

ТОМ 14

№ 2

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2018

Факторы прогноза развития острой почечной недостаточности после резекции единственной почки

Стереотаксическая лучевая терапия у больных раком предстательной железы

Иммуногистохимические исследования у больных раком мочевого пузыря на фоне вирусной инфекции

XIII КОНГРЕСС

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



Химиотерапия метастатического кастрационно-резистентного рака
предстательной железы (МКРРПЖ)

ДЕЙСТВУЙ СЕЙЧАС ПОКА ЕСТЬ ВРЕМЯ

ДЖЕВТАНА® ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ
РИСК СМЕРТИ НА 30%^{1*}

Доказанная эффективность,
в том числе при резистентности к доцетакселу и ААТ^{1-3**}



ААТ – антиандрогенная терапия. 1. De Bono et al. Lancet. 2010; 367: 1147–1154. 2. Pezaro et al. European Urology 2014; 66 (3): 459–465. 3. Saad et al. Can Urol Assoc J. 2016; 10 (3–4): 102–109. * При применении в комбинации с преднизолоном у пациентов с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы и прогрессированием заболевания на фоне предшествующей терапии доцетакселом в сравнении с группой пациентов, получавших преднизолон в комбинации с митоксантроном. ** При назначении кабазитаксела пациентам с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы после прогрессирования заболевания на фоне доцетаксела или антиандрогенных препаратов

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джевтана®.

Регистрационный номер: ЛП-001500. Торговое название: ДЖЕВТАНА®. МНН: кабазитаксел. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав: В 1 флаконе с концентратом содержится действующее вещество: кабазитаксела ацетоновый сольват (в пересчете на кабазитаксел) – 60,00 мг, вспомогательное вещество: полисорбат-80 (НН 3.5) – 1,56 г. Показания к применению: Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы у пациентов, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в комбинации с преднизолоном). Противопоказания: указания анамнеза на тяжелые реакции гиперчувствительности на кабазитаксел или другие таксаны, или вспомогательные вещества препарата, (полисорбат-80); количество нейтрофилов в периферической крови <1500/мм³; тяжелая печеночная недостаточность (общий билирубин сыворотки крови > 3х ВГН); одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки, а также с другими живыми ослабленными вакцинами; детский и подростковый возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: Рекомендованная доза препарата Джевтана® составляет 25 мг/м² площади поверхности тела, которая вводится путем однократной внутривенной инфузии каждые 3 недели в комбинации с приемом внутрь преднизолона 10 мг ежедневно в течение всего периода лечения препаратом Джевтана®. Для уменьшения риска развития и тяжести реакций гиперчувствительности перед введением препарата Джевтана® проводится премедикация. Побочное действие: Очень часто встречающимися (≥ 10 %) нежелательными реакциями (НР) всех степеней тяжести были: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, диарея, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, запор, астения, абдоминальные боли, гематурия, боли в позвоночнике, артралгия, миалгия, периферическая нейропатия (оконечная периферическую сенсорную и моторную нейропатию), лихорадка, одышка, диспноэя, кашель, аллергия. Часто встречающимися (≥ 5 %) НР ≥ 3 степени тяжести при применении препарата Джевтана® были: нейтропения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, диарея, повышенная утомляемость, и астения. Форма выпуска: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг/мл (в комплекте с растворителем). Условия отпуска: отпускается по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

SARU.CAB.17.09.1367

Представительство АО «Санofi-авентис групп»
125009, Россия, Москва, ул. Тверская, дом 22. Телефон: +7 (495) 721-14-00

Реклама

SANOFI GENZYME

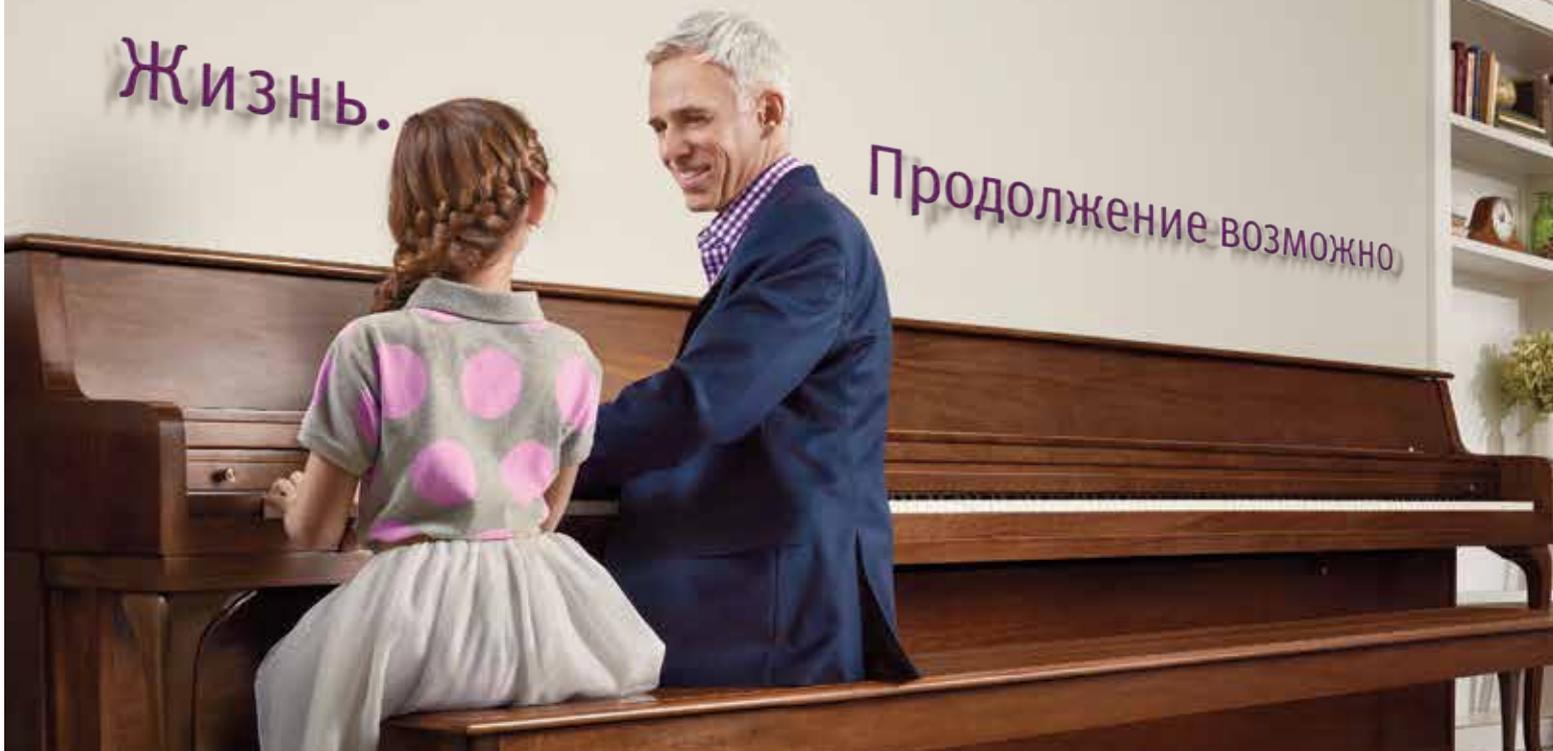
КСОФИГО® ПОКАЗАН для лечения взрослых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРПЖ) с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.



Для пациентов с метастатическим КРПЖ, у которых отмечено прогрессирование заболевания на первой линии терапии.^{1,2}

Жизнь.

Продолжение возможно



Ксофиго®

Группировочное наименование: Радия хлорид [223Ra]

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. 1 мл раствора для внутривенного введения содержит радия хлорид [223Ra], в пересчете на радий-223 (в референтную дату) 1100 кБк (0,58 нг).

Показания к применению: кастрационно-резистентный рак предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.

Противопоказания: детский возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения препарата Ксофиго® у детей отсутствует); гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата.

С осторожностью: у пациентов со снижением функции костного мозга; раком предстательной железы на стадии прогрессирующей диффузной инфильтрации костей; риском возникновения компрессии спинного мозга или состоявшейся компрессией спинного мозга; переломами костей; болезнью Крона и язвенным колитом; нарушением функции печени; нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин).

Для специалистов здравоохранения

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, рвота и тромбоцитопения. Также часто встречались: нейтропения, панцитопения, лейкопения и реакции в месте введения.

Регистрационный номер: ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от **08.08.2017**

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение Байер АГ, Германия

Производство готовой лекарственной формы

Институт Энергетических Технологий, Норвегия

Выпускающий контроль качества Байер АС, Норвегия

Отпуск только для специализированных лечебно-диагностических учреждений.

Не подлежит реализации через аптечную сеть.

Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

References: 1. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer. Version 2.2017. National Comprehensive Cancer Network; 2017 2. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2017.



АО «БАЙЕР» 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2.
Тел.: +7 (495) 231 12 00, факс: +7 (495) 231 12 02, www.pharma.bayer.ru

L.RU.MKT.09.2017.0439

Реклама

 **Ксофиго®**
радий Ra 223 хлорид
РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

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.

С 2016 года журнал включен 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.

2 **ТОМ 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 М.А. Андросова
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,
+7 (499) 929-96-19, belikova@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован в Федераль-
ной 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. № 2. 1–184.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Тверской Печатный Двор»

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)

уролайф

ЦИСТИТ НЕ УБИВАЕТ,
ОН ПРОСТО
КРАДЕТ ВАШУ ЖИЗНЬ!

«УРОЛАЙФ»

первый российский препарат для комплексного восстановления гликозаминогликанового слоя мочевого пузыря.



Показания:

- ➔ Интерстициальный цистит/Синдром болезненного мочевого пузыря
- ➔ Лучевой цистит
- ➔ Хронический бактериальный цистит

Форма выпуска:

- ➔ **0,08% раствор 50 мл** гиалуроната натрия для инстилляций в мочевой пузырь
- ➔ **Капсулы 0,39 грамма 30 капсул** (хондроитинсульфат, глюкозамина г/х, протоанцианидины), 30 капсул для приема внутрь
- ➔ **1% суспензия гиалуроната натрия 200 мл**, магний, глицин, L-валин, L-изолейцин - для приема внутрь

ООО "Ривьера Биотек»

350059, Краснодар,
ул. Онежская, 64

+7 (861) 231 03 89

urolife.info



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.

Since 2016, the journal has been indexed 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.

2
VOL. 14
'18

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 M.A. Androsova
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,
+7 (499) 929-96-19, belikova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance*

*of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PI No. FS 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 2. 1-184.
© PH "ABV-Press", 2018
Pressa Rossii catalogue index:
42169

Printed at the Tverskoy Pechatny
Dvor
4,000 copies

www.oncurology.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

*М.И. Давыдов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, К.М. Фигурин, В.А. Черняев,
А.В. Климов, А.К. Бегалиев, П.И. Феоктистов, К.П. Кузнецов, И.В. Нехаев,
О.В. Жужгинова, Е.В. Огородникова, С.М. Мхитарян*

**Резекция нижней полой вены у больных раком почки с массивным опухолевым
венозным тромбозом 15**

**Рецензия на статью «Резекция нижней полой вены у больных раком почки
с массивным опухолевым тромбозом» 26**

*П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, А.В. Амосов, Д.В. Еникеев,
М.Э. Еникеев, Д.В. Чиненов, Д.Г. Цариченко, З.К. Джалаев, Я.Н. Чернов,
Ж.Ш. Инояттов, М.С. Тараткин*

**Возможность использования местной анестезии при чрескожной криоабляции
почечно-клеточного рака под ультразвуковым контролем 27**

Л.Н. Сулов, О.Г. Суконко, Л.В. Мириленко

**Факторы прогноза острой почечной недостаточности у пациентов после резекции
единственной почки 33**

**Рецензия на статью «Факторы прогноза острой почечной недостаточности
у пациентов после резекции единственной почки» 42**

С.А. Ракул, К.В. Поздняков, Р.А. Елов, Н.А. Плискачевский

**Практика лечения рака почки в условиях современного стационара:
эволюция подходов 44**

*Н.Е. Кушлинский, М.В. Фридман, А.А. Морозов,
Е.С. Герштейн, З.Г. Кадагидзе, В.Б. Матвеев*

Современные подходы к иммунотерапии рака почки 54

Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук, А.Д. Каприн

**Возможности индивидуального подхода в выборе 2-й линии таргетной терапии
при метастатическом почечно-клеточном раке 68**

Опухоли надпочечников

В.Р. Латыпов, О.С. Попов, В.Н. Латыпова, М.Ю. Грищенко

**Метастатические опухоли надпочечников. Клинические проявления
и результаты хирургического лечения 79**

Рак предстательной железы

Ю.А. Макарова, А.А. Зотиков, Г.А. Белякова, Б.Я. Алексеев, М.Ю. Шкурников

**Изотермическая петлевая амплификация: эффективный метод экспресс-диагностики
в онкологии 88**

Преимущества и ограничения метода петлевой амплификации 100

*А.З. Винаров, Л.М. Рапопорт, Г.Е. Крупинов, Ю.Л. Демидко,
Д.Г. Цариченко, Е.А. Безруков, М.Э. Еникеев, В.А. Терещенко*

**Результаты тренировки мышц тазового дна под контролем биологической
обратной связи пациентов с недержанием мочи после лапароскопической и робот-
ассистированной радикальной простатэктомии 102**

<i>А.А. Киричек, Л.Н. Любченко, В.Б. Матвеев</i>	
Риск-адаптированный подход к скринингу рака предстательной железы	109
<i>Н.А. Воробьев, Н.И. Мартынова, А.В. Михайлов, Ю.В. Гуцало, А.В. Кубасов</i>	
Стереотаксическая лучевая терапия при локализованном раке предстательной железы	122
<i>А.К. Носов, С.А. Рева</i>	
Таксаны в терапии рака предстательной железы: обзор литературы	130
Рак мочевого пузыря	
<i>И.В. Косова, О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, Л.В. Гундорова, В.А. Косов, И.Е. Погодина, Д.Н. Колбасов</i>	
Иммуногистохимические аспекты рака мочевого пузыря на фоне вирусной инфекции	142
Рецензия на статью «Иммуногистохимические аспекты рака мочевого пузыря на фоне вирусной инфекции»	154
УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	
<i>Я.Б. Миркин, А.М. Пономаренко, А.В. Карапетян, С.Ю. Шумов</i>	
Оценка эффективности гликозаминогликанзаместительной терапии мочевого цистита	156
ОБЗОРЫ	
<i>А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, Б.Я. Алексеев, Д.А. Роцин, А.А. Качмазов, Д.В. Перепечин, М.П. Головащенко, Д.М. Дерягина</i>	
Сравнительная оценка прогностических систем EORTC и CUETO при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря	162
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
<i>Д.М. Ягудаев, З.А. Кадыров, М.Р. Калинин, В.А. Беженар, Н.А. Калягина</i>	
Спасительная высокодозная брахитерапия при локальном рецидиве рака предстательной железы	171
Рецензия на статью «Спасительная высокодозная брахитерапия при локальном рецидиве рака предстательной железы»	175
СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ	
<i>А.С. Маркова</i>	
33-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов (EAU) в 2018 г.: обзор онкоурологических тематик	177
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	184

**DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF URINARY SYSTEM TUMORS**

Renal cancer

*M.I. Davydov, V.B. Matveev, M.I. Volkova, K.M. Figurin, V.A. Chernyaev,
A.V. Klimov, A.K. Begaliev, P.I. Feoktistov, K.P. Kuznetsov, I.V. Nekhaev,
O.V. Zhuzhginova, E.V. Ogorodnikova, S.M. Mkhitaryan*

**Resection of the inferior vena cava in patients with renal cell carcinoma
with bulky tumor venous thrombosis 15**
Review of the article “Resection of the inferior vena cava in patients
with renal cell carcinoma with bulky tumor venous thrombosis” 26

*P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev, L.M. Rapoport, A.V. Amosov, D.V. Enikeev,
M.E. Enikeev, D.V. Chinenov, D.G. Tsarichenko, Z.K. Dzhalayev, Ya.N. Chernov,
Zh.Sh. Inoyatov, M.S. Taratkin*

**Local anesthesia for ultrasound-guided percutaneous cryoablation
of renal cell carcinoma 27**

L.N. Suslov, O.G. Sukonko, L.V. Mirilenko

**Prognostic factors of acute renal failure following partial nephrectomy
of solitary kidney 33**
Review of the article “Prognostic factors of acute renal failure
following partial nephrectomy of solitary kidney” 42

S.A. Rakul, K.V. Pozdnyakov, R.A. Eloev, N.A. Pliskachevskiy

**Practical aspects of treatment of kidney cancer in a modern hospital:
the evolution of surgical approaches 44**

*N.E. Kushlinskii, M.V. Fridman, A.A. Morozov,
E.S. Gershtein, Z.G. Kadagidze, V.B. Matveev*

Modern approaches to kidney cancer immunotherapy. 54

B. Ya. Alekseev, I.M. Shevchuk, A.D. Kaprin

**Individual approach in choosing second-line targeted therapy for metastatic renal
cell carcinoma 68**

Adrenal tumors

V.R. Latypov, O.S. Popov, V.N. Latypova, M.Yu. Grishchenko

Adrenal metastases: clinical manifestations and surgical outcomes 79

Prostate cancer

Yu.A. Makarova, A.A. Zotikov, G.A. Belyakova, B. Ya. Alekseev, M.Yu. Shkurnikov

**Loop-mediated isothermal amplification: an effective method for express-diagnostics
of cancer 88**

Advantages and limitations of the loop amplification method 100

*A.Z. Vinarov, L.M. Rapoport, G.E. Krupinov, Yu.L. Demidko,
D.G. Tsarichenko, E.A. Bezrukov, M.E. Enikeev, V.A. Tereshchenko*

**Biofeedback-assisted pelvic floor muscle training in patients with urinary incontinence
after laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy 102**

<i>A.A. Kirichek, L.N. Lyubchenko, V.B. Matveev</i> Risk-adapted approach to prostate cancer screening	109
<i>N.A. Vorobyov, N.I. Martynova, A.V. Mikhailov, Yu.V. Gutsalo, A.V. Kubasov</i> Stereotactic body radiation therapy for clinically localized prostate cancer	122
<i>A.K. Nosov, S.A. Reva</i> The role of taxanes in prostate cancer: literature review	130
Urinary bladder cancer	
<i>I.V. Kosova, O.B. Loran, L.A. Sinyakova, L.V. Gundorova, V.A. Kosov, I.E. Pogodina, D.N. Kolbasov</i> Immunohistochemical characteristics of bladder cancer in patients with virus-positive tumors	142
Review of the article “Immunohistochemical characteristics of bladder cancer in patients with virus-positive tumors”	154
UROLOGICAL COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS	
<i>Ya.B. Mirkin, A.M. Ponomarenko, A.V. Karapetyan, S.Yu. Shumoff</i> Evaluation of radiation cystitis treatment efficacy with glycosaminoglycan replenishment therapy	156
REVIEWS	
<i>A.D. Kaprin, O.I. Apolikhin, B.Ya. Alekseev, D.A. Roshchin, A.A. Kachmazov, D.V. Perepechin, M.P. Golovashchenko, D.M. Deryagina</i> Comparison of the EORTC and CUETO prognostic models in non-muscle-invasive bladder cancer	162
CLINICAL NOTES	
<i>D.M. Yagudaev, Z.A. Kadyrov, M.R. Kalinin, V.A. Bezhenar, N.A. Kalyagina</i> Salvage high-dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer	171
Review of the article “Salvage high-dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer”	175
CONGRESS AND CONFERENS	
<i>A.S. Markova</i> 33rd Annual Congress of the European Association of Urology (EAU) in 2018: Review of oncological topics	177
INFORMATION FOR AUTHORS	184

Благодарность рецензентам

Коллектив редакции журнала «Онкоурология» сердечно благодарит всех экспертов, которые помогают отбирать лучшие рукописи для публикации и поддерживать планку журнала на высоком уровне. Мы очень ценим эту поддержку и надеемся на дальнейшее сотрудничество с каждым ученым, согласившимся оценивать присылаемые в редакцию рукописи. Мы стараемся максимально объективно подходить к продвижению рукописей, исходя из целей и задач журнала, редакционной политики и мнения рецензентов.

