcomes. *Urology* 2015;85(2):368–73. DOI: 10.1016/j.urology.2014.09.059. PMID: 25623690.
- Puppo P., Naselli A. Laparoscopic radical cystectomy: Where do we stand? *Arch Esp Urol* 2010;63(7):508–19. PMID: 20876946.
- Irwin B.H., Gill I.S., Haber G.P., Campbell S.C. Laparoscopic radical cystectomy: current status, outcomes, and patient selection. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10(3–4):243–55. DOI: 10.1007/s11864-009-0095-3. PMID: 19363701.
- Fergany A.F. Laparoscopic radical cystectomy. *Arab J Urol* 2012;10(1):40–5. DOI: 10.1016/j.aju.2012.01.003. PMID: 26558003.
- Aboumarzouk O.M., Drewa T., Olejniczak P., Chlosta P.L. Laparoscopic radical cystectomy: a 5-year review of a single institute's operative data and complications and a systematic review of the literature. *Int Braz J Urol* 2012;38(3):330–40. PMID: 22765852.
- Haber G.P., Crouzet S., Gill I.S. Laparoscopic and robotic assisted radical cystectomy for bladder cancer: a critical analysis. *Eur Urol* 2008;54(1):54–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.03.076. PMID: 18403100.

Вклад авторов

Д.В. Перлин: разработка дизайна исследования;
 И.В. Александров: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 В.П. Зипунников: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
 А.О. Шманев: написание текста рукописи.

Authors' contributions

D.V. Perlin: developing the research design;
 I.V. Alexandrov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 V.P. Zipunnikov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
 A.O. Shmanev: article writing.

ORCID авторов

Д.В. Перлин: <https://orcid.org/0000-0002-4415-0903>
 И.В. Александров: <https://orcid.org/0000-0003-2628-1640>
 В.П. Зипунников: <https://orcid.org/0000-0003-0980-4534>
 А.О. Шманев: <https://orcid.org/0000-0002-8807-8819>

ORCID of authors

D.V. Perlin: <https://orcid.org/0000-0002-4415-0903>
 I.V. Alexandrov: <https://orcid.org/0000-0003-2628-1640>
 V.P. Zipunnikov: <https://orcid.org/0000-0003-0980-4534>
 A.O. Shmanev: <https://orcid.org/0000-0002-8807-8819>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

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

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 13.10.2017. **Принята к публикации:** 13.02.2018.
Article received: 13.10.2017. **Accepted for publication:** 13.02.2018.

Эффективность и безопасность резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком с использованием тулиевого волоконного лазера «Уролаз»

Н.И. Сорокин, Д.В. Еникеев, А.М. Дымов, Д.Г. Цариченко, Д.А. Кисляков,
Г.Ю. Гололобов, Л.О. Севергина, Л.М. Рапопорт

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

Контакты: Николай Иванович Сорокин nisorokin@mail.ru

Введение. Высокая частота рецидивирования рака мочевого пузыря (РМП) после традиционной трансуретральной резекции (ТУР) заставляет вести поиски более эффективных методов оперативного лечения.

Цель исследования – оценка выполнимости, эффективности и безопасности резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком (en bloc) с использованием тулиевого волоконного лазера «Уролаз».

Материалы и методы. В НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова за период 2015–2017 гг. были прооперированы 129 пациентов по поводу мышечно-неинвазивного РМП. ТУР выполнена 58 пациентам, лазерная тулиевая резекция en bloc – 71 пациенту.

Результаты. Клетки мышечного слоя в макропрепарате были представлены в 58,62 % наблюдений в группе ТУР и в 91,55 % случаев в группе лазерной резекции en bloc. Обтураторный рефлекс и связанные с ним перфорации и кровотечения в группе лазерной тулиевой резекции en bloc отсутствовали, благодаря чему всем пациентам данной группы была выполнена немедленная инстилляция химиопрепарата. Частота развития рецидивов через 12 и 18 мес после операции в группе резекции en bloc оказалась статистически значимо ниже по сравнению с группой ТУР.

Заключение. Полученные результаты показывают, что тулиевая резекция en bloc с помощью волоконного лазера «Уролаз» выполняется, эффективна и безопасна в рамках лечения пациентов с РМП без инвазии в мышечный слой и имеет ряд преимуществ перед ТУР, а именно отсутствие обтураторного рефлекса, качественный материал для патоморфологического исследования (присутствие клеток мышечного слоя до 91,55 %), низкая частота развития рецидивов.

Ключевые слова: неинвазивный рак мочевого пузыря, уротелиальная карцинома, трансуретральная резекция мочевого пузыря, тулиевый лазер, резекция единым блоком, «Уролаз»

Для цитирования: Сорокин Н.И., Еникеев Д.В., Дымов А.М. и др. Эффективность и безопасность резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком с использованием тулиевого волоконного лазера «Уролаз». Онкоурология 2018;14(1):144–51.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-144-151

Safety and efficacy of thulium transurethral en bloc resection with fiber laser “Urolaz” for treatment of non-muscle-invasive bladder cancer

N.I. Sorokin, D.V. Enikeev, A.M. Dymov, D.G. Tsarichenko, D.A. Kislyakov, G.Yu. Gololobov, L.O. Severgina, L.M. Rapoport

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

Background. The high recurrence rate after conventional transurethral resection (cTUR) for bladder cancer (BC) requires search for more effective methods of surgical treatment.

Objective: to evaluate the feasibility, safety, and efficacy of cTUR versus thulium laser en bloc resection of bladder tumors using new fiber laser “Urolaz”.

Materials and methods. 129 patients, who underwent surgical treatment for BC between 2015–2017 in urological department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University were included in the study. The cTUR were performed for 58 patients, 71 patients underwent thulium laser en bloc resection of bladder tumors.

Results. The presence of detrusor muscle in specimen was 58.62 % in cTUR group and 91.55 % in thulium laser en bloc resection group respectively. Obturator nerve reflex, bladder perforation, and bleeding in thulium laser en bloc resection group were absent, therefore immediate instillation of chemotherapy was made in all these cases. Recurrence rate after 12 and 18 months after surgery in the group of en bloc resection was statistically lower compared to the cTUR group.

Conclusion. The results, obtained in our study shows that thulium en bloc resection using thulium fiber laser “Urolaz” is feasible, effective and safe procedure for patients with BC. Thulium en bloc resection has a number of advantages over the cTUR: absence of obturator nerve reflex, high quality of specimen for pathological examination (presence of detrusor muscle in specimen was 91.55 %) and low recurrence rate.

Key words: non-invasive bladder cancer, urothelial carcinoma, transurethral resection of bladder tumor, thulium laser, en bloc resection, "Urolaz"

For citation: Sorokin N.I., Enikeev D.V., Dymov A.M. et al. Safety and efficacy of thulium transurethral en bloc resection with fiber laser "Urolaz" for treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):144–51.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является значимой проблемой здравоохранения. Среди всех злокачественных опухолей в мире РМП занимает 7-е место у мужского населения и 11-е место у представителей обоих полов [1]. В России заболеваемость РМП в 2015 г. среди мужского населения составила 4,6 %, среди обоих полов – 2,7 % [2]. РМП – 9-й самый распространенный вид рака, который приводит к смерти у мужчин во всем мире [3]. Интенсивное развитие новых технологий и подходов к диагностике РМП, таких как ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография и мультиспиральная компьютерная томография, позволяет в большинстве случаев диагностировать заболевание на стадиях Ta и T1. До 75–80 % всех впервые выявляемых опухолей мочевого пузыря являются мышечно-неинвазивными (Ta, T1, карцинома *in situ*) [4]. В большинстве случаев опухоли стадий Ta и T1 сопряжены с меньшим уровнем смертности и имеют лучший прогноз по сравнению с опухолями стадий T2–4.

Общепризнанным «золотым стандартом» хирургического лечения мышечно-неинвазивного РМП является трансуретральная резекция (ТУР) стенки мочевого пузыря с опухолью с последующей внутрипузырной химиотерапией [5, 6]. Доказано, что частота развития рецидива заболевания зависит от качества выполненной первичной хирургической операции [7]. Техника операции практически не изменилась с момента ее внедрения в практику и заключается в поэтапном удалении выступающей части опухоли, а затем ее основания с помощью петли резектоскопа. При этом резецированные фрагменты опухоли свободно флотируют в полости мочевого пузыря. В связи с этим многие авторы неоднократно высказывали предположение о том, что рецидив РМП может возникать вследствие имплантации флотирующих опухолевых клеток [8]. По различным данным, частота развития рецидивов после ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью при мышечно-неинвазивном РМП составляет до 50–80 %, частота сохранения опухоли стадии T1 после ТУР – 33–53 %, а стадии TaG₃ – 41,4 % [9, 10]. Данные значения заставляют искать альтернативу стандартному методу, которая бы соответствовала современным требованиям и уменьшила вероятность развития рецидива.

В 1978 г. G. Staehler и соавт. впервые описали успешное удаление опухоли мочевого пузыря с помощью неодимового лазера (neodymium:YAG) [11]. По сути, это была вапоризация опухоли, недостатком которой является отсутствие данных о морфологии опухоли и степени ее инвазии. Особый интерес представляет метод резекции опухоли мочевого пузыря единым блоком (*en bloc*), который впервые успешно выполнили Т. Kawada и соавт. в 1997 г. с использованием монополярной резекции и специального hook-электрода [12] (рис. 1).

Основной принцип резекции *en bloc* заключается в выполнении круговой резекции стенки мочевого пузыря (слизистой оболочки, подслизистого и мышечного слоев) с отступом от края опухоли 5–10 мм, при этом опухоль отсекают вместе с основанием по кругу и удаляют целиком от стенки. Главные цели, преследуемые при выполнении резекции *en bloc*, – улучшение качества материала для морфологического исследования и, следовательно, правильного стадирования опухолевого процесса, уменьшение свободного флотирования опухолевых клеток, снижение частоты развития рецидивов заболевания и опухолевой прогрессии.

В связи с развитием сегмента лазерной хирургии и появлением в 1990-е годы гольмиевого (Ho:YAG), а затем и тулиевого (Tm:YAG) лазеров стало возможным выполнение лазерной резекции *en bloc*. В дальнейшем была доказана ее высокая эффективность и безопасность [13].

Метод лазерной резекции *en bloc* имеет существенные преимущества перед традиционной ТУР. Это

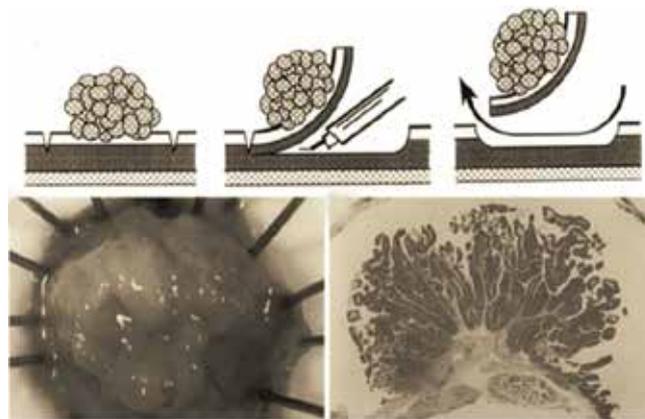


Рис. 1. Техника резекции *en bloc* (адаптировано из [12])
Fig. 1. *En bloc* resection technique (adapted from [12])

полное отсутствие обтураторного рефлекса и, следовательно, меньшая вероятность непредвиденных перфораций и кровотечений, уменьшение контакта резецированной опухоли с неизменной стенкой мочевого пузыря, а также получение качественного материала для патоморфологического исследования [13, 14]. Кровотечения и перфорации стенки мочевого пузыря могут не позволить выполнить немедленную внутрипузырную инстилляцию химиопрепарата после операции, что снижает онкологическую эффективность комбинированного лечения. По данным EORTC, однократная послеоперационная внутрипузырная химиотерапия улучшает 5-летнюю безрецидивную выживаемость на 14 % [15]. В макропрепаратах, получаемых после традиционной ТУР, отмечается высокое термическое поражение клеточных и межклеточных структур. Это затрудняет не только дифференцировку самой опухоли (иногда и требует применения дорогостоящего иммуногистохимического исследования), но и определение инвазии в мышечный слой (стадирование T). По данным литературы, присутствие элементов детрузора после ТУР отмечается в 50–86 % наблюдений. Отсутствие элементов мышечного слоя, особенно при G₂ и G₃, заставляет усомниться в радикальности первичной операции, в ряде случаев выполнять раннюю повторную операцию. В отличие от электрохирургии, проникающая способность лазерной энергии значительно меньше (0,2–0,4 мм) и, следовательно, меньше повреждение макропрепарата. При лазерной резекции en bloc выявление элементов детрузора достигает 96–100 %, что, несомненно, улучшает диагностику и результаты лечения [6].

В 2015 г. M.W. Kramer и соавт. провели сравнительное исследование электрохирургической и лазерной резекций en bloc, выполненное в 6 центрах [13]. Результаты (длительность операции, продолжительность катетеризации мочевого пузыря, количество осложнений и рецидивов в течение года) не показали существенных различий между электрохирургической, лазерной гольмиевой и лазерной тулиевой резекциями en bloc.

В 2016 г. Y.P. Wu и соавт. по результатам 7 исследований провели метаанализ данных литературы, который включил 886 пациентов: 438 резекций en bloc и 448 ТУР. Результаты показали статистическое превосходство резекции en bloc по сравнению с ТУР в отношении времени катетеризации мочевого пузыря, продолжительности госпитализации, количества осложнений и частоты развития рецидивов. Кроме того, превосходство отмечено и по качеству макропрепарата [16].

Цель исследования — определить выполнимость, эффективность и безопасность лазерной тулиевой резекции стенки мочевого пузыря с опухолью en bloc

при мышечно-неинвазивном раке с использованием лазерной установки «Уролаз» (IRE-Polus, Россия).

Материалы и методы

В НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И. М. Сеченова за период 2015–2017 гг. были прооперированы 129 пациентов по поводу мышечно-неинвазивного РМП. ТУР выполнена 58 пациентам, тулиевая резекция en bloc — 71. Стадия T опухолевого процесса определялась инвазией опухоли в мышечный слой. В исследование вошли пациенты с первичными опухолями стадий Ta и T1. Послеоперационное наблюдение включало выполнение контрольных цистоскопий через 3, 6, 9, 12 и 18 мес после первичной операции.

Хирургическая техника. Для лазерной резекции en bloc использовали внедренный в 2015 г. в клиническую практику в России тулиевый волоконный лазер «Уролаз» мощностью 120 Вт с 2 длинами волн: 1,94 и 1,55 мкм (рис. 2).

При проведении операций применяли следующие режимы работы: длина волны 1,94 мкм, энергия излучения 1,0 Дж, мощность 10 Вт (рис. 3).

Для операции использовали резектоскоп 26 Ch фирмы Richard Wolf (Германия) или Karl Storz (Германия), обеспечивающий постоянный поток ирригационной жидкости (типа Iglesias), рабочий элемент с каналом для проведения лазерного волокна (рис. 4).

После цистоскопии и определения топического расположения опухоли осуществляли круговой разрез визуально неизменной слизистой оболочки мочевого пузыря. Для правильной морфологической



Рис. 2. Тулиевый волоконный лазер «Уролаз»
Fig. 2. Thulium fiber laser “Urolaz”

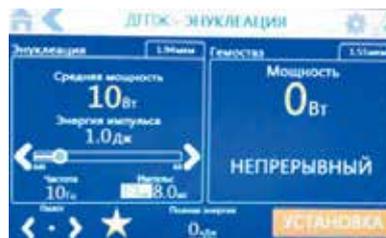


Рис. 3. Настройки тулиевого лазера
Fig. 3. Settings of the thulium laser



Рис. 4. Инструменты, используемые для лазерной резекции *en bloc*
Fig. 4. Instruments used for laser *en bloc* resection

оценки горизонтального хирургического края расстояние от края опухоли должно составлять не менее 10 мм. После рассечения слизистой оболочки разрез продолжали вглубь мышечного слоя. После идентификации слоя производили отсечение основания опухоли с подлежащим мышечным слоем с использованием тракции и рассечения мышечных волокон. Рассечение мышечных волокон должно осуществляться прецизионно, при адекватном наполнении мочевого пузыря, под визуальным контролем. Допускается тракция опухоли с надсеченным мышечным слоем с помощью клюва лазероскопа либо рабочего элемента. После полного отсечения опухоли выполняли точечный гемостаз.

Основные этапы резекции *en bloc* представлены на рис. 5.

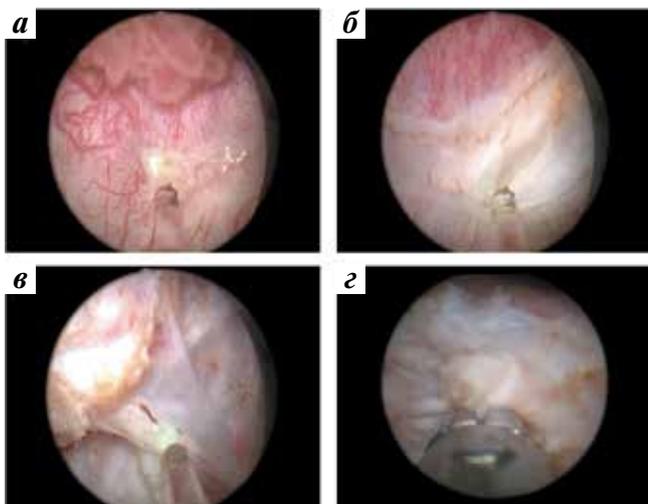


Рис. 5. Этапы резекции *en bloc*: а – рассечение слизистой оболочки; б – рассечение мышечных волокон; в – отсечение основания опухоли от дна резекции; г – случайная биопсия кратера резекции
Fig. 5. *En bloc* resection stages: а – transection of the mucosa; б – transection of muscle fibers; в – ablation of the tumor base from the resection bed; г – random biopsy of the resection crater



Извлечение макропрепарата осуществляли целиком по тубусу инструмента с помощью холодной петли резектоскопа, щипцов, корзинчатых захватывающих устройств или устройства типа *endo-bag* (при больших размерах опухоли).

После ревизии мочевого пузыря при отсутствии кровотечения и перфорации выполняли внутривезикулярную инстилляцию химиопрепарата (митомидин в дозе 40 мг).

Для правильной ориентации материала при его последующей обработке и облегчения патоморфологической интерпретации основание опухоли маркировали (рис. 6).

Помимо стандартных морфологических характеристик (структура, степень дифференцировки и злокачественности опухоли, наличие инвазии в мышечный слой (классификации Всемирной организации здравоохранения 1973 и 2004 гг.)) мы также оценивали наличие инвазии за пределы базальной мембраны и хирургические края резекции опухоли. Непосредственно после проведенного вмешательства от основания удаленного образования отсекали циркулярный (горизонтальный) хирургический край, а из кратера



Рис. 6. Макропрепарат
Fig. 6. Gross specimen

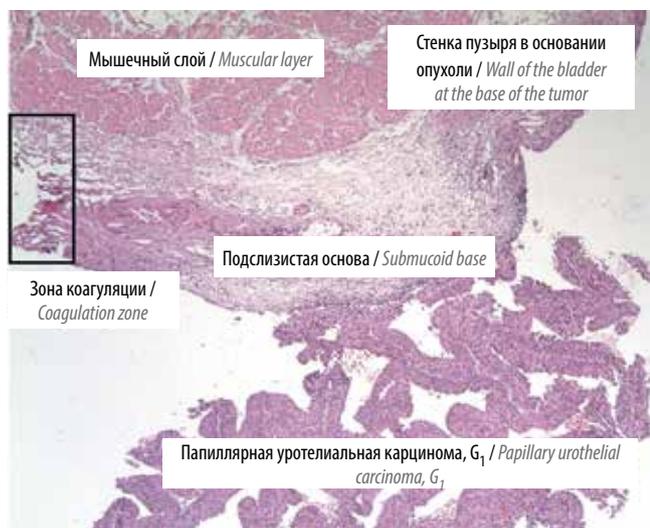


Рис. 7. Микропрепарат
Fig. 7. Microslide

резекции выполняли рандомную биопсию – вертикальный хирургический край резекции.

Как видно на рис. 7, при технике резекции en bloc микропрепарат включает не разделенные между собой опухоль, базальную мембрану и достаточно крупный фрагмент подлежащей стенки мочевого пузыря с подслизистым и мышечным слоями. Это дает возможность в рамках патоморфологического исследования достоверно оценивать такие параметры, как присутствие

инвазии в подлежащую стенку пузыря, наличие фокусов периваскулярной и периневральной инвазии опухоли, а также при соблюдении соответствующей техники оперативного вмешательства проводить оценку циркулярного и вертикального хирургических краев.

Одним из ограничений для резекции en bloc является большой размер опухоли (>3 см). В своей практике при таких размерах опухоли мы используем двухэтапную технику. Первым этапом отсекают наибольшую, экзофитную часть опухоли с сохранением основания. Ее извлечение осуществляют путем морцелляции. Эту часть макропрепарата используют для определения морфологии опухоли и степени ее злокачественности (категории G).

Вторым этапом выполняют резекцию en bloc основания опухоли, которое, как правило, извлекают целиком по тубусу резектоскопа. Эта техника позволяет соблюсти основные принципы резекции en bloc – получить качественный материал для патоморфологического исследования и минимизировать контакт резецированных опухолевых масс с неизменной стенкой мочевого пузыря.

Результаты

Группы пациентов были сравнимы по полу, возрасту, локализации (рис. 8, 9), размеру опухоли, стадии и степени ее дифференцировки. В табл. 1 представлена характеристика пациентов групп ТУР и тулевой лазерной резекции en bloc.