В 2018 г. в пул внешних рецензентов журнала входит более 50 ученых из разных городов России и мира. Это число постоянно увеличивается благодаря поддержке медицинского сообщества и отдельных экспертов, готовых безвозмездно потратить время и силы на развитие и качественный рост отечественной онкоурологической науки.

Выражаем признательность и благодарность рецензентам члену-корр. РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору П.А. Карнауху, профессору А.В. Карпухину, профессору О.Б. Карякину, профессору Б.П. Матвееву, профессору Д.В. Перлину, профессору К.М. Фигурину, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. М.И. Волковой, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, к.м.н. Н.В. Апанович, к.м.н. В.А. Бирюкову, к.б.н. С.В. Винокуровой, к.м.н. А.В. Говорову, к.м.н. А.К. Носову, к.м.н. К.М. Ньюшко, к.м.н. А.М. Попову, к.м.н. О.А. Халмурзаеву за тщательный анализ статей 2-го выпуска журнала за 2018 г.

Благодарим Вас за Ваш значимый и ценный вклад в очередной номер!

To the Reviewers: Letter of Appreciation

The staff of the Cancer Urology journal is sincerely grateful to all experts who help us select the best manuscripts for publication and preserve the high quality of the journal. We value this support and hope for further collaboration with every scientist who agreed to review manuscripts sent to the editorial staff. We try to objectively promote manuscripts based on the goals and objectives of the journal, editorial politics, and the reviewers' opinions.

In 2018, the journal's pool of external reviewers consists of 50 scientists from different parts of Russia and the world. This number constantly grows due to the support of the medical community and individual experts volunteering to put their time and effort into development and high-quality growth of Russian oncological urology.

We're sincerely grateful to the reviewers: the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor P.A. Karnaukh; Professor O.B. Karyakin; Professor B.P. Matveev; Professor D.V. Perlin; Professor K.M. Figurin; S.A. Varlamov, DMSc; M.I. Volkova, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; N.V. Apanovich, PhD; V.A. Biryukov, PhD; S.V. Vinokurova, PhD; A.V. Govorov, PhD; A.K. Nosov, PhD; K.M. Nyushko, PhD; A.M. Popov, PhD; O.A. Khalmurzaev, PhD, for careful analysis of the articles of the 2nd volume of the journal in 2018.02

Thank you for your significant and valuable contribution to the new volume!

Резекция нижней полой вены у больных раком почки с массивным опухолевым венозным тромбозом

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

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 – разработать эффективную и безопасную хирургическую тактику лечения больных раком почки с инвазивным опухолевым венозным тромбозом нижней полой вены (НПВ).

Материалы и методы. В исследование отобраны данные 75 больных, оперированных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1995 по 2017 г. Медиана возраста – 57 лет (32–72 года). У всех пациентов диагностирована опухоль почки с инвазивным опухолевым венозным тромбозом II–IV уровней (с полной обструкцией НПВ и развитием коллатералей – 55 (73,3 %)). У 27 (26,0 %) больных выявлены регионарные, у 37 (49,3 %) – отдаленные метастазы. Ранее 5 (6,7 %) пациентам была выполнена нефрэктомия. Объем хирургического вмешательства включал нефрэктомию (70 (93,3 %)), тромбэктомию с резекцией НПВ (75 (100 %)), удаление солитарных метастазов (11 (14,7 %)). Краевая резекция НПВ потребовалась 18 (24,0 %) (с пликацией инфраренального отдела НПВ – 14 (18,7 %), с замещением дефекта заплатой – 4 (5,3 %)); циркулярная резекция НПВ – 57 (76,0 %) больным (с перевязкой левой почечной вены (ЛПВ) – 35 (46,7 %), с протезированием сегмента НПВ – 4 (5,3 %), без протезирования – 53 (70,7 %)). Критерием отбора пациентов для протезирования НПВ являлось отсутствие венозных коллатералей. Системная противоопухолевая терапия проводилась 22 (29,3 %) пациентам. Медиана наблюдения – 32,3 (1–226) мес.

Результаты. Медиана операционного времени – 237,5 мин (135–580 мин), медиана кровопотери – 7000 мл (1200–27000 мл). Частота послеоперационных осложнений – 52,1 % (III–V степеней тяжести – 31,5 %). Госпитальная летальность – 13,3 % (10/75). Общая, специфическая и безрецидивная 32-месячная выживаемость – 42,4; 49,5 и 61,2 % соответственно. При медиане наблюдения 19 мес все протезы НПВ функционируют. Ни одного нового случая снижения скорости клубочковой фильтрации до <60 мл/мин/1,73 м² после перевязки ЛПВ не зарегистрировано. Развития инвалидизирующей хронической венозной недостаточности нижних конечностей после перевязки/резекции НПВ без протезирования не отмечено.

Заключение. Нефрэктомия, тромбэктомию, резекция НПВ – единственный метод радикального лечения больных раком почки с инвазивным опухолевым венозным тромбозом. Наличие развитых венозных коллатералей НПВ и ЛПВ позволяет безопасно выполнять циркулярную резекцию НПВ с перевязкой ЛПВ без протезирования.

Ключевые слова: нефрэктомия, тромбэктомию, циркулярная резекция нижней полой вены, протезирование

Для цитирования: Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Резекция нижней полой вены у больных раком почки с массивным опухолевым венозным тромбозом. Онкоурология 2018;14(2):15–25.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-15-25

Resection of the inferior vena cava in patients with renal cell carcinoma with bulky tumor venous thrombosis

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

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

Objective: to develop an effective and safe surgical technique for the treatment of patients with renal cell carcinoma with invasive tumor venous thrombosis of the inferior vena cava (IVC).

Materials and methods. The study included 75 patients underwent surgical treatment at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center between 1995 and 2017. The median age of patients was 57 years (range: 32–72 years). All patients were diagnosed with RCC with invasive tumor venous thrombosis levels II–IV; of them, 55 patients (73.3 %) had complete IVC obstruction and mature venous collaterals. Twenty-seven patients (26.0 %) were diagnosed with regional, 37 (49.3 %) – with distant metastases. Prior nephrectomy was performed in 5 (6.7 %) cases. Surgical treatment included nephrectomy (n = 70; 93.3 %), thrombectomy with IVC resection (n = 75; 100 %), and metastasectomy in solitary distant lesions (n = 11; 14.7 %). Partial IVC resection was demanded in 18 patients (24.0 %): with infrarenal IVC plication – 14 (18.7 %), with reconstruction of IVC with synthetic patch – 4 (5.3 %). Fifty-seven patients (76.0 %) underwent circular IVC resection

(with left renal vein (LRV) ligation – 35 (46.7 %)). The IVC was replaced with ePTFE grafts in 4 (5.3 %) patients, IVC reconstruction was not required in 53 (70.7 %) patients. IVC grafting was considered to be justified in patients without mature venous collaterals. Twenty-two patients (29.3 %) received systemic antitumor therapy. Median follow-up was 32.3 months (range: 1–226 months).

Results. Median operative time was 237.5 min (range: 135–580 min); median blood loss – 7000 mL (range: 1200–27 000 mL). The post-operative complications rate was 52.1 % (grades III–V – 31.5 %). Hospital mortality was 13.3 % (10 of 75 patients). Thirty-two months overall, cancer-specific, and recurrence-free survival were 42.4 %, 49.5 %, and 61.2 % respectively. At 19 months all prostheses were patent. None of the patients had glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m² after LRV ligation. No patients developed disabling chronic venous insufficiency of the lower limbs after IVC ligation/resection without grafting.

Conclusion. Nephrectomy, thrombectomy, and IVC resection is the only effective method of treatment for RCC with invasive tumor venous thrombosis. The development of IVC and LRV venous collaterals allows performing circular IVC resection with LRV ligation without graft replacement.

Key words: nephrectomy, thrombectomy, inferior vena cava circular resection, graft replacement

For citation: Davydov M.I., Matveev V.B., Volkova M.I. et al. Resection of the inferior vena cava in patients with renal cell carcinoma with bulky tumor venous thrombosis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):15–25.

Введение

Хирургический метод является единственным эффективным видом лечения больных раком почки, осложненным опухолевым тромбозом. Как правило, техника нефрэктомии, тромбэктомии определяется краниальной границей опухолевого тромба. По сути сосудистый этап операции заключается в мобилизации пораженного сегмента нижней полой вены (НПВ), пережатии сосуда выше и ниже тромботических масс, выполнении кавотомии, удалении тромба и ушивании сосудистой стенки. Однако у больных с массивными опухолевыми тромбами, прорастающими НПВ на значительном протяжении, выполнение резекции НПВ и тромбэктомии с сохранением сосудистого просвета, достаточного для адекватного кровотока, технически невозможно. При врастании опухоли в периренальный и ретропеченочный отделы НПВ возникает вопрос о сохранении оттока венозной крови от контралатеральной почки и печени. Массивная инвазия опухолью инфраренального отдела НПВ определяет необходимость восстановления венозного оттока от нижних конечностей (НК) и органов таза. Перечисленные проблемы служат причиной отказа от хирургического лечения больных раком почки с массивным инвазивным тромбозом в большинстве центров.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина накоплен значительный опыт хирургического лечения больных раком почки с массивным опухолевым венозным тромбозом, инвазирующим стенку НПВ. Данная работа направлена на систематизацию этого уникального материала и анализ полученных результатов для решения проблемы выбора наиболее простой и безопасной хирургической тактики лечения этой категории пациентов.

Материалы и методы

Проведен поиск больных раком почки с массивным опухолевым венозным тромбозом, инвазирую-

щим стенку НПВ, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии, резекции НПВ, в базе данных отделения урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, включающей 5280 оперированных больных раком почки, в том числе 548 пациентов с опухолевым венозным тромбозом. В исследование отобраны медицинские данные 75 больных, оперированных с 1995 по 2017 г. В группе доминировали мужчины (50 (66,7 %)), соотношение мужчин и женщин составило 1,9:1. Медиана возраста пациентов – 57 лет (32–72 года).

Клинические проявления тромбоза НПВ до лечения были выявлены у большинства больных (62 (84,7 %)) и включали: отеки НК (32 (43,7 %)), симптомы илеофemorального тромбоза (31 (42,3 %)), варикоцеле слева (6 (12,0 %) из 50 мужчин), расширение подкожных вен живота («голова медузы») (7 (9,3 %)), гепатомегалию (9 (12,0 %)) и асцит (4 (5,3 %)). Манифестация заболевания тромбозом ветвей легочной артерии (ТЭЛА) с инфаркт-пневмонией имела место в 8 (10,6 %) случаях.

У 60 (80,0 %) пациентов диагностирована опухоль правой, у 11 (14,6 %) – левой, у 4 (5,3 %) – обеих почек. Увеличенные до >1 см забрюшинные лимфатические узлы обнаружены в 21 (28,0 %) случае. На момент тромбэктомии у 37 (49,3 %) больных имелись отдаленные метастазы (солитарные – 14 (18,6 %), множественные – 23 (30,6 %)). Наиболее распространенной локализацией отдаленных метастазов были легкие (21 (28,0 %)), надпочечник (8 (10,6 %)), нерегионарные лимфатические узлы (5 (6,7 %)), печень (4 (5,3 %)) и кости (3 (4,0 %)). У всех пациентов диагностирован опухолевый венозный тромб в НПВ, исходящий из правой почечной вены (ПВ) в 64 (85,3 %) и левой ПВ – в 11 (14,7 %) случаях. Опухолевый венозный тромбоз II уровня имел место в 11 (14,7 %), III уровня – в 33 (44,0 %), IV уровня – в 31 (41,3 %) случае (интраперикардальный – 14 (18,7 %), внутрисердечный – 17 (22,6 %)). У 62 (82,7 %) пациентов была

тромбирована инфраренальная НПВ, при этом ретроградный тромбоз имел опухолевую природу у 34 (45,3 %) больных и был представлен организованными кровяными сгустками, спаянными с интимой сосуда в 28 (37,3 %) случаях. У 44 (58,7 %) пациентов имелся нисходящий геморрагический тромбоз подвздошных вен, у 26 (34,7 %) – вен НК. Опухолевый тромбоз дистальных сегментов притоков НПВ первого порядка выявлен у 50 (66,7 %) больных (контралатеральной ПВ – 34 (45,3 %), главных печеночных вен – 16 (21,3 %)). Инфильтративный внутрисудистый рост опухоли заподозрен в 50 (66,7 %) наблюдениях: в периренальном сегменте НПВ – у 20 (26,7 %), периренальном и инфраренальном сегментах – у 7 (9,3 %), внутривенном и периренальном сегментах – у 22 (29,3 %), внутривенном, периренальном и инфраренальном сегментах – у 1 (1,3 %) больного; врастание опухоли в эндокард имело место у 1 (1,3 %) пациента. У 55 (73,3 %) больных выявлены расширенные венозные коллатерали в брюшной полости и забрюшинном пространстве.

Лабораторные отклонения, отмеченные у 65 (86,7 %) пациентов, включали: анемию (34 (45,3 %)), тромбоцитоз (22 (29,3 %)), тромбоцитопению (6 (8,0 %)), лейкоцитоз (15 (20,0 %)), повышение уровней сывороточного креатинина (46 (61,3 %)), трансаминаз (27 (36,0 %)) и гипербилирубинемии (7 (9,3 %)), гиперкалиемию (5 (6,7 %)), гиперкальциемию (2 (2,7 %)), гипопротромбинемии (5 (6,7 %)), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² (33 (44,0 %)) и лактат-ацидоз (9 (12,0 %)).

До обращения в НИИ онкологии им. Н.Н. Блохина 5 (6,7 %) пациентам была выполнена нефрэктомия без удаления опухолевого тромба, 4 (5,3 %) больным проводилась таргетная антиангиогенная терапия (1–12 мес), без эффекта.

Пациентам выполнено хирургическое вмешательство в объеме нефрэктомии (70 (93,3 %)), расширенной забрюшинной лимфодиссекции (75 (100 %)), тромбэктомии с резекцией НПВ (75 (100 %)). В 11 (14,7 %) наблюдениях было выполнено simultанное удаление солитарных метастазов (ипсилатеральная адреналэктомия – 8 (10,7 %), резекция печени – 1 (1,3 %), удаление надключичных лимфатических узлов – 2 (2,7 %)). Операция носила радикальный характер у 41 (54,7 %) из 75 пациентов и являлась циторедуктивной в 34 (45,3 %) случаях.

Во всех наблюдениях для удаления опухолевого тромба циркулярно мобилизовали НПВ с перевязкой впадающих в нее венозных коллатералей и накладывали турникеты ниже каудальной границы тромба, выше краниальной границы тромба, на контралатеральную ПВ. У 52 (69,3 %) больных с тромбозом III–IV уровней для контроля внутривенного

отдела НПВ потребовалась мобилизация правой доли печени и пережатие гепатодуоденальной связки (ГДС) на этапе кавотомии. Вариант контроля верхушки тромба определялся его протяженностью и фиксацией к интима НПВ или эндокарду в краниальных отделах: у 22 (29,3 %) пациентов верхний турникет накладывали на НПВ под нижней поверхностью печени, у 2 (2,7 %) – под диафрагмой, у 50 (66,7 %) – в интраперикардальном отделе НПВ, выделенном трансдиафрагмальным доступом. В 1 (1,3 %) случае для удаления головки тромба, фиксированной к эндокарду правого предсердия (ПП), внутрисердечную часть тромба удаляли атриотомическим доступом в условиях искусственного кровообращения.

В 14 (18,7 %) случаях выполнена резекция <50 % окружности НПВ в области устья тромбированной ПВ, что позволило ушить кавотомический дефект с сохранением ламинарного тока крови по НПВ. Из-за наличия неудаляемого нисходящего геморрагического тромба, распространяющегося в подвздошные вены, во всех 14 (18,7 %) наблюдениях выполнена пликация инфраренального сегмента НПВ для профилактики фрагментации резидуальных тромботических масс и развития ТЭЛА.

В 4 (5,3 %) наблюдениях произведена резекция ≥50 % окружности НПВ (3 (4,0 %) – в периренальном отделе, 1 (1,3 %) – во внутривенном отделе). Для придания цилиндрической формы НПВ дефекты сосудистой стенки были закрыты политетрафторэтиленовыми (ПТФЭ) заплатами.

В 57 (76,0 %) случаях для радикального удаления опухоли потребовалась циркулярная резекция НПВ: в инфраренальном отделе – 4 (5,3 %), в периренальном и инфраренальном отделах с сохранением оттока крови от контралатеральной ПВ в НПВ – 18 (24,0 %), от устьев главных печеночных вен до конfluence НПВ с перевязкой левой ПВ дистальнее впадения коллатералей (надпочечниковой, гонадной, поясничной вен) – 35 (46,7 %) больным.

У 53 (70,6 %) пациентов с длительным полным блоком НПВ, неудаляемым нисходящим геморрагическим тромбом и развитыми венозными коллатеральными протезирование НПВ признано нецелесообразным. Четверем (5,3 %) больным с сохраненным кровотоком по НПВ и/или после пересечения большого количества коллатеральных вен произведено замещение удаленного инфраренального отдела НПВ ПТФЭ протезом диаметром 16–22 мм.

У всех 16 (21,3 %) пациентов с тромбозом устьев главных печеночных вен головки тромбов, уходящие в проксимальный отдел этих притоков НПВ, удалены. Устье и дистальный отдел остающейся левой ПВ, в которую пролабировавший тромб, иссечены у 34 (45,3 %) пациентов, тромботические массы из ее просвета удалены (в 1 (1,3 %) случае – не полностью).

Периоперационный период перенесли 65 (86,6 %) из 75 больных. Все выжившие радикально оперированные пациенты (34 (45,3 %)) дополнительного противоопухолевого лечения не получали. Из 31 (41,3 %) пациента, перенесшего циторедуктивное вмешательство, 22 (29,3 %) больным была назначена системная противоопухолевая терапия (иммунотерапия – 3 (4,0 %), таргетная антиангиогенная терапия – 19 (25,3 %)), 9 (12,0 %) пациентам с мелкими (≤ 1 см) метастазами в легкие было рекомендовано динамическое наблюдение.

Медиана наблюдения за 65 выжившими больными составила 32,3 мес (1–226 мес). 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. Продолжительность жизни рассчитывали от даты хирургического вмешательства до последнего дня наблюдения или смерти. Хроническую венозную недостаточность (ХВН) НК классифицировали по группам категории С классификации CEAP (2004) [1]. Хроническую болезнь почек классифицировали по стадиям KDIGO (2013) [2]. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока программ SPSS 13.0 для Windows.

Результаты

Нефрэктомия, тромбэктомия, циркулярная резекция или пликация НПВ составила 1,4 % от всех случаев хирургического лечения рака почки и 13,7 % от всех операций, выполненных при раке почки с опухолевым венозным тромбозом в отделении урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1995 по 2017 г. Медиана продолжительности 75 операций составила 237,5 мин (135–580 мин). Медиана объема кровопотери достигла 7000 мл (1200–27 000 мл).

Интраоперационные осложнения зарегистрированы у 58 (77,3 %) из 75 пациентов: ТЭЛА – 1 (1,3 %), ранение сосудов – 2 (2,7 %), массивную (>100 % объема циркулирующей крови) кровопотерю – 58 (77,3 %) (с развитием жизнеугрожающих осложнений – 7 (9,3 %) (геморрагический шок – 1 (1,3 %), диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови – 1 (1,3 %), инфаркт миокарда – 1 (1,3 %), нарушения ритма сердца – 4 (5,4 %)).

Послеоперационные осложнения развились у 38 (52,1 %) из 73 пациентов, переживших хирургическое вмешательство, и имели степень тяжести II в 15 (20,5 %), степень тяжести IIIb – в 2 (2,8 %), степень тяжести IVa – в 11 (15,1 %), степень тяжести IVb – в 2 (2,8 %) и степень тяжести V – в 8 (10,9 %) наблюдениях. Тяжелые осложнения (III–V степени тяжести) имели место в 23 (31,5 %) случаях. Структура

послеоперационных осложнений включала: нарушения свертывания крови и их последствия (18 (24,7 %)), посттравматические нарушения функции органов брюшной полости и забрюшинного пространства (11 (15,1 %)), инфекцию (7 (9,6 %)) и органную недостаточность (18 (24,7 %)) (см. таблицу).

Госпитальная летальность составила 13,3 % (10/75) и была обусловлена сепсисом (4 (5,3 %)), геморрагическим шоком (2 (2,7 %)), острым нарушением мозгового кровообращения (2 (2,7 %)), инфарктом миокарда (1 (1,3 %)) и полиорганной недостаточностью (1 (1,3 %)). Независимыми факторами риска госпитальной смерти являлись: асцит (отношение шансов (ОШ) 7,875; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,000–63,890; $p = 0,050$), гипопротромбинемия (ОШ 6,800; 95 % ДИ 1,010–50,810; $p = 0,049$), тромбоз III–IV уровней (ОШ 2,046; 95 % ДИ 1,007–4,157; $p = 0,048$) и пережатие ГДС во время кавотомии (ОШ 10,086; 95 % ДИ 1,111–91,570; $p = 0,040$). Госпитальная летальность достоверно различалась между группами больных с 0–1, 2 и 3–4 факторами риска (0; 9,1 и 60,0 % соответственно; $p < 0,0001$).

При гистологическом исследовании у всех 75 (100 %) больных верифицирован почечно-клеточный рак (светлоклеточный – 63 (84 %), несветлоклеточный – 12 (16 %)). Степень анаплазии расценена как G1–2 у 38 (50,7 %), G3–4 – у 37 (49,3 %) пациентов. Категория pT3b имела место в 16 (21,3 %), pT3c – в 56 (74,7 %), pT4 – в 3 (4,0 %) препаратах. Тромб имел строение, аналогичное первичной опухоли, в восходящей части у 75 (100 %) и в инфраренальной части – у 48 (77,4 %) из 62 больных с нисходящим тромбозом. Каудальная часть тромба, расположенного в инфраренальном сегменте НПВ, была представлена организованными кровяными сгустками во всех 62 препаратах. Ни у одного пациента с резидуальными тромботическими массами не выявлено клеток опухоли по краю резекции тромба. Истинное врастание опухоли в стенку НПВ подтверждено морфологически у 50 (66,7 %) больных. Регионарные метастазы верифицированы в 27 (26,0 %) случаях (поражение 1 лимфатического узла – 15 (20,0 %), >1 –12 (16,0 %)). У 11 пациентов, подвергнутых удалению метастазов, вторичные очаги имели строение, аналогичное первичной опухоли.

Максимальный ответ на лечение у 22 больных раком почки M+, получавших системную терапию после циторедуктивной операции, был представлен длительной стабилизацией (11 (50,0 %)) и прогрессированием (11 (50,0 %)). Из 9 пациентов с метастазами в легкие, оставленных под наблюдением, у 2 отмечена спонтанная регрессия опухолевых очагов, сохраняющаяся в течение 12 и 66 мес; у 1 больного – длительная стабилизация в течение 52 мес; в 6 случаях после кратковременной (3–5 мес)

Структура послеоперационных осложнений тромбэктомии, резекции нижней полой вены (n = 73)

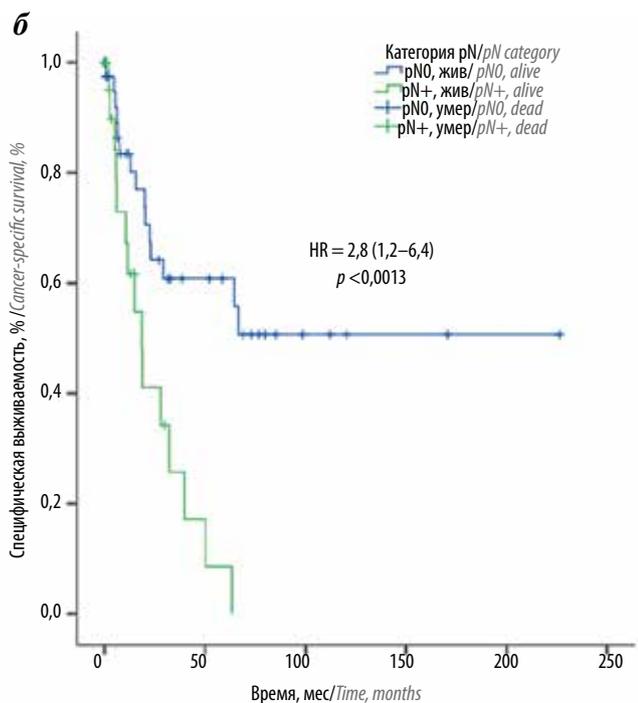
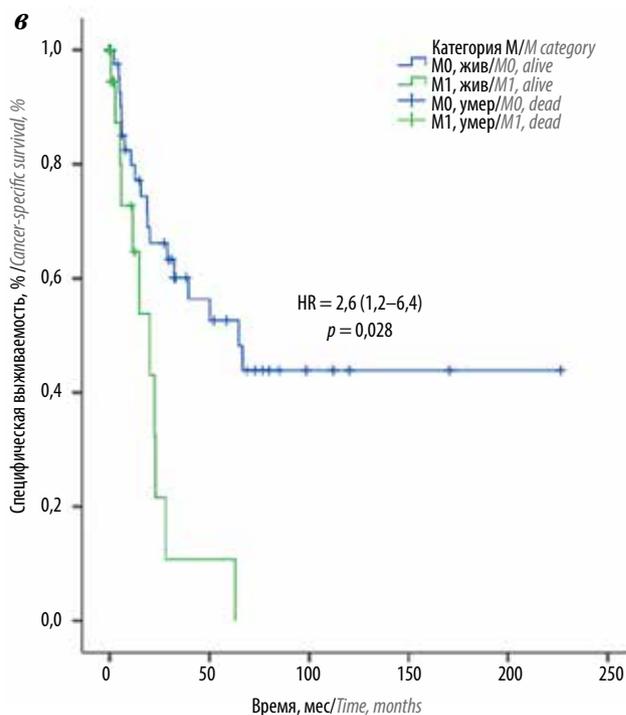
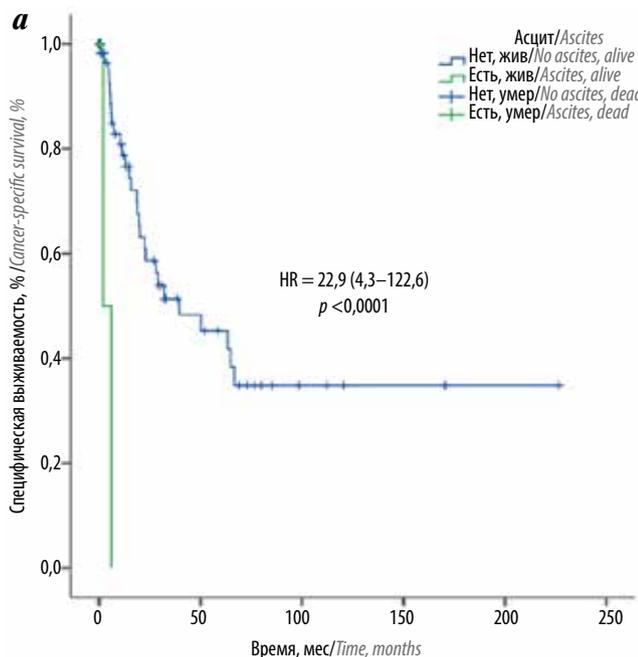
Postoperative complications after thrombectomy and resection of the inferior vena cava (n = 73)

Послеоперационное осложнение Postoperative complication	n	%
Нарушения свертывания крови и их осложнения: Hemostasis disorders and aftereffects:	18	24,7
гипокоагуляция hypocoagulation	18	24,7
кровотечение из венозных коллатералей bleeding from venous collaterals	6	8,2
кровотечение желудочно-кишечное gastrointestinal bleeding	3	4,1
забрюшинная гематома retroperitoneal hematoma	1	1,4
инфаркт миокарда myocardial infarction	1	1,4
острое нарушение мозгового кровообращения stroke	2	2,8
тромбоэмболия легочной артерии pulmonary embolism	2	2,8
Посттравматические нарушения функции органов: Post-traumatic organ dysfunction:	11	15,1
стерильный панкреатит sterile pancreatitis	5	6,8
парез кишечника intestinal paresis	7	9,6
Инфекция: Infection:	7	9,6
пневмония pneumonia	6	8,2
забрюшинная флегмона retroperitoneal phlegmon	1	1,4
инфицированный панкреатит, перитонит infected pancreatitis, peritonitis	1	1,4
перитонит peritonitis	1	1,4
сепсис sepsis	5	6,8
Органная дисфункция: Organ dysfunction:	18	24,7
количество органов с дисфункцией: number of organs affected:		
1	11	15,1
>1	7	9,6
виды органной дисфункции: types of organ dysfunction:		
острая почечная недостаточность acute kidney injury	7	9,6
острая печеночная недостаточность acute liver failure	4	5,5
респираторный дистресс-синдром respiratory distress syndrome	8	11,0
острая сердечно-сосудистая недостаточность acute cardiovascular insufficiency	12	16,4
энцефалопатия encephalopathy	3	4,1

стабилизации отмечено прогрессирование опухолевого процесса, послужившее показанием к назначению системной противоопухолевой терапии. Таким образом, полный эффект был достигнут у 36

(55,4 %), неполный – у 29 (44,6 %) из 65 больных, выписанных из стационара.

Рецидив рака почки развился у 14 (38,8 %) из 36 больных с полным эффектом, в среднем, через



Специфическая выживаемость больных раком почки после нефрэктомии, тромбэктомии, резекции нижней полой вены: а – в зависимости от наличия асцита; б – в зависимости от категории pN; в – в зависимости от категории M. HR – hazard ratio
Cancer-specific survival of patients with renal cancer after nephrectomy, thrombectomy, and resection of the inferior vena cava: а – depending on the presence of ascites; б – depending on the pN category; в – depending on the M category. HR – hazard ratio

17,1 мес (1–66 мес) после операции. Местный рецидив диагностирован у 1 (2,8 %), отдаленные метастазы – у 13 (36,1 %) больных.

Из 75 пациентов, включенных в исследование, 32 (45,3 %) живы: 22 (29,3 %) – без признаков болезни, 12 (16,0 %) – с метастазами; 41 (54,7 %) больной умер: 30 (40,0 %) – от прогрессирования рака почки, 10 (13,3 %) – от осложнений лечения, 1 (1,3 %) – без метастазов, от другой причины. Общая, специфическая и безрецидивная 32-месячная выживаемость больных раком почки, подвергнутых нефрэктомии,

тромбэктомии, резекции НПВ, составила 42,4; 49,5 и 61,2 %; медианы данных показателей достигли $23,0 \pm 5,9$; $32,3 \pm 15,4$ и $65,3 \pm 25,6$ мес соответственно. Независимыми факторами риска специфической выживаемости являлись: асцит (hazard ratio (HR) 22,928; 95 % ДИ 4,282–122,632; $p < 0,0001$), категории pN+ (HR 2,816; 95 % ДИ 1,243–6,379; $p = 0,013$) и M+ (HR 2,601; 95 % ДИ 1,243–6,379; $p = 0,028$) (см. рисунок).

При медиане наблюдения 19 мес (2–58 мес) у всех 8 пациентов, подвергнутых резекции НПВ с замещением дефекта сосудистой стенки трубчатым ПТФЭ

протезом или заплатой, на фоне постоянного приема непрямых антикоагулянтов тромбозов НПВ не отмечено.

При медиане наблюдения 32 мес (1–226 мес) у 29 больных с перевязанной левой ПВ, выписанных из стационара, не выявлено достоверных изменений медианы СКФ по сравнению с дооперационными значениями ($71,2 \pm 23,9$ и $65,7 \pm 21,2$ мл/мин/1,73 м² соответственно; $p > 0,05$). После операции снижение СКФ имело место у 10 (34,5 %) из 29 пациентов, ни одного нового случая снижения СКФ до < 60 мл/мин/1,73 м² не зарегистрировано.

Из 67 больных, подвергнутых тромбэктомии, резекции НПВ с прерыванием ее проходимости, послеоперационный период перенесли 58. Исходно ХВН НК категории С0 была у 17 (29,4 %), С3 – у 41 (70,6 %) пациента. В раннем послеоперационном периоде у 2 (3,4 %) больных с исходной категорией С0 зарегистрировано прогрессирование ХВН НК до категории С3, в 56 (96,6 %) случаях отмечена стабилизация. В позднем послеоперационном периоде, при медиане наблюдения 27 мес (3–112 мес), статус ХВН НК объективно оценен у 18 пациентов: регрессия с С3 до С0–2 отмечена у 9 (50,0 %), стабилизация – у 7 (38,9 %), прогрессирование с С0 до С2 – у 2 (11,1 %) пациентов. Случаев отсроченной инвалидизации не зарегистрировано.

Обсуждение

Рак почки характеризуется уникальной способностью к инвазии во внутриорганный венозный систему с формированием опухолевого венозного тромбоза, распространяющегося по сегментарным почечным венам в просвет ПВ, НПВ и далее, по ходу кровотока – в ПП. Истинное врастание опухоли в сосудистую стенку встречается у четверти больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом [3], однако протяженная инвазия НПВ развивается редко [4]. За 22 года в отделении урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина врастание опухолевого тромба в НПВ на значительном протяжении было выявлено у 1,4 % пациентов, страдающих раком почки, и у 13,7 % больных с опухолевым венозным тромбозом.

На начальных этапах венозной инвазии опухолевые массы распространяются по ходу венозного кровотока, из ПВ в НПВ и ПП. По мере увеличения диаметра тромба опухоль инвазирует стенку НПВ, циркулярно прорастая сосуд и блокируя венозный отток. По мере формирования окклюзии НПВ опухолевые массы распространяются ретроградно, в инфраренальный отдел НПВ (77,4 %), и латерально – в контралатеральную ПВ (45,3 %), а также главные печеночные вены (21,3 %). Дистальнее каудальной части тромба формируются кровяные сгустки, организуемые в геморрагический тромб, растущий

в направлении подвздошных вен и вен НК. Цепь патологических событий, запущенных формированием окклюзивного тромба НПВ, приводит к значительным анатомическим изменениям в забрюшинном пространстве и брюшной полости, а также существенно снижает функциональные резервы организма. Нарушение венозного оттока от нижней половины туловища и НК ведет к постепенному формированию венозных коллатералей (73,3 %). Длительный венозный стаз в контралатеральной почке снижает почечную функцию (61,3 %). Нарушение оттока венозной крови от печени приводит к печеночной дисфункции (36,0 %), а также гипертензии в портальной системе, проявляющейся гепатомегалией (12,0 %) и асцитом (5,3 %). Дополнительным фактором, ухудшающим соматический статус и онкологический прогноз, является дооперационная ТЭЛА (10,6 %).

Единственной технической возможностью радикального удаления опухоли при протяженной инвазии опухолевого тромба в венозную стенку является резекция участка пораженной НПВ. В литературе имеются описания единичных случаев и небольших серий наблюдений резекции различных сегментов НПВ при забрюшинных опухолях [4–17]. В нашей серии наблюдений при протяженном инвазивном тромбозе НПВ чаще всего требовалось выполнение циркулярной сегментарной (инфраренальной) или полисегментарной (инфра-, периренальной и ретропеченочной) резекции НПВ (76,0 %). Гораздо реже удавалось сохранить < 50 % (18,7 %) или ≥ 50 % (5,3 %) периметра стенки НПВ на всем протяжении.

Показания к протезированию НПВ после резекции широко дискутируются. Многие хирурги считают, что для предотвращения развития почечной недостаточности и ХВН НК после циркулярной резекции НПВ должна выполняться ее реконструкция [6, 7]. Мы полагаем, что вопрос о протезировании НПВ должен решаться индивидуально. У больных с длительным опухолевым блоком НПВ и развитыми, сохраненными во время операции коллатеральными, обеспечивающими адекватный венозный отток от нижней половины тела, может быть безопасно выполнена циркулярная резекция не несущей функциональной нагрузки НПВ от уровня главных печеночных вен до конfluenceнса без последующей реконструкции.

Потенциальными осложнениями нереконструктивной методики циркулярной резекции НПВ являются острый тромбоз глубоких вен НК, ХВН НК и снижение почечной функции. В многоцентровом ретроспективном исследовании острый тромбоз глубоких вен НК был зарегистрирован у 22 (26,2 %) из 82 больных лейомиосаркомой НПВ, подвергнутых резекции магистральной вены без протезирования [8]. Другие хирурги также сталкивались с данным осложнением при удалении различных забрюшинных опухолей

с сегментом НПВ [9, 10]. Тем не менее складывается впечатление, что развития острого тромбоза вен НК, описанного в ряде публикаций, можно было избежать, своевременно оценив состоятельность и сохранность сформированных венозных коллатералей. Мы не зарегистрировали случаев острого флеботромбоза ни в одном из 58 наблюдений за больными, перенесшими циркулярную резекцию/пликацию НПВ без реконструкции.

По данным некоторых авторов, ХВН НК после резекции, перевязки или пликации НПВ развивается достаточно часто, но редко приводит к клинически значимому ухудшению качества жизни больных. В серии M.L. Blute (2007), прервавшего проходимость НПВ 40 больным раком почки с опухолевым тромбозом, инвалидизация III класса не зарегистрирована ни у одного пациента, достигла II класса у 12 (30 %) и I класса – у 12 (30 %) больных; 16 (40 %) из 40 пациентов не инвалидизированы [11]. S.D. Vesik и соавт. (1998) опубликовали поздние (11 мес – 16 лет) функциональные результаты сегментарной резекции НПВ без протезирования у 24 больных герминогенными опухолями, согласно которым ХВН НК соответствовала категориям C0A у 4, C3 у 4, C4 у 15, C6 у 1 пациента. Отсроченная инвалидизация отсутствовала или имела умеренную степень тяжести в 75 % случаев [12]. В нашей серии из 18 больных, подвергнутых циркулярной резекции или пликации НПВ без протезирования, в позднем послеоперационном периоде увеличение категории C0 до C2 выявлено только у 2 (11,1 %) пациентов. Случаев инвалидизации не зарегистрировано.