Пери- и послеоперационные результаты отображены в табл. 2. Согласно полученным данным, клетки

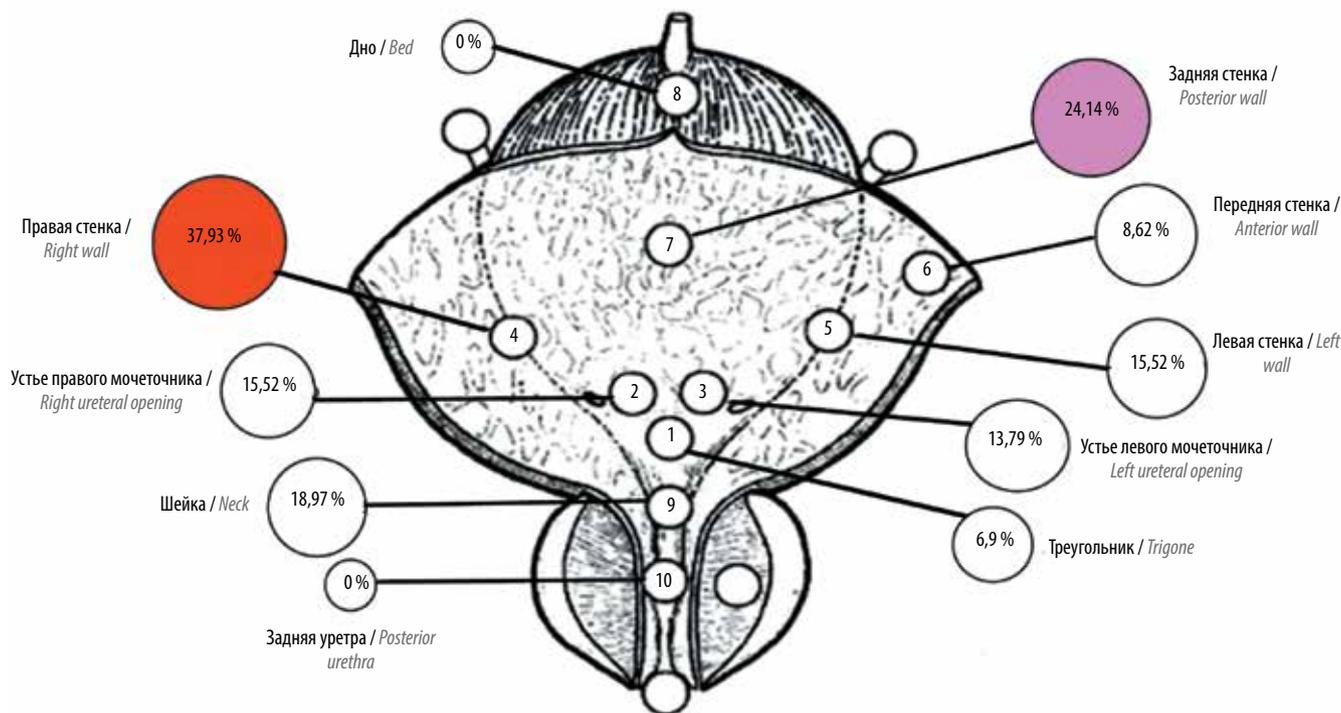


Рис. 8. Локализация опухолей в группе трансуретральной резекции
Fig. 8. Tumor localization in the transurethral resection group

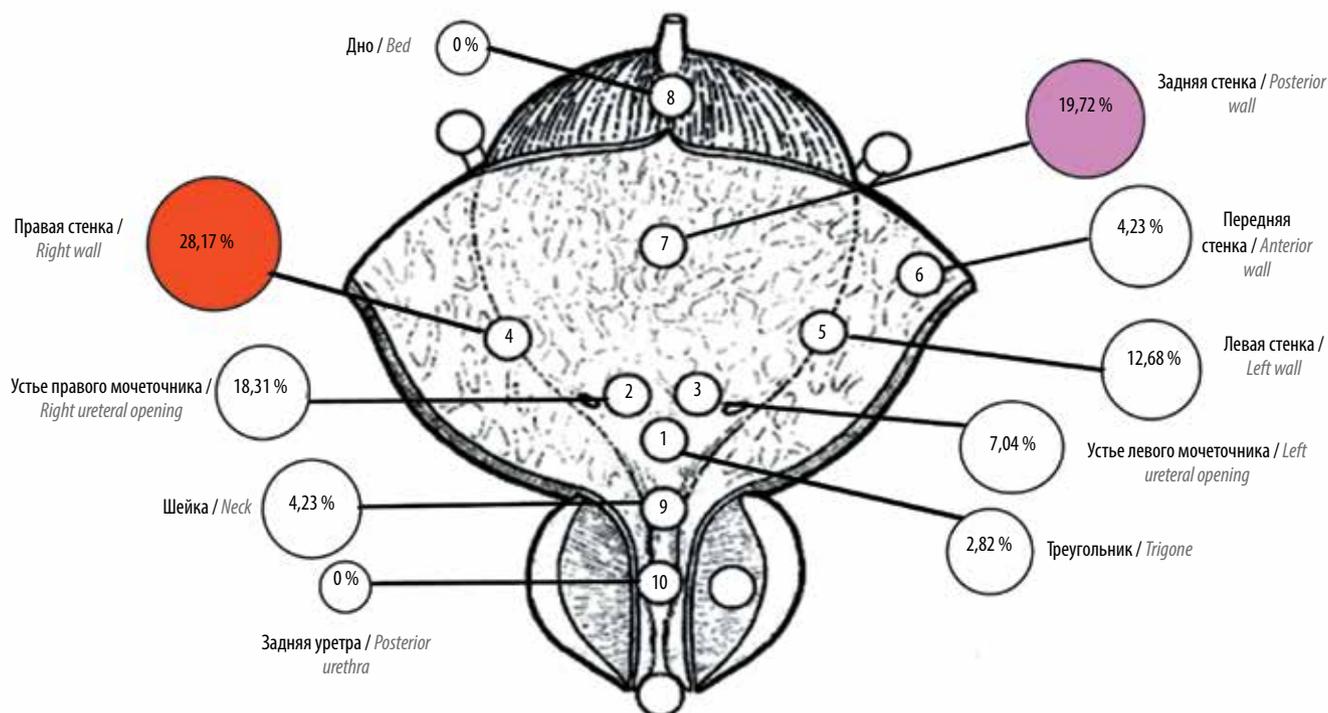


Рис. 9. Локализация опухолей в группе тулиевой резекции en bloc
 Fig. 9. Tumor localization in the thulium en bloc resection group

Таблица 1. Характеристика пациентов в группах трансуретральной резекции и тулиевой резекции en bloc
 Table 1. Patient characteristics in the transurethral and thulium en bloc resection groups

Параметр Parameter	Трансуретральная резекция мочевого пузыря (n = 58) Transurethral resection of bladder tumor (n = 58)	Тулиевая резекция en bloc (n = 71) Thulium en bloc resection (n = 71)	p
Пол, n (%): Sex, n (%):			
мужской male	10 (17,24)	19 (26,76)	0,141
женский female	48 (82,76)	52 (73,24)	
Средний возраст, лет Mean age, years	61,81 ± 1,84	59,37 ± 1,373	0,177
Средний размер опухоли, см Mean tumor size, cm	1,812 ± 0,1496	2,28 ± 0,1526	0,032
Среднее количество опухолей Mean number of tumors	1,81 ± 0,267	1,72 ± 0,18	0,311
Стадия, n (%): Stage, n (%):			
T1	53 (91,38)	64 (90,14)	0,467
T2	5 (8,62)	7 (9,86)	
Степень злокачественности*, n (%): Malignancy grade*, n (%):			
G ₁	28 (48,28)	42 (59,15)	0,308
G ₂	20 (34,48)	23 (32,40)	
G ₃	10 (17,24)	6 (8,45)	

*По классификации Всемирной организации здравоохранения 1973 г.
 *Per the World Health Organization Classification of Tumors, 1973.

Таблица 2. Peri- и послеоперационные результаты

Table 2. Peri- and postoperative results

Результат Result	Трансуретральная резекция мочевого пузыря (n = 58), n (%) Transurethral resection of bladder tumor (n = 58), n (%)	Тулиевая резекция en bloc (n = 71), n (%) Thulium en bloc resection (n = 71), n (%)	p
Обтураторный синдром Obturator syndrome	10 (17,24)	0	<0,001
Перфорация/кровотечения Perforation/bleeding	6 (10,34)	0	0,007
Внутрипузырная инстиллясия митомицина Intravesical instillation with mitomycin	52 (89,66)	71 (100)	0,007
Наличие детрузора Detrusor presence	34 (58,62)	65 (91,55)	<0,001
Койко-день (96 ч) Bed-day (96 h)	7 (12,07)	0	0,003
Катетер-сутки (48 ч) Catheter-day (48 h)	5 (8,62)	0	0,017
Развитие рецидива через 6 мес Recurrence after 6 months	19 (32,76)	7 (9,86)	0,001
Развитие рецидива через 12 мес Recurrence after 12 months	22 (37,93)	8 (11,27)	<0,001
Развитие рецидива через 18 мес Recurrence after 18 months	15 (25,86)	0	<0,001

мышечного слоя в макропрепарате были представлены в 58,62 % наблюдений в группе ТУР и в 91,55 % случаев в группе лазерной резекции en bloc. Обтураторный рефлекс и связанные с ним перфорации и кровотечения в группе лазерной тулиевой резекции стенки мочевого пузыря с опухолью en bloc не наблюдались, благодаря чему всем больным данной группы была выполнена немедленная инстиллясия химиопрепарата. Частота развития рецидивов в группе резекции en bloc оказалась статистически значимо ниже по сравнению с группой ТУР.

Заключение

Полученные результаты показывают, что тулиевая резекция en bloc с помощью волоконного лазера «Уролаз» выполнима, эффективна и безопасна в рамках лечения пациентов с РМП без инвазии в мышечный слой и имеет ряд преимуществ перед ТУР, а именно отсутствие обтураторного рефлекса, качественный материал для патоморфологического исследования (присутствие клеток мышечного слоя до 91,55 %), низкая частота развития рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol* 2017;71(1):96–108. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.010>. PMID: 27370177.
2. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003–2013 гг. Экспериментальная и клиническая урология 2015;(2):4–13. [Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V. et al. Analysis of urological morbidity and mortality in Russian Federation for 2003–2013. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):4–12. (In Russ.)].
3. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.20107>. PMID: 21296855.
4. Ridge C.A., Pua B.B., Madoff D.C. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol* 2014;31(1):3–8. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363837>. PMID: 24596434.
5. Tyson M.D., Lee D., Clark P. New developments in the management of nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2017;29(3):179–83. DOI: 10.1097/cco.0000000000000362. PMID: 28282341.
6. EAU Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). *European Association of Urology. Guidelines* 2017. Pp. 4–40.
7. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Байков Н.А. и др. Трансуретральное удаление опухолей мочевого пузыря единым блоком. *Онкоурология* 2015;(1):41–9. [Martov A.G., Ergakov D.V., Baykov N.A.

- et al. Transurethral en bloc resection of bladder tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;(1):41–9. (In Russ.]. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-41-49.
8. Bryan R.T., Collins S.I., Daykin M.C. et al. Mechanisms of recurrence of Ta/T1 bladder cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92(6):519–24. DOI: 10.1308/003588410x12664192076935. PMID: 20522307.
9. Kamat A.M., Bağcıoğlu M., Huri E. What is new in non-muscle-invasive bladder cancer in 2016. *Turk J Urol* 2017;43(1):9–13. DOI: 10.5152/tud.2017.60376. PMID: 28270945.
10. Grimm M.O., Steinhoff C., Simon X. et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003;170(2 Pt 1):433–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000070437.14275.e0. PMID: 12853793.
11. Staehler G., Schmiedt E., Hofstetter A. Destruction of bladder neoplasms by means of transurethral neodym-YAG-laser coagulation. *Helv Chir Acta* 1978;45(3):307–11. PMID: 568126.
12. Kawada T., Ebihara K., Suzuki T. et al. A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode. *J Urol* 1997;157(6):2225–6. PMID: 9146621.
13. Kramer M.W., Rassweiler J.J., Klein J. et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol* 2015;33(12):1937–43. DOI: 10.1007/s00345-015-1568-6. PMID: 25910478.
14. EAU Guidelines on lasers and technologies. European Association of Urology. Guidelines 2016. Pp. 6–55.
15. Babjuk M., Böhle A., Burger M. et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2017;71(3):447–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.041. PMID: 27324428.
16. Wu Y.P., Lin T.T., Chen S.H. et al. Comparison of the efficacy and feasibility of en bloc transurethral resection of bladder tumor versus conventional transurethral resection of bladder tumor: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(45):e5372. DOI: 10.1097/MD.0000000000005372. PMID: 27828864.

Вклад авторов

Н.И. Сорокин: написание текста рукописи;

Д.В. Еникеев: разработка дизайна исследования;

А.М. Дымов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Д.Г. Цариченко: курация включенных в исследование пациентов, обзор публикаций по теме статьи;

Д.А. Кисляков: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Г.Ю. Гололобов: статистический анализ полученных данных;

Л.О. Севергина: техническое редактирование рукописи в процессе написания, обзор публикаций по теме статьи;

Л.М. Рапопорт: научная консультация, исправления, административная поддержка, разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

N.I. Sorokin: article writing;

D.V. Enikeev: developing the research design;

A.M. Dymov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

D.G. Tsarichenko: patients included in the study, reviewing of publications of the article's theme;

D.A. Kislyakov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

G.Yu. Gololobov: statistical analysis of the obtained data;

L.O. Severgina: technical editing in the process of article writing, reviewing of publications of the article's theme;

L.M. Rapoport: scientific advice, corrections, administrative support, developing the research design.

ORCID авторов

Н.И. Сорокин: <https://orcid.org/0000-0001-9466-7567>

Д.В. Еникеев: <https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>

Д.А. Кисляков: <https://orcid.org/0000-0002-7381-7084>

ORCID of authors

N.I. Sorokin: <https://orcid.org/0000-0001-9466-7567>

D.V. Enikeev: <https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>

D.A. Kislyakov: <https://orcid.org/0000-0002-7381-7084>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 27.02.2018. **Принята к публикации:** 07.03.2018.

Article received: 27.02.2018. **Accepted for publication:** 07.03.2018.

Рак мочевого пузыря у детей и подростков. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения

А.Б. Рябов, А.Д. Панахов, М.А. Рубанский, А.П. Казанцев, П.А. Керимов, М.В. Рубанская, А.С. Темный

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

Контакты: Александр Сергеевич Темный krooyk93@gmail.com

Цель исследования — оценить частоту встречаемости рака мочевого пузыря (РМП) у детей и подростков, особенности его гистологического варианта и тактики лечения.

Материалы и методы. Представлен обзор мировой литературы по проблеме РМП у детей и подростков, а также собственные клинические наблюдения данной патологии у 7 пациентов мужского пола в возрасте 5–17 лет за период с 2012 по 2017 г.

Результаты. Согласно данным мировой литературы и собственным клиническим наблюдениям, РМП у детей и подростков является редкой патологией, представлен высокодифференцированным уротелиальным раком, локализованной формой заболевания и характеризуется благоприятным прогнозом и редким рецидивированием. Лечебная тактика при РМП у детей и подростков совпадает с таковой у взрослых и, как правило, ограничивается трансуретральной резекцией мочевого пузыря.

Заключение. Данные наблюдения служат напоминанием, что РМП может встречаться не только у взрослых, но и у детей и подростков, что повышает онкологическую настороженность среди врачей общей практики, врачей-педиатров.

Ключевые слова: дети, подростки, мочевой пузырь, макрогематурия, уротелиальный рак, трансуретральная резекция

Для цитирования: Рябов А.Б., Панахов А.Д., Рубанский М.А. и др. Рак мочевого пузыря у детей и подростков. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения. Онкоурология 2018;14(1):152–6.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-152-156

Bladder cancer of the children and adolescents. Review of the literature and own clinical trial

A.B. Ryabov, A.D. Panakhov, M.A. Rubanskiy, A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov, M.V. Rubanskaya, A.S. Temnyy

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

Objective is to evaluate the rate of bladder cancer in children and adolescents, characteristics of its histological variant, and treatment approaches.

Materials and methods. A review of international literature on the problem of bladder cancer in children and adolescents as well as our own clinical observations of this pathology in 7 male patients aged 5–17 years in the period from 2012 to 2017 are presented.

Results. According to the literature data and our own clinical observations, bladder cancer in children and adolescents is a rare pathology and it is a well-differentiated transitional cell carcinoma, localized, with favorable prognosis and rare recurrence. Treatment approach for bladder cancer in children and adolescents is the same as in adults, and usually is limited to transurethral resection of the bladder tumor.

Conclusion. These observations serve as a reminder that bladder cancer can occur in children and adolescents, as well as in adults, which should elevate oncological vigilance among general practitioners.

Key words: children, adolescents, bladder, macrohematuria, urothelial carcinoma, transurethral resection

For citation: Ryabov A.B., Panakhov A.D., Rubanskiy M.A. et al. Bladder cancer of the children and adolescents. Review of the literature and own clinical trial. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):152–6.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием мочевыводящих путей у взрослого населения [1]. Имеющиеся в настоящее время статистические сведения свидетельствуют о росте онкоурологической заболеваемости как в России, так и за рубежом. РМП

у мужчин занимает 7-е место, а в структуре онкологических заболеваний в США вышел на 4–5-е место [2]. Во всем мире заболеваемость данной патологией составляет 9 на 100 тыс. населения среди мужчин и 2 на 100 тыс. среди женщин [3]. Несмотря на то что РМП отмечается во всех возрастных группах, он чрезвычайно редко наблюдается в молодом возрасте, особенно

у детей и подростков [4–7]. Приводятся данные о том, что РМП встречается в молодом возрасте в 60 раз реже, чем у взрослых [8]. Л.А. Дурнов и соавт., имевшие самый большой опыт лечения онкоурологических заболеваний у детей в России, лишь однажды диагностировали злокачественную эпителиальную опухоль мочевого пузыря у подростка [9]. Согласно данным мировой литературы, около 160 случаев РМП зарегистрированы в этой возрастной группе с 1950 по 2016 г. [10]. Все эти опухоли имели низкий уровень злокачественности, демонстрировали редкое рецидивирование и, как следствие, благоприятный прогноз. В настоящее время не существует мирового унифицированного подхода к лечению этого новообразования у детей и подростков. М.И. Гойхбергу к 1973 г. удалось отыскать в зарубежной литературе описание только нескольких случаев РМП в этой возрастной группе [11]. Тактика лечения у всех пациентов основывается на выполнении трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря, которая носит лечебно-диагностический характер, с последующей адьювантной внутрипузырной химиотерапией, иммунотерапией или без нее.

Материалы и методы

Нами проведен анализ мировой литературы по данной проблеме. Так, Н. Huang и соавт. из Национального центра онкоурологии Китая представили сведения о 4 пациентах с РМП за период с 1980 по 2013 г. [12]. Все пациенты мужского пола, возраст больных 11, 14, 15 и 17 лет (средний возраст 14 лет). У 3 из них начало заболевания связано с макрогематурией, тогда как у 1 пациента наблюдалась дизурия. У всех подростков диагностированы объемные образования мочевого пузыря методом ультразвуковой высокочастотной томографии (УЗВТ). На первом этапе в лечебно-диагностических целях проведена ТУР мочевого пузыря. У всех пациентов опухоль располагалась в области треугольника Лъето, имела размер 0,7–2,4 см. Одному больному выполнена послеоперационная внутрипузырная инстилляционная гидроксикампотечина. Гистологически верифицирована высокодифференцированная папиллярная карцинома. Медиана наблюдения составила 24–86 мес, не отмечено ни одного рецидива.

Чешские коллеги во главе с М. Kral опубликовали случай РМП у 3-летнего мальчика, обследованного после эпизода дизурии в декабре 2013 г. [13]. В анализе мочи была обнаружена только умеренная микрогематурия. При УЗВТ выявлена опухоль мочевого пузыря с экзофитным ростом размером 1,3 × 0,6 см. Образование располагалось на дорзальной стенке мочевого пузыря, с хорошо выраженным кровоснабжением при контрастировании. Пациенту выполнена ТУР мочевого пузыря, при которой диагностирована

папилломатозная опухоль по задней стенке мочевого пузыря. Морфологически верифицирован высокодифференцированный (уротелиальный) РМП стадии T1 (папиллокарцинома). Интересно, что при тщательном анализе гистологического материала обнаружено наличие железистых, плоскоклеточных и костных метаплазий. Иммуногистохимически выявлена положительная экспрессия p53 и aberrантная экспрессия CK20 в опухоли. Индекс Ki-67 как маркер активности пролиферации достиг 20 %. Последующее наблюдение осуществляли через 3- и 6-месячные интервалы. Контрольное обследование включало цитологическое исследование мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря. Через год после первичной ТУР выполняли диагностическую цистоскопию. Ребенок жив без признаков рецидива заболевания.

В 2015 г. польский онкоуролог W. Apoznański и соавт. представили кооперированное исследование совместно с американскими коллегами [14]. За 2 года зарегистрированы 7 случаев РМП у подростков. Все пациенты мужского пола в возрасте 4–17 лет. У 3 больных имелись жалобы на макрогематурию, у 3 – на дизурию, в 1 случае опухоль мочевого пузыря была случайно обнаружена при плановом УЗИ. Всем пациентам выполнена ТУР мочевого пузыря с последующим морфологическим исследованием операционного материала. После ТУР 2 пациентам в возрасте 17 лет в течение 1–4 сут (медиана 1,85 сут) проведена внутрипузырная инстилляционная доксорубицина. Отмечено, что опухоль была локализована вблизи устья правого мочеточника в 5 случаях и левого мочеточника – в 2. Диаметр опухоли составлял не более 3 см. Морфологически выявлены папиллярные уротелиальные новообразования с низким злокачественным потенциалом у 5 пациентов и уротелиальная папиллома у 2. Последующее наблюдение после ТУР мочевого пузыря варьировалось от 10 мес до 10 лет. Все пациенты живы без признаков рецидива заболевания. Лишь в 1 случае зарегистрирован локальный рецидив через 2 года после операции. Пациенту выполнена повторная ТУР, дальнейшее динамическое наблюдение показало отсутствие признаков заболевания. Плановая цистоскопия проводилась всем пациентам через 6 мес после операции в целях локального контроля.