Ряд хирургов придерживаются мнения, что перевязка левой ПВ во время сегментарной резекции НПВ является фактором риска острого снижения почечной функции в послеоперационном периоде [6, 13]. В исторических сериях наблюдений транзитное или постоянное повышение сывороточного креатинина наблюдалось у 50 % пациентов после перевязки левой ПВ [6, 18]. В недавней публикации H. Goto и соавт. (2014), включившей 8 больных, подвергнутых нефрэктомии справа, циркулярной резекции НПВ с перевязкой левой ПВ, отмечено, что увеличение концентрации сывороточного креатинина после операции было недостоверным (с 1,49 до 1,66 мг/дл; $p > 0,05$) [10]. По нашим данным, перевязка левой ПВ не приводит к клинически значимому снижению СКФ и развитию хронической болезни почек \geq III стадии (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). Мы полагаем, что наличие хорошо развитых коллатералей левой ПВ делает возможной перевязку левой ПВ без протезирования. Простая перевязка правой ПВ, не имеющей притоков, невозможна, поэтому при резекции периренального сегмента НПВ у больных с левосторонним поражением требуется реконструкция венозного оттока от правой почки.

Мы считаем, что реконструкция НПВ показана в случаях необструктивного инвазивного тромбоза, при котором коллатеральный кровоток недостаточно развит, а также после пересечения коллатеральных вен в процессе мобилизации опухоли. При возможности сохранить > 50 % периметра НПВ мы закрываем дефект ушиванием, что не приводит к существенной деформации НПВ и нарушению ламинарного кровотока. При резекции ≥ 50 % периметра НПВ простое ушивание дефекта приводит к сужению НПВ, появлению турбулентных потоков крови и формированию пристеночных тромбов, которые могут служить источником ТЭЛА. Поэтому в таких случаях мы используем синтетические заплатки. При сегментарной резекции НПВ у больных с необструктивным инфильтративным опухолевым тромбом без коллатералей мы используем трубчатые ПТФЭ протезы, диаметр которых на несколько миллиметров меньше диаметра НПВ (16–22 мм), а длина соответствует протяженности дефекта. Другие авторы полагают, что предпочтительно применение более тонких (12–14 мм) протезов, так как это способствует увеличению интенсивности тока крови и теоретически позволяет избежать тромбозов [14, 15]. Тем не менее, по нашему мнению, скорость кровотока по НПВ достаточно велика и не требует форсирования: у 4 наших пациентов тромбозов протезов диаметром до 22 мм не зарегистрировано.

Непростым вопросом является выбор хирургической тактики у пациентов с нисходящим геморрагическим тромбозом, который имел место у 82,7 % пациентов, включенных в наше исследование. При длительной опухолевой обструкции кровяные сгустки интимно спаиваются со стенкой НПВ, нередко распространяются в общие подвздошные вены (58,7 %) и, как правило, являются неудаляемыми. По нашим данным, каудальная часть подобных тромбов представлена организованными кровяными сгустками и не содержит клеток опухоли. Аналогичные результаты опубликовали R. Ayyathurai и соавт. (2012), описавшие 15 случаев геморрагического тромбоза НПВ, ассоциированного с опухолевым тромбом при раке почки [16]. Это подтверждает возможность онкологически безопасно пересечь каудальную часть тромба при отсутствии технической возможности ее удаления.

При сохранении НПВ резидуальный геморрагический тромб в области ее конfluence является потенциальным источником ТЭЛА, для профилактики которой мы применяем пликацию. У 14 наших больных данный маневр не привел к развитию клинически значимой ХВН НК, послеоперационному тромбозу НПВ или ТЭЛА. В аналогичной ситуации хирурги Mayo Clinic устанавливали кава-фильтр ($n = 4$) или перевязывали НПВ ($n = 23$) [11]. R. Ayyathurai и соавт. (2012) также использовали кава-фильтр ($n = 4$) и перевязку НПВ ($n = 5$) [16].

С учетом различий гистогенеза и распространенности опухоли у пациентов, данные которых были включены в разные публикации, посвященные резекции НПВ, сравнить результаты разных клиник не представляется возможным. В нашей серии наблюдений медиана продолжительности 75 операций составила 237,5 мин, медиана объема кровопотери достигла 7000 л. Медиана кровопотери в работах других авторов была ниже и колебалась от 1000 [14] до 3135 мл [17].

Интраоперационные осложнения, в основном представленные массивной кровопотерей, зарегистрированы у 77,3 % наших пациентов. Источником кровотечения в большинстве случаев являлись венозные коллатерали, пересекаемые в процессе мобилизации магистральных сосудов в условиях выраженной венозной гипертензии, обусловленной блоком НПВ. В нашей серии наблюдений послеоперационные осложнения зарегистрированы у 52,1 % больных и имели III–V степени тяжести в 31,5 % случаев. В других работах, включивших от 8 до 29 пациентов, подвергнутых циркулярной резекции НПВ при злокачественных опухолях, частота тяжелых осложнений колеблется от 14,6 до 44,8 %, летальность – от 0 до 6,9 % [10, 13]. Наилучшие результаты опубликованы W. Quinones-Baldrich и соавт. (2012), выполнившими 47 резекций НПВ при злокачественных опухолях (удаление сегментов НПВ с последующим замещением синтетическим протезом – 27). Тяжелые осложнения развились всего у 10,6 % больных, периоперационная летальность составила 0 % [14]. По нашим данным, структура осложнений нефрэктомии, тромбэктомии, резекции НПВ характерна для комбинированных хирургических вмешательств и включает нарушения свертывания крови и их последствия (24,7 %), посттравматические нарушения функции органов брюшной полости и забрюшинного пространства (15,1 %), инфекции (9,6 %) и органную недостаточность (24,7 %). Сходные виды осложнений описывают и другие авторы [13, 14].

Госпитальная летальность в нашей серии наблюдений составила 13,3 % (10/75). Причинами смерти являлись: сепсис (5,3 %), геморрагический шок (2,7 %), острое нарушение мозгового кровообращения (2,7 %), полиорганная недостаточность (1,3 %) и инфаркт миокарда (1,3 %). Среди причин смерти больных, подвергнутых циркулярной резекции НПВ, в литературе также упоминаются кровотечение и сепсис [13]. Нам удалось выделить независимые факторы риска госпитальной смерти больных раком почки с протяженным инвазивным тромбозом НПВ, являющихся кандидатами для хирургического лечения. К ним относятся: асцит, гипопротромбинемия, высокий уровень тромбоза и пережатие ГДС во время кавотомии. Причины неблагоприятного влияния выделенных факторов на летальность представляются прозрачными: значительная распространенность опухолевого процесса (уровень

тромбоза), ассоциированная с исходным нарушением функции печени (асцит, гипопротромбинемия) за счет длительного нарушения венозного оттока, требует выполнения агрессивного хирургического вмешательства в условиях печеночной ишемии на фоне резкого снижения функциональных резервов организма. Мы предлагаем простую модель для прогнозирования госпитальной смерти в зависимости от наличия и количества независимых прогностических признаков. К группе низкого риска относятся больные с 0–1, промежуточного – с 2, высокого – с 3–4 факторами. С предсказательной точностью 83,4 % госпитальная летальность в группах составляет 0, 9,1 и 60,0 % соответственно ($p < 0,0001$). На наш взгляд, решение о возможности хирургического лечения больных группы высокого риска должно приниматься крайне взвешенно.

Несмотря на техническую сложность и тяжелое течение послеоперационного периода, хирургическое лечение рака почки с инвазивным тромбозом, несомненно, выгодно больным. Пациенты, не имеющие метастазов, могут быть излечены с помощью радикальной операции. У больных диссеминированным раком почки циторедуктивное вмешательство улучшает условия для проведения системного лечения и увеличивает общую выживаемость [19]. Еще одним несомненным достоинством хирургического лечения этой сложной категории пациентов является ликвидация симптомов опухолевого процесса и предотвращение его осложнений в виде кровотечений, ТЭЛА и др.

В связи с крайне неблагоприятными морфологическими характеристиками опухоли частота прогрессирования в нашем исследовании была высока и составила 38,8 %, однако местный рецидив развился только у 1 пациента.

Радикальное хирургическое удаление опухолевого измененной почки с тромбом является единственным эффективным методом лечения данной категории больных. Медиана выживаемости неоперированных пациентов составляет 5 мес [20], тогда как 5-летняя выживаемость больных без регионарных и отдаленных метастазов после операции, по данным разных авторов, достигает 45–60 % [11].

В связи с малочисленностью наблюдений за больными раком почки, подвергнутыми резекции НПВ по поводу внутрисосудистой инвазии опухоли, данные об отдаленных результатах хирургического лечения этой категории пациентов скудны. В работе H. Goto и соавт. (2014) 2-летняя выживаемость 29 больных составила 61 % [10]. Восемь пациентов, подвергнутых нефрэктомии, циркулярной резекции НПВ в исполнении S. Kashima и соавт. (2016), живы более 2 лет, 1 из них – с рецидивом [17]. Три пациента, которым G. Ciancio и соавт. (2005) выполнили операцию аналогичного объема, живы без признаков рецидива в течение 22–26 мес [4]. Общая, специфическая

и безрецидивная 32-месячная выживаемость 75 наших больных была удовлетворительной и составила 42,4; 49,5 и 61,2 % соответственно.

Факторами риска специфической выживаемости наших пациентов являлись наличие регионарных и отдаленных метастазов, что подтверждается данными многочисленных исследований и отражено в классификации рака почки [21]. Асцит также оказался независимым фактором риска специфической выживаемости. Вероятно, длительный обструктивный тромбоз главных печеночных вен, помимо декомпенсации печеночной функции, также ведет к созданию благоприятных условий для диссеминации и дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса.

Заключение

Таким образом, нефрэктомия, тромбэктомия, резекция НПВ — единственный эффективный метод лечения больных раком почки с инвазивным опухолевым венозным тромбозом. При отборе кандидатов для

хирургического лечения рака почки с протяженным инвазивным тромбозом НПВ необходимо принимать во внимание наличие выделенных факторов риска. Для радикального удаления опухолевого тромба может потребоваться протяженная краевая или циркулярная резекция НПВ, включая область устья контралатеральной ПВ. Пациентам с сохранением просвета НПВ и отсутствием венозных коллатералей показана реконструкция НПВ и, при необходимости, второй ПВ, в том числе путем использования синтетических заплат и протезов. При обструктивном венозном тромбозе и сохранении развитых венозных коллатералей, дублирующих НПВ и левую ПВ, протезирование не требуется. Правая ПВ, не имеющая коллатералей, перевязываться без восстановления венозного оттока не может. У больных с обструктивным опухолевым тромбозом НПВ и нисходящим геморрагическим тромбом во время тромбэктомии неопухолевая часть тромботических масс может не удаляться. Для профилактики ТЭЛА необходима пликация НПВ над верхней границей геморрагического тромба.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Eklöf B., Rutherford R.B., Bergan J.J. et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40(6):1248–52. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.09.027. PMID: 15622385.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease *Kidney International Supplements*. Vol. 3, iss. 1. January 2013;59–71.
- Rabbani F., Hakimian P., Reuter V.E. et al. Renal vein or inferior vena caval extension in patients with renal cortical tumors: impact of tumor histology. *J Urol* 2004;171(3):1057–61. DOI: 10.1097/01.ju.0000112885.66352.e2. PMID: 14767270.
- Ciancio G., Soloway M. Resection of the abdominal inferior vena cava for complicated renal cell carcinoma with tumour thrombus. *BJU Int* 2005;96(6):815–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05719.x. PMID: 16153208.
- Стилиди И.С., Абгарян М.Г., Калинин А.Е. Хирургическое лечение больных с лейомиосаркомой нижней полой вены. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2017;(10):4–12. DOI: 10.17116/hirurgia2017104-12. [Stilidi I.S., Abgaryan M.G., Kalinin A.E. Surgical treatment of patients with leiomyosarcoma of the inferior vena cava. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = N.I. Pirogov Journal of Surgery* 2017;(10):4–12. (In Russ.)].
- Huguet C., Ferri M., Gavelli A. Resection of the suprarenal inferior vena cava: the role of prosthetic replacement. *Arch Surg* 1995;130(7):793–7. PMID: 7611873.
- Duckett J.W., Lifland J.H., Peters P.C. Resection of the inferior vena cava for adjacent malignant diseases. *Surg Gynecol Obstet* 1973;136(5):711–6. PMID: 4349727.
- Mingoli A., Feldhaus R.J., Cavallaro A., Stipa S. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: analysis and search of world literature on 141 patients and report of three new cases. *J Vasc Surg* 1991;14(5):688–99. PMID: 1942380.
- Yoshidome H., Takeuchi D., Ito H. et al. Should the inferior vena cava be reconstructed after resection for malignant tumors? *Am J Surg* 2005;189(4):419–24. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.01.010. PMID: 15820453.
- Goto H., Hashimoto M., Akamatsu D. et al. Surgical resection and inferior vena cava reconstruction for treatment of the malignant tumor: technical success and outcomes. *Ann Vasc Dis* 2014;7(2):120–6. DOI: 10.3400/avd.oa.13-00125. PMID: 24995055.
- Blute M.L., Boorjian S.A., Leibovich B.C. et al. Results of inferior vena caval interruption by greenfield filter, ligation or resection during radical nephrectomy and tumor thrombectomy. *J Urol* 2007;178(2):440–5. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.121. PMID: 17561151.
- Beck S.D., Lalka S.G. Long-term results after inferior vena caval resection during retroperitoneal lymphadenectomy for metastatic germ cell cancer. *J Vasc Surg* 1998;28(5):808–14. PMID: 9808847.
- Bower T.C., Nagorney D.M., Cherry K.J. et al. Replacement of the inferior vena cava for malignancy: an update. *J Vasc Surg* 2000;31(2):270–81. PMID: 10664496.
- Quinones-Baldrich W., Alktaifi A., Eilber F. et al. Inferior vena cava resection and reconstruction for retroperitoneal tumor excision. *J Vasc Surg* 2012;55(5):1386–93. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.11.054. PMID: 22386140.
- Quinones-Baldrich W.J., Farley S. Techniques for inferior vena cava resection and reconstruction for retroperitoneal tumor excision. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013;1(1):84–9. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.10.056. PMID: 26993901.
- Ayyathurai R., Garcia-Roig M., Gorin M.A. et al. Bland thrombus association with tumour thrombus in renal cell carcinoma: Analysis of surgical significance and role of inferior vena caval interruption. *BJU Int* 2012;110(11 Pt B):E449–55. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11128.x. PMID: 22540981.
- Kashima S., Narita S., Saito M. et al. Outcome of resection of inferior vena cava superior to the renal vein in renal cell carcinoma with vena caval tumor thrombus. *Hinyokika Kyo* 2016;62(6):287–94. PMID: 27452491.
- McCullough D.L., Gittes R.F. Ligation of the renal vein in the solitary kidney: effects on renal function. *J Urol* 1975;113(3):295–8. PMID: 1117494.
- Conti S.L., Thomas J.C., Hagedorn J.C. et al. Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted

therapy era. *Int J Cancer* 2014;134(9):2245–52. DOI: 10.1002/ijc.28553. PMID: 24135850.

20. Reese A.C., Whitson J.M., Meng M.V. Natural history of untreated renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. *Urol Oncol* 2013;31(7):1305–9. DOI: 10.1016/j.

uroloonc.2011.12.006. PMID: 22237466.
21. The TNM Classification of Malignant Tumours. Eds.: L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. 7th edn., 2009.

Вклад авторов

М.И. Давыдов, В.Б. Матвеев, К.М. Фигурин, В.А. Черняев, А.В. Климов, А.К. Бегалиев, П.И. Феоктистов, К.П. Кузнецов, И.В. Нехаев, О.В. Жужгинова, Е.В. Огородникова, С.М. Мхитарян: получение данных для анализа; М.И. Волкова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

M.I. Davydov, V.B. Matveev, K.M. Figurin, V.A. Chernyaev, A.V. Klimov, A.K. Begaliev, P.I. Feoktistov, K.P. Kuznetsov, I.V. Nekhaev, O.V. Zhuzhginova, E.V. Ogorodnikova, S.M. Mkhitaryan: obtaining data for analysis; M.I. Volkova: developing the research design, obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, statistical analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов

М.И. Давыдов: <https://orcid.org/0000-0001-6257-3873>
В.Б. Матвеев: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
М.И. Волкова: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
К.М. Фигурин: <https://orcid.org/0000-0001-9158-837X>
В.А. Черняев: <https://orcid.org/0000-0003-1258-0922>
А.В. Климов: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>
А.К. Бегалиев: <https://orcid.org/0000-0002-0755-7421>
П.И. Феоктистов: <https://orcid.org/0000-0001-6024-5817>
К.П. Кузнецов: <https://orcid.org/0000-0003-0498-2489>
И.В. Нехаев: <https://orcid.org/0000-0001-7725-893X>
О.В. Жужгинова: <https://orcid.org/0000-0002-7016-6036>
Е.В. Огородникова: <https://orcid.org/0000-0003-0644-4537>
С.М. Мхитарян: <https://orcid.org/0000-0003-3420-7141>

ORCID of authors

M.I. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-6257-3873>
V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
K.M. Figurin: <https://orcid.org/0000-0001-9158-837X>
V.A. Chernyaev: <https://orcid.org/0000-0003-1258-0922>
A.V. Klimov: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>
A.K. Begaliev: <https://orcid.org/0000-0002-0755-7421>
P.I. Feoktistov: <https://orcid.org/0000-0001-6024-5817>
K.P. Kuznetsov: <https://orcid.org/0000-0003-0498-2489>
I.V. Nekhaev: <https://orcid.org/0000-0001-7725-893X>
O.V. Zhuzhginova: <https://orcid.org/0000-0002-7016-6036>
E.V. Ogorodnikova: <https://orcid.org/0000-0003-0644-4537>
S.M. Mkhitaryan: <https://orcid.org/0000-0003-3420-7141>

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: 13.05.2018. **Принята к публикации:** 04.06.2018

Article received: 13.05.2018. **Accepted for publication:** 04.06.2018

Рецензия на статью
«Резекция нижней полой вены у больных раком почки
с массивным опухолевым тромбозом»

**Review of the article “Resection of the inferior vena cava in patients
with renal cell carcinoma with bulky tumor venous thrombosis”**

Сотрудники ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России продолжают делиться своим богатым опытом в вопросе лечения опухолевого тромбоза при раке почки. Умеренный рост заболеваемости раком почки, улучшение технической оснащенности клиник диагностическим и лечебным оборудованием расширяют показания для хирургического лечения больных раком почки, осложненным опухолевым тромбозом, что объясняет актуальность данной темы [1, 2]. Особый интерес представляет то, что в публикации приведен анализ результатов лечения наиболее тяжелой группы пациентов, имеющих массивную инвазию и распространение процесса. Так, у 41,3 % больных опухолевый тромб распространялся выше диафрагмы, а у 49,3 % больных имелись отдаленные метастазы. В подавляющем большинстве специализированных лечебных учреждений областного и краевого уровня этим больным отказывают в хирургической помощи. Концентрация подобных пациентов в федеральном центре совершенно логична и оправдана. Опыт, который приобретается длительное время, дает положительные результаты. Сотрудникам ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» удалось выполнить радикальный объем хирургического лечения у 54,7 % больных, несмотря на наличие

у этих пациентов массивного опухолевого поражения. Конечно, настораживает показатель общей госпитальной летальности — 13,3 %. Проведен поиск по определению предикторов неблагоприятного исхода. Определены прогностические группы, и логично сделан вывод о нецелесообразности хирургического лечения при наличии 3–4 факторов риска, поскольку в этом случае госпитальная летальность составляет 60 %.