Adiyaman University, Department of Urology приводит данные многоцентрового исследования за период с 2008 по 2014 г. [15]. Следует отметить, что среди 11 представленных случаев РМП у подростков 7 были мужского и 4 женского пола. Возраст пациентов составил 12–17 лет. У 9 (82 %) больных начало заболевания связано с макрогематурией, у 1 – с дизурией, и только в 1 случае опухоль была обнаружена при плановом УЗИ. У всех детей диагностированы объемные образования мочевого пузыря с экзофитным ростом размерами 1–4 см. Метод УЗВТ являлся основным

Характеристика пациентов
Patient characteristics

Пол/возраст, лет Sex/age, years	Манифестация заболевания Disease manifestation	Метод диагностики Diagnosis method	Локализация опухоли в мочевом пузыре (по данным цистоскопии) Tumor localization in the bladder (per cystoscopy data)	Размер опухоли, см/стадия TNM Tumor size, cm/ stage TNM	Метод лечения Treatment method	Период наблюдения (без признаков рецидива), лет Follow up duration (without symptoms of recurrence), years
Мужской/17 Male/17	Макрогематурия Macrohematuria	УЗВТ мочевого пузыря Bladder HFUS	Нижняя стенка справа Lower wall on the right	3,0 × 2,9 × 3,0/ TaN0M0	ТУР мочевого пузыря TUR of the bladder	5
Мужской/15 Male/15	Макрогематурия Macrohematuria	УЗВТ мочевого пузыря Bladder HFUS	Верхушка мочевого пузыря, задняя стенка Apex of the bladder, posterior wall	2,0 × 2,0 × 2,0/ TaN0M0	ТУР мочевого пузыря + БЦЖ-терапия TUR of the bladder + BCG therapy	2
Мужской/17 Male/17	Дизурия Dysuria	УЗВТ мочевого пузыря Bladder HFUS	Левая боковая, задняя, правая боковая стенки Left lateral, posterior, right lateral walls	1,9 × 1,2 × 1,3/ TaN0M0	ТУР мочевого пузыря + внутрипузырная инстилляция доксорубина TUR of the bladder + intravesical instillation of doxorubicin	2
Мужской/16 Male/16	Дизурия Dysuria	УЗВТ мочевого пузыря Bladder HFUS	Левая боковая, передняя стенки, область треугольника Льево Left lateral, anterior walls, trigone	2,1 × 1,5 × 1,8/ TaN0M0	ТУР мочевого пузыря + БЦЖ-терапия TUR of the bladder + BCG therapy	1*
Мужской/5 Male/5	Макрогематурия Macrohematuria	УЗВТ мочевого пузыря Bladder HFUS	Левая боковая, передняя стенки Left lateral, anterior walls	0,7 × 0,8 × 0,8/ TaN0M0	ТУР мочевого пузыря TUR of the bladder	4
Мужской/16 Male/16	Дизурия Dysuria	УЗВТ мочевого пузыря Bladder HFUS	Левая боковая, передняя стенки, область треугольника Льево в виде папиллоподобной ткани Left lateral, anterior walls, at the trigone as papillo-like tissue	2,0 × 3,0 × 2,0/ TaN0M0	ТУР мочевого пузыря + БЦЖ-терапия TUR of the bladder + BCG therapy	1,5*
Мужской/12 Male/12	Макрогематурия Macrohematuria	УЗВТ мочевого пузыря Bladder HFUS	Задняя, правая боковая, передняя стенки Posterior, right lateral, anterior walls	0,8 × 0,7 × 0,6/ TaN0M0	ТУР мочевого пузыря TUR of the bladder	1

Примечание. У всех пациентов гистологическое заключение: уротелиальный рак, гистопатологическая градация – G_p, УЗВТ – ультразвуковая высокочастотная томография; ТУР – трансуретральная резекция; БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена.

* Живы без признаков рецидива 2 года после повторной ТУР по поводу рецидива заболевания через 1 и 1,5 года соответственно.

Note. In all patients, the histological conclusion: urothelial cancer, histopathological gradation – G_p, HFUS – high-frequency ultrasound; TUR – transurethral resection; BCG – bacillus Calmette–Guérin.

* Alive without signs of recurrence 2 years after repeat TUR due to disease recurrence after 1 and 1.5 years, respectively.

в диагностике новообразований и показал расположение опухоли по боковой стенке мочевого пузыря и в области треугольника Лъето. Всем подросткам выполнена ТУР мочевого пузыря без дополнительной внутриводостной химиотерапии и иммунотерапии. По данным морфологического исследования у 2 пациентов диагностирована папиллома, у 1 – пограничная папиллома с низким злокачественным потенциалом (PUNLMP), у 8 – уротелиальный РМП со степенью инвазии G₁. Средний период наблюдения составил 3 года (1–7 лет). Ни у одного из 11 подростков не отмечено рецидива заболевания.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина за период с 2012 по 2017 г. наблюдались 7 пациентов мужского пола с гистологически подтвержденным диагнозом РМП. Возраст детей варьировал от 5 до 17 лет (средний возраст 16 лет). У 5 пациентов заболевание проявилось макрогематурией, у 2 – дизурией. По данным УЗИ во всех случаях выявлены солитарные объемные образования мочевого пузыря различной локализации. Все пациенты имели локализованную стадию заболевания TaN0M0 согласно клинической TNM-классификация РМП. Степень риска прогрессирования и рецидива заболевания определена всем пациентам согласно системе EORTC (EORTC risk score bladder cancer). Сумма баллов по данной градации позволила отнести все наблюдаемые нами случаи уротелиального рака к группе низкого риска развития рецидива и прогрессирования заболевания. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице.

Результаты

Согласно данным литературы и собственным клиническим наблюдениям, РМП у детей и подростков является редкой патологией. У всех пациентов в нашем наблюдении диагностирована локализованная форма

высокодифференцированного уротелиального РМП. На первом этапе в лечебно-диагностических целях всем пациентам выполнена ТУР мочевого пузыря. Морфологическое исследование опухоли подтвердило высококодифференцированный уротелиальный РМП без инвазии. Только 2 больным произведено интрапузырное введение доксорубина. Еще 2 пациента в последующем получили терапию бациллой Кальметта–Герена интрапузырно. В период наблюдения от 1 года до 7 лет 5 подростков живы без признаков рецидива. У 2 пациентов диагностирован рецидив заболевания через 1 и 1,5 года после окончания лечения. Этим подросткам выполнена повторная ТУР мочевого пузыря, в течение 2 лет наблюдения признаков рецидива заболевания не отмечено.

Заключение

РМП у детей и подростков представлен высокодифференцированным уротелиальным вариантом и характеризуется благоприятным прогнозом и редким рецидивированием. Диагностируется локализованная форма заболевания. Лечебная тактика при РМП у детей и подростков совпадает с таковой у взрослых и, как правило, ограничивается ТУР мочевого пузыря. Отсутствуют достоверные сведения об эффективности других видов лечения, включая интрапузырную терапию бациллой Кальметта–Герена, что связано с редкой частотой встречаемости этой опухоли у данной возрастной группы пациентов. Однако результаты наблюдения служат напоминанием о том, что РМП может встречаться не только у взрослых, но и у детей и подростков, что повышает онкологическую настороженность среди врачей общей практики, врачей-педиатров. Это, в свою очередь, позволит не только диагностировать заболевание на ранних стадиях, но и унифицировать подход к ведению и последующему наблюдению данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Migaldi M., Rossi G., Maiorana A. et al. Superficial papillary urothelial carcinomas in young and elderly patients: a comparative study. *BJU Int* 2004;94(3):311–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04929.x. PMID: 15291858.
- Ткачев С.И., Фигурин К.М., Медведев С.В. Лучевая терапия больных раком мочевого пузыря. *Онкоурология* 2006;(3):5. [Tkachev S.I., Figurin K.M., Medvedev S.V. Radiotherapy of patients with bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2006;(3):5. (In Russ.)].
- Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2008. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
- Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001. С. 242. [Matveev B.P., Figurin K.M., Karyakin O.B. Bladder cancer. Moscow: Verdana, 2001. P. 242. (In Russ.)].
- Урология по Дональду Смиту. Пер. с англ. Под ред. Э. Танаго, Дж. Маканинча. М.: Практика, 2005. [Smith's general urology. Translation from English. Eds.: E.A. Tanagho, J.W. McAninch. Moscow: Praktika, 2005. (In Russ.)].
- Чекунова Е.В., Нefeldова В.О., Соболевский А.Б. и др. Случай рабдомиосаркомы мочевого пузыря у ребенка 5 месяцев. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2001;(3):51–3. [Chekuno-
- va E.V., Nefedova V.O., Sobolevskiy A.B. et al. A case of rhabdomyosarcoma of the bladder in a 5-month old child. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Bulletin of Roentgenology and Radiology* 2001;(3):51–3. (In Russ.)].
- McCarthy J.P., Gavrell G.J., Leblanc G.A. Transitional cell carcinoma of bladder in patients under thirty years of age. *Urology* 1979;13(5):487–9. PMID: 442370.
- Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Детская урология. Руководство. М.: Медицина, 1986. С. 474. [Lopatkin N.A., Pugachev A.G. Pediatric urology. Guidelines. Moscow: Meditsina, 1986. P. 474. (In Russ.)].
- Дурнов Л.А., Воинов Е.А., Корнев Ю.Е. Детская онкоурология. Киев: Здоровья,

1981. С. 103–110. [Dumov L.A., Voinov E.A., Kornev Yu.E. Pediatric oncological urology. Kiev: Zdorov'ya, 1981. Pp. 103–110. (In Russ.)].
10. Vujons A., Caffaratti J., Garat J.M., Villavicencio H. Long-term follow-up of transitional cell carcinoma of the bladder in childhood. *J Pediatr Urol* 2014;10(1):167–70. DOI: 10.1016/j.jpuro.2013.08.002. PMID: 24035638.
11. Гойхберг М.И. Опухоли мочевых и мужских половых органов. В кн.: Основы детской урологии и нефрологии. Киев: Здоровья, 1973. С. 325–345.
- [Goykhberg M.I. Tumors of the urinary and male sex organs. In: Fundamentals of pediatric urology and nephrology. Kiev: Zdorov'ya, 1983. Pp. 325–345. (In Russ.)].
12. Huang H., Li X., Jin J. Treatment of bladder transitional cell carcinoma in children: a single center experience from China. *Arch Iran Med* 2015;18(4):250–2. DOI: 015184/AIM.0011. PMID: 25841947.
13. Kral M., Michalek J., Skarda J. et al. High-grade urothelial bladder cancer in children: A case report and critical analysis of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016;160(4):578–82. DOI: 10.5507/bp.2016.045. PMID: 27752150.
14. Apoznański W., Rysiakiewicz J., Polok M. et al. Transurethral resection of the bladder tumour as a treatment method in children with transitional cell carcinoma of the bladder – analysis of our material and literature review. *Adv Clin Exp Med* 2015;24(3):505–9. DOI: 10.17219/acem/36600. PMID: 26467141.
15. Polat H., Utangac M.M., Gulpinar M.T. et al. Urothelial neoplasm of the bladder in childhood and adolescence: a rare disease. *Int Braz J Urol* 2016;42(2):242–6. PMID: 27256177.

Вклад авторов

А.Б. Рябов, А.П. Казанцев, П.А. Керимов: получение данных для исследования;
 А.Д. Панахов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
 М.А. Рубанский: написание текста рукописи, разработка дизайна исследования;
 М.В. Рубанская: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования;
 А.С. Темный: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

A.B. Ryabov, A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov: obtaining data for analysis;
 A.D. Panakhov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
 M.A. Rubanskiy: article writing, developing the research design;
 M.V. Rubanskaya: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, developing the research design;
 A.S. Temnyy: article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, developing the research design.

ORCID авторов

А.Б. Рябов: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>
 А.Д. Панахов: <https://orcid.org/0000-0002-6612-735X>
 М.А. Рубанский: <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>
 А.П. Казанцев: <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
 П.А. Керимов: <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
 М.В. Рубанская: <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
 А.С. Темный: <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>

ORCID of authors

A.B. Ryabov: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>
 A.D. Panakhov: <https://orcid.org/0000-0002-6612-735X>
 M.A. Rubanskiy: <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>
 A.P. Kazantsev: <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
 P.A. Kerimov: <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
 M.V. Rubanskaya: <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
 A.S. Temnyy: <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.02.2018. **Принята к публикации:** 07.03.2018.

Article received: 05.02.2018. **Accepted for publication:** 07.03.2018.

Рак мочевого пузыря: что нового в 2017 году

О.Б. Карякин¹, А.Д. Каприн²

¹Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

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

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

Лечение рака мочевого пузыря остается трудноразрешимой проблемой. Сохраняется низкая выживаемость при местно-распространенном и метастатическом процессе заболевания. В последние годы усилия медиков, биологов, диагностов направлены на разработку новых технологий в этих сферах для улучшения результатов лечения данной патологии. В настоящем обзоре представлены современные взгляды на диагностику, роль повторных оперативных вмешательств при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря и т. д. Достижения в молекулярной биологии помогли выделить подтипы уротелиального рака мочевого пузыря. Очень важно, что результаты молекулярно-биологических исследований позволили выявить различный ответ на проводимое лечение лекарственными препаратами. Причем в ряде случаев эти результаты имеют срок наблюдения до 3 лет. На основании других данных, характеризующих опухоль, была изучена эффективность новых препаратов для лечения местно-распространенного, метастатического рака мочевого пузыря и после терапии цисплатином. Данные результаты позволяют надеяться на увеличение продолжительности жизни больных этим тяжелым заболеванием и улучшение ее качества.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, местно-распространенный, распространенный, цитология мочи, повторная трансуретральная резекция, подтип уротелиального рака мочевого пузыря, экспрессия PD-L1, атезолизумаб, ниволумаб, авелумаб, дурвалумаб

Для цитирования: Карякин О.Б., Каприн А.Д. Рак мочевого пузыря: что нового в 2017 году. Онкоурология 2018;14(1):157–65.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-157-165

Bladder cancer: what's new in 2017

O.B. Karyakin¹, A.D. Kaprin²

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Korolyova St., Obninsk 249031, Russia;

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

Treatment of bladder cancer has been a complicated problem. Low survival for regional and metastatic disease remains. In recent years, the efforts of doctors, biologists, diagnosticians were aimed at development of new technologies in these spheres and improvement of treatment results for this pathology. In this review, current views on diagnosis, the role of repeated surgical interventions in non-muscle-invasive bladder cancer, etc. are presented. Advances in molecular biology allowed to differentiate subtypes of urothelial bladder cancer. Importantly, the results of biomolecular studies allowed to identify different responses to drug treatment. Moreover, in some cases these results have a follow-up period of up to 3 years. Based on other data characterizing the tumor, the effectiveness of new drugs for treatment of regional, metastatic and post-cisplatin therapy bladder cancer was evaluated. These results allow to hope for increased life span and quality of life for patients with this severe disease.

Key words: bladder cancer, regional, advanced, urine cytology, repeated transurethral resection, subtype of urothelial bladder cancer, PD-L1 expression, atezolizumab, nivolumab, avelumab, durvalumab

For citation: Karyakin O.B., Kaprin A.D. Bladder cancer: what's new in 2017. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):157–65.

Постоянный поиск улучшения результатов лечения больных раком мочевого пузыря (РМП) приводит к получению новых данных и переоценке прежних фактов, которые помогают в диагностике и динамическом наблюдении в период заболевания. Цитология мочи давно используется как в том, так и в другом случае. Необходимо признать, что этот метод не нашел

достойного постоянного применения в нашей стране. Это связано в первую очередь с его недооценкой в клинической практике, отсутствием достаточного числа врачей-цитологов, техникой забора материала и т. д.

В 2017 г. были внесены изменения в рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU). Так,

в разделе 5.5 «Цитология мочи» [1] констатируется: «Исследование мочи или смывов для определения слушенных опухолевых клеток является высокочувствительным методом при опухолях G_3 в 84 % случаев, при опухолях G_1 – в 10 %. Чувствительность при определении карциномы *in situ* составляет 28–100 %». Эксперты рекомендуют значительно чаще использовать данный метод ввиду его простоты и информативности.

Удаление опухоли в настоящее время – единственный радикальный метод лечения немышечно-инвазивного РМП. Радикальность выполненной операции является залогом успеха в снижении частоты развития рецидивов и увеличении продолжительности жизни больных. По этому поводу в рекомендации EAU также внесены изменения в разделе 5.10.2.1 [1]. Подчеркивают, что полная резекция необходима для наилучшего прогноза заболевания.

Необходимы следующие условия:

- резекция выполняется по частям;
- резекция en-bloc производится с использованием монополяров и биполяров;
- присутствие детрузора в препарате;
- наличие биполяра, который снижает риск развития осложнений (перфорация, запирательный нерв) и обеспечивает лучший по качеству материал для патологоанатомического исследования.

Дискуссии вокруг выполнения повторной операции доказывают необходимость этого вмешательства для снижения частоты развития рецидива и радикальности лечения в целом. В разделе 5.12 рекомендаций EAU «Повторная резекция» [1] подтверждается, что возврат болезни после удаления опухоли T1 наблюдается в 33–55 % случаев, TaG₃ – в 41,4 %. В большинстве случаев при первичной трансуретральной резекции (ТУР) стадия опухоли занижена. Вероятность наличия мышечной инвазии при опухоли T1 составляет 1,3–25,0 %, а в случае отсутствия в препарате мышечного слоя – 50,0 %. Повторная ТУР повышает показатели безрецидивной выживаемости, увеличивает ответ на терапию бациллами Кальметта–Герена (БЦЖ).

Прогностические факторы. До настоящего времени не найдено клинических и молекулярных прогностических маркеров, которые могли бы коррелировать с течением и прогнозом заболевания. Значительную роль играет локализация опухоли. В разделе 6.2.4 рекомендаций EAU подчеркивается [1], что расположение опухоли в треугольнике Льево мочевого пузыря ассоциируется с увеличением вероятности развития (общий ответ 1,83; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,11–2,99) метастазов в лимфатические узлы и снижением выживаемости.

Молекулярные маркеры. В настоящее время имеются сведения по использованию с прогностической

целью маркера p53 у больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска прогрессирования. Однако не существует убедительных данных в отношении колебаний от базового лечения группы больных до индивидуального пациента.

Органосохраняющее лечение больных инвазивным РМП также постоянно обсуждается в литературе. Основной проблемой являются критерии отбора пациентов для выбора тактики лечения. Клинические признаки не всегда точны, что может повысить ошибку в выборе тактики терапии. Тем не менее органосохраняющее лечение оправдано у ряда больных и продолжает использоваться. Изучение новых молекулярных маркеров поможет в отборе пациентов для этого вида лечения, а также в прогнозировании течения заболевания. Так, D.T. Miyamoto и соавт. в 2017 г. на конгрессе American Society of Clinical Oncology (ASCO) представили результаты лечения селективно отобранных для сохранения мочевого пузыря пожилых больных инвазивным РМП [2].

В США средний возраст больных инвазивным РМП составляет 72 года, половина из них, которым старше 70 лет, получают лечение радикальными методами (радикальная цистэктомия, химиолучевая терапия, наружное облучение). В исследование всего были включены 445 пациентов со стадиями заболевания T2–T4a. После выполнения ТУР опухоли мочевого пузыря проводилась индукционная лучевая терапия в дозе 40 Гр. При полной регрессии консолидирующая химиолучевая терапия была доведена до суммарной очаговой дозы 64–65 Гр. Остальным больным проводили спасительную цистэктомию. Пожилыми считали пациентов в возрасте 75 лет и старше. Средний возраст больных в группе составил 66 лет, 22 % пациентов были старше 75 лет. Средний срок наблюдения – 7,4 года [2].

Результаты лечения показали, что у пожилых больных 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость составляет 64,8 %, 10-летняя – 51,0 %, у молодых – 74,4 и 62,8 % соответственно.

Переносимость побочных эффектов существенно не отличалась в группах радикального и органосохраняющего лечения. С учетом полученных данных авторы считают, что клиницисты не должны отказываться в лечении пожилым пациентам.

Отведение мочи после цистэктомии остается одним из наиболее важных вопросов, так как в основном этот этап влияет на качество жизни пациента, сроки повторных госпитализаций и т. д. Деривация мочи зависит от состояния больного, его выбора, опыта клиници, квалификации хирурга и т. д.

V. Nahar и соавт. провели сравнение сроков повторных госпитализаций и показателей смертности через 30 и 90 дней между различными видами отведения мочи после радикальной цистэктомии [3].

В период с 2004 по 2013 г. после проведения 11 933 радикальных цистэктомий были созданы: илеум-

конduit (ileal conduit, IC), резервуар для мочи (pouch) и новый мочевого пузыря с ортотопической пластикой (neobladder, NB). Чаще других выполняли IC – в 10 197 (85,5 %) случаях, резервуар из тонкой или толстой кишки – в 1044 (8,7 %), ортотопическую пластику NB – в 692 (5,8 %). IC осуществляли у пациентов более старшего возраста с сопутствующими заболеваниями. Резервуар чаще выполняли в академических центрах. Последующий анализ показал, что при создании NB выше вероятность повторной госпитализации, но снижен риск летального исхода в 90-дневный период. В 30-дневный срок отсутствовали различия в показателях смертности независимо от вида отведения мочи. Операции, которые выполняли не в академических клиниках, а в региональных центрах, были независимыми предикторами повторной госпитализации больных [3].

Продолжаются активный поиск новых **противоопухолевых препаратов** и изучение их различных комбинаций при метастатическом и местно-распространенном РМП. Так, на конгрессе ASCO 2017 были представлены результаты рандомизированного исследования II/III фазы лечения кабазитакселом и винфлунином у больных метастатическим или местно-распространенным переходноклеточным раком [4].

Авторы обобщили данные 70 больных из 19 институтов Европы, из них 56 (80 %) мужчин. Средний возраст пациентов составил 63 года. У 3 (13 %) мужчин отметили частичный ответ на лечение кабазитакселом, у 6 (30 %) – винфлунином. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе кабазитаксела составила 1,9 мес, в группе винфлунина – 2,9 мес. Показатель общей выживаемости был также в пользу винфлунина (в среднем 7,6 мес против 5,5 мес). Частота побочных эффектов вне зависимости от назначаемого препарата составила 41 %. При приеме кабазитаксела чаще отмечались такие побочные явления, как астения, диарея, анемия и фебрильная нейтропения [4].

В последние годы вновь возросла роль **иммунотерапии** в лечении многих онкологических заболеваний, в том числе онкоурологических. Результаты многих исследований подтверждают роль иммунотерапии при распространенных формах рака почки и РМП. Была изучена эффективность иммуномодулирующей терапии с использованием ингибиторов checkpoint, особенно антигенов, направленных на программированную гибель клеток 1 (PD-1) белка или его лиганда (PD-L1). Атезолизумаб – первый ингибитор PD-L1, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в мае 2016 г. для больных с прогрессированием заболевания после платиносодержащей химиотерапии. В когортное исследование II фазы были включены 310 больных. Объективный ответ был достигнут в 15 % случаев независимо от экспрессии PD-L1. Общая выживаемость составила 7,9 мес, выживаемость без прогрессирования – 2,1 мес. Лучший ответ на терапию имели больные с экспрессией PD-L1, однако на лечение отвечали и пациенты, у которых этот антиген был в меньшем количестве [5].