Большой раздел исследования посвящен техническим особенностям операции. Практически все хирурги, занимающиеся проблемой лечения опухолевого тромбоза, имеют опыт перевязки нижней полой вены при ее полной облитерации, перевязки левой почечной вены с положительным результатом, однако этот опыт единичный [3, 4]. Авторы на достаточно большом объеме материала подтверждают возможность и целесообразность перевязки/пликации нижней полой и левой почечной вен при наличии развитых коллатералей, что имеет большое практическое значение. Подвергнуты анализу результаты лечения крайне тяжелой группы больных, о чем говорят длительность операции, объем кровопотери, частота интраоперационных и послеоперационных осложнений. Тем не менее у значительного числа оперированных пациентов этот метод позволил добиться положительного результата: 45,3 % пациентов живы.

П.А. Карнаух, д.м.н., проф.
(ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Матвеев В.Б. Хирургическое лечение осложненного венозной инвазией и метастатического рака почки. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001. 233 с.
2. Давыдов М.И. Тромбэктомия у больных раком почки. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Ч. 1. Минск, 2004. С. 158–161.
3. Думанский Ю.В., Кудряшов А.Г., Башеев А.В. Нефрэктомия с резекцией фрагмента полой вены и перевязкой почечной вены единственной оставшейся почки. Украинский журнал хирургии 2012;1(16):35–8.
4. Vicente Prados E.J., Tallada Bunuel M., Pastor J. et al. Renal adenocarcinoma with vena cava invasion: current status of its diagnosis and treatment using total segmentary cavectomy. Arch Esp Urol 1998;51(1):35–41. PMID: 9580462.

Возможность использования местной анестезии при чрескожной криоабляции почечно-клеточного рака под ультразвуковым контролем

П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, А.В. Амосов, Д.В. Еникеев, М.Э. Еникеев, Д.В. Чиненов, Д.Г. Цариченко, З.К. Джалаев, Я.Н. Чернов, Ж.Ш. Иноятгов, М.С. Тараткин

НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Зураб Курбанмагомедович Джалаев dzhalaev.zurab@mail.ru

Введение. Существует категория пациентов с почечно-клеточным раком (ПКР), у которых в связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями операция не может быть выполнена или сопряжена с угрозой для жизни. Кроме того, многие пациенты с небольшим размером опухолевого узла крайне обеспокоены своим заболеванием и отрицательно относятся к тактике активного наблюдения, настаивая на лечении. Таким пациентам могут быть предложены альтернативные методы терапии ПКР, ведущим из которых является криоабляция.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность чрескожной криоабляции опухоли почки под ультразвуковым контролем. **Материалы и методы.** В клинике урологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова в период с 2015 по 2017 г. выполнены 23 чрескожные криоабляции ПКР, из них 7 (4 мужчин, 3 женщины) проводили под местной анестезией. У 4 пациентов ввиду тяжелых сопутствующих заболеваний общее обезболивание было сопряжено с крайне высоким риском. От динамического наблюдения и традиционного хирургического лечения отказались 3 пациента. Они предпочли альтернативное лечение в виде чрескожной криоабляции под местной анестезией. В 4 наблюдениях образования располагались в нижнем сегменте по задней поверхности почки, в 3 — в среднем сегменте по латеральной поверхности. Размер образований не превышал 4 см (стадия T1a). Средний возраст пациентов составил 62,3 года (51–83 года). Правосторонняя локализация опухоли отмечена у 3 пациентов, левосторонняя — у 4. У 1 больного почка была единственной.

На дооперационном этапе и через 6 мес после вмешательства всем пациентам проведены ультразвуковое исследование с доплерографией, мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием и компьютерное трехмерное моделирование, что помогло четко оценить размер опухоли, уточнить распространенность опухолевого процесса и пространственное отношение внутренней поверхности опухолевого узла к элементам чашечно-лоханочной системы. Во всех наблюдениях образования располагались по задней или латеральной поверхности почки в нижнем или среднем сегменте без инвазии в синус.

Мы использовали криомашину 3-го поколения SeedNet gold (Galil Medical), кризонды IceSeed и IceRod. За 3 нед до проведения операции выполняли биопсию опухоли. Наличие ПКР у всех больных было подтверждено морфологически.

Результаты. По данным ультразвукового обследования с эходоплерографией через 6 мес после операции размер образований опухолевого узла уменьшился в среднем на 6–8 мм, при этом в них отсутствовал кровоток. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии с трехмерным моделированием также отмечались уменьшение образований и полное отсутствие накопления контрастного препарата либо его градиент накопления не превышал 10 ед. HU (первоначально он составлял около 200 ед. HU). Интраоперационных осложнений не зарегистрировано. В 1 наблюдении выявлена послеоперационная гематома размером 7 × 3 см, разрешившаяся консервативно и не потребовавшая оперативного лечения.

Заключение. Чрескожная криодеструкция под местной анестезией с использованием ультразвуковой навигации представляется эффективной и безопасной методикой лечения больных ПКР стадии T1a с локализацией образования по задней или латеральной поверхности в нижнем или среднем сегменте без инвазии в почечный синус и окружающие ткани. Планируется продолжить наблюдение за пациентами для оценки долгосрочной эффективности криоабляции.

Ключевые слова: криоабляция, рак почки, чрескожная криоабляция, абляция рака почки, криодеструкция

Для цитирования: Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М. и др. Возможность использования местной анестезии при чрескожной криоабляции почечно-клеточного рака под ультразвуковым контролем. Онкоурология 2018;14(2):27–32.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-27-32

Local anesthesia for ultrasound-guided percutaneous cryoablation of renal cell carcinoma

P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev, L.M. Rapoport, A.V. Amosov, D.V. Enikeev, M.E. Enikeev, D.V. Chinenov, D.G. Tsarichenko, Z.K. Dzhalaev, Ya.N. Chernov, Zh.Sh. Inoyatov, M.S. Taratkin

Research Institute of Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

Background. There is a category of patients with renal masses, due to severe concomitant diseases, can not perform the operation or may be associated with a threat to life. In addition, many patients with small tumor sites are extremely concerned about their disease and are negative about the tactics of active observation and insist on treatment. These patients can be offered alternative methods of treatment of renal cell carcinoma (RCC), the leading of which is cryoablation.

Objective: to evaluate the effectiveness and safety of percutaneous cryoablation of the kidney tumor under ultrasound control.

Materials and methods. In the Urology Clinic of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University during the period from 2015 to 2017 performed 23 percutaneous cryoablation of RCC, 7 (men – 4, women – 3) of which were performed under local anesthesia. In 4 patients due to severe concomitant diseases, general anesthesia was associated with an extremely high risk. Three patients refused from dynamic observation and from traditional surgical treatment; preferred an alternative treatment in the form of a percutaneous cryoablation under local anesthesia. In 4 cases, the formations were located in the lower segment along the posterior surface of the kidney, in 3 – along the lateral surface in the middle segment. The size of the formations was not used 4 cm (T1a). The age of the patients was 62.3 years (51 to 83 years). Right-sided localization of the tumor was noted in 3 patients, left-sided – in 4. One patient had a single kidney.

At the preoperative stage and 6 months after the operation, all patients underwent ultrasound with dopplerography, multislice computerized tomography with contrast, and computer 3D modeling, which helped to clearly assess the size of the tumor, clarify the prevalence of the tumor process and the spatial ratio of the internal surface of the tumor node to the elements of the bowl-and-pelvis system. In all the observations, the formations were located along the posterior or lateral surface of the kidney; in the lower or middle segment; without invasion of the sine. We used a 3rd generation cryomash machine SeedNet gold (Galil Medical), cryoprobe IceSeed and IceRod. Intraoperative, immediately before cryoablation, a tumor biopsy was performed, the presence of RCC in all patients was confirmed morphologically.

Results. According to the ultrasound examination with echodopplerography at 6 months after the operation, the size of the tumor node's formations decreased on average by 6–8 mm, while there was no blood flow in them. When multislice computerized tomography with 3D modeling was performed, the formation was reduced and the accumulation of the contrast preparation was completely absent or their accumulation gradient did not exceed 10 HU (initially it was about 200 HU). There were no intraoperative complications. In 1 observation, a postoperative hematoma measuring 7 × 3 cm was resolved conservatively and did not require surgical treatment.

Conclusions. Percutaneous cryodestruction under local anesthesia using ultrasound guidance seems to be an effective and safe technique for treating patients with stage T1a RCC with localization in the posterior or lateral surface in the lower or middle segments without invasion of the renal sinus and surrounding tissues. It is planned to continue monitoring patients to assess the long-term effectiveness of cryoablation.

Key words: cryoablation, renal cancer, percutaneous cryoablation, cryoablation of renal cancer, cryodestruction

For citation: Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Rapoport L.M. et al. Local anesthesia for ultrasound-guided percutaneous cryoablation of renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):27–32.

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет около 90 % всех злокачественных опухолей почек [1]. В течение последних десятилетий ежегодный прирост частоты развития ПКР в мире составляет 2 % [2, 3]. Общее число заболевших ПКР в 2012 г. составило около 338 тыс., смертность от данного заболевания превысила 144 тыс. случаев [4].

По данным Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии за 2016 г., ПКР был диагностирован у 23908 человек, составив 4 % всех впервые выявленных опухолей различных локализаций, при этом смертность от него составила 8817 случаев [5].

Существует категория пациентов с ПКР, у которых в связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями операция не может быть выполнена или сопряжена с угрозой для жизни. Кроме того, многие пациенты с небольшим размером опухолевого узла крайне обеспокоены своим заболеванием и отрицательно относятся к тактике активного наблюдения, настаивая на лечении. Таким пациентам могут быть предложены альтернативные методы лечения ПКР, ведущим из которых является криоабляция.

Впервые чрескожная криоабляция опухоли почки под эндотрахеальным наркозом у человека была выполнена в 1995 г. в Японии М. Uchida и соавт. [6]. В 1996 г. Американская ассоциация урологов исключила ее из списка экспериментальных методов, а в 2009 г. к этому шагу присоединилась и Европейская ассоциация урологов.

Криоабляция опухоли почки может быть выполнена открытым, лапароскопическим и чрескожным доступами [7]. В свою очередь, чрескожную криоабляцию можно осуществлять под ультразвуковой (УЗ), компьютерно-томографической или магнитно-резонансной навигацией [8]. Преимуществом криодеструкции под УЗ-контролем является отсутствие лучевой нагрузки, а также возможность выполнения операции под местной анестезией, что делает данную методику предпочтительной для больных ПКР с тяжелой сопутствующей патологией и высоким риском анестезиологического пособия [9].

Существуют определенные критерии, в соответствии с которыми осуществляется отбор пациентов для проведения чрескожной криоабляции опухоли почки под местной анестезией. Залогом успеха является хорошая УЗ-визуализация. Злокачественное

образование должно располагаться по задней или задне-латеральной поверхности в нижнем или среднем сегменте без инвазии в почечный синус. При подобных обстоятельствах криоабляция под местной анестезией может быть осуществлена максимально эффективно и безопасно. Также важно отметить, что размер образования не должен превышать 4 см.

Материалы и методы

В клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 2015 по 2017 г. выполнены 23 чрескожные криоабляции ПКР, 7 из которых проводили под местной анестезией. У 4 пациентов ввиду тяжелых сопутствующих заболеваний общее обезболивание было сопряжено с крайне высоким риском. От динамического наблюдения и традиционного хирургического лечения отказались 3 пациента. Они предпочли альтернативное лечение в виде чрескожной криоабляции под местной анестезией. Морбидность операции оценивали по 10-балльной шкале боли.

Согласно разработанному нами протоколу и в соответствии с общемировыми стандартами за 3 нед до проведения чрескожной криоабляции под местной анестезией всем пациентам выполняли пункционную биопсию опухоли почки под УЗ-наведением. У всех больных морфологически был установлен ПКР.

Операцию осуществляли с использованием криомашины 3-го поколения SeedNet Gold (Galil Medical) и криозондов IceSeed или IceRod диаметром 17 gauge.

Предоперационное обследование помимо традиционных методик включало УЗ-исследование (УЗИ) с доплерографией, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с контрастированием и компьютерное трехмерное моделирование, что позволяло детально оценить размер, объем опухоли, а также топографоанатомические взаимоотношения с почечными сосудами и элементами чашечно-лоханочной системы.

Результаты

В исследование вошли 4 мужчин и 3 женщины. В 4 наблюдениях злокачественные образования располагались в нижнем сегменте по задней поверхности почки, в 3 – в среднем сегменте по латеральной поверхности. Размер образований не превышал 4 см (стадия T1a). Средний возраст пациентов составил 62,3 года (51–83 года). Правосторонняя локализация опухоли отмечена у 3 пациентов, левосторонняя – у 4. У 1 больного почка была единственной.

Послеоперационных осложнений более I степени тяжести по шкале Clavien–Dindo не наблюдалось. Все пациенты перенесли операцию без значительных болевых ощущений (не более 4 баллов по шкале боли). Интраоперационных осложнений не зарегистри-



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография почек с контрастированием: послеоперационная гематома (указана стрелкой)

Fig. 1. Contrast-enhanced multislice computed tomography scan of the kidneys: postoperative hematoma (arrow)

ровано. По данным УЗИ через 6 мес после операции у всех пациентов объем образований уменьшился в среднем на 8 мм. Структура образований приобрела отчетливую гиперэхогенность. Данные эходоплерографии свидетельствовали об отсутствии кровотока в образованиях. При проведении МСКТ отмечено достоверное уменьшение размеров образования, градиент накопления контрастного препарата не превысил 10 ед. HU.

В 1 наблюдении выявлена послеоперационная гематома размером 7 × 3 см, разрешившаяся консервативно и не потребовавшая оперативного лечения (рис. 1).

Изменений в лабораторных показателях не зарегистрировано. Экскреторная функция почек не изменилась. В настоящее время продолжается наблюдение за пациентами в целях оценки отдаленных онкологических и функциональных результатов.

В качестве примера проведения операции представляем клиническое наблюдение.

Клинический случай

У пациента X., 75 лет, при плановом обследовании выявлена злокачественная опухоль правой почки (стадия T1a). На предоперационном этапе выполнены ультразвукография и МСКТ с контрастированием. ПКР подтвержден морфологически. Опухолевое образование размером 25 × 21 мм располагалось в нижнем сегменте почки по заднебоковой поверхности. В связи с тяжелой сопутствующей патологией принято решение о проведении криоабляции опухоли почки под местной анестезией.

В качестве местного анестетика использовали раствор ропивакаина гидрохлорида (наропин) 2 мг/мл объемом 40 мл. На 1-м этапе в положении пациента на животе осуществляли УЗ-навигацию и разметку зоны, через которую предполагалось проведение криозондов (рис. 2).



Рис. 2. Ультразвуковая навигация и разметка зоны
 Fig. 2. Ultrasonic navigation and marking the site

Тонкой иглой анестетик вводили внутривожно до образования «лимонной корочки», затем более длинной иглой осуществляли послойную инфильтрацию тканей. Эффект анестезии наступал незамедлительно. Стоит отметить, что большое количество анестетика может ухудшить УЗ-визуализацию почечных структур. После предварительного тестирования под УЗ-контролем выполняли последовательное проведение



Рис. 3. Формирующийся «ледяной шар»
 Fig. 3. Emerging "ice ball"

3 кризондов непосредственно в опухоль. Расположение кризондов в опухоли должно быть таким, чтобы сформированный ими «ледяной шар» охватывал весь объем образования.

После установки кризондов осуществляли 2 цикла поэтапного замораживания с последующими циклами активной и пассивной разморозки. Этап замораживания заключался в подаче по кризондам аргона, который охлаждал ткань до температуры $-40...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, при этом происходила заморозка опухоли и формировался «ледяной шар». Время одного цикла замораживания составляло 10 мин. Затем наступал режим пассивной разморозки длительностью 6 мин; подача газов отсутствовала. Далее следовал цикл активной разморозки длительностью 2 мин, при этом по кризондам



Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография (аксиальный срез) почек с контрастированием до операции (а) и через 6 мес после нее (б). Стрелкой показана опухоль

Fig. 4. Multislice computed tomography scan (axial section) of the kidneys with contrasting before surgery (a) and 6 months after (б). The arrow shows a tumor

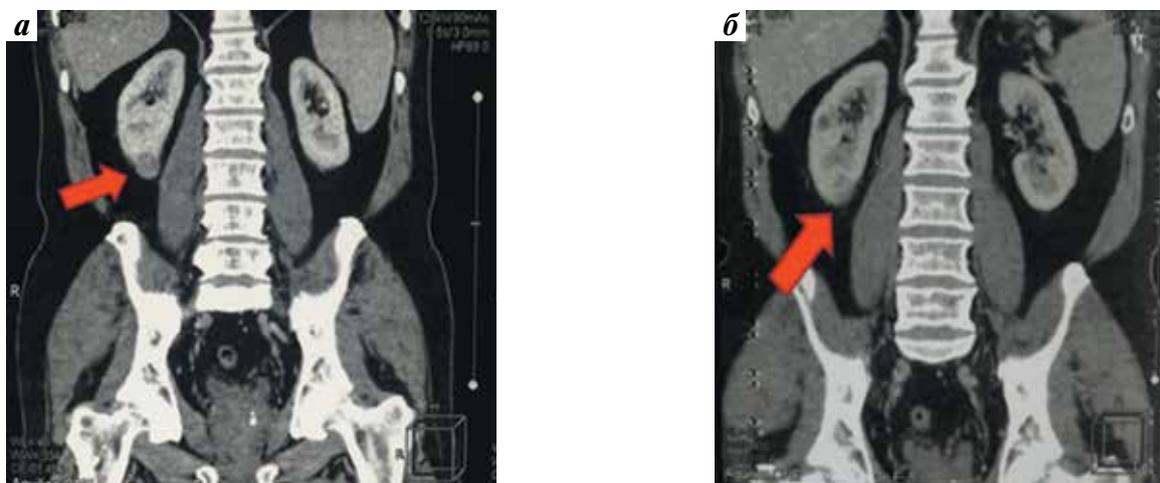


Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томография (фронтальный срез) почек с контрастированием до операции (а) и через 6 мес после нее (б). Стрелкой показана опухоль
Fig. 5. Multislice computed tomography scan (frontal section) of the kidneys with contrasting before surgery (a) and 6 months after (b). The arrow shows a tumor

начиналась подача гелия, который повышал температуру тканей до нормальных значений. УЗ-мониторинг за формирующимся «ледяным шаром» осуществляли из нескольких точек, так как он в значительной мере снижает видимость (рис. 3). Средняя продолжительность операции составила 60 мин.