Для оценки экспрессии PD-L1 у 280 пациентов с высоким риском прогрессирования уротелиального РМП использовали иммуногистохимический метод. Пациенты с немышечно-инвазивным РМП ($n = 44$) получили лечение в объеме ТУР с последующим введением БЦЖ. Больным мышечно-инвазивным РМП ($n = 236$) была выполнена радикальная цистэктомия.

Экспрессия PD-L1 неуклонно повышалась с увеличением местной стадии заболевания. Окрашивание на PD-L1 выявлено в 28 % из 280 образцов.

PD-L1 в опухолевом микроокружении может способствовать местному развитию РМП и ослаблять ответ на иммунотерапию БЦЖ нейтрализующими Т-лимфоцитами.

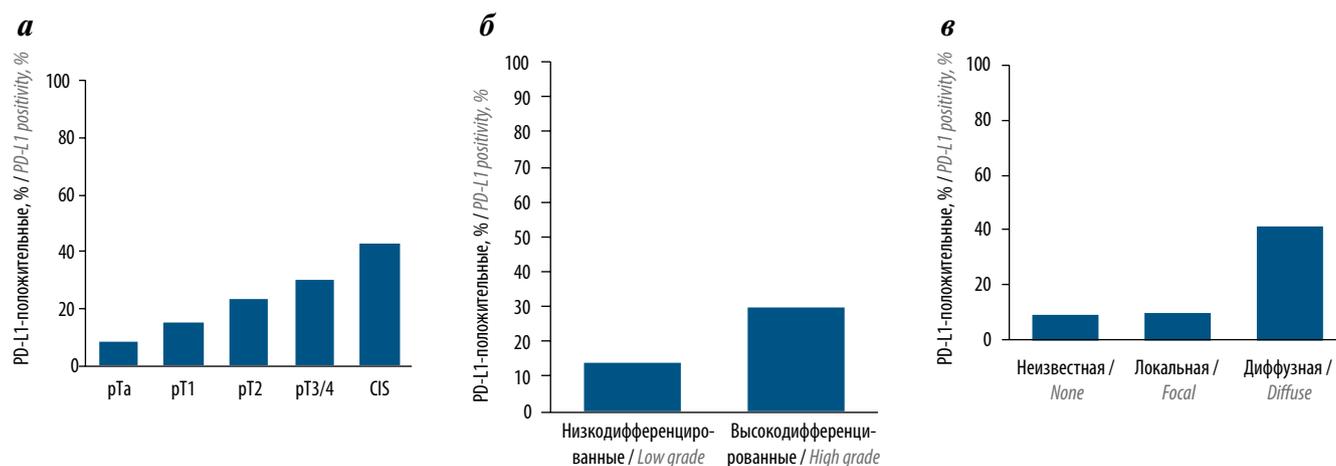


Рис. 1. Экспрессия PD-L1 в зависимости от стадии заболевания (а), дифференцировки клеток (б), инфильтрации Т-лимфоцитами (в)
Fig. 1. PD-L1 expression depending on disease stage (a), cell differentiation (б), T-lymphocyte infiltration (в)

На рис. 1 представлена экспрессия PD-L1 в зависимости от стадии заболевания, дифференцировки клеток и инфильтрации лимфоцитами. Результаты показывают наличие корреляции PD-L1 с данными показателями [6].

В связи с большим количеством исследований удалось создать ряд иммуноонкологических препаратов для лечения уротелиального рака. Для некоторых препаратов (атезолизумаб, ниволумаб, авелумаб и дурвалумаб) получено одобрение Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США на основании данных о более высоком уровне ответов на терапию анти-PD-1/PD-L1, чем на химиотерапию. Пембролизумаб – первый препарат анти-PD-1/PD-L1, показавший достоверное преимущество в общей выживаемости по сравнению с химиотерапией (данные рандомизированного открытого исследования III фазы KEYNOTE-045) [7].

Получены также доказательства иммуносупрессии при РМП [8–12]. Клетки РМП могут «отключать» инфильтрирующие Т-лимфоциты, создавая иммуносупрессирующее микроокружение и тем самым избегая иммунного надзора.

Иммуносупрессирующее микроокружение опухолей мочевого пузыря связано:

- с увеличением числа периферических клеток крови с фенотипом регуляторных Т-лимфоцитов, который ассоциирован с плохим прогнозом;
- значительно меньшими сывороточными уровнями интерлейкина (ИЛ) 2 и интерферона и значительно более высокими уровнями ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 при поверхностном РМП по сравнению со здоровыми лицами;
- снижением числа циркулирующих дендритных клеток и нарушением их функции при поверхностном РМП по сравнению со здоровыми лицами;
- экспрессией на опухолевых клетках РМП Fas-лигандов, которые могут индуцировать апоптоз противоопухолевых Т-лимфоцитов *in vivo* (коррелирует с плохим прогнозом).

Одним из наиболее важных достижений в биологии уротелиального РМП является **определение молекулярных подтипов** метастатического уротелиального РМП. Были проанализированы образцы тканей 170 больных после проведения химиотерапии с цисплатином или карбоплатином. Медиана общей выживаемости составила 15,73 мес, медиана выживаемости без прогрессирования – 10,71 мес. У 109 больных выявлен люминальный подтип рака, у 61 – базальный. Ответ на химиотерапию при люминальном подтипе

был выше, чем при базальном (58 % против 20 %; $p = 0,01$). При люминальном подтипе РМП выживаемость без прогрессирования составила 11,8 %, при базальном – 8,9 % ($p = 0,005$) [13].

Последующие многочисленные исследования были направлены на определение эффективности неoadъювантной химиотерапии на основании молекулярного подтипа опухоли по одиночному образцу [14]. В исследование были включены 305 больных мышечно-инвазивным РМП, которым проведена неoadъювантная химиотерапия. Согласно классификации авторов определены 4 молекулярных подтипа: с низкой экспрессией клаудинов, базальный, люминально-инфильтративный и люминальный. Результаты сравнивали с данными аналогичных исследований, в которых неoadъювантная химиотерапия не проводилась.

Пациенты с люминальным подтипом РМП имеют наилучшую выживаемость после неoadъювантной химиотерапии и без нее: 3-летняя общая выживаемость составляет 77 и 75 % соответственно. При подтипах с низкой экспрессией клаудинов и люминально-инфильтративном опухоли чаще остается за стенкой мочевого пузыря. Пациенты с подтипом РМП с низкой экспрессией клаудинов имеют плохой прогноз, а с люминально-инфильтративным подтипом – наиболее неблагоприятный вне зависимости от вида лечения. При базальном подтипе 3-летняя общая выживаемость составляет 77,8 % после проведения неoadъювантной химиотерапии и 42,0 % без нее. Таким образом, авторы получили четкую зависимость между молекулярным подтипом опухоли, ответом на химиотерапию и выживаемостью [14].

В исследованиях разных авторов изучались различные подтипы мышечно-инвазивного РМП для оценки клинического ответа на тримодальную терапию [15].

В когорте из 108 больных, которым проводилась химиолучевая терапия, опухоль мочевого пузыря была классифицирована на 4 подтипа: базальный ($n = 45$), базальный с низкой экспрессией клаудинов ($n = 13$), инфильтративный люминальный ($n = 17$) и люминальный ($n = 33$).

Анализ выживаемости показал, что больные с люминальным подтипом имели тенденцию к низкой выживаемости, но не достигли расчетной.

Больные с инфильтративным люминальным подтипом РМП подверглись спасительной цистэктомии. Следует подчеркнуть, что результаты, полученные различными авторами, могут отличаться. Дальнейшее изучение полученного материала позволит сделать более определенные выводы.

Выявлено, что экспрессия BLACAT1 и NORAD коррелировала с плохим ($p = 0,01$) и хорошим ($p = 0,0008$) прогнозом соответственно.

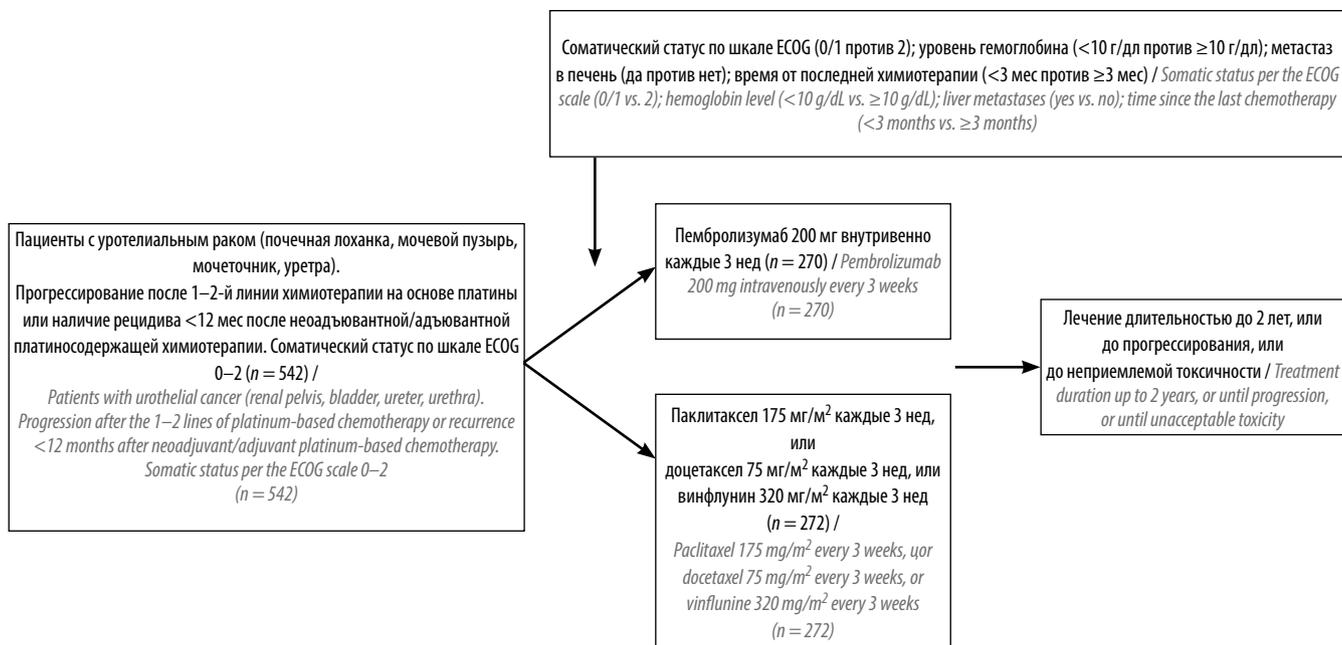
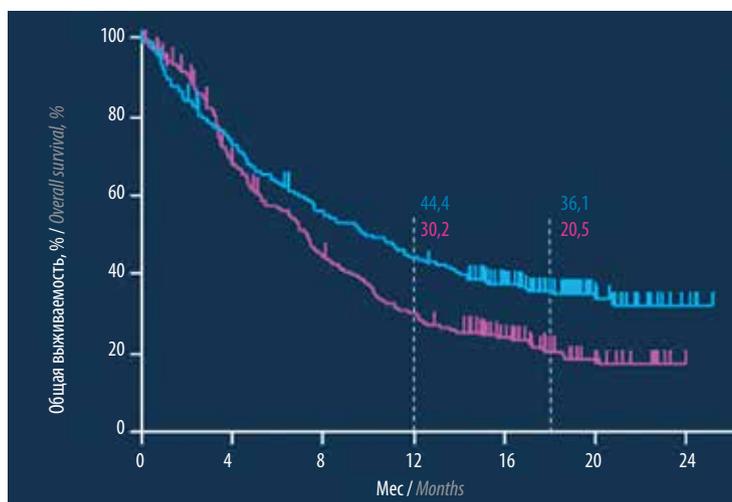


Рис. 2. Дизайн исследования KEYNOTE-045 (адаптировано из [7])
Fig. 2. KEYNOTE-045 study design (adapted from [7])



Терапия	Число больных, n / Number of patients, n	Степень рисков (95% ДИ) / Hazard ratio (95% CI)	p
Пембролизумаб / Pembrolizumab	170	0,70 (0,57–0,86)	0,0004
Химиотерапия / Chemotherapy	196		

Медиана (95% ДИ), мес / Median (95% CI), month
10,3 (8,0–12,3)
7,4 (6,1–8,1)

	0	4	8	12	16	20	24
Пембролизумаб / Pembrolizumab	270	194	147	116	79	27	4
Химиотерапия / Chemotherapy	272	171	109	73	46	15	1

Рис. 3. Общая выживаемость пациентов в исследовании KEYNOTE-045. ДИ – доверительный интервал
Fig. 3. Overall survival of patients in the KEYNOTE-045 study. CI – confidence interval

У больных с высоким уровнем люминал-ассоциированного PPARγ отмечено значительное увеличение выживаемости.

Вновь созданные препараты на основе иммуноонкологических данных сравнивали по эффективности с традиционными или между собой. На рис. 2 пред-

ставлена схема рандомизированного открытого исследования III фазы KEYNOTE-045 [7].

На представленных на рис. 3 графиках видно преимущество применения пембролизумаба по сравнению с химиопрепаратами: медиана общей выживаемости 10,3 мес против 7,4 мес (p = 0,0004).

В исследовании KEYNOTE-045 было сделано следующее заключение: у пациентов с прогрессирующим или рецидивным метастатическим уротелиальным раком пембролизумаб показал преимущества перед химиотерапией в отношении общей выживаемости, уровня ответов и профиля безопасности (медиана наблюдения 18,5 мес).

При использовании пембролизумаба 12-месячная общая выживаемость составила 44,4 %, таксанов – 30,2 %, 18-месячная общая выживаемость – 36,1 и 20,5 % соответственно. Медиана длительности ответа общей выживаемости при применении пембролизумаба не достигнута, при использовании таксанов составила 4,4 мес; доля ответов в период 12 мес – 69 и 36 % соответственно. Уровень нежелательных явлений, приведших к прерыванию терапии, – 61,3 % против 90,2 %, включая \geq III степень токсичности – 16,5 % против 49,8 %. Медианы выживаемости без прогрессирования сопоставимы, при этом 18-месячная выживаемость без прогрессирования в группе пембролизумаба составила 16,8 %, в группе химиотерапии – 3,5 %.

В целях изучения 2-й линии терапии проведена оценка клинической активности комбинации ипилимумаб (IPI) + ниволумаб (NIVO) у больных NIVO-рефрактерным метастатическим уротелиальным раком.

PD-1 и PD-L1 обеспечивают checkpoint, который регулирует взаимодействие между иммунной системой и опухолью. Антитела, блокирующие PD-1 или PD-L1, увеличивают интенсивность противоопухолевого действия у больных распространенным уротелиальным раком. NIVO, блокирующий антитела PD-1 или PD-L1, имеет клиническую активность при распространенном уротелиальном раке. IPI-антитела, блокирующие checkpoint-молекулу CTLA-4, также демонстрируют клиническую активность при уротелиальном раке. В исследование были включены 40 больных местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, леченные NIVO. Использовалась следующая схема:

- 1) NIVO в дозе 3 мг/кг массы тела каждые 2 нед;
- 2) NIVO в дозе 3 мг/кг массы тела + IPI 1 мг/кг.

В случае, когда было отмечено прогрессирование после применения NIVO, рекомендовано повторное введение каждые 3 нед. У 10 больных, рефрактерных к NIVO, наблюдалось умеренное увеличение токсичности вследствие использования комбинации по сравнению с монотерапией. В результате проведенного лечения в 1 случае отмечена частичная регрессия, в 3 – стабилизация, в 6 – прогрессирование.

Безусловный интерес представляло изучение **пембролизумаба** в качестве 1-й линии лечения пациентов с распространенным уротелиальным раком с противопоказаниями к цисплатинсодержащей химиотерапии. В связи с этим проведено исследование

KEYNOTE-052 [16], в которое были включены пациенты с соматическим статусом по шкале ECOG 2, клиренсом креатинина 30–60 мг/мин, нейропатией \geq II степени, хронической сердечной недостаточностью функционального класса III по Нью-Йоркской классификации функционального состояния. Пембролизумаб вводили в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед. Радиологический контроль проводили каждые 6 нед в первый год и затем каждые 12 нед. Эффективность оценивали через 24 мес. Безопасность введения препарата изучали в течение всего периода наблюдения. Всего в исследование были включены 370 больных. Средний возраст составил 74 года, у 42 % пациентов статус активности по шкале ECOG 2. Период наблюдения составил 24 мес, средний период стабилизации – 2,0 мес (1,6–4,8 мес). Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 31 и 67 % соответственно. У 62 % больных отмечены любые виды токсичности \geq III степени, 16 % исключены из исследования из-за лекарственной токсичности.

Изучению эффективности **атезолизумаба** посвящено исследование IMvigor210, в котором сравнивались 2 когорты пациентов [17, 18]. В исследование были включены больные местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком и тестом на экспрессию PD-L1. В 1-ю когорту вошли 119 больных с противопоказаниями к цисплатину. Больных распространенным РМП из 2-й когорты лечили цисплатином. Всем больным вводили атезолизумаб в дозе 1200 мг внутривенно каждые 3 нед; пациентам 1-й когорты – до прогрессирования заболевания согласно критериям RECIST v1.1, 2-й когорты – до потери эффективности препарата (рис. 4).

Предварительные данные показали, что полная регрессия наблюдалась во всех подгруппах PD-L1. Уровень клинической эффективности у всех больных составил 30 % (95 % ДИ 22–39 %). При медиане наблюдения 17,2 мес медиана длительности ответа не была достигнута во всех подгруппах PD-L1, у 70 % больных ответ на лечение длился в течение периода исследования (табл. 1).

Ниволумаб изучали в исследовании II фазы CheckMate 275 в качестве одной ветви у больных метастатическим нерезектабельным местно-распространенным уротелиальным раком [19]. Также показанием было прогрессирование или рецидивирование рака после проведения платиносодержащей химиотерапии. Кроме этого, в тканевых образцах определяли PD-L1. Ниволумаб вводили в дозе 3 мг/кг массы тела внутривенно с интервалом 2 нед. В исследование были включены 270 больных. Лечение проводили до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности (рис. 5). Среди оцененных 265 больных объективный ответ имели 19,6 % (95 % ДИ

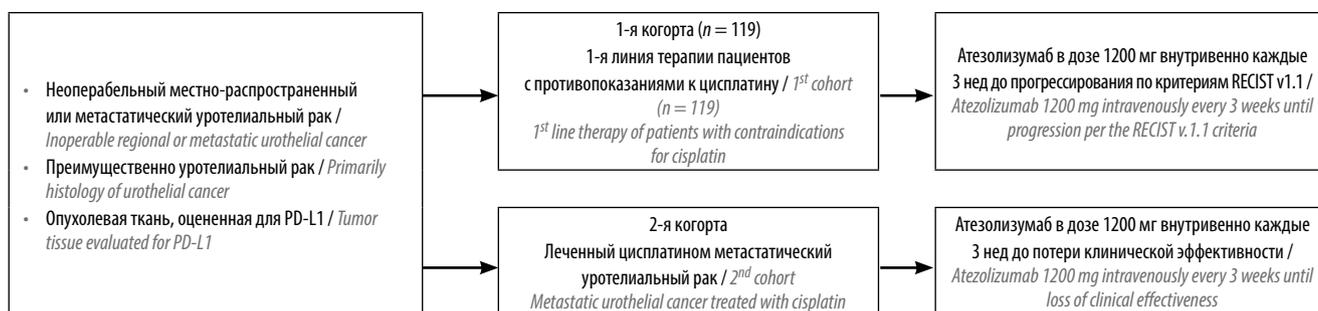


Рис. 4. Схема исследования IMvigor210

Fig. 4. IMvigor210 study design

Таблица 1. Результаты исследования IMvigor210, %

Table 1. Results of the IMvigor210 study, %

Исход заболевания Disease outcome	Иммунные клетки 2/3 (n = 32) Immune cells 2/3 (n = 32)	Иммунные клетки 1/2/3 (n = 80) Immune cells 1/2/3 (n = 80)	Все больные (n = 119) All patients (n = 119)	Иммунные клетки 1 (n = 48) Immune cells 1 (n = 48)	Иммунные клетки 0 (n = 39) Immune cells 0 (n = 39)
Степень объективного ответа (95 % доверительный интервал) Objective response level (95 % confidence interval)	28 (14–47)	24 (15–35)	23 (16–31)	21 (10–35)	21 (9–36)
Полный ответ Full response	4	8	11	4	3
Частичный ответ Partial response	5	11	16	6	5

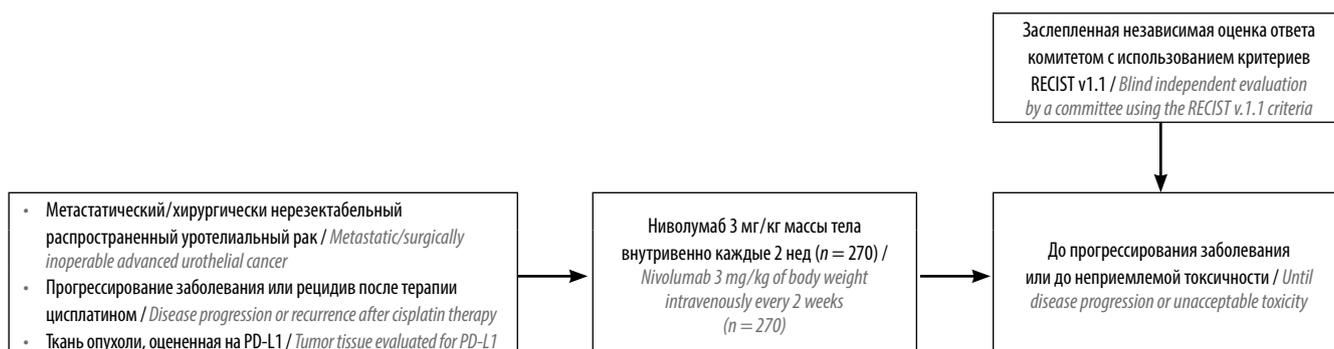


Рис. 5. Дизайн исследования CheckMate 275. Больные должны иметь в тканевом образце экспрессию PD-L1, определенную в период скрининга, но они не исключались из исследования на основании статуса PD-L1. Пациенты должны лечиться до прогрессирования на основании положения, утвержденного протоколом

Fig. 5. CheckMate 275 study design. Patients must have PD-L1 expression in the tissue sample identified during screening, but they weren't excluded from the study based on the PD-L1 status. Patients should be treated until progression per the provision stated in the protocol

15,0–24,9 %), полная регрессия отмечена у 2 %, частичная – у 17 %, стабилизация заболевания – у 23 %, прогрессирование – у 39 % и не удалось оценить состояние у 18 %. Медиана наблюдения составила 7 мес (табл. 2).