Операция была завершена успешно. Пациент отметил лишь незначительные неприятные ощущения (2 балла по 10-балльной шкале оценки боли) в момент проведения кризондов. Интраоперационных осложнений не зарегистрировано. По данным МСКТ через 6 мес после операции наблюдалось достоверное уменьшение размеров образования, градиент нако-

пления контрастного препарата не превышал 10 ед. HU (рис. 4, 5).

Заключение

Чрескожная криодеструкция под местной анестезией с использованием УЗ-навигации представляет эффективной и безопасной методикой лечения больных ПКР стадии T1a с локализацией образования по задней или латеральной поверхности в нижнем или среднем сегменте без инвазии в почечный синус и окружающие ткани. Планируется продолжить наблюдение за пациентами для оценки долгосрочной эффективности криоабляции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730-entity dictionary (2001), Lyon, 2001.
2. Society A.C. Cancer Facts & Figures. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/ac-spc-047079.pdf>: American Cancer Society; 2016.
3. 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.euro.2015.01.005. PMID: 25616710.
4. 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;6(49):1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027. PMID: 23485231.
5. 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: MNI OI im. P.A. Gertse-na – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
6. Uchida M., Imaide Y., Sugimoto K. et al. Percutaneous cryosurgery for renal tumours. *Br J Urol* 1995;75(2):132–6. PMID: 7850315.
7. Davol P.E., Fulmer B.R., Rukstalis D.B. Long-term results of cryoablation for renal cancer and complex renal masses. *Urology* 2006;68(suppl. 1A):2–6. DOI: 10.1016/j.urology.2006.03.066. PMID: 16857453.
8. Patel N., King A.J., Breen D.J. Percutaneous image-guided cryoablation of small renal masses. *Abdominal radiology* 2016;41(4):754–66. DOI: 10.1007/s00261-016-0682-2. PMID: 26915090.
9. Еникеев Д.В., Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. и др. Чрескожная криоабляция опухоли почки под УЗ-контролем. *Урология* 2017;(3):68–73. [Enikeev D.V., Glybochko P.V., Alyaev Yu.G. et al. Ultrasound-guided percutaneous renal tumor cryoablation. *Urologiya = Urology* 2017;(3):68–73. (In Russ.)]. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.3.68-73>.

Вклад авторов

П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, Д.В. Еникеев, Д.В. Чиненов, Д.Г. Цариченко: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический);
А.В. Амосов: обзор публикаций по теме статьи;
М.Э. Еникеев, З.К. Джалаев: написание текста рукописи;
Я.Н. Чернов, Ж.Ш. Инояттов, М.С. Тараткин: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev, L.M. Rapoport, D.V. Enikeev, D.V. Chinenov, D.G. Tsarichenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical);
A.V. Amosov: reviewing of publications of the article's theme;
M.E. Enikeev, Z.K. Dzhalayev: article writing;
Ya.N. Chernov, Zh.Sh. Inoyatov, M.S. Taratkin: developing the research design.

ORCID авторов

Л.М. Рапопорт: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>
Д.В. Еникеев: <https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>
М.Э. Еникеев: <https://orcid.org/0000-0002-3007-1315>

ORCID of authors

L.M. Rapoport: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>
D.V. Enikeev: <https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>
M.E. Enikeev: <https://orcid.org/0000-0002-3007-1315>

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: 18.01.2018. **Принята к публикации:** 08.05.2018

Article received: 18.01.2018. **Accepted for publication:** 08.05.2018

Факторы прогноза острой почечной недостаточности у пациентов после резекции единственной почки

Л.Н. Суслов, О.Г. Суконко, Л.В. Мириленко

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

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

Введение. Развитие острой почечной недостаточности (ОПН) в послеоперационном периоде может способствовать увеличению риска возникновения осложнений, в том числе риска смерти. Наиболее важным является оценка риска развития ОПН на дооперационном этапе, что позволит модифицировать лечение пациентов с высоким риском.

Цель исследования – разработка прогностических моделей, оценивающих по дооперационным показателям степень риска развития ОПН у пациентов после резекции опухоли единственной почки.

Материалы и методы. Проведен анализ данных пациентов с опухолью единственной почки, прооперированных в отделении онкоурологии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова за 16 лет. Всего в исследование включены 136 пациентов.

Результаты. По данным биохимического анализа крови в раннем послеоперационном периоде ОПН была зарегистрирована у 28 (20,6 %) пациентов. В мультивариантную модель оценки риска развития ОПН были отобраны 3 показателя: размер опухоли, мультифокальность и уровень сывороточного калия. После проведения Cut Point-анализа получены точки разделения на группы для показателей размера опухоли (3,6 и 5,2 см) и уровня калия (4,4 и 4,8 ммоль/л), при которых достигается максимальная точность прогнозирования. На основе прогностической мультивариантной математической модели разработана номограмма, позволяющая графически рассчитать вероятность развития ОПН в послеоперационном периоде по дооперационным показателям.

Заключение. Разработанная модель на основании выявленных факторов с точностью (C-index) 85,1 % (95 % доверительный интервал 79,3–89,7 %) позволяет на дооперационном этапе прогнозировать риск развития ОПН в послеоперационном периоде у пациентов после резекции единственной почки.

Ключевые слова: рак почки, единственная почка, скорость клубочковой фильтрации, острая почечная недостаточность, осложнение

Для цитирования: Суслов Л.Н., Суконко О.Г., Мириленко Л.В. Факторы прогноза острой почечной недостаточности у пациентов после резекции единственной почки. Онкоурология 2018;14(2):33–42.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-33-42

Prognostic factors of acute renal failure following partial nephrectomy of solitary kidney

L.N. Suslov, O.G. Sukonko, L.V. Mirilenko

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

Background. Acute renal failure (ARF) in the postoperative period increases the risk of complications and death. Estimating the risk of ARF prior to surgery is particularly important, because it allows modifying the treatment in high-risk patients.

Objective: to develop prognostic models for evaluating the risks of ARF in patients undergoing resection of a solitary kidney by measuring preoperative parameters.

Materials and methods. The study included 136 patients with tumors in a solitary kidney that underwent surgical treatment in the N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus in the last 16 years.

Results. Biochemical blood tests demonstrated that 28 patients (20.6 %) had ARF in the early postoperative period. The multivariate model for assessing the risk of ARF included the following three covariates: tumor size, multifocality, and serum potassium level. We identified the cut-off points of tumor size (3.6 and 5.2 cm) and potassium level (4.4 and 4.8 mmol/L) that ensured maximum predictive accuracy. Using the multivariate model, we developed a nomogram that allows graphical calculation of the ARF probability in the postoperative period by measuring preoperative parameters.

Conclusion. Our model enables preoperative assessment of the risk of developing ARF after resection of a solitary kidney with an accuracy (C-index) of 85.1 % (95 % confidence interval: 79.3–89.7 %).

Key words: renal cancer, solitary kidney, glomerular filtration rate, acute renal failure, complication

For citation: Suslov L.N., Sukonko O.G., Mirilenko L.V. Prognostic factors of acute kidney injury following partial nephrectomy of solitary kidney. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(2):33–42.

Введение

«Золотым стандартом» в лечении злокачественных опухолей почки до настоящего времени остаются хирургические методы. Благодаря хирургическому лечению удается достичь высоких показателей опухолевоспецифической и общей выживаемости. Резекция почки — безопасный метод хирургического лечения с низким количеством осложнений при опухолях категории T1 и наличии второй функционирующей почки [1]. В случае опухоли единственной почки, являющемся абсолютным показанием для органосохраняющего лечения, частота осложнений возрастает. Наиболее частое и опасное осложнение — развитие острой почечной недостаточности (ОПН), что может способствовать увеличению риска смерти [2, 3]. Изучение же факторов риска развития ОПН в первые дни послеоперационного периода в литературе освящено недостаточно [4]. Наиболее важным является оценка риска развития ОПН на дооперационном этапе, что позволит модифицировать лечение пациентов с высоким риском.

Ранее нами была опубликована работа, посвященная факторам, влияющим на степень снижения функции почки в раннем послеоперационном периоде [5].

Цель исследования — разработка прогностических моделей, позволяющих оценить по дооперационным показателям степень риска развития ОПН у пациентов после резекции опухоли единственной почки.

Материалы и методы

Проанализированы данные 136 пациентов (83 (61,0 %) мужчины, 53 (39,0 %) женщины), прооперированных с августа 2000 г. по апрель 2016 г. включительно, с опухолью анатомически или функционально единственной почки.

Абсолютное большинство операций было выполнено по поводу почечно-клеточного рака — 128 (94,1 %), по поводу доброкачественных новообразований — 8 (5,9 %). В 5 (3,7 %) случаях операции проведены в связи с развитием рецидива опухоли единственной почки.

Всем 136 пациентам выполнена резекция единственной почки *in situ*. Медиана размера опухоли составила 3,9 см (1–10 см). У 108 (79,9 %) пациентов диагностировано по одной опухоли, у 28 (20,1 %) — мультифокальное поражение (от 2 до 13 опухолей).

Функциональные результаты включали расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в мл/мин/1,73 м² с использованием формулы Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [6].

Развитие ОПН определялось согласно системе RIFLE (риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), утрата функции (Loss), стойкая утрата функции (End stage renal disease)) и соответствовало категории F: увеличение уровня сывороточного

креатинина в 3 раза от исходного значения, или его рост до >354 мкмоль/л с увеличением на >44 мкмоль/л, или снижение СКФ более чем на 75 % [3].

Для прогнозирования вероятности наличия ОПН в послеоперационном периоде использовали бинарную логистическую регрессию. В моновариантный анализ включали все дооперационные показатели. Показатели с уровнем статистической значимости $p < 0,05$ при моновариантном анализе были включены в мультивариантный анализ для получения регрессионной модели. Проводили проверку на мультиколлинеарность. Для удобства применения разработанной в настоящем исследовании математической модели количественные показатели были категоризированы. Поиск граничных значений осуществляли с использованием Cut Point-анализа, который основан на нахождении минимального значения p (значимости различий) в шансах для групп, определяемых точкой разделения. Точность полученной модели оценивали с помощью индекса конкордации (C-index). Валидизацию проводили методом бутстрэп с применением 200 наборов данных. Прогностическую способность математической модели при разных значениях прогнозируемой вероятности оценивали с помощью калибровочного графика зависимости фактической вероятности от прогнозируемой. Параметры модели логистической регрессии использовали для построения прогностической номограммы.

Во всех случаях различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними. Расчеты выполняли в программном комплексе SPSS 23.0.

Результаты и обсуждение

ОПН — опасное осложнение, которое может привести к летальному исходу. Поэтому для корректировки тактики лечения пациентов с опухолями единственной почки, имеющих повышенный риск развития ОПН, необходимо на дооперационном этапе иметь возможность оценить степень этого риска для каждого пациента.

Поскольку прогнозируемая величина (развитие/отсутствие ОПН) дихотомическая, в нашем исследовании в качестве прогностической была выбрана модель бинарной логистической регрессии.

В табл. 1 представлены результаты моновариантного анализа для всех показателей, определенных на дооперационном этапе, таких как возраст, пол пациента, СКФ до операции, точность прогнозирования ОПН по каждому отдельному показателю (C-index), вычисляемая как площадь под ROC-кривой (AUC), операционных характеристик диагностического метода — чувствительности и специфичности.

Из всех исследуемых клинических показателей статистически значимую взаимосвязь с развитием

Таблица 1. Моновариантные модели логистической регрессии, прогнозирующие риск развития острой почечной недостаточности

Table 1. Univariate logistic regression models for predicting the risk of acute renal failure

Показатель Parameter	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>	Прогностическая точность, % Prognostic accuracy, %
Пол (мужской/женский) Gender (male/female)	1,79 (0,72–4,41)	0,21	56,5
Возраст, лет Age, years	0,98 (0,93–1,02)	0,33	56,3
Размер опухоли, см Tumor size, cm	1,42 (1,12–1,81)	0,004	69,3
Количество опухолей Number of tumors	1,38 (1,06–1,80)	0,016	62,5
Оценка опухоли по шкале DAP (<i>n</i> = 96) DAP score (<i>n</i> = 96)	1,63 (1,12–2,36)	0,010	69,3
Мультифокальность Multifocality	3,46 (1,38–8,68)	< 0,001	61,8
Время статуса единственной почки, мес (<i>n</i> = 101) Duration of existence of a solitary kidney, months (<i>n</i> = 101)	1,002 (0,997–0,007)	0,50	56,4
Диабет (есть/нет) Diabetes (yes/no)	1,46 (0,48–4,47)	0,51	52,4
Симптомы (есть/нет) Symptoms (yes/no)	2,07 (0,45–5,70)	0,16	55,6
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	1,03 (0,97–1,09)	0,39	54,8
СКФ до операции, мл/мин/1,73 м ² GFR prior to surgery, mL/min/1.73 m ²	0,997 (0,969–1,025)	0,81	50,0
Лабораторные показатели <i>Laboratory parameters</i>			
Эритроциты, 10 ¹² /л Red blood cells, 10 ¹² /L	0,85 (0,38–1,89)	0,69	58,0
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	0,99 (0,97–1,02)	0,53	55,6
Лейкоциты, 10 ⁹ /л White blood cells, 10 ⁹ /L	1,02 (0,88–1,18)	0,84	57,2
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /L	1,002 (0,997–1,008)	0,38	56,2
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	1,02 (0,99–1,05)	0,14	59,5
Мочевина, ммоль/л Serum urea, mmol/L	1,10 (0,93–1,30)	0,28	55,7
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	1,006 (0,996–1,016)	0,23	54,1
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, μmol/L	0,99 (0,94–1,05)	0,83	53,7
Общий белок, г/л Serum total protein, g/L	1,02 (0,94–1,10)	0,65	53,5
Сывороточный калий, ммоль/л Serum potassium, mmol/L	2,74 (1,10–6,84)	0,031	66,2
Белок мочи, г/л Urine protein, g/L	2,69 (0,54–13,53)	0,23	56,1

Примечание. DAP – Diameter Axial Polar, нефрометрическая шкала, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Note. DAP – Diameter Axial Polar, nephrometry scoring system, GFR – glomerular filtration rate.

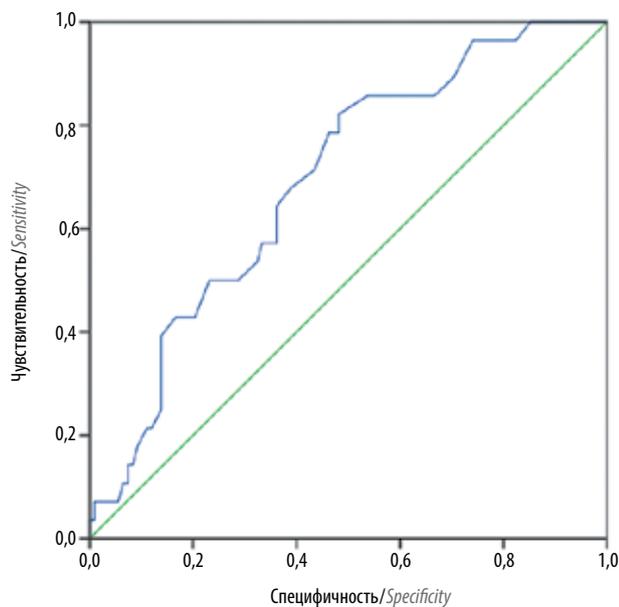


Рис. 1. ROC-кривая прогнозирования острой почечной недостаточности по размеру опухоли
 Fig. 1. ROC-curve for predicting acute renal failure by measuring tumor size

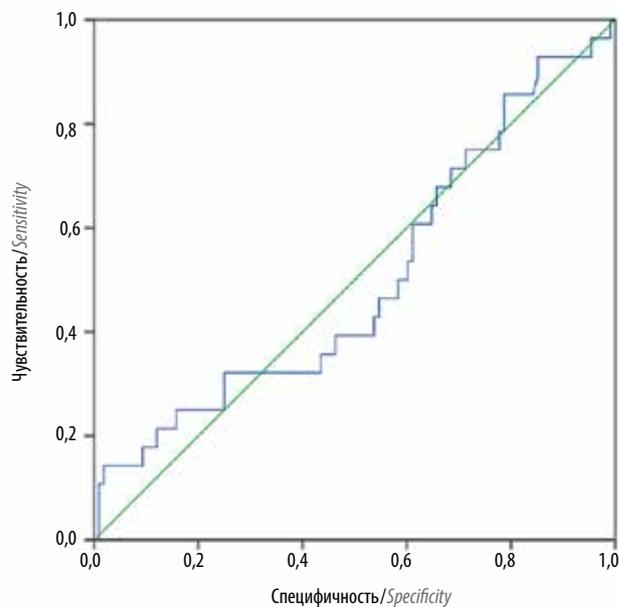


Рис. 2. ROC-кривая прогнозирования острой почечной недостаточности по скорости клубочковой фильтрации до операции
 Fig. 2. ROC-curve for predicting acute renal failure by measuring glomerular filtration rate before surgery

ОПН в раннем послеоперационном периоде имеют только показатели степени поражения почки: размер опухоли, наличие мультифокальности, количество опухолей и оценка опухоли по нефрометрической шкале DAP (Diameter Axial Polar). При увеличении размера опухоли на 1 см риск развития ОПН возрастает в 1,42 раза (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,81; $p = 0,004$), при увеличении числа опухолей на 1 – в 1,38 раза (95 % ДИ 1,06–1,80; $p = 0,016$), при мультифокальности – в 3,46 раза (95 % ДИ 1,38–8,68; $p < 0,001$), при повышении степени сложности операции по шкале DAP на 1 риск – в 1,63 раза (95 % ДИ 1,12–2,36; $p = 0,010$). Из лабораторных показателей статистически значимую связь с развитием ОПН после операции имеет только уровень сывороточного калия, при увеличении которого на 1 ммоль/л риск ОПН возрастает в 2,74 раза (95 % ДИ 1,10–6,84; $p = 0,031$).

Точность прогнозирования ОПН также выше (>60 %) по показателям, имеющим с этим осложнением статистически значимую связь: 69,3 % для размера опухоли (рис. 1) и нефрометрической оценки сложности резекции опухоли, 62,5 % – для количества опухолей, 61,8 % – для мультифокальности и 66,2 % – для уровня калия в сыворотке крови.

Обращает на себя внимание тот факт, что СКФ до операции не оказывает влияния на развитие ОПН в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,81$) и точность прогнозирования ОПН по данному показателю равна 50 %, т. е. случайному выбору (рис. 2).

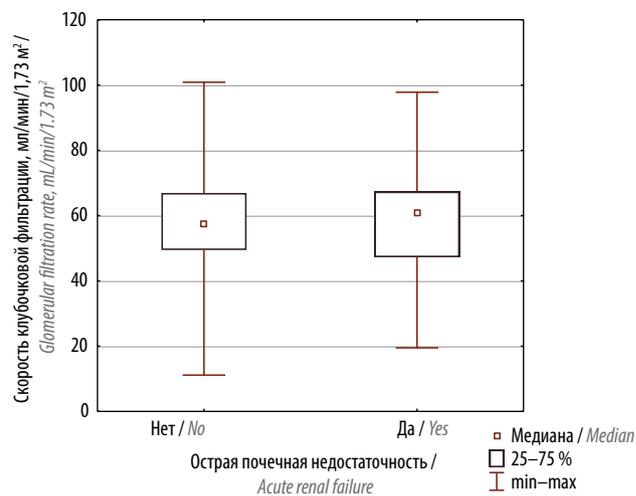


Рис. 3. Распределение скорости клубочковой фильтрации до операции в группах пациентов с наличием острой почечной недостаточности после операции и без нее

Fig. 3. Distribution of glomerular filtration rate values in patients with or without acute renal failure after surgery

На рис. 3 показано дооперационное распределение СКФ у пациентов, у которых в последующем развилась и у которых не развилась ОПН. Параметры распределения СКФ до операции в указанных группах практически не различаются ($p = 0,99$). Однако следует отметить, что медиана и минимальное значение СКФ до операции в группе пациентов, у которых после операции не развилась ОПН, меньше соответствующих параметров в группе пациен-

тов с ОПН (57,6 и 11,1 мл/мин/1,73 м² против 60,8 и 19,5 мл/мин/1,73 м²).