Заключение

Представленные в настоящем обзоре данные показывают основные направления исследований по проблеме РМП. Это переоценка имеющихся взглядов по цитологическому анализу мочи, марке-

Таблица 2. Противоопухолевая активность в исследовании CheckMate 275 (адаптировано из [19]), %

Table 2. Anti-tumor activity in the CheckMate 275 study (adapted from [19]), %

Исход заболевания Disease outcome	Все больные (n = 265)* All patients (n = 265)*	PD-L1 <1 % (n = 143)	PD-L1 ≥1 % (n = 122)	PD-L1 <5 % (n = 184)	PD-L1 ≥5 % (n = 81)
Степень подтвержденного объективного ответа с использованием заслепленного метода (95 % доверительный интервал) Objective response level per the blind method (95 % confidence interval)	19,6 (15,0–24,9)	16,1 (10,5–23,1)	23,8 (16,5–32,3)	15,8 (10,8–21,8)	28,4 (18,9–39,5)
Полная регрессия Full regression	2	1	4	1	5
Частичная регрессия Partial regression	17	15	20	15	24
Стабилизация Stabilization	23	18	29	20	28
Прогрессирование Progression	39	47	30	45	26
Невозможно определить Impossible to determine	18	20	17	19	17

*Больные должны иметь в тканевом образце экспрессию PD-L1, определенную в период скрининга, но они не исключались из исследования на основании статуса PD-L1. Пациенты должны лечиться до прогрессирования на основании положения, утвержденного протоколом.

*Patients must have PD-L1 expression in the tissue sample identified during screening, but they weren't excluded from the study based on the PD-L1 status. Patients should be treated until progression per the provision stated in the protocol.

рам, локализации опухоли и т. д. Большой прорыв сделан в области молекулярной биологии и ее соединения с клинической онкоурологией. Спектр новых данных расширяется от характеристики молекулярных подтипов уротелиального рака до ре-

зультатов лечения в зависимости от этих подтипов. Появление новых препаратов позволяет надеяться на дальнейшее улучшение результатов лечения местно-распространенного и метастатического РМП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- European Association of Urology. Guidelines 2017 edn. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer. Pp. 11, 13, 15, 16, 39.
- Miyamoto D.T., Drumm M., Clayman R.H. et al. Outcomes and tolerability of selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer in elderly patients. ASCO 2017. Abstract 316. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.316.
- Nahar B., Koru-Sengul T., Miao F. et al. Comparison of readmission and short-term mortality rates between different types of urinary diversion in patients undergoing radical cystectomy. World J Urol 2018;36(3):393–9. DOI: 10.1007/s00345-017-2140-3. PMID: 29230495.
- Bellmunt J., Kerst J.M., Vázquez F. et al. A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). Ann Oncol 2017;28(7):1517–22. DOI: 10.1093/annonc/mdx186. PMID: 28419193.
- European Association of Urology. Guidelines 2017 edn. Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. P. 39.
- 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.
- Bajorin D.F., De Wit R., Vaughn D.J. et al. Planned survival analysis from KEYNOTE-045: phase 3, open-label study of pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). ASCO 2017. Abstract 4501. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4501.
- Chi L.J., Lu H.T., Li G.L. et al. Involvement of T helper type 17 and regulatory T cell activity in tumour immunology of bladder carcinoma. Clin Exp Immunol 2010;161(3):480–9. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04215.x. PMID: 20646003.
- Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature 2011;480(7378):480–9. DOI: 10.1038/nature10673. PMID: 22193102.
- Horn T., Laus J., Seitz A.K. et al. The prognostic effect of tumour-infiltrating lymphocytic subpopulations in bladder

- cancer. *World J Urol* 2016;34(2):181–7. DOI: 10.1007/s00345-015-1615-3. PMID: 26055646.
11. Lang F., Linlin M., Ye T., Yuhai Z. Alterations of dendritic cell subsets and TH1/TH2 cytokines in the peripheral circulation of patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Lab Anal* 2012;26(5):365–71. DOI: 10.1002/jcla.21532. PMID: 23001982.
 12. Chopin D., Barei-Moniri R., Maille P. et al. Human urinary bladder transitional cell carcinomas acquire the functional Fas ligand during tumor progression. *Am J Pathol* 2003;162(4):1139–49. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63910-7. PMID: 12651606.
 13. Ackerman C., Mariathan S., Nickles D. et al. Molecular subtyping of metastatic urothelial bladder cancer. ASCO 2017. Abstract 326. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.326.
 14. Seiler R., Ashab H.A.D., Erho N. et al. Muscle invasive bladder cancer: a single sample patient assay to predict molecular subtypes and benefit of neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017;16(3); e1567. DOI: 10.1016/S1569-9056(17)30952-1.
 15. Efstathiou J.A., Gibb E., Miyamoto D.T. et al. Subtyping muscle-invasive bladder cancer to assess clinical response to trimodality therapy. ASCO 2017. Abstract 287. DOI: abs/10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.287.
 16. 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;18(11):1483–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2. PMID: 28967485.
 17. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2. PMID: 27939400.
 18. Bellmunt J., Balar A., Galsky M.D. et al. IMvigor210: update analyses of first-line (1L) atezolizumab (atezo) in cisplatin (cis)-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma. ESMO 2016. Abstract 782PD. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.LBA45.
 19. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (Check-Mate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7. PMID: 28131785.

Вклад авторов

О.Б. Карякин: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

O.B. Karyakin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

A.D. Kaprin: developing the research design.

ORCID авторов

О.Б. Карякин: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

А.Д. Каприн: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

ORCID of authors

O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 22.01.2018. **Принята к публикации:** 26.02.2018.

Article received: 22.01.2018. **Accepted for publication:** 26.02.2018.

О стадировании онкоурологических заболеваний по обновленной TNM-классификации 8-го издания

А.А. Киричек¹, Б.Ш. Камолов², Н.А. Савёлов³, 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;

³ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская обл., Красногорский район, пос. Истра, 27

Контакты: Андрей Андреевич Киричек akirdoctor@gmail.com

С 1 января 2018 г. вступает в силу действие обновленной международной TNM-классификации злокачественных опухолей 8-го издания, созданной 2 ведущими организациями: Американским объединенным комитетом по изучению рака (AJCC) и Международным противораковым союзом (UICC). На основании консенсусных конференций Международного общества уропатологов (ISUP), пересмотревших текущие подходы к патоморфологии и стадированию злокачественных опухолей предстательной железы (2009 г.), почек (2012 г.), яичек и полового члена (2015 г.), Всемирной организацией здравоохранения утверждена современная морфологическая классификация опухолей мочевыделительной и мужской половой систем. Впервые в TNM-классификации указан уровень доказательности.

Ключевые слова: TNM-классификация, стадирование, уровень доказательности, микрометастаз рака предстательной железы, предикторная модель, классификация Всемирной организации здравоохранения

Для цитирования: Киричек А.А., Камолов Б.Ш., Савёлов Н.А., Матвеев В.Б. О стадировании онкоурологических заболеваний по обновленной TNM-классификации 8-го издания. Онкоурология 2018;14(1):166–72.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-166-172

On staging of urologic cancers in accordance with the updated 8th edition of the TNM Classification

A.A. Kirichek¹, B.Sh. Kamolov², N.A. Savyolov³, 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;

³Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow Healthcare Department; 27 Istra Settlement, Krasnogorsk District, Moscow Region 143423, Russia

On January 1, 2018, an updated 8th edition of the international TNM Classification of Malignant Tumors comes into effect. The classification was developed by 2 leading organizations: the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the Union for International Cancer Control (UICC). Based on consensus conferences of the International Society for Urological Pathology (ISUP) which reconsidered the current approaches to pathomorphology and staging of malignant tumors of the prostate (2009), kidneys (2012), testicles and penis (2015), the World Health Organization approved the new morphological classification of tumors of the urinary and male reproductive systems. At the first time, the TNM Classification indicates evidence level.

Key words: TNM classification, staging, evidence level, micrometastasis of prostate cancer, predictive model, World Health Organization classification

For citation: Kirichek A.A., Kamolov B.Sh., Savyolov N.A., Matveev V.B. On staging of urologic cancers in accordance with the updated 8th edition of the TNM Classification. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):166–72.

Введение

С 1 января 2018 г. вступает в силу действие обновленной международной TNM-классификации злокачественных опухолей 8-го издания. Над ее составлением совместно работали 2 ведущие организации — Амери-

канский объединенный комитет по изучению рака (AJCC) и Международный противораковый союз (UICC). Несмотря на тесное сотрудничество и единую цель — составление универсального пособия для стадирования и прогнозирования течения злокачественных

заболеваний, — каждая из организаций опубликовала свою версию обновленной TNM-классификации.

Версия стадирования, подготовленная AJCC, основана на данных современного 4-го издания морфологической классификации опухолей мочевыделительной и мужской половой систем, утвержденного в 2016 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и результатах крупных исследований. При составлении морфологической классификации ВОЗ учитывала результаты консенсусных конференций Международного общества уропатологов (ISUP), пересмотревших текущие подходы к патоморфологии и стадированию злокачественных опухолей предстательной железы (2009 г.), почек (2012 г.), яичек и полового члена (2015 г.).

В целях объективизации изменений в стадировании экспертами AJCC впервые был указан уровень доказательности [1]. Более того, предусмотрена опция постоянного их обновления на официальном сайте AJCC [2]. Эксперты панельных групп AJCC постарались максимально учесть современные клинические рекомендации и отразить персонализированный подход к лечению пациентов с онкоурологическими заболеваниями.

Другую версию TNM-классификации, подготовленную экспертами UICC, отличают меньшая детализированность (253 против 1024 страниц в версии AJCC), удобство и простота в применении. Основная ее цель заключается в анализе данных о заболеваемости населения и прогнозе лечения в большинстве стран мира, в том числе с менее развитой системой здравоохранения [3]. По замыслу авторов, классификация универсальна и должна одинаково применяться в разных странах, однако существенным недостатком становится все более нарастающий ее отрыв от достижений современной молекулярной и клинической онкологии. Многие разделы обновленной TNM-классификации 8-го издания UICC остались прежними, без каких-либо изменений по сравнению с 7-м изданием.

Рак предстательной железы

Гистологическая градация рака предстательной железы (РПЖ) в настоящее время должна проводиться согласно положениям, утвержденным на консенсусной конференции ISUP 2014 г., где подробно описаны критерии степени анаплазии простатической аденокарциномы и внутрипротоковой карциномы [4, 5]. Например, при обнаружении в опухоли криброзных или гломерулоидных структур по умолчанию устанавливается градация 4 по шкале Глисона, а при выявлении муцинозного компонента анаплазия оценивается на основании исключительно архитектурных особенностей строения железы.

Согласно обеим версиям (AJCC и UICC) TNM-классификации 8-го издания, при биопсии предста-

Система градации рака предстательной железы
Prostate cancer grading

Сумма баллов по шкале Глисона Total Gleason score	Группа ISUP ISUP group
2–6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4), или (5 + 3), или (3 + 5) 8 (4 + 4), or (5 + 3), or (3 + 5)	4
9–10	5

Примечание. ISUP — Международное общество уропатологов.

Note. ISUP stands for the International Society for Urological Pathology.

тельной железы или простатэктомии современное гистологическое заключение должно обязательно включать общепринятый показатель суммы баллов по шкале Глисона, а также группу градации по новой классификации ISUP 2014 г. (см. таблицу). По сравнению с выделением 3 вариантов — высоко-, умеренно или низкодифференцированного РПЖ (с суммой баллов по шкале Глисона 6, 7 и 8–10 баллов соответственно) — новая классификация из 5 групп градации показала преимущество в стратификации риска по результатам крупного многоцентрового исследования [6]. Новая классификация ISUP в 2016 г. была одобрена ВОЗ [7], в феврале 2017 г. — Колледжем американских патологов (CAP) и учитывается в текущих клинических рекомендациях ведущих профессиональных сообществ [8, 9].

Полярные различия в классификациях AJCC и UICC имеются в отношении патоморфологического стадирования (pT) локализованного РПЖ. Версия AJCC не предусматривает подразделение патологоанатомической стадии T2 в зависимости от объема поражения опухолью долей предстательной железы; существует только стадия pT2 (с уровнем доказательности III). Во многих исследованиях продемонстрировано отсутствие убедительных прогностических преимуществ субстадирования pT2, в том числе в отношении риска развития биохимического рецидива [10–12]. Кроме того, при субстадировании T2 не исключена ситуация завышения стадии заболевания, преимущественно для небольших опухолей предстательной железы с мультифокальным характером роста [13]. По сравнению с субстадированием большее прогностическое значение при локализованном РПЖ имеет размер наибольшего опухолевого очага [14]. Для местно-распространенного РПЖ сохраняется субстадирование на категории pT3a (однако уточнен

билатеральный характер экстракапсулярного роста) и pT3b (инвазия в семенные пузырьки).

Патологоанатомическое стадирование по версии UICC не только сохраняет 3 традиционные подстадии локализованного РПЖ (pT2a, pT2b и pT2c), но и впервые вводит понятие микрометастазов в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) (pNmi), которые соответствуют опухолевому поражению $\leq 0,2$ см в наибольшем измерении. Стоит отметить, что эксперты AJCC в настоящее время воздерживаются от включения pNmi в свою версию классификации, учитывая неясное клиническое значение и необходимость дальнейших исследований для окончательных выводов.

Клиническое стадирование РПЖ не претерпело изменений по сравнению с прежними изданиями TNM-классификации. Для клинической стадии T2 сохраняется трехуровневая градация cT2a, cT2b и cT2c, позволяющая адекватнее стратифицировать риск и определить тактику лечения у пациентов с локализованным РПЖ.

Еще одно расхождение позиций AJCC и UICC обнаружено при составлении прогностической группировки по стадиям РПЖ. Если в версии UICC учитываются только традиционные анатомические факторы (распространенность первичной опухоли, состояние регионарных ЛУ, наличие отдаленных метастазов), то в классификацию AJCC впервые включены 2 неанатомических фактора – уровень простатического специфического антигена (ПСА) крови и группа градации по ISUP. Так, согласно положениям AJCC, локализованный РПЖ (T1–2) теперь может соответствовать не только ранним стадиям (I–II), но и устанавливается стадия заболевания IIIA (при наличии любого из 2 неблагоприятных факторов: уровне ПСА ≥ 20 нг/мл и/или высокой группе градации 5 по ISUP) [15]. Другую категорию также III стадии (IIIB) составляют пациенты с неметастатическим местно-распространенным РПЖ (T3–4) и градацией ≤ 4 по ISUP, для которых может быть рекомендовано проведение адьювантной лучевой терапии. Благодаря внесенным изменениям в стадировании РПЖ для больных локализованным РПЖ (T1–2) с неблагоприятными факторами риска (высоким уровнем ПСА ≥ 20 нг/мл и/или максимальной группой градации 5 по ISUP) могут быть назначены такие же опции лечения, как для пациентов с местно-распространенным РПЖ (T3–4) менее агрессивного течения согласно клиническим рекомендациям лечения по NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [9]. К другим изменениям следует отнести появление новой стадии IIC, разделение IV стадии на подкатегории IVA и IVB. Прогностическая ценность новой системы стадирования РПЖ была подтверждена и валидирована в крупном независимом исследовании В. Bhindi и соавт. из клиники Мейо [16].

Принципиально новым подходом стало включение в TNM-классификацию РПЖ (по версии AJCC) прогностических и предикторных статистических моделей. Из 15 многофакторных моделей, созданных для прогнозирования отдаленных результатов лечения у больных РПЖ, лишь 2 предикторные модели признаны экспертной группой AJCC полностью соответствующими качественным требованиям [17, 18]: обе модели валидированы для прогнозирования ответа на химиотерапию у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ. В настоящее время для больных локализованным или местно-распространенным РПЖ продолжают отсутствовать утвержденные прогностические модели, в том числе при агрессивной форме заболевания; рекомендовано использование современной системы стадирования и оценки риска заболевания.

Рак почки

В обновленной TNM-классификации AJCC применяется новая четырехуровневая система градации почечно-клеточного рака (ПКР) вместо традиционной градации по Фурман (уровень доказательности II) [19]. Согласно выводам консенсусной конференции ISUP 2012 г. современные градации ПКР (G_{1-4}) основаны только на оценке строения внутриклеточных ядрышек и более объективны при интерпретации патоморфологом, в отличие от градации по Фурман, требующей сложной оценки и клеточных ядер, и внутриклеточных ядрышек.

Градация G_{1-4} по классификации ВОЗ/ISUP может быть применима для большинства подтипов ПКР (светлоклеточного, папиллярного), за исключением хромофобного. Выявление саркоматоидного компонента или рабдоидной дифференцировки опухоли является фактором плохого прогноза для больных ПКР [20, 21] и независимо от гистологического подтипа относится к градации G_4 (уровень доказательности II).

Еще один неблагоприятный прогностический фактор – наличие микроскопической инвазии кровеносных и лимфатических сосудов [21], которое коррелирует с меньшими медианами опухолевоспецифической выживаемости и временем до развития отдаленных метастазов. UICC в своей версии TNM-классификации сохранил прежнюю систему градации по Фурман, а также воздержался от включения в прогностические факторы показателей рабдоидной дифференцировки и лимфоваскулярной инвазии.

По сравнению с 7-м изданием TNM-классификации стадирование ПКР по обновленной версии UICC осталось без каких-либо изменений. Небольшой пересмотр, касающийся только стадии T3a, осуществлен в версии стадирования, подготовленной AJCC. Если ранее стадии T3a соответствовало только макроскопи-

ческое распространение опухоли на почечную вену и ее сегментарные ветви, то в обновленной версии не уточняется характер инвазии (макро- или микроскопический) в сосудах (уровень доказательности II). Согласно рекомендации ISUP патоморфологи должны проводить микроскопическое исследование вен в области ворот почки. Также пересмотрена терминология относительно анатомии почечной вены: вместо определения «ветви, содержащие гладкомышечную ткань» принят термин «сегментарные ветви почечной вены». Наконец, стадия T3a расширена за счет включения всех случаев опухолевой инвазии в чашечно-лоханочную систему (уровень доказательности II). После внесения изменений в стадирование T3a, вероятно, будут пересмотрены протоколы клинических исследований по адъювантному лечению неметастатического ПКР высокого риска рецидивирования.

Рак мочевого пузыря

AJCC признает практическую значимость субстадирования T1 по результатам гистологического исследования материала при трансуретральной резекции мочевого пузыря. К сожалению, к настоящему времени не существует утвержденных критериев для субстадирования T1 рака мочевого пузыря (РМП), однако в качестве перспективных методик предложены количественные показатели на основе измерения глубины инвазии. Так, по данным M.Z. Leivo и соавт., при оценке всех прогностических факторов прогрессирования и инвазии мышечной стенки мочевого пузыря оптимальным оказался микроскопический показатель суммарной линейной длины инвазивной карциномы $\geq 2,3$ мм [22]. Внедрение субстадирования позволит адекватнее стратифицировать риск прогрессирования у пациентов с РМП стадии T1 в дополнение к общепринятым сегодня факторам риска – высокой степени злокачественности, размеру опухоли ≥ 3 см, мультифокальному росту, наличию карциномы *in situ*, рецидиву заболевания [23].

По сравнению с 7-м изданием в обновленной системе TNM-классификации (по версии AJCC) подробно уточнены особенности стадирования РМП при инвазии в стромальную ткань предстательной железы: разграничены понятия трансмурального опухолевого роста из мочевого пузыря (стадируется по-прежнему как pT4a) и субэпителиальной инвазии по уретре (теперь относится к стадии pT2) с учетом более благоприятного прогноза выживаемости, подтвержденного по данным нескольких исследований [24, 25].

Инвазивные карциномы дивертикулов мочевого пузыря рекомендовано не стадировать как T2: в связи с отсутствием мышечного слоя в стенке приобретенных дивертикулов инвазивные опухоли сразу прорастают из подслизистого слоя в перивезикальную клетчатку.

В крупном исследовании ($n = 1991$) В. Ну и соавт. обнаружили большую частоту повышения стадии pT после проведения радикальной цистэктомии у пациентов с инвазивным раком дивертикулов мочевого пузыря, чем в контрольной группе больных мышечно-инвазивным РМП (48 % против 39 %; $p = 0,031$) [26].

В отдельную группу регионарных ЛУ при РМП выделены перивезикальные ЛУ (уровень доказательности II), которые обнаруживаются в околопузырной клетчатке по ходу лимфооттока из мочевого пузыря. Метастатическое поражение данных ЛУ обнаруживается у 7–10 % больных после радикальной цистэктомии и является независимым прогностическим фактором выживаемости [27]. В зависимости от количества пораженных ЛУ AJCC и UICC рекомендовали разделение прогностической группы стадии III на 2 категории: IIIA и IIIB (уровень доказательности II).

На основании различий в прогнозе выживаемости в зависимости от наличия висцеральных метастазов [28] AJCC и UICC утвердили разделение больных метастатическим РМП на 2 подстадии: M1a – с метастазами в нерегионарные ЛУ (все ЛУ, расположенные выше общих подвздошных сосудов) и M1b – с отдаленными метастазами в другие органы. Аналогичным образом выделены 2 подгруппы прогностической стадии IVA и IVB (уровень доказательности II).

Опухоли яичка

Если по версии UICC не внесено изменений в TNM-стадирование опухолей яичка по сравнению с 7-м изданием, то эксперты AJCC существенно обновили критерии стадирования категорий T и M.