Таким образом, в результате проведения моновариантного анализа определены 5 дооперационных показателей, статистически значимо связанных с риском развития ОПН в раннем послеоперационном периоде, — размер опухоли, количество опухолей, мультифокальность, оценка сложности резекции по нефрометрической шкале DAP и уровень сывороточного калия. Поскольку показатель «мультифокальность» является производным от показателя «количество опухолей», коэффициент корреляции между ними составляет 0,99, т. е. практически соответствует функциональной взаимосвязи. Поэтому в мультивариантный анализ был включен только один из указанных показателей — мультифокальность, поскольку, во-первых, он имеет более высокий уровень значимости при моновариантном анализе и, во-вторых, проще для последующего использования в мультивариантной модели. Показатель сложности резекции, оцениваемый по нефрометрической шкале DAP, имеет тесную корреляционную связь с размером опухоли — коэффициент корреляции составляет 0,83, что также не позволяет включать их в мультивариантный анализ совместно вследствие наличия мультиколлинеарности. Из 2 указанных показателей для включения в мультивариантный анализ был выбран показатель «размер опухоли» по следующим причинам:

- он не является производным от других параметров и определяется в результате проведения обязательных для исследуемой категории пациентов диагностических мероприятий;
- имеется у всех без исключения пациентов (показатель сложности резекции отсутствует у 40 (29,4 %) пациентов);
- при моновариантном анализе имеет больший уровень значимости при одинаковой прогностической точности.

Таблица 2. Параметры моновариантных моделей логистической регрессии

Table 2. Covariates in the multivariate logistic regression models

Размер опухоли, см Tumor size, cm	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	p	Прогностическая точность, % Prognostic accuracy, %
>3,6/≤3,6	4,95 (1,75–14,0)	0,003	67,0
>5,2/≤5,2	4,01 (1,58–10,20)	0,004	62,7
Категоризированный Categorized	—	0,003	70,8
3,7–5,2/≤3,6	3,63 (1,18–11,20)	0,024	—
>5,2/≤3,6	8,21 (2,47–27,30)	0,001	—

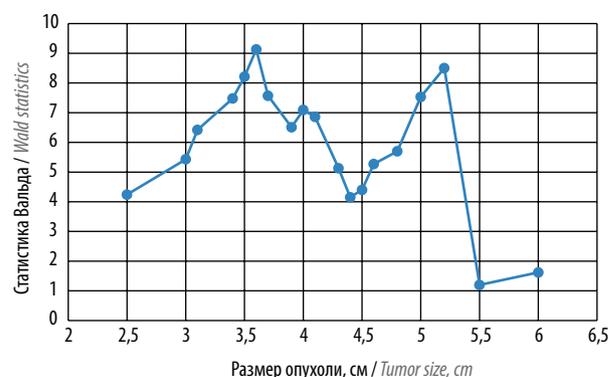


Рис. 4. Cut Point-анализ для размера опухоли

Fig. 4. Cut Point analysis for tumor size

Из 3 показателей, отобранных для проведения мультивариантного анализа, мультифокальность является дихотомическим, размер опухоли и уровень калия сыворотки крови — количественными. Для удобства применения мультивариантной модели, прогнозирующей по дооперационным показателям риск развития у пациента ОПН после резекции единственной почки, был проведен Cut Point-анализ — поиск точек разделения количественных показателей на группы, максимально различающиеся по риску развития ОПН. На рис. 4 показан график зависимости статистики Вальда, рассчитываемой для определения уровня значимости различий в рисках ОПН в 2 группах, от значения размера опухоли, являющегося точкой разделения на группы. На рис. 4 видно, что на отрезке от 2,5 до 6,0 см существуют 2 максимума статистики Вальда — 9,13 и 8,5, соответствующие точкам разделения 3,6 и 5,2 см.

В табл. 2 представлены параметры моновариантных моделей прогнозирования ОПН, в качестве предикторов в которые включены 3 варианта показателя «размер опухоли»: дихотомизированные по точкам разделения 3,6 и 5,2 см и категоризированный по 2 указанным точкам разделения.

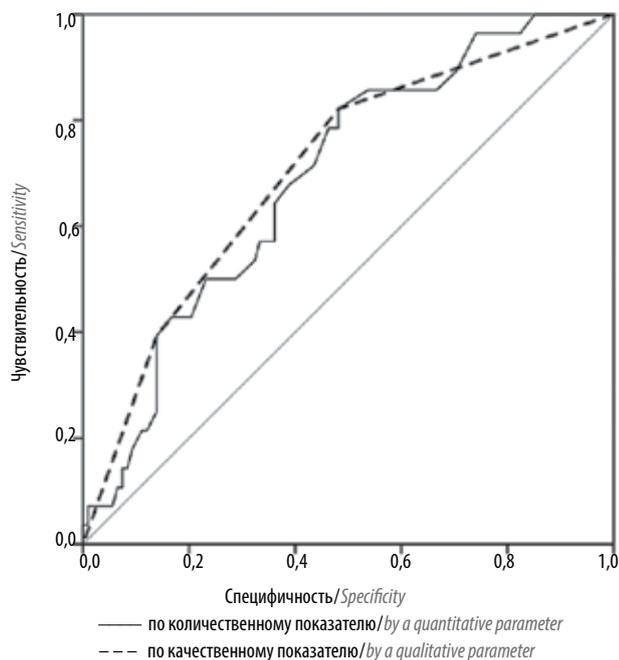


Рис. 5. ROC-кривые точности прогнозирования острой почечной недостаточности по размеру опухоли
Fig. 5. ROC-curves for determining the predictive accuracy of tumor size for acute renal failure

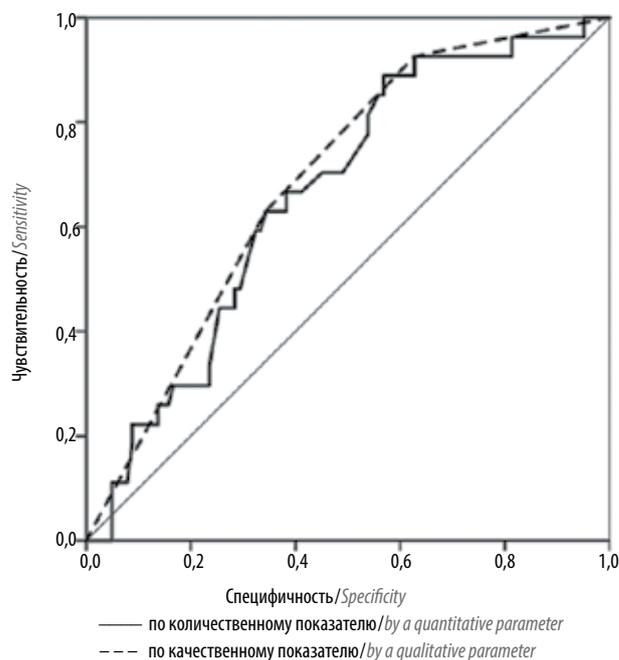


Рис. 7. ROC-кривые точности прогнозирования по уровню калия крови
Fig. 7. ROC-curve for determining the predictive accuracy of serum potassium level

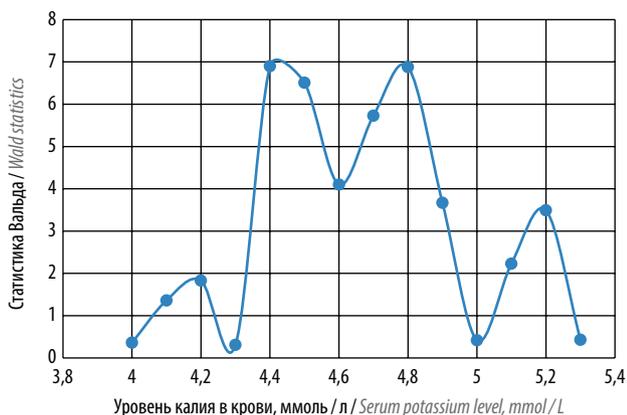


Рис. 6. Cut Point-анализ для калия крови
Fig. 6. Cut Point analysis for serum potassium

Категоризированный показатель «размер опухоли» дает лучшую прогностическую точность по сравнению с дихотомизированными, а также по сравнению с количественным показателем – 70,8 % против 67,0; 62,7 и 69,3 % соответственно (рис. 5).

Далее был проведен Cut Point-анализ для показателя «уровень калия в сыворотке крови». На рис. 6 представлен график зависимости статистики Вальда от значения уровня калия в сыворотке крови, являющегося точкой разделения на группы. Для показателя «уровень сывороточного калия» также существуют 2 максимума статистики Вальда – 6,90 и 6,88, соответствующие значениям 4,4 и 4,8 ммоль/л.

Параметры моновариантных моделей прогнозирования ОПН по показателю «уровень калия в сыворотке крови» с разными точками разделения представлены в табл. 3.

Максимальная точность прогнозирования достигается при разделении пациентов на 3 группы по уровню калия в сыворотке ($\leq 4,4$; 4,5–4,8 и $> 4,8$ ммоль/л) и составляет 68,8 %. Точность прогнозирования по категоризированному показателю «уровень калия в сыворотке крови» также выше, чем по количественному – 68,8 % против 66,2 % (рис. 7).

Таким образом, в результате проведения Cut Point-анализа определены точки разделения количественных показателей размера опухоли и уровня калия в сыворотке крови, определяемых на дооперационном этапе, на группы, максимально различающиеся по риску развития ОПН после операции.

Поскольку точность прогнозирования по категоризированным показателям «размер опухоли» и «калий в сыворотке крови» выше, чем по соответствующим количественным показателям, в мультивариантный анализ были включены эти категоризированные показатели и дихотомический – мультифокальность (табл. 4).

Все показатели, включенные в мультивариантный анализ, имеют статистически значимую взаимосвязь с прогнозируемым событием – развитием ОПН после операции. При размере опухоли $\leq 3,6$ см риск ОПН ниже в 3,82 раза (95 % ДИ 1,0–14,5), чем у пациентов с размером опухоли 3,7–5,2 см,

Таблица 3. Моновариантные модели логистической регрессии, прогнозирующие риск развития острой почечной недостаточности по показателю «уровень калия в сыворотке крови»

Table 3. Univariate logistic regression models for predicting the risk of acute renal failure by measuring serum potassium level

Уровень калия в сыворотке крови, ммоль/л Serum potassium level, mmol/L	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>	Прогностическая точность, % Prognostic accuracy, %
>4,4/≤4,4	7,42 (1,66–33,10)	0,009	64,9
>4,8/≤4,8	3,25 (1,35–7,86)	0,009	64,3
>4,8/4,5–4,8/≤4,4	–	0,016	68,8
4,5–4,8/≤4,4	5,24 (1,03–26,60)	0,045	–
>4,8/≤4,4	9,23 (1,99–42,90)	0,005	–

Таблица 4. Параметры мультивариантной модели логистической регрессии с категоризированными показателями

Table 4. Covariates in the multivariate logistic regression models with categorized variables

Показатель Covariate	Коэффициент β Coefficient β	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>
Размер опухоли, см Tumor size, cm 3,7–5,2/≤3,6 >5,2/≤3,6	1,34	3,82 (1,0–14,5)	0,005
	2,49	12,0 (2,69–53,60)	0,049
			0,001
Уровень калия в сыворотке крови, ммоль/л Serum potassium level, mmol/L 4,5–4,8/≤4,4 >4,8/≤4,4	1,57	4,80 (0,85–27,0)	0,028
	2,23	9,26 (1,77–48,50)	0,075
			0,008
Мультифокальность (есть/нет) Multifocality (yes/no)	2,14	8,50 (2,42–29,9)	0,001

и в 12,0 раза (95 % ДИ 2,69–53,6), чем у пациентов с размером опухоли >5,2 см, при фиксированных значениях остальных показателей, включенных в мультивариантную модель. При значениях показателя «уровень калия в сыворотке крови» ≤4,4 ммоль/л риск ОПН ниже в 4,8 раза (95 % ДИ 0,85–27,0), чем при указанных показателях в пределах 4,5–4,8 ммоль/л, и в 9,3 раза (95 % ДИ 1,77–48,50), чем при уровне сывороточного калия >4,8 ммоль/л. Наличие мультифокальности повышает риск развития ОПН в 8,5 раза (95 % ДИ 2,42–29,9).

Прогностическая точность мультивариантной модели составила 84,8 % (95 % ДИ 76,3–93,3 %), что считается очень высоким показателем (рис. 8).

Наилучшим сочетанием диагностической чувствительности и диагностической специфичности для полученной мультивариантной модели являются 85,2 и 69,6 %, соответствующие пороговой вероятности 20 %.

Внутренняя валидизация полученной прогностической модели была проведена методом бутстрэп на 200 наборах данных того же размера, что и исходный, полученных путем случайной выборки с возвращением. Скорректированная прогностическая точность бутстрэп составила 85,1 % (95 % ДИ 79,3–89,7 %). Следует отметить, что увеличение прогностической точности при валидизации случается крайне редко и еще раз подчеркивает качество полученной прогностической модели.

Для оценки точности прогнозирования при разных значениях предсказанной вероятности построен калибровочный график (рис. 9). При низкой прогнозируемой вероятности наблюдаемая вероятность оказывается еще ниже (не более чем на 3 %), а при высокой – еще выше (не более чем на 6 %).

Для удобства практического применения прогностической мультивариантной математической модели на ее основе разработана номограмма, позволяющая

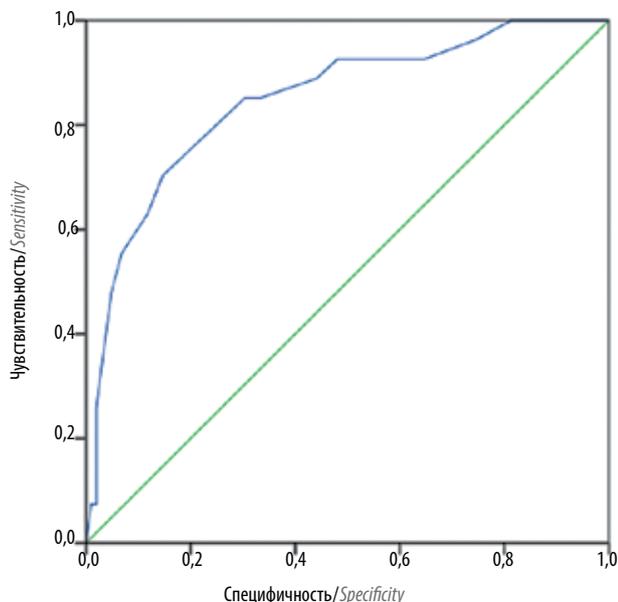


Рис. 8. ROC-кривая точности прогнозирования по мультивариантной модели
 Fig. 8. ROC-curve for determining the predictive accuracy of a multivariate model

графически рассчитать вероятность развития ОПН в послеоперационном периоде по дооперационным показателям (рис. 10).

Для расчета по номограмме вероятности ОПН у конкретного пациента надо найти его показатели на 3 осях («размер опухоли», «наличие мультифокальности» и «уровень калия в сыворотке крови»), суммировать соответствующие им на верхней оси баллы и общую сумму баллов с оси «общая сумма» спроецировать на ось «вероятность развития ОПН».

Пример расчета вероятности острой почечной недостаточности по номограмме

Пациент М., 66 лет, 04.11.2015 поступил в урологическое отделение РНПЦ ОМР им. Н. Н. Алексан-

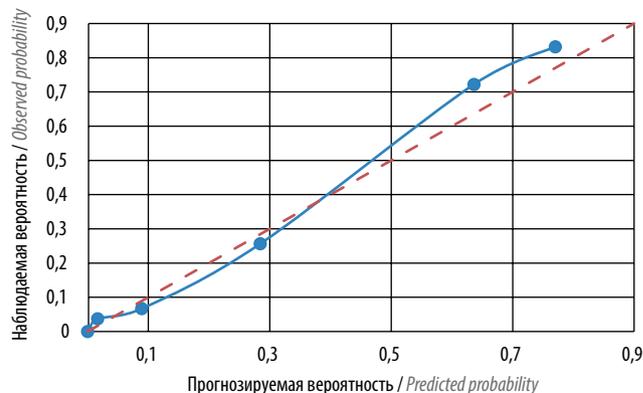


Рис. 9. Калибровочный график
 Fig. 9. Calibration curve

дрова с опухолью единственной правой почки (левая почка удалена по поводу почечно-клеточного рака в 1991 г.). По данным компьютерной томографии с ангиографией диагностирована опухоль, расположенная в средней трети единственной правой почки, сумма баллов по нефрометрической шкале DAP – 8. Необходимо отметить, что ранее пациент уже дважды был оперирован по поводу рака единственной почки (в одном из случаев мультифокального) за пределами Республики Беларусь. На момент поступления уровень креатинина сыворотки крови составил 131 мкмоль/л, СКФ – 47,5 мл/мин/1,73 м², что соответствует хронической болезни почек III стадии.

Размер опухоли составил 3,4 см (0 баллов), мультифокальность отсутствует (0 баллов), уровень сывороточного калия крови – 4,6 ммоль/л (63 балла). Общая сумма – 63 балла. Вероятность развития ОПН ~4 % (рис. 11).

Операция выполнена в условиях локальной гипотермии, время холодной ишемии составило 26 мин.

В послеоперационном периоде у пациента отмечено увеличение уровня сывороточного креатинина до 306 мкмоль/л (снижение СКФ на 62,4 %), что не потребовало применения почечно-заместительной терапии.