Согласно классификации опухолей яичка ВОЗ 2016 г. при описании неинвазивного опухолевого поражения яичка стадии Tis следует использовать новый термин «герминогенная опухоль *in situ*» (GCNIS) вместо ранее используемого определения «внутриканальцевая герминогенная неоплазия» [29, 30], что обусловлено дифференциальной диагностикой с внутриканальцевым опухолевым ростом при внутриканальцевой семиноме или эмбриональном раке.

Другим изменением в терминологии с 2016 г. стало переименование сперматоцитарной сеиномы, новое название которой «сперматоцитарная опухоль яичка» отражает отличие от классической сеиномы. С учетом практически исключительно благоприятного течения заболевания у пациентов с данной гистологической формой рекомендовано не выполнять стадирование первичной опухоли и не проводить адъювантную лучевую или химиотерапию.

При верификации классической сеиномы яичка стадии T1 AJCC предусматривает с наивысшим I уровнем доказательности субстадирование в зависимости от размера первичной опухоли: pT1a (соответствует опухолевому очагу < 3 см в наибольшем измерении)

и pT1b (соответствует очагу >3 см). В проведенных исследованиях продемонстрированы прогностическая ценность субстадирования в отношении рецидива заболевания и преимущества риск-адаптированной стратегии адьювантного лечения, однако в качестве факторов риска были выбраны разные количественные критерии (от 3 до 4 см) [31]. По заключению панели экспертов AJCC из группы опухолей мужских половых органов, оптимальным критерием для субстадирования T1 должен быть размер опухоли 3 см.

Категория pT2 в обновленной версии классификации расширена за счет включения случаев опухолевой инвазии в придаток яичка и мягкие ткани ворот яичка – жировой и соединительнотканной компоненты, расположенные за *rete testis* (уровень доказательности II). В большинстве (80 %) случаев врастанию в ткань ворот яичка патоморфологически предшествует инвазия в *rete testis*, при этом, по данным исследования A. Yilmaz и соавт., оба фактора на момент установления диагноза имеют выраженную корреляцию с наличием метастазов, т. е. с первично распространенным заболеванием [32]. В то же время опухолевое врастание в *rete testis* не определяет стадию (может соответствовать pT1 или pT2 с лимфоваскулярной инвазией), несмотря на то что по данным ряда исследований может быть независимым фактором риска прогрессирования [33, 34]. Решение не учитывать распространение опухоли на *rete testis* обосновано в том числе сложностью дифференциальной диагностики между педжетоидным опухолевым ростом и истинной инвазией в *rete testis*.

Стадия pT3 по-прежнему устанавливается при распространении опухоли на семенной канатик путем прямого врастания. Однако случаи поражения канатика без прямого врастания, в том числе при вовлечении в опухолевый процесс мягких тканей канатика посредством лимфоваскулярной инвазии, теперь рассматриваются как метастатические очаги и соответствуют стадии pM1 (уровень доказательности III).

Рак полового члена

Внесены существенные изменения в стадирование первичной опухоли и регионарных ЛУ у больных раком полового члена (РПЧ). Если в 7-м издании TNM стадия Ta устанавливалась только при неинвазивной веррукозной карциноме без деструктивного инвазивного роста, то в новом 8-м издании с высоким уровнем доказательности II эта категория расширена и теперь включает все гистоподтипы неинвазивного локализованного плоскоклеточного рака – не только веррукозный, но и базалиоидный, бородавчатый, папиллярный, смешанный [7]. Существенным моментом также является исключение из термина определения «без деструктивного инвазивного роста», так как часто адекватная оценка его патоморфологом затруднительна

и такое определение раньше давало возможность гипердиагностики Ta с включением всех случаев веррукозной карциномы.

С учетом различной структуры поверхностных слоев над телами полового члена, топически обусловленной (в зависимости от отделов – головки, крайней плоти, тела или основания полового члена), с наивысшим уровнем доказательности I пересмотрены критерии стадии T1 – инвазивного РПЧ без врастания в кавернозные или губчатые тела. В прежней версии классификации указывалось обобщенное понятие «врастание в субэпителиальную соединительную ткань», которое теперь уточняется в зависимости от расположения первичного очага.

Субстадирование T1 позволяет стратифицировать риск метастазирования в регионарные ЛУ (10,5–18,1 % при T1a, 33,3–50,0 % при T1b) и имеет практическое значение при определении показаний к паховой лимфаденэктомии [35]. Новым критерием для субстадирования T1 стало наличие перинеуральной инвазии, в дополнение к 2 уже известным прогностическим факторам – лимфоваскулярной инвазии и низкой степени дифференцировки (G₂) [35].

Случаи стадии T2 ограничены только инвазивным РПЧ, врастающим в губчатое тело (уровень доказательности II). Опухолевое врастание в кавернозное тело, ранее стадируемое как T2, по новой классификации переведено в категорию T3, что обусловлено меньшей выживаемостью и большей частотой поражения паховых ЛУ (48,5–52,5 %), чем в случае инвазии губчатого тела (33,0–35,8 %) [36].

В новой классификации снижена прогностическая ценность случаев инвазии уретры. Если ранее все случаи опухолевого врастания в уретру стадировали как T3, то по современным положениям они могут соответствовать T3 или T2 в зависимости от наличия или отсутствия опухолевого роста в кавернозном теле.

Стадирование регионарных ЛУ также претерпело определенные изменения (по версии AJCC). На основании данных опухолевоспецифической выживаемости в зависимости от числа пораженных ЛУ [37] в обновленной классификации расширена категория pN1: включает метастаз не только в 1 паховом ЛУ (как указывалось в 7-м издании), но и в 2 паховых ЛУ при обязательных условиях одностороннего поражения и отсутствия экстракапсулярного роста. К pN2 теперь относится поражение 3 и более ипсилатеральных паховых ЛУ (ранее – поражение и 2 ЛУ) или двустороннее их поражение (уровень доказательности II) также без экстракапсулярного роста. Таким образом, пациентам с метастатическим интранодальным поражением 2 паховых ЛУ с одной стороны не потребуются проведение адьювантной химиотерапии согласно современным клиническим рекомендациям [38].

Категория pN3 по-прежнему включает метастатическое поражение паховых ЛУ с экстракапсулярным ростом, а также любые случаи поражения тазовых ЛУ. При этом прогностически неблагоприятнее поражение тазовых ЛУ. Так, 3-летняя опухолевоспецифическая выживаемость достигает соответственно 47,9 и 28,6 % [38, 39].

Вместо традиционной с 1921 г. четырехуровневой системы градации плоскоклеточного РПЧ по Broder

утверждена новая трехуровневая градация по классификации ВОЗ/ISUP. Высокая степень злокачественности (G₃) является прогностическим фактором риска поражения регионарных ЛУ, остается критерием при субстадировании T1 с наивысшим уровнем доказательности I. При обнаружении саркоматоидного опухолевого компонента у пациентов с РПЧ стадии T1 рекомендовано по умолчанию стадирование как высокоагрессивной (high-grade) карциномы T1b.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B. et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93–9. DOI: 10.3322/caac.21388. PMID: 28094848.
- Kattan M.W., Hess K.R., Amin M.B. et al. American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine. *CA Cancer J Clin* 2016;66(5):370–4. DOI: 10.3322/caac.21339. PMID: 26784705.
- Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. 8th edn. Oxford, UK: Wiley Blackwell, 2017.
- Epstein J.I., Egevad L., Amin M.B. et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):244–52. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000530. PMID: 26492179.
- Epstein J.I., Amin M.B., Reuter V.E., Humphrey P.A. Contemporary Gleason grading of prostatic carcinoma: an update with discussion on practical issues to implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017;41(4):e1–7. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000820. PMID: 28177964.
- 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.
- Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2016.
- Sanda M.G., Chen R.C., Crispino T. et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline, 2017. Available at: [http://www.auanet.org/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer-new-\(aua/astro/suo-guideline-2017\)](http://www.auanet.org/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer-new-(aua/astro/suo-guideline-2017)).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Published February 21, 2017. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Kordan Y., Chang S.S., Salem S. et al. Pathological stage T2 subgroups to predict biochemical recurrence after prostatectomy. *J Urol* 2009;182(5):2291–5. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.020. PMID: 19758638.
- Chun F.K., Briganti A., Lebeau T. et al. The 2002 AJCC pT2 subtypes confer no prognostic information on the rate of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006;49(2):273–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.009. PMID: 16413103.
- Epstein J.I. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *J Urol* 2011;186(3):790–7. DOI: 10.1016/j.juro.2011.02.2695. PMID: 21788055.
- van der Kwast T.H., Amin M.B., Billis A. et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 sub-staging and prostate cancer volume. *Mod Pathol* 2011;24(1):16–25. DOI: 10.1038/modpathol.2010.156. PMID: 20818340.
- Ettel M., Kong M., Lee P. et al. Modification of the pT2 substage classification in prostate adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2016;56:57–63. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.05.016. PMID: 27251951.
- Buyyounouski M.K., Choyke P.L., McKenney J.K. et al. Prostate cancer – major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(3):245–53. DOI: 10.3322/caac.21391. PMID: 28222223.
- Bhindi B., Karnes R.J., Rangel L.J. et al. Independent validation of the American Joint Committee on Cancer 8th edition prostate cancer staging classification. *J Urol* 2017;198(6):1286–94. DOI: 10.1016/j.juro.2017.06.085. PMID: 28669765.
- Halabi S., Lin C.Y., Kelly W.K. et al. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(7):671–7. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.3696. PMID: 24449231.
- Halabi S., Lin C.Y., Small E.J. et al. Prognostic model predicting metastatic castration-resistant prostate cancer survival in men treated with second-line chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(22):1729–37. DOI: 10.1093/jnci/djt280. PMID: 24136890.
- Delahunt B., Chevillet J.C., Martignoni G. et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2013;37(10):1490–504. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318299f0fb. PMID: 24025520.
- Przybycin C.G., McKenney J.K., Reynolds J.P. et al. Rhabdoid differentiation is associated with aggressive behavior in renal cell carcinoma: a clinicopathologic analysis of 76 cases with clinical follow-up. *Am J Surg Pathol* 2014;38(9):1260–5. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000251. PMID: 25127094.
- Михайленко Д.С., Телешова М.В., Перепечин Д.В. и др. Герминальные нонсенс-мутации в гене *SMARCB1* у российских пациентов с рабдоидными опухолями почек. *Онкоурология* 2017;13(2):14–9. [Mikhaylenko D.S., Teleshova M.V., Perepechin D.V. et al. Germline nonsense-mutations of the *SMARCB1* gene in Russian patients with rhabdoid renal tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(2):14–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-14-19.
- Leivo M.Z., Sahoo D., Hamilton Z. et al. Analysis of T1 bladder cancer on biopsy and transurethral resection specimens: comparison and ranking of T1 quantification approaches to predict progression to muscularis propria invasion. *Am J Surg Pathol* 2018;42(1):e1–10. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000964. PMID: 29076872.
- Babjuk M., Bohle A., Burger M. et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive

- urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol* 2017;71:447–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.041.
24. Knoedler J.J., Boorjian S.A., Tollefson M.K. et al. Urothelial carcinoma involving the prostate: the association of revised tumour stage and coexistent bladder cancer with survival after radical cystectomy. *BJU Int* 2014;114(6):832–6. DOI: 10.1111/bju.12486. PMID: 24119219.
 25. Patel A.R., Cohn J.A., Abd El Latif A. et al. Validation of new AJCC exclusion criteria for subepithelial prostatic stromal invasion from pT4a bladder urothelial carcinoma. *J Urol* 2013;189:53–8. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.006. PMID: 23164389.
 26. Hu B., Satkunasivam R., Schuckman A. et al. Urothelial carcinoma in bladder diverticula: outcomes after radical cystectomy. *World J Urol* 2015;33(10):1397–402. DOI: 10.1007/s00345-014-1472-5. PMID: 25549760.
 27. Bella A.J., Stitt L.W., Chin J.L., Izawa J.I. The prognostic significance of metastatic perivesical lymph nodes identified in radical cystectomy specimens for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2003; 170(6 Pt 1):2253–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000095804.33714.ea. PMID: 14634391.
 28. Galsky M.D., Moshier E., Kregel S. et al. Nomogram for predicting survival in patients with unresectable and/or metastatic urothelial cancer who are treated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 2013;119(16):3012–9. DOI: 10.1002/cncr.28146. PMID: 23720216.
 29. Verrill C., Yilmaz A., Srigley J.R. et al. Reporting and staging of testicular germ cell tumors: the International Society of Urological Pathology (ISUP) testicular cancer consultation conference recommendations. *Am J Surg Pathol* 2017;41(6):e22–32. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000844. PMID: 28368923.
 30. Williamson S.R., Delahunt B., Magi-Galuzzi C. et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology* 2017;70(3):335–46. DOI: 10.1111/his.13102. PMID: 27747907.
 31. Chung P., Daugaard G., Tyldesley S. et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med* 2015;4(1):155–60. DOI: 10.1002/cam4.324. PMID: 25236854.
 32. Yilmaz A., Cheng T., Zhang J., Trpkov K. Testicular hilum and vascular invasion predict advanced clinical stage in nonseminomatous germ cell tumors. *Mod Pathol* 2013;26:579–86. DOI: 10.1038/modpathol.2012.189. PMID: 23238629.
 33. Aparicio J., Maroto P., Garcia del Muro X. et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). *Ann Oncol* 2014;25:2173–8. DOI: 10.1093/annonc/mdu437. PMID: 25210015.
 34. Kamba T., Kamoto T., Okubo K. et al. Outcome of different post-orchietomy management for stage I seminoma: Japanese multi-institutional study including 425 patients. *Int J Urol* 2010;17(12):980–7. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02645.x. PMID: 20955354.
 35. Sun M., Djajadiningrat R.S., Alnajjar H.M. et al. Development and external validation of a prognostic tool for prediction of cancer-specific mortality after complete loco-regional pathological staging for squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2015;116:734–43. DOI: 10.1111/bju.12677. PMID: 24552303.
 36. Velázquez E.F., Ayala G., Liu H. et al. Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. *Am J Surg Pathol* 2008;32(7):974–9. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181641365. PMID: 18460979.
 37. Li Z.S., Yao K., Chen P. et al. Modification of N staging systems for penile cancer: a more precise prediction of prognosis. *Br J Cancer* 2015;113(12):1746. DOI: 10.1038/bjc.2015.457. PMID: 26695555.
 38. Hakenberg O.W., Comperat E.M., Minhas S. et al. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67(1):142–50. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.017. PMID: 25457021.
 39. Li Z., Guo S., Wu Z. et al. Subclassification of pN3 staging systems for penile cancer: proposal for modification of the current TNM classification. *Urol Oncol* 2017;35(9):543. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.04.009. PMID: 28578871.

Вклад авторов

A.A. Киричек: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Б.Ш. Камолов, Н.А. Савёлов, В.Б. Матвеев: написание текста рукописи, редактирование текста рукописи, научная консультация.

Authors' contributions

A.A. Kirichek: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

B.Sh. Kamolov, N.A. Savyolov, V.B. Matveev: article writing, article editing, scientific consultation.

ORCID авторов

A.A. Киричек: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>

Б.Ш. Камолов: <https://orcid.org/0000-0003-0010-6043>

В.Б. Матвеев: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

ORCID of authors

A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>

B.Sh. Kamolov: <https://orcid.org/0000-0003-0010-6043>

V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 13.01.2018. **Принята к публикации:** 14.03.2018.

Article received: 13.01.2018. **Accepted for publication:** 14.03.2018.

Рак мочевого пузыря и использование метода fast track в ранней реабилитации онкоурологических пациентов (обзор литературы)

Д.Г. Ворошин¹, А.В. Важенин¹, В.Э. Хороненко², П.А. Карнаух¹

¹ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

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

Контакты: Дмитрий Геннадьевич Ворошин d.voroshin@gmail.com

В медицине 20 лет назад появилась концепция использования мультимодальных программ ранней реабилитации пациентов после хирургических вмешательств – Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). В онкоурологии протокол ERAS применяется только при лечении рака мочевого пузыря (РМП). При этом используются не все возможные элементы данной программы, и это несмотря на то, что в России в структуре злокачественных новообразований 24,4 % занимают опухоли органов мочеполовой системы, среди них шестую часть (4,6 %) составляет РМП. Часто неотъемлемым компонентом лечения РМП являются реконструктивно-пластические операции, сопровождающиеся различными осложнениями, многие из которых связаны с неверной тактикой периоперационного ведения пациентов. Кардинально изменить эту ситуацию возможно благодаря более широкому использованию протокола ERAS. Ближайшая актуальная задача онкоурологии – разработка эффективного, безопасного и доступного для широкого применения алгоритма ранней послеоперационной реабилитации больных со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря, перенесших цистэктомию с цистопластикой.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, реабилитация, периоперационное ведение, fast track surgery, протокол ERAS

Для цитирования: Ворошин Д.Г., Важенин А.В., Хороненко В.Э., Карнаух П.А. Рак мочевого пузыря и использование метода fast track в ранней реабилитации онкоурологических пациентов (обзор литературы). Онкоурология 2018;14(1):173–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-173-178

Bladder cancer and the use of the fast track method in the early rehabilitation of oncological patients (literature review)

D.G. Voroshin¹, A.V. Vazhenin¹, V.E. Khoronenko², P.A. Karnaukh¹

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

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

In the last 20 years, a concept of using multimodal programs of early rehabilitation of patients after surgical interventions – Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) – has been developed in medicine. In oncological urology, the ERAS protocol is used only in treatment of bladder cancer. At the same time, not all available elements of this program are used despite the fact that in Russia 24.4 % of malignant tumors are urogenital tumors, and bladder cancer comprises one sixth (4.6 %) of them. Frequently, reconstructive plastic surgery is an integral part of bladder cancer treatment, and it's accompanied by various complications many of which are associated with incorrect tactics of perioperative patient care. This situation can be dramatically improved by a more widespread use of the ERAS protocol. The immediate problem of oncological urology is development of an effective, safe, and available for wide use algorithm of postoperative rehabilitation of patients with malignant tumors of the bladder after cystectomy with cystoplasty.

Key words: bladder cancer, radical cystectomy, rehabilitation, perioperative management, fast track surgery, ERAS protocol

For citation: Voroshin D.G., Vazhenin A.V., Khoronenko V.E., Karnaukh P.A. Bladder cancer and the use of the fast track method in the early rehabilitation of oncological patients (literature review). Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):173–8.

В конце XX века в медицине появилась концепция мультимодальных программ ранней реабилитации пациентов после хирургических вмешательств. В англоязычной литературе она получила название Enhanced

Recovery After Surgery (ERAS), что в переводе означает «ускоренное восстановление после хирургии», или fast track – «быстрый путь». Программу впервые представил датский хирург Н. Kehlet [1].

В 1997 г. профессор Н. Kehlet, проанализировав патофизиологические механизмы развития осложнений у больных, прооперированных в плановом порядке, сформулировал программу (протокол) их быстрого восстановления для уменьшения отрицательных последствий хирургического вмешательства. Этой цели, по его мнению, служит использование регионарной, в том числе эпидуральной анестезии, мини-инвазивных операций и техники интенсивной послеоперационной реабилитации, включающей раннее энтеральное питание и раннюю активизацию. Совокупность указанных мер, составляющих основу протокола ERAS, уменьшает стрессовые реакции организма и значительно сокращает время, необходимое для его полного восстановления [2].

Детальное исследование патофизиологических механизмов, провоцирующих послеоперационные осложнения, позволило более дифференцированно и эффективно влиять на такие компоненты патогенеза, как боль, тошнота, рвота и нарушения сна, вызванные динамическим парезом кишечника, гипоксией, голоданием, обездвиженностью и длительным присутствием в организме инородных тел (дренажей, катетеров, зондов) [2, 3].

Влияние ускоренной реабилитации на результаты хирургического лечения больных со злокачественными новообразованиями изучалось на базе МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Пациенты клиники, перенесшие обширные вмешательства по поводу рака желудка и проходившие программу быстрого восстановления, меньше времени находились в отделении реанимации и интенсивной терапии ($1,25 \pm 0,44$ сут против $1,75 \pm 0,89$ сут; $p < 0,05$). Сократились и сроки их пребывания в стационаре (с $15,5 \pm 2,82$ до $14,25 \pm 1,48$ сут; $p < 0,05$). Более быстрыми темпами восстанавливалась функция кишечника ($1,33 \pm 0,47$ сут против $1,93 \pm 1,09$ сут; $p < 0,05$). В целом отчетливо наблюдалась тенденция к уменьшению числа послеоперационных осложнений [4].

Несмотря на положительные результаты, в онкоурологии протокол ERAS используется реже, чем в других разделах хирургии. В то же время, по данным мониторинга онкологической заболеваемости, в России в 2015 г. рак органов мочеполовой системы в общей структуре злокачественных новообразований имел высокий удельный вес – 24,4 %, из них опухоли мочевого пузыря – 4,6 %. Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом рака мочевого пузыря (РМП) составляет $66,6 \pm 19,3$ года у женщин и $69,8 \pm 17,4$ года у мужчин. За прошедшее десятилетие (2005–2015 гг.) заболеваемость среди женского населения возросла на 20,3 % (средний ежегодный прирост 1,83 %), среди мужского – на 17,5 % (средний ежегодный прирост 1,56 %) [5].

Для сравнения, в структуре онкологической заболеваемости в США злокачественные новообразования мочевого пузыря имеют долю 6 % у мужчин и 2 % у женщин. Ежегодно эту патологию диагностируют у порядка 56,9 тыс. человек. Смертность составляет 12600 человек в год (8600 мужчин и 4000 женщин) [6]. Примерно 70 % заболевших РМП старше 65 лет [7].

В Челябинской области, по данным госпитального ракового регистра, с 2013 по 2016 г. число заболевших онкологическими заболеваниями возросло с 14279 до 15336 человек, при этом доля опухолей мочевого пузыря увеличилась с 2,36 до 2,46 %. Рост показателя составил 4,02 %. С 2006 по 2016 г. заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря находилась примерно на одном уровне: от 9,30 до 10,77 случая на 100 тыс. населения. Среди мужчин этот показатель составил 18,21 случая на 100 тыс., среди женщин – 4,48 [8].

Реконструктивно-пластические операции – обязательный компонент лечения опухолей мочевого пузыря, при отсутствии генерализации процесса, когда нарушена его резервуарная функция. Важно, чтобы выбранный способ деривации мочи обеспечивал больному высокое качество жизни и наименьшее количество послеоперационных осложнений. Есть 3 основных варианта отведения мочи после проведения цистэктомии: наружное (уретерокутанеостомия, кишечная пластика с формированием «сухих» и «влажных» стом), отведение мочи в непрерывный кишечник (уретеросигмостомия, операция Mainz pouch II), создание мочевых резервуаров, обеспечивающих возможность самостоятельного контролируемого мочеиспускания. Среди методик деривации мочи с ее неконтролируемым отделением наиболее распространены илеоцистопластика по Брикеру и уретерокутанеостомия. В первом случае моча отводится в мобилизованный участок подвздошной кишки, во втором формируется уретерокутанеостома. Последний способ является наиболее простым и применяется у пациентов с генерализованным или обширным местно-распространенным опухолевым процессом [9, 10].

К основным осложнениям таких операций относятся пиелонефрит с переходом в хроническую почечную недостаточность, стеноз устьев мочеточников, стеноз стомы и кожные изменения вокруг нее (мацерация, грибковое поражение).

Предпочтительней создание удерживающего резервуара с выведением уростомы на переднюю брюшную стенку или гетеротопическая пластика мочевого пузыря [11]. Одним из самых распространенных на данный момент методов отведения мочи является формирование ортотопических резервуаров, так как они дают возможность максимальной социальной адаптации больных. Для создания таких резервуаров предложено использовать подвздошную кишку

(методики Hautmann, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ГБУЗ ЧОКОД, TPouch, Studer, HemiKock, Camey), илеоцекальный угол (Mainz), восходящую ободочную (LeBag) и сигмовидную (Reddy) кишку [10, 12]. Противопоказаниями для вмешательства выступают опухолевое поражение уретры ниже семенного бугорка и выраженная хроническая почечная недостаточность [9].

При мышечно-инвазивных формах РМП, прогрессировании заболевания и неэффективности органосохраняющих методов лечения Европейская ассоциация урологов признает наиболее результативным лечением радикальную цистэктомию. Показаниями к ней служат следующие клиничко-гистологические виды опухолей мочевого пузыря: 1) РМП T2–4aN0–xM0 G_{1–3}; 2) РМП T1 G₃, рецидивный после трансуретральной резекции и устойчивый к терапии бациллой Кальметта–Герена; РМП T1 G₃, первично-множественный, тотальный, в сочетании с Tis; 3) РМП T2–4a G_{1–3}, рецидивный или прогрессирующий в результате неэффективности 1-й линии лечения (системной химиотерапии и/или наружной лучевой терапии); 4) РМП T1–2 G_{1–3}, рецидивный после органосохраняющего оперативного лечения (трансуретральная резекция, резекция мочевого пузыря) с увеличением стадии и/или степени анаплазии [9, 13–15].

Онкоурологи многих стран мира при оперативном лечении инвазивного РМП используют только радикальную цистэктомию. Доказана ее эффективность при местном и местно-распространенном процессе. Крайне важна адекватная деривация мочи, что должно планироваться до хирургического вмешательства [11]. Поскольку удаление органа носит калечащий характер, то при отсутствии специальных противопоказаний сразу планируются и различные варианты реконструкции мочевого пузыря [16, 15].

В онкоурологии цистэктомию с последующей кишечной пластикой мочевого резервуара обоснованно считается одной из наиболее сложных и травматичных операций с высоким риском осложнений. Их частота достигает 50 %, а послеоперационная смертность, по данным исследований, составляет 2,0–26,9 % [16, 17].

Разные варианты цистонеопластики используются не одно десятилетие [18]. Ортотопическая пластика сегментом тонкой кишки, будучи одной из самых распространенных модификаций, позволяет восстановить самостоятельное контролируемое мочеиспускание через естественные мочевые пути, что существенно улучшает психоэмоциональное состояние и качество жизни больных [15, 10]. Однако, как указывает ряд авторов, этот вариант отведения мочи сопровождается высоким процентом послеоперационных осложнений – от 20 до 60 % [17, 18]. Также необходимо учитывать, что большая часть пациентов,

перенесших цистэктомию, умирают не от прогрессирования заболевания, а от осложнений, связанных со способом деривации мочи [19].

Среди наиболее частых осложнений после цистэктомии с цистопластикой в ранний послеоперационный период встречаются: парез кишечника, ранняя спаечная кишечная непроходимость, несостоятельность межкишечных и уретерокишечных анастомозов, некроз дистальных отделов мочеточников, уретерогидронефроз, пиелонефрит, длительная лимфоррея, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда. Основная часть ранних послеоперационных осложнений является прямым результатом оперативного вмешательства и связана с высокой травматичностью. Освоение мини-инвазивных методик, в частности лапароскопии, применение роботизированной техники уменьшают риск развития осложнений [20]. Однако и в этом случае их количество остается значительным. Например, такие нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, как динамическая кишечная непроходимость, могут достигать 30 % случаев, несостоятельность анастомоза и кишечная непроходимость составляют 29 %. Не менее часто возникают инфекционные осложнения – пневмония и раневая инфекция (25 и 15 % соответственно). Серьезной послеоперационной проблемой являются тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии, диагностируемые у 4,7 % больных [21].

Зачастую осложнения возникают вследствие неправильного периоперационного ведения пациентов и отсутствия единого подхода со стороны хирургов-онкологов и анестезиологов-реаниматологов. К настоящему времени хорошо известно, что залогом быстрого послеоперационного восстановления является в том числе и адекватная подготовка к хирургическому вмешательству. Она учитывает результаты всестороннего обследования больного и его статус – как онкологический, так и общий соматический [4, 7, 13].

Стоит отметить, что опухоли мочевого пузыря не приводят к видимому истощению пациентов, поэтому их нутритивный статус крайне редко становится объектом внимания хирургов. При этом частые кровотечения, ограничение потребления жидкости в связи с боязнью учащения мочеиспускания, интоксикация при распаде опухоли могут привести к дисэлектролитемии и гиповолемии, сгущению крови и, как следствие, к тромбоэмболическим осложнениям [22]. Существенно изменить ситуацию помогают отказ от предоперационного голодания, своевременная коррекция питания и электролитного баланса. Эти меры, нормализуя работу желудочно-кишечного тракта и ускоряя восстановительные процессы, в целом улучшают результаты лечения и сокращают сроки пребывания больных как в отделении интенсивной терапии, так и в стационаре [13, 23]. Ощутимо меньшего числа

ранних послеоперационных осложнений помогает достичь использование мультимодальной анестезии с применением продленной анальгезии в эпидуральное пространство в послеоперационный период [13, 24].

На наш взгляд, большую часть проблем, возникающих в послеоперационный период у больных, перенесших радикальную цистэктомию с цистонеопластикой, можно решить, применяя протоколы ERAS, которые в онкоурологии используются редко или в недостаточном объеме. Зачастую не применяются уже зарекомендовавшие себя в других областях хирургии такие элементы fast track, как догоспитальные консультации, введение жидкости и углеводов, предотвращение длительного голодания, селективная подготовка кишечника либо вообще ее отсутствие, отсутствие премедикации с транквилизаторами, профилактика венозных тромбозных осложнений (медикаментозная и механическая, ранняя активизация), антибиотикопрофилактика, регионарная анестезия и анальгезия, короткодействующие препараты для комбинированной анестезии, применение опиоидных анальгетиков, целевое использование инфузионной терапии, поддержание нормотермии как во время операции, так и в послеоперационный период, отказ от назогастрального зонда, раннее пероральное питание, профилактика тошноты/рвоты, ранняя активизация, стимуляция моторики желудочно-кишечного тракта, аудит соблюдения протокола и результатов лечения [25].

По нашему мнению, эффективность и безопасность fast track в онкоурологии изучены недостаточно. Достоверно неизвестно, в какой степени их совокупность способна уменьшить риск развития ранних послеоперационных осложнений после таких травматичных операций, как цистэктомию и цистопластика, у больных с опухолями мочевого пузыря. Некоторые авторы, описывающие существующие способы предупреждения ранних осложнений у пациентов, перенесших цистэктомию с цистопластикой, рассматривают не все возможные компоненты протокола ERAS [13]. В работе С.П. Даренкова и соавт., полно представляющей fast track, совсем не упомянуты такие элементы, как догоспитальный осмотр, целевая инфузия и объем инфузионной терапии, интраоперационное согревание, энтеральное питание смесями, активизация после купирования медикаментозной депрессии [26].

Чаще всего в интересующей литературе отмечается важность таких компонентов протокола ERAS, как мультимодальная анестезия (применение регионарных методов совместно с комбинированной анестезией) и качественный контроль за органами и системами больного во время операции (наблюдение за центральной гемодинамикой, уровнем оксигенации крови, кислотно-щелочным состоянием, уровнем мышечной релаксации, изменением биоэлектрической

активности головного мозга). Упоминаются также немедленное удаление назогастрального зонда, максимально раннее энтеральное питание [13, 24], антибиотикопрофилактика и профилактика тромботических осложнений [14, 21, 22].

При этом мало сведений о необходимости комплексного подхода к периоперационному ведению пациентов с онкоурологической патологией, который заключается в наблюдении и проведении лечебно-профилактических мероприятий не только во время операции и после нее, но и в предоперационный период, уже на амбулаторном этапе. Такой подход включает предоперационную оценку анестезиологом общего состояния больного и возможности подготовки к хирургическому вмешательству, и кроме того, он предполагает использование сочетанных методик интра- и послеоперационной анестезии и анальгезии, целевую инфузионную терапию, профилактику гипотермии и венозных тромбозных осложнений.

Научные публикации, посвященные возможностям ранней реабилитации в онкоурологии, в основном направлены на оптимизацию хирургической техники и применение малоинвазивных методов [13, 15, 16, 20, 27]. Однако, на наш взгляд, внедрение существующих и разработка новых способов быстрого восстановления пациентов, перенесших цистэктомию с цистопластикой, являются насущной и актуальной задачей. Важно, чтобы они были эффективны, безопасны и легко воспроизводились в повседневной практике.

Заключение

Несмотря на то, что протокол ERAS широко задействован в разных отраслях хирургии и демонстрирует положительные результаты, в лечении пациентов с опухолями мочевого пузыря, перенесших цистэктомию с одномоментной цистопластикой, он используется реже и не в полном объеме. Так, крайне скудна информация о предварительной разъяснительной работе с больными и их родственниками на догоспитальном этапе. Нередко вместо адекватной, проводимой на амбулаторном этапе терапии гипертонической болезни все еще выполняется премедикация с сильнодействующими седативными препаратами. До сих пор перед хирургическим вмешательством пациента ограничивают в приеме пищи и жидкостей. Мало уделяется внимания инфузионной терапии как во время операции, так и в послеоперационный период. Не всегда за 12 ч до вмешательства вводятся низкомолекулярные гепарины в целях профилактики тромботических осложнений. Также не всегда во время операции используется многокомпонентная анестезия с применением эпидурального обезболивания, с продленным введением анестетиков в послеоперационный

период и, как следствие, отказом от опиоидных анальгетиков. Нет информации об интраоперационном согревании, ранней активизации, энтеральной гидратации и питании полуэлементными смесями вскоре после выхода пациента из медикаментозной депрессии. В целом отсутствует протокол проведения ERAS, в котором в целях последующего

аудита детально был бы прописан каждый элемент. Таким образом, ближайшей актуальной задачей онкоурологии является разработка эффективного, безопасного и доступного для широкого применения алгоритма ранней послеоперационной реабилитации больных с опухолями мочевого пузыря, перенесших цистэктомию с цистопластикой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78(5):606–17. DOI: 10.1093/bja/78.5.606. PMID: 9175983.
2. Kehlet H., Wilmore D.W. Evidence-based surgical care and the evolution of the fast-track surgery. *Ann Surg* 2008;248(2):189–98. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a. PMID: 18650627.
3. Sehgal R., Hill A., Deasy J. et al. Fast-track for the modern colorectal department. *World J Surg* 2012;36(10):2473–80. DOI: 10.1007/s00268-012-1690-1. PMID: 22736342.
4. Хороненко В.Э., Хомяков В.М., Баскаков Д.С. и др. Возможности ранней реабилитации больных в онкохирургической практике. Доктор.Ру. Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация 2016;12(129): 53–8. Доступно по: <http://rusmg.ru/images/16-3.pdf>. [Khoronenko V.E., Khomyakov V.M., Baskakov D.S. et al. Options for enhanced recovery after surgery for cancer patients. *Doktor.Ru. Anesteziologya i reanimatologiya. Meditsinskaya reabilitatsiya = Doctor.Ru. Anesthesiology and Critical Care Medicine. Medical Rehabilitation* 2016;12(129):53–8. Available at: <http://rusmg.ru/images/16-3.pdf>. (In Russ.)].
5. 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. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf>. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf>. (In Russ.)].
6. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012;31(6):783–800. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.013. PMID: 23099039.
7. Bellmunt J., Orsola A., Leow J.J. et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):40–8. DOI: 10.1093/annonc/mdl223. PMID: 25096609.
8. Важенин А.В., Доможирова А.С., Пшинченко С.В. и др. Эпидемиологические особенности онкологической ситуации Челябинской области и показатели состояния онкологической помощи населению Челябинской области в 2015 году. Челябинск, 2016. С. 14–17. [Vazhenin A.V., Domozhirova A.S., Pshinchenko S.V. et al. Epidemiological features of oncological situation in the Chelyabinsk Region and indicators of the state of oncological care for the population of the Chelyabinsk Region in 2015. Chelyabinsk, 2016. Pp. 14–17. (In Russ.)].
9. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 313–61. Доступно по: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431269.html>. [Urology. Russian clinical guidelines. Eds.: Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. Pp. 313–61. Available at: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431269.html>. (In Russ.)].
10. Кудряшов Г.Ю., Важенин А.В., Карнаух П.А., Мисюкевич Н.Д. Оптимизация ортогипической илеоцистопластики у больных раком мочевого пузыря после цистэктомии. *Онкоурология* 2017;13(3):87–94. [Kudryashov G.Yu., Vazhenin A.V., Karnaukh P.A., Misyukovich N.D. Optimization of ileocystoplasty in bladder cancer patients after cystectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(3):87–94. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-87-94.
11. De Neve W., Lybeert M.L., Goor C. et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995;36(3):183–8. PMID: 8532904.
12. Kaufman D., Raghavan D., Carducci M. et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(9):1921–7. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.9.1921. PMID: 10784633.
13. Tan W.S., Lamb B.W., Kelly J.D. Complications of radical cystectomy and orthotopic reconstruction. *Adv Urol* 2015;2015:323157. DOI: 10.1155/2015/323157. PMID: 26697063.
14. Slenzl A., Cowan N.C., De Santis M. et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2009;55(4):815–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.01.002. PMID: 19157687.
15. Stein J.P., Lieskovsky G., Groshen S. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666–75. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.666. PMID: 11157016.
16. Погосян Р.Р., Васильченко М.И., Забелин М.В. и др. Анализ осложнений после гетеротопической илеоцистопластики и их лечение. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2017;(1):62–3. [Pogosyan R.R., Vasil'chenko M.I., Zabelin M.V. et al. Analysis of complications after heterotopic ileocystoplasty and their treatment. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2017;(1):62–3. (In Russ.)]. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.62-63.
17. Hautmann R.E., de Petriconi R., Gottfried H.W. et al. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol* 1999;161(2):422–7. PMID: 9915417.
18. Zakaria S., Santos F., Dragomir A.S. et al. Postoperative mortality and complications after radical cystectomy for bladder cancer in Quebec: a population-based analysis during the years 2000–2009. *Canad Urol Assoc J* 2014;8(7–8):259–67. DOI: 10.5489/auaj.1997. PMID: 25210550.
19. Minardi D., Milanese G., Parri G. et al. Non-muscle invasive high grade urothelial carcinoma of the bladder. Which factors can influence understaging at the time of radical cystectomy? *Arch Ital Urol*

- Androl 2016;88(1):13–6. DOI: 10.4081/aiua.2016.1.13. PMID: 27072170.
20. Kim T.H., Sung H.H., Jeon H.G. et al. Oncological outcomes in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer: comparison between open, laparoscopic, and robot-assisted approaches. *J Endourol* 2016;30(7):783–91. DOI: 10.1089/end.2015.0652. PMID: 27055782.
 21. Game X., Soulie M., Seguin Ph. et al. Radical cystectomy in patient older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. *Eur Urol* 2001;39(5):525–9. DOI: 10.1159/000052498. PMID: 11464032.
 22. VanDluc A.A., Cowan N.G., Chen Y. et al. Timing, incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing radical cystectomy for malignancy: a case for extended duration pharmacological prophylaxis. *J Urol* 2014;191(4):943–7. DOI: 10.1016/j.juro.2013.10.096. PMID: 24184368.
 23. Хомьяков В.М., Хороненко В.Э., Ермошина А.Д. Проблема нутритивной недостаточности и методы ее коррекции у больных со злокачественными опухолями пищевода и желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2016;5(5):33–7. [Khomyakov V.M., Khoronenko V.E., Ermoshina A.D. Malnutrition and methods of its correction in patients with malignant tumors of the esophagus and stomach. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. Journal named after P.A. Herzen* 2016;5(5):33–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/onkolog20165533-37.
 24. Inman B.A., Harel F., Tiguert R. et al. Routine nasogastric tubes are not required following cystectomy with urinary diversion: a comparative analysis of 430 patients. *J Urol* 2003;170(5):1888–91. DOI: 10.1097/01.ju.0000092500.68655.48. PMID: 14532800.
 25. Dorcaratto D., Grande L., Pera M. Enhanced recovery in gastrointestinal surgery: upper gastrointestinal surgery. *Dig Surg* 2013;30(1):70–8. DOI: 10.1159/000350701. PMID: 23711427.
 26. Даренков С.П., Кривобородов Г.Г., Котов С.В. и др. Тактика ведения раннего послеоперационного периода у пациентов после радикальной цистэктомии с кишечной пластикой мочевого пузыря. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;(2):234–7. [Darenkov S.P., Krivoborodov G.G., Kотов S.V. et al. Tactics of early postoperative follow-up of patients after radical cystectomy with bladder augmentation. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal* 2013;(2):234–7. (In Russ.)].
 27. Kim J.K., Cho M.C., Ku J.H., Paick J.S. Preperitoneal placement of an inflatable penile prosthesis reservoir for postoperative erectile dysfunction after radical cystoprostatectomy with orthotopic neobladder. *Investig Clin Urol* 2016;57(5):364–6. DOI: 10.4111/icu.2016.57.5.364. PMID: 27617319.

Вклад авторов

Д.Г. Ворошин: сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста;
 А.В. Важенин, В.Э. Хороненко: концепция и дизайн исследования;
 П.А. Карнаух: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

D.G. Voroshin: collection and processing of data, statistical processing, article writing;
 A.V. Vazhenin, V.E. Khoronenko: concept and design of the study;
 P.A. Karnaukh: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов

Д.Г. Ворошин: <https://orcid.org/0000-0001-8482-6392>
 В.Э. Хороненко: <https://orcid.org/0000-0001-8845-9913>

ORCID of authors

D.G. Voroshin: <https://orcid.org/0000-0001-8482-6392>
 V.E. Khoronenko: <https://orcid.org/0000-0001-8845-9913>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 30.11.2017. **Принята к публикации:** 07.03.2018.

Article received: 30.11.2017. **Accepted for publication:** 07.03.2018.

Одномоментная радикальная нефрэктомия, аортокоронарное шунтирование и пластика митрального клапана в условиях искусственного кровообращения

С.Б. Цирятьева^{1, 2}, В.В. Приходько², И.А. Бродер², Р.С. Кобзарев²

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»; Россия, 625032 Тюмень, ул. Юрия Семовских, 10

Контакты: Светлана Борисовна Цирятьева s_b_c@mail.ru

Симультанные операции при онкологической патологии на фоне конкурирующих заболеваний сердечно-сосудистой системы являются методом выбора. В настоящей статье описан клинический случай одновременного вмешательства у пациента с ишемической болезнью сердца, недостаточностью митрального клапана и плоскоклеточным раком левой почки.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак почки, нефрэктомия, ишемическая болезнь сердца, недостаточность митрального клапана, аортокоронарное шунтирование, искусственное кровообращение, симультанная операция

Для цитирования: Цирятьева С.Б., Приходько В.В., Бродер И.А., Кобзарев Р.С. Одномоментная радикальная нефрэктомия, аортокоронарное шунтирование и пластика митрального клапана в условиях искусственного кровообращения. Онкоурология 2018;14(1):179–84.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-179-184

Single-step radical nephrectomy, coronary artery bypass grafting, and mitral valve plasty under the conditions of cardiopulmonary bypass

S.B. Tsiryat'eva^{1, 2}, V.V. Prikhod'ko², I.A. Broder², R.S. Kobzarev²

¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

²Regional Clinical Hospital No. 1; 10 Yuriya Semovskikh St., Tyumen 625032, Russia

Simultaneous surgeries in oncological pathology on the background of competing diseases of the cardiovascular system are the method of choice. This article describes a clinical case of simultaneous interventions in a patient with coronary artery disease, mitral valve insufficiency and squamous cell carcinoma of the left kidney.

Key words: squamous cell carcinoma of the kidney, nephrectomy, coronary artery disease, mitral valve insufficiency, coronary artery bypass grafting, extracorporeal circulation, simultaneous operation

For citation: Tsiryat'eva S.B., Prikhod'ko V.V., Broder I.A., Kobzarev R.S. Single-step radical nephrectomy, coronary artery bypass grafting, and mitral valve plasty under the conditions of cardiopulmonary bypass. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):179–84.

Клинический случай

Пациент С., 1952 года рождения, поступил в отделение кардиохирургии ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» в январе 2016 г. с жалобами на боли за грудиной давящего характера с иррадиацией в левую половину грудной клетки, сопровождающиеся одышкой на фоне минимальной физической нагрузки и купирующиеся в покое самостоятельно или после приема нитроглицерина, тупые боли в поясничной области, при мочеиспускании, повышение температуры тела до субфебрильных значений.

Из анамнеза известно, что клинические проявления ишемической болезни сердца (ИБС) больной отмечает

в течение 12 лет, по данным электрокардиографии (ЭКГ) ретроспективно диагностирован инфаркт миокарда. В 2010 г. перенес повторный инфаркт миокарда, при проведении коронароангиографии выявлено многососудистое поражение коронарных артерий — окклюзия правой коронарной артерии (окклюзия правой межжелудочковой ветви, стеноз ветви тупого края до 75 %, стеноз огибающей артерии на протяжении от 30 до 75 %). При эхокардиографическом исследовании обнаружены зоны гипокинеза передне-перегородочной стенки в нижнем сегменте, нарушение локальной и глобальной систолической функции левого желудочка с фракцией выброса в покое 52 %. При консультации

кардиохирургом с учетом степени окклюзии коронарных артерий и сердечной недостаточности в рамках II функционального класса (ФК) по NYHA (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов) было рекомендовано коронарное шунтирование, от которого пациент воздержался и продолжил консервативное лечение (бисопролол, лизиноприл, ацетилсалициловая кислота, симвастатин, триметазидин). На фоне консервативной терапии к 2015 г. больной отметил прогрессирование клинических проявлений ИБС в виде учащения ангинозных болей, снижения толерантности к физической нагрузке. Тогда же стал отмечать тупые ноющие боли в поясничной области, больше слева, редкие дизурические явления с ознобом и повышением температуры тела до 37–37,5 °С без эпизодов макрогематурии.

Пациент консультирован урологом по месту жительства в июне 2015 г. и направлен в областной онкологический диспансер, где было заподозрено объемное образование левой почки (рак). Для определения дальнейшей тактики с учетом сопутствующей ИБС направлен к кардиологу для уточнения диагноза и коррекции терапии. В декабре 2015 г. во время плановой госпитализации в отделение кардиологии выполнена коронароангиография: правая коронарная артерия окклюзирована в проксимальном сегменте с ретроградным восстановлением кровотока (рис. 1), огибающая артерия и ветвь тупого края окклюзированы до 60–90 % на протяжении (рис. 2). При эхокардиографическом исследовании выявлены неоднородная эхогенность миокарда, гипокинез передней перегородочной стенки в нижнем сегменте, передней

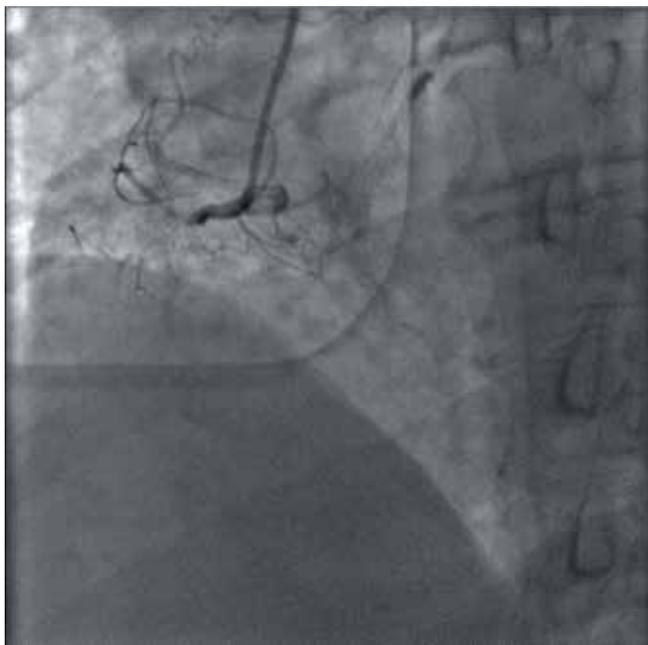


Рис. 1. Коронароангиография: окклюзия правой коронарной артерии в проксимальном сегменте
Fig. 1. Coronary angiography: occlusion of the right coronary artery in the proximal segment

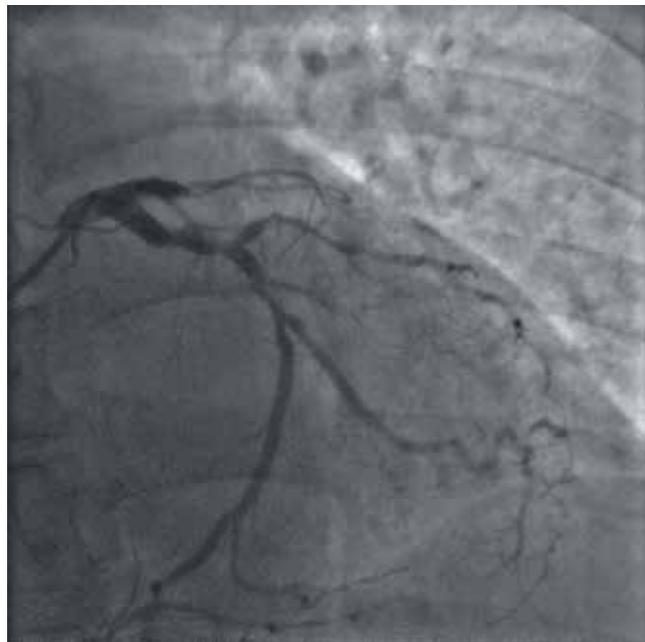


Рис. 2. Коронароангиография: окклюзия огибающей артерии и ветви тупого края
Fig. 2. Coronary angiography: occlusion of the circumflex artery and the obtuse marginal branch

стенки в среднем и верхушечном сегментах, ниже-боковой стенки в верхушечном сегменте, нарушение локальной и глобальной систолической функции левого желудочка с фракцией выброса в покое 46 %, митральная недостаточность II степени, дилатация полости левого желудочка (конечно-диастолический объем 160 мл), диастолическая дисфункция левого желудочка по 1-му типу.

При компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением найдены признаки объемного образования верхнего полюса левой почки размером 10,0 × 11,9 × 9,2 см с инвазией левого надпочечника и простая киста размером 2 см в синусе левой почки, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена, признаков опухолевого тромбоза достоверно не выявлено (рис. 3). Контралатеральная почка размером 11,5 × 4,5 см, расположена типично, контуры ровные, ЧЛС и почечная вена без особенностей.

Объективный статус: состояние средней степени тяжести (обусловлено тяжестью кардиоваскулярной патологии), рост 168 см, масса тела 72 кг, индекс массы тела 25,5 кг/м². Из вредных привычек следует отметить курение — стаж курильщика 30 лет, последние 10 лет не курит. Кожные покровы физиологической окраски, отеков нет, в легких дыхание везикулярное, тоны сердца приглушены, ритм правильный. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный, область почек визуально не изменена, пальпация умеренно болезненная в проекции левой почки.

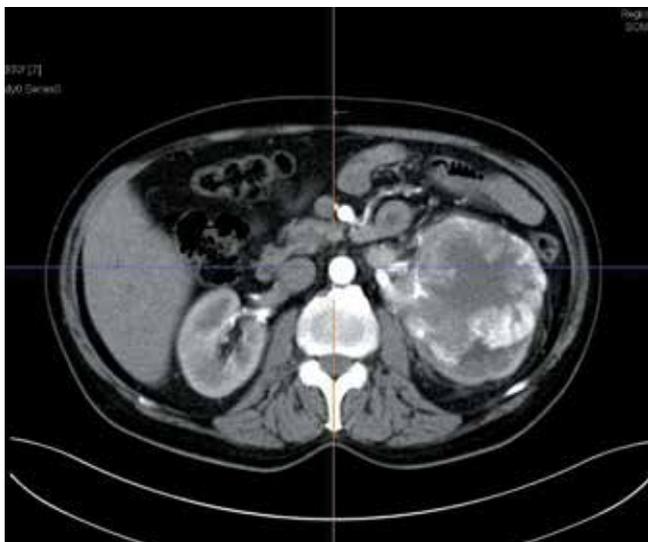


Рис. 3. Компьютерная томография: образование левой почки с инвазией левого надпочечника, простая киста левой почки

Fig. 3. Computed tomography: tumor of the left kidney with invasion into the left adrenal gland, simple cyst of the left kidney

Дизурические расстройства отсутствуют. При лабораторном исследовании отмечаются снижение уровня гемоглобина и повышение уровня фибриногена, которые обусловлены паранеопластическим синдромом. Выделительная функция почек не нарушена: уровень креатинина 69,0 мкмоль/л, мочевины 6,1 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации по MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) 106 мл/мин/1,73 м².

На рентгенограмме органов грудной клетки, выполненной в прямой проекции, в верхних отделах с двух сторон отмечаются единичные тени кальцинатов, в остальных отделах легочные поля без очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок усилен, деформирован. Корни не расширены, структурны. Средостение не смещено, не расширено в поперечнике. Купол диафрагмы ровный, четкий. Синусы свободны. Данные ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий: сонные, позвоночные артерии на шее визуализированы, проходимы, кровоток магистральный. Признаки начального атеросклероза левой общей сонной артерии. Плавно извитой ход общих сонных, позвоночных артерий. Признаки затруднения венозного оттока. По данным ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей признаков тромбоза не обнаружено.

Установлен диагноз: ИБС, стенокардия напряжения, ФК III. Многососудистое гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Постинфарктный кардиосклероз (2010 г.). Вторичная дилатация левых отделов сердца. Недостаточность митрального клапана II степени, частичный отрыв хорд задней стенки створки митрального клапана. Недостаточность трикуспидального клапана I–II степени. Хроническая сердечная недостаточность стадии ПА, ФК II.

Артериальная гипертензия III стадии. Степень артериальной гипертензии 2, риск 4. Объемное образование левой почки (рак?) с подозрением на инвазию в левый надпочечник, клиническая группа Ia. Хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Состояние больного было обсуждено на консилиуме в составе хирурга онколога-уролога, кардиохирурга, кардиолога, анестезиолога-реаниматолога, химиотерапевта и радиолога. С учетом сочетанной патологии (ИБС, приобретенный порок сердца и объемное образование левой почки) принято решение о проведении симультанной операции. Размер и локализация опухоли левой почки не позволяли выполнить радикальную резекцию. Принято решение провести радикальную нефрэктомия. Операционно-анестезиологический риск по шкале Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов составил 5 баллов, по шкале Американской ассоциации анестезиологов — 4 балла, риск летального исхода по EuroScore — 50,7 %.

Применяли многокомпонентную ингаляционную анестезию севофлюраном. Во время оперативного вмешательства проводили мониторинг инвазивного артериального давления, ЧСС, центрального венозного давления, уровня насыщения крови кислородом и ЭКГ. В течение операции гемодинамика оставалась стабильной (артериальное давление 100–110/60–80 мм рт. ст., ЧСС 80–100 уд/мин). На 1-м этапе выполнена транслуминальная баллонная ангиопластика со стентированием обгибающей артерии и артерии тупого края в целях профилактики развития неблагоприятных фатальных и нефатальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы; на 2-м — лапаротомия, мобилизация левой почки с паранефральной клетчаткой, нефрадреналэктомия слева. Макропрепарат: почка размером 20 × 60 × 13 см с поверхностной гематомой до 5 см, в области ворот — опухолевый узел размером 12 × 10 см, плотной консистенции, серовато-бледного цвета, с кровоизлиянием. Произведена парааортальная и паракавальная лимфодиссекция, удалено 20 лимфатических узлов в диаметре до 1 см. Выполнена стернотомия. После гепаринизации (2 мг/кг) канюлированы аорта и полые вены. Проведена гипотермическая перфузия с охлаждением до 34 °С. Для защиты миокарда использовали холодовую фармакологическую кардиоплегию (кустодиол 3000 мл в течение 7 мин 46 с). Наложены дистальные анастомозы аутовены с правой коронарной артерией и правой нисходящей артерией в средней трети. Через левое предсердие визуализирован митральный клапан. При выполнении гидропробы выявлена центральная регургитация за счет дилатации фиброзного кольца. Имплантировано опорное кольцо St. Jude 30. После снятия зажима с аорты сердечная деятельность восстановлена одним разрядом дефибрилятора. При боковом отжатии аорты наложены проксимальные анастомозы к коронарным артериям. Произведены отлучение от аппарата

искусственного кровообращения, деканюляция, нейтрализация гепарина. Наложены швы на рану. Продолжительность операции составила 6 ч 20 мин, искусственного кровообращения — 138 мин, окклюзии аорты — 90 мин. Общая кровопотеря — 1200 мл. Аппаратом Cell Saver возвращено 420 мл аутокрови. Микропрепарат: морфологическая картина папиллярного рака почки 1-го типа, низкой степени дифференцировки (Grade 3), с саркоматоидным компонентом (70 % от общего объема опухоли), с инфильтративным ростом в капсулу почки с распространением в окружающую клетчатку и инвазией в левый надпочечник. Заключение: рак левой почки с прорастанием в левый надпочечник, pT4N0M0G3, IV стадия, клиническая группа 2.

В ближайшем послеоперационном периоде у пациента наблюдались нестабильная гемодинамика, купирующаяся умеренной вазо- и инотропной поддержкой, анемия, послеоперационный делирий. Искусственная вентиляция легких продлена в течение суток. Со 2-х суток послеоперационного периода начато раннее энтеральное питание. На 4-е сутки после стабилизации витальных функций пациент переведен в профильное отделение. На 5-е сутки верифицирована межмышечная гематома передней брюшной стенки в месте стояния дренажной трубки. Под внутривенной анестезией сняты швы с раны, выполнены ревизия и дренирование гематомы, эвакуировано до 300 мл геморрагического содержимого.

Впоследствии послеоперационный период протекал без осложнений. С первых суток послеоперационного периода пациент получал низкомолекулярные гепарины для профилактики тромбозов легочной артерии, антибактериальную терапию, заместительную терапию препаратами донорских эритроцитов в объеме 1531 мл, физиолечение.

Пациент выписан на 25-е сутки в стабильном состоянии под наблюдение кардиолога и онколога по месту жительства. При выписке отмечалась анемия легкой степени (уровень гемоглобина 105 г/л). Наблюдались признаки повреждения выделительной функции почки с начальным снижением скорости клубочковой фильтрации: уровень креатинина 72 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по MDRD >90 мл/мин/1,73 м².

Данные ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 73 уд/мин, гипертрофия миокарда левого желудочка. Диффузные изменения процессов реполяризации в виде изоэлектричных зубцов Т.

Данные эхокардиографии: митральный клапан — створки тонкие, лоцируется опорное кольцо, градиент на клапане 6,0 мм рт. ст., площадь митрального отверстия 3,3 см², конечно-диастолический размер 5,6 см, конечно-систолический размер 4,1 см, конечно-диастолический объем 156 мл, конечно-систолический объем 75 мл, ударный объем 81 мл, фракция выброса 52 %. Межжелудочковая перегородка сердца (в диастолу)

1,0 см. Толщина задней стенки левого желудочка 0,9 см. Выпот в полости перикарда по задней стенке 5 мм, на верхушке — 4 мм, по передней стенке правого желудочка — до 4 мм. Отмечаются неоднородная эхогенность миокарда, гипокинез передней стенки миокарда левого желудочка в среднем и верхушечном сегментах.

Данные ультразвукового исследования почек: правая почка расположена типично, в месте анатомической проекции, форма обычная, контуры четкие, ровные, кортико-медуллярная дифференциация сохранена, при дыхании почка подвижна. Размеры почки 11,5 × 4,5 см, толщина паренхимы 1,5 см, эхогенность паренхимы не изменена. ЧЛС не расширена, без конкрементов.

Через 12 мес после операции у пациента признаки рецидива злокачественного новообразования отсутствовали, сохранялась хроническая сердечная недостаточность в рамках II ФК по NYHA.

Обсуждение

Сердечно-сосудистые и неопластические заболевания — главная причина смерти населения. В структуре основных причин смерти в г. Тюмени в 2015 г. заболевания сердечно-сосудистой системы занимали 1-е место (40,5 %), онкологические заболевания — 3-е (8,3 %) [1]. Радикальное оперативное вмешательство — основной и наиболее эффективный метод лечения при опухолях различной локализации. Конкурирующая патология сердечно-сосудистой системы является доказанным предиктором развития фатальных и нефатальных осложнений интраоперационного и ближайшего послеоперационного периода и в 25 % случаев становится причиной отказа в проведении операции или изменения вида лечения пациентов с новообразованиями [2]. Применение шкал оценки степени операционно-анестезиологического риска позволяет объективно решить технические и тактические задачи, стоящие перед хирургом и анестезиологом-реаниматологом. Традиционно степень анестезиологического риска оценивается по шкале Американской ассоциации анестезиологов (1941) на основе стратификации физического статуса пациента до операции, что считается прогностическим фактором выживаемости после хирургических вмешательств. Более развернутую картину дает шкала Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов (1989), позволяющая оценить объем и характер предстоящей операции и анестезии и определить зависимость риска от типа хирургического вмешательства и анестезиологического пособия. Для оценки риска неблагоприятных событий у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы используют специализированные шкалы: при кардиохирургических вмешательствах — EuroScore, при некардиохирургических вмешательствах — Goldman, Lee. В шкале EuroScore алгоритм определения

вероятности летального исхода основан на гибком логистическом анализе, а не на простом суммировании факторов риска, что позволяет индивидуализировать прогноз. Таким образом, использование шкал операционно-анестезиологического риска и специализированных шкал позволяет определить реальную тяжесть состояния больного, обосновать активную/пассивную хирургическую тактику и в конечном итоге объективизировать понятие «польза/вред» для каждого пациента.

Заключение

Тактика терапии пациентов с онкологическими заболеваниями и патологией сердечно-сосудистой системы – этапное хирургическое лечение или симультанная операция – остается предметом дискуссии. Выполнение реваскуляризации миокарда 1-м этапом снижает риск развития периоперационного инфаркта миокарда при проведении 2-го этапа по поводу злокачественного новообразования. С другой стороны, такая технология несет высокий риск быстрого роста опухоли. Симультанное же вмешательство

во чреватой большей вероятностью развития осложнений послеоперационного периода в силу своей травматичности и длительности. Проведенный в 2014 г. метаанализ симультанных и этапных оперативных вмешательств у пациентов с ИБС и злокачественным образованием легких показал отсутствие различий в послеоперационной летальности, 1-, 5- и 7-летней выживаемости. Преимущество этапного лечения заключается в отсутствии послеоперационных кровотечений, в то время как при симультанных вмешательствах послеоперационные кровотечения возникают в 11 % случаев [3]. Совершенствование методов хирургии, анестезиологии и реаниматологии позволяет считать симультанные вмешательства при сочетании патологии сердечно-сосудистой системы и злокачественного новообразования методом выбора [4–7]. Успешное лечение таких пациентов возможно при соблюдении мультидисциплинарного подхода в многопрофильных стационарах с полным спектром лабораторных и инструментальных методов обследования и терапии, позволяющих обеспечить безопасность больного.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Молокова О.А., Митрофанова М.Н., Климов Е.С. Анализ причин смерти по материалам Тюменского областного патологоанатомического бюро. В сб.: Молодежь в науке: новые аргументы. Сборник научных работ III международной научной конференции. Липецк, 2017. С. 179–184. [Molokova O.A., Mitrofanova M.N., Klimov E.S. Analysis of the causes of death based on the data of the Tyumen Regional Pathoanatomical Bureau. In: Youth in Science: New Arguments. Proceedings of the III International Scientific Conference. Lipetsk, 2017. Pp. 179–184. (In Russ.)].
2. Андрущук В.В., Жарков В.В., Островский Ю.П. и др. Влияние конкурирующей ишемической болезни сердца у пациентов с новообразованиями основных локализаций на выбор тактики радикального оперативного лечения. Онкологический журнал 2014; 8(1(29)):22–8. [Andruschuk V.V., Zharkov V.V., Ostrovskiy Yu.P. et al. Impact of competitive coronary artery disease in patients with tumors of the main locations on the choice of tactic of radical surgical treatment. *Onkologicheskij zhurnal = Oncological Journal* 2014;8(1(29)):22–8. (In Russ.)].
3. Tourmousoglou C.E., Apostolakis E., Dougenis D. Simultaneous occurrence of coronary artery disease and lung cancer: what is the best surgical treatment strategy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19(4):673–81. DOI: 10.1093/icvts/ivu218. PMID: 25002274.
4. Цирягьева С.Б., Арутюнян Л.А., Бродер И.А. и др. Симультанные операции в торакальной хирургии на фоне конкурирующих заболеваний сердца. Медицинская наука и образование Урала 2011;(40):99–100. [Tsiryat'eva S.B., Arutyunyan L.A., Broder I.A. et al. Simultaneous operations in thoracic surgery at the background of competing disease of the heart. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of Ural* 2011;(40):99–100. (In Russ.)].
5. Немков А.С., Морозов В.П., Осипов А.В. и др. Симультанная операция у больного с ишемической болезнью сердца и раком желудка. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2011;170(5):84–6. [Nemkov A.S., Morozov V.P., Osipov A.V. et al. Simultaneous surgery in a patient with ischemic heart disease and stomach cancer. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = I.I. Grekov Surgery Bulletin* 2011;170(5):84–6. (In Russ.)].
6. Порханов В.А., Барбухатти К.О., Кононенко В.Б. и др. Симультанные операции при сочетании рака легкого и ишемической болезни сердца. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2016;58(2):114–21. [Porkhanov V.A., Barbukhatti K.O., Kononenko V.B. et al. Simultaneous surgeries for co-existing lung cancer and coronary artery disease. *Grudnaya i serdечно-sosudistaya khirurgiya = Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2016;58(2):114–21. (In Russ.)].
7. Чарчан Э.Р., Степаненко А.Б., Шестаков А.Л. и др. Хирургическое лечение больного мультифокальным атеросклерозом и раком желудка. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2016;(10):66–8. [Charchan E.R., Stepanenko A.B., Shestakov A.L. et al. Surgical treatment of the patient with multifocal atherosclerosis and stomach cancer. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. N.I. Pirogov Journal* 2016;(10):66–8. (In Russ.)].

Вклад авторов

С.Б. Цирятьева: написание текста рукописи, анализ полученных данных;
В.В. Приходько: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
И.А. Бродер: разработка дизайна исследования;
Р.С. Кобзарев: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

S. B. Tsiryat'eva: article writing, analysis of the obtained data;
V.V. Prikhod'ko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
I.A. Broder: developing the research design;
R.S. Kobzarev: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

С.Б. Цирятьева: <https://orcid.org/0000-0002-3881-2851>

ORCID of authors

S. B. Tsiryat'eva: <https://orcid.org/0000-0002-3881-2851>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. The patient gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 18.10.2017. **Принята к публикации:** 16.02.2018.

Article received: 18.10.2017. **Accepted for publication:** 16.02.2018.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкоурология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (бóльший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак предстательной железы (РПЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу goou@goou.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Онкоурология»».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.