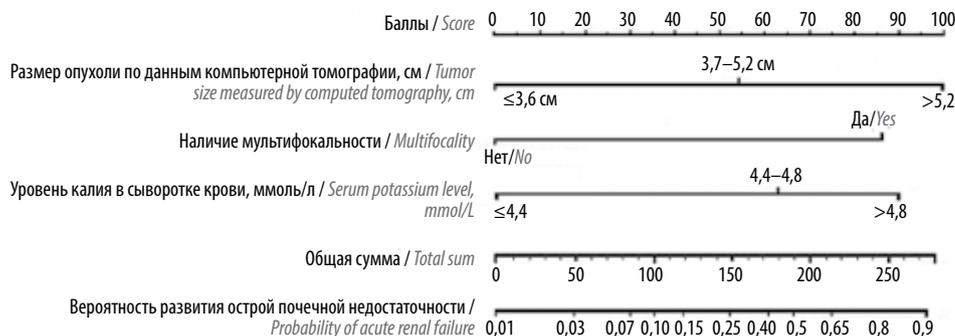


Рис. 10. Номограмма, прогнозирующая риск развития острой почечной недостаточности после хирургического вмешательства по дооперационным показателям

Fig. 10. Nomogram for predicting the risk of acute renal failure after surgical treatment by evaluating preoperative parameters

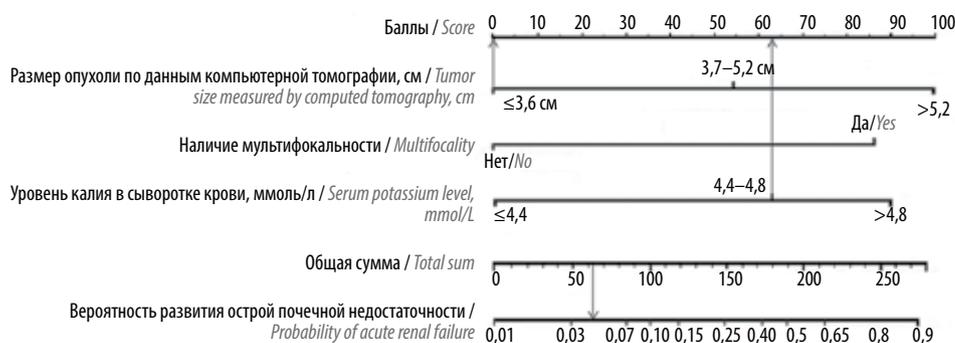


Рис. 11. Расчет по номограмме риска острой почечной недостаточности
 Fig. 11. Calculating the risk of acute renal failure using the nomogram

Заключение

- Дооперационными факторами, связанными с риском развития ОПН в послеоперационном периоде у пациентов после резекции единственной почки, являются: размер опухоли, количество опухолей, мультифокальность, сложность резекции по нефрометрической шкале ДАР и уровень сывороточного калия крови. При увеличении размера опухоли на 1 см риск развития ОПН возрастает в 1,42 раза (95 % ДИ 1,12–1,81; $p = 0,004$), при увеличении числа опухолей на 1 – в 1,38 раза (95 % ДИ 1,06–1,80; $p = 0,016$), при мультифокальности – в 3,46 раза (95 % ДИ 1,38–8,68; $p < 0,001$), при повышении степени сложности операции по шкале ДАР на 1 риск – в 1,63 раза (95 % ДИ 1,12–2,36; $p = 0,010$), при увеличении уровня сывороточного калия крови на 1 ммоль/л – в 2,74 раза (95 % ДИ 1,10–6,84; $p = 0,031$).
- В результате проведения Cut Point-анализа для количественных показателей «размер опухоли» и «уровень калия в сыворотке крови», статистически значимо связанных с риском развития ОПН в послеоперационном периоде, установлены точки разделения пациентов на группы, максимально

различающиеся по риску развития ОПН: для размера опухоли – 3,6 и 5,2 см, для уровня сывороточного калия – 4,4 и 4,8 ммоль/л. У пациентов с размером опухоли $\leq 3,6$ см риск развития ОПН в 3,63 раза (95 % ДИ 1,18–11,2 %; $p = 0,024$) ниже, чем при опухолях размером 3,7–5,2 см, и в 8,21 раза (95 % ДИ 2,47–27,3 %; $p = 0,001$) ниже, чем при опухолях размером $> 5,24$ см. При уровне сывороточного калия $\leq 4,4$ ммоль/л риск развития ОПН в 5,2 раза (95 % ДИ 1,03–26,6; $p = 0,045$) ниже, чем при значениях показателя в пределах 4,5–4,8 ммоль/л, и в 9,23 раза (95 % ДИ 1,99–42,9; $p = 0,005$) ниже, чем при уровне сывороточного калия $> 4,8$ ммоль/л.

- На основании выявленных дооперационных факторов прогноза риска развития ОПН в послеоперационном периоде у пациентов после резекции единственной почки разработаны мультивариантная математическая модель и ее графическое представление – номограмма, включающие показатели: размер опухоли, наличие/отсутствие мультифокальности, уровень сывороточного калия, позволяющие прогнозировать риск развития ОПН на дооперационном этапе с точностью (C-index) 85,1 % (95 % ДИ 79,3–89,7 %).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Campbell S.C., Novick A.C., Beldegrun A. et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. J Urol 2009;182(4):1271–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.004. PMID: 19683266.
2. Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. J Am Soc Nephrol 2004;15(6):1597–605. PMID: 15153571.
3. Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D. et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. Crit Care Med 2006;34(7):1913–7. DOI: 10.1097/01.CCM.0000224227.70642.4F. PMID: 16715038.
4. Zhang Z., Zhao J., Dong W. et al. Acute ipsilateral renal dysfunction after partial nephrectomy in patients with a contralateral kidney: Spectrum Score to unmask ischemic injury. Eur Urol 2016;70(4):692–8. DOI: 10.1016/j.euro.2016.04.015. PMID: 27131953.
5. Суслов Л.Н., Суконко О.Г., Красько О.В., Поляков С.Л. Ранние функциональные результаты хирургического лечения опухолей единственной почки. Онкоурология 2017;13(1):45–52. [Suslov L.N., Sukonko O.G., Krasko O.V., Polyakov S.L. Early functional outcomes of nephron sparing surgery for renal masses in the solitary kidney. Cancer Urology = Onkourologiya 2017;13(1):45–52. (In Russ.)].
6. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130(6):461–70. PMID: 10075613.

Вклад авторов

Л.Н. Суслов: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, проведение хирургических вмешательств;
О.Г. Суконко: разработка дизайна исследования, проведение хирургических вмешательств;
Л.В. Мириленко: статистическая обработка, анализ полученных данных.

Authors' contributions

L.N. Suslov: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, surgical interventions;
O.G. Sukonko: developing the research design, surgical interventions;
L.V. Mirilenko: statistical processing, analysis of the obtained data.

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: 20.02.2018. **Принята к публикации:** 11.05.2018

Article received: 20.02.2018. **Accepted for publication:** 11.05.2018

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-42-43

Рецензия на статью «Факторы прогноза острой почечной недостаточности у пациентов после резекции единственной почки»

**Review of the article "Prognostic factors of acute renal failure
following partial nephrectomy of solitary kidney"**

Представленное Л.Н. Суловым, О.Г. Суконко и Л.В. Мириленко исследование посвящено очень актуальной теме — выявлению факторов, влияющих на развитие острой почечной недостаточности в ближайшем периоде после органосохраняющих операций на почке.

Работа отличается 2 основными положительными качествами. Во-первых, она основывается на достаточно большом клиническом материале, собранном за более чем 15-летний период (136 пациентов с опухолью анатомически или функционально единственной почки, у 28 (20,1 %) из которых отмечалось мультифокальное поражение (от 2 до 13 опухолей)). Выводы подобных исследований особенно ценны, так как в них отсутствует влияние необходимости довольно затруднительного разделения интегрального показателя почечной функции (из-за большего или меньшего влияния контралатеральной почки) на повреждение оперированного органа. Во-вторых, клинические данные подвергнуты блестящей математической обработке, для понимания которой

едва ли можно обойтись без основательного знания статистики.

Вызывает определенное удивление вывод об отсутствии корреляции предсуществующей величины скорости клубочковой фильтрации и частоты развития острой почечной недостаточности в послеоперационном периоде, что входит в противоречие с большинством других опубликованных исследований [1, 2]. Возможно, это объясняется использованием авторами для вычисления скорости клубочковой фильтрации формулы MDRD, не учитывающей фактический клиренс креатинина.

С практической точки зрения, конечно, наибольшее значение представляла бы оценка влияния на развитие острой почечной недостаточности методики выполнения резекции (с использованием тотальной или сегментарной ишемии, локальной гипотермии, с сохраненным кровотоком и т.д.), отмеченного рядом исследователей [3, 4], но, к сожалению, эти данные в статье отсутствуют. Большой клинический интерес представляли бы

и данные о влиянии используемого доступа (открытый, лапароскопический и др.) на функциональные

результаты резекции почки [5]. Будем надеяться, что авторы представят их в следующих публикациях.

*Д.В. Перлин, д.м.н.
(ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России)*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M. et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *EurUrol* 2010;58(3):340–5. PMID: 20825756. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.047.
2. Guillonneau B., Bermudez H., Gholami S. et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: single center experience comparing clamping and no clamping techniques of the renal vasculature. *J Urol* 2003;169(2):483–6. PMID: 12544293. DOI: 10.1097/01.ju.0000045225.64349.bf.
3. Ng C.K., Gill I.S., Patil M.B. et al. Anatomic renal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy. *EurUrol* 2012;61(1):67–74. PMID: 21908096. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.040.
4. Shao P., Qin C., Yin C. et al. Laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping: technique and clinical outcomes. *EurUrol* 2011;59(5):849–55. PMID: 21146917. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.11.037.
5. Lane B.R., Novick A.C., Babineau D. et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. *J Urol* 2008;179(3):847–52. PMID: 18221958. DOI: 10.1016/j.juro.2007.10.050.

Практика лечения рака почки в условиях современного стационара: эволюция подходов

С.А. Ракул, К.В. Поздняков, Р.А. Елоев, Н.А. Плискачевский

СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; Россия, 197706 Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9

Контакты: Сергей Анатольевич Ракул 79119257502@yandex.ru

Цель исследования — обобщение результатов хирургического лечения опухолей почек в урологическом отделении Городской больницы № 40 г. Санкт-Петербурга за последние 5 лет и определение существующих тенденций.

Материалы и методы. Отобраны данные 293 больных, которым были выполнены 296 операций по поводу новообразования почек. Клинически локализованная, местно-распространенная и метастатическая формы заболевания диагностированы в 87,84; 4,39 и 7,77 % случаев соответственно. Радикальную нефрэктомии (РНЭ) и резекцию почки (РП) проводили открытым и малоинвазивным (эндовидеохирургические вмешательства и с применением роботизированной системы da Vinci (da Vinci Si)) доступами.

Результаты. Органосохраняющие операции выполнены у 52,36 % больных, РНЭ — у 47,64 %, малоинвазивные и открытые вмешательства — у 95,95 и 4,05 % соответственно. При новообразованиях стадии cT1a РП и РНЭ проводили в 87 и 13 %, стадии cT1b — в 50,82 и 49,18 % случаев соответственно. Пациентам с опухолью почки размером >7 см в 90,2 % случаев выполнены малоинвазивные вмешательства, преимущественно нефрэктомии. Частота развития серьезных послеоперационных осложнений после малоинвазивных РП и РНЭ сопоставима (5,75–8,06 и 1,67–15,38 % соответственно; $p = 0,64$).

Заключение. Малоинвазивная РП считается операцией выбора для опухолей стадии cT1, однако необходимо учитывать возрастающую возможность ее выполнения в отдельных случаях для опухолей размером >7 см. Эндовидеохирургический метод является основным и предпочтительным для хирургического лечения таких больных, в то время как роботизированные методики следует применять для органосохраняющих операций и РНЭ в сложных случаях.

Ключевые слова: новообразование почки, органосохраняющее лечение, робот-ассистированная резекция почки, осложнение

Для цитирования: Ракул С.А., Поздняков К.В., Елоев Р.А., Плискачевский Н.А. Практика лечения рака почки в условиях современного стационара: эволюция подходов. Онкоурология 2018;14(2):44–53.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-44-53

Practical aspects of treatment of kidney cancer in a modern hospital: the evolution of surgical approaches

S.A. Rakul, K.V. Pozdnyakov, R.A. Eloev, N.A. Pliskachevskiy

Saint Petersburg City Hospital No. 40; 9 Borisova St., Sestroretsk, Saint Petersburg 197706, Russia

Objective: analysis of results of the outcomes of surgical treatment for renal tumors in the Saint Petersburg City Hospital No. 40 over the last 5 years and determination the trends.

Materials and methods. The study included 293 patients that underwent 296 surgeries for renal tumors. The majority of patients (87.84 %) were diagnosed with localized cancer, whereas locally advanced and metastatic forms were detected in 4.39 and 7.77 % of cases respectively. We performed radical nephrectomy (RNE) or nephron sparing (NS) via open or minimally invasive route (videoendoscopic or robot-assisted surgery using the da Vinci Surgical System).

Results. Organ-preserving surgeries were performed in 52.36 % of patients, RNE — in 47.64 % of patients; minimally invasive and open surgeries were conducted in 95.95 and 4.05 % respectively. In individuals with stage cT1a cancer, NS and RNE were performed in 87 and 13 % of cases respectively; in patients with stage cT1b cancer, NS and RNE were performed in 50.82 and 49.18 % of cases respectively. The majority (90.2 %) of patients with renal tumors >7 cm underwent minimally invasive surgeries, primarily RNE. The incidence of severe postoperative complications after NS and RNE was comparable: 5.75–8.06 and 1.67–15.38 % respectively ($p = 0.64$).

Conclusion. Minimally invasive NS is the method of choice for stage cT1 tumors; however, in some cases, we should also consider it for tumors >7 cm. Videoendoscopic surgery is the most preferable option for these patients, whereas robot-assisted techniques should be used for organ-preserving surgeries and RNE in difficult cases.

Key words: renal tumor, organ-preserving treatment, robot-assisted nephron sparing, complication

For citation: Rakul S.A., Pozdnyakov K.V., Eloev R.A., Pliskachevskiy N.A. Practical aspects of treatment of kidney cancer in a modern hospital: the evolution of surgical approaches. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(2):44–53.

Введение

Рак почки является весьма распространенным заболеванием. В структуре злокачественных опухолей он составляет 2,0–3,0 %. Ежегодно в мире выявляют 350 тыс. новых случаев этого заболевания и более 140 тыс. больных умирают от него [1, 2]. В России в 2013 г. выявлено более 11 тыс. случаев рака почки и умерли 8,5 тыс. больных от этой патологии. Прирост заболеваемости за 10 лет составил более 40 % [3]. Согласно устоявшейся клинической практике основными методами лечения являются оперативные, абляционные, и в ряде случаев допускается динамическое наблюдение. Однако в последние годы происходит смещение парадигмы тактики лечения больных раком почки в сторону органосохраняющих операций. Это объясняется результатами ряда клинических исследований, которые показали сопоставимую выживаемость пациентов после проведения радикальной нефрэктомии (РНЭ) и резекции почки (РП), снижение риска хронической болезни почек и сердечно-сосудистых осложнений после РП и, соответственно, увеличение общей выживаемости [4–8]. В клинических рекомендациях Европейской и Американской ассоциаций урологов указано, что при размере опухоли до 4 см выполнение РП обязательно, при размере в пределах 4–7 см – предпочтительно [9, 10].

Другим направлением в совершенствовании лечения больных раком почки является внедрение малоинвазивных технологий – лапароскопических (эндовидеохирургических) и робот-ассистированных. Их преимущества – снижение травматичности операций, малый объем кровопотери и, соответственно, снижение частоты гемотранфузий, уменьшение срока госпитализации и реабилитации, улучшение функциональных результатов. Улучшение этих показателей происходит на фоне основного постулата – онкологические результаты традиционных и малоинвазивных операций сопоставимы.

В отечественной онкоурологии эта тенденция также присутствует. Ведущие клиники публикуют результаты органосохраняющего лечения рака почки открытым доступом [11, 12]. При этом, по данным национального многоцентрового исследования, новообразование почки размером <7 см выявляется практически у каждого 2-го (в 46,2 % случаев) пациента, а РП выполняются менее чем у каждого 5-го (в 18,5 % случаев) [13].

Таким образом, современная тенденция лечения больных раком почки характеризуется увеличением числа органосохраняющих и малоинвазивных методик. Однако в современной отечественной литературе сведения о внедрении в широкую клиническую практику этих инновационных изменений достаточно скудные.

Цель исследования – проведение аудита результатов лечения больных раком почки в Городской

больнице № 40 г. Санкт-Петербурга в период с 2013 по 2017 г.

Материалы и методы

В исследование были включены результаты лечения 293 больных, которым в урологическом отделении Городской больницы № 40 г. Санкт-Петербурга в период с 2013 по 2017 г. выполнено 296 операций по поводу новообразования почек. Проведены следующие вмешательства: РНЭ ($n = 141$ (47,64 %)) и РП ($n = 155$ (52,36 %)). У 2 пациентов диагностировано двустороннее поражение почек с последовательным проведением хирургических вмешательств с обеих сторон, 3 больным выполнены повторные операции – РНЭ по поводу рецидива рака почки после предшествующей РП, в том числе вне нашего учреждения. Всем больным в предоперационном периоде проведены клинические, лабораторные и инструментальные исследования, включая компьютерную (магнитно-резонансную) томографию брюшной полости и грудной клетки.

Основные клинические данные наблюдаемых пациентов приведены в табл. 1. В выборке преобладали мужчины (57,73 %). Подавляющее большинство (65,2 %) пациентов находились в возрастной категории 50–69 лет, тогда как каждый 5-й и каждый 10-й в старшей и младшей возрастной категории соответственно. Поражение правой и левой почки зафиксировано практически в равных количествах, двустороннее – в 0,69 % случаев. По данным компьютерной томографии у 77,03 % наблюдаемых размер опухоли не превышал 7 см, у 16,55 % – был в пределах от 7 до 10 см и только у 6,42 % – >10 см. Клинически локализованная (сT1–2N0M0), местно-распространенная (сT3N0M0) и метастатическая (сTxN1Mx–сTxNxM1) формы заболевания диагностированы в 87,84; 4,39 и 7,77 % случаев соответственно.

Операции выполняли открытым, эндовидеохирургическим методами и с применением роботизированной системы да Винчи (da Vinci Si) в 4,05; 56,42 и 39,53 % случаев соответственно. Во всех случаях удаленные органы и ткани подвергались гистологическому исследованию в целях морфологической верификации диагноза и оценки распространенности опухолевого процесса. В послеоперационном периоде за больными проводилось динамическое наблюдение для раннего выявления и коррекции осложнений. Послеоперационные осложнения классифицировали по системе Clavien–Dindo [14]. Далее приводим сведения только о серьезных осложнениях, потребовавших повторных вмешательств (послеоперационные кровотечения, мочевые свищи). Интраоперационная и ранняя послеоперационная летальность больных за период исследования не зафиксирована.

Статистическую обработку результатов выполняли по стандартным программам для персональных компьютеров (MS Office XP, Statistica 8.0). Сравнение

Таблица 1. Основные клинические показатели наблюдавшихся пациентов (n = 291)

Table 1. Main clinical characteristics of patients (n = 291)

Показатель Parameter	n	%
Пол: Gender:		
мужской male	168	57,73
женский female	123	42,27
Возраст на момент операции, лет: Age at the moment of surgery, years:		
<50	38	12,84
50–69	193	65,2
≥70	65	21,96
Сторона поражения: Affected side:		
правая right	141	48,99
левая left	151	51,01
двустороннее both	2	0,69
Размер опухоли почки, см: Renal tumor size, cm:		
≤7,0	228	77,03
7,1–10,0	49	16,55
>10,0	19	6,42
Клиническая стадия заболевания: Clinical stage:		
cT1–2N0M0	260	87,84
cT3aN0M0	7	2,36
cT3b–cN0M0	6	2,03
cTxN1Mx–cTxNxM1	23	7,77

независимых групп осуществляли параметрическими и непараметрическим методами. Сопоставление зависимых групп результатов исследований осуществляли с помощью критерия Вилкоксона, независимых групп – точного критерия Фишера. Объем выборки и используемые методы обследования позволили сделать достоверные статистические выводы.

Результаты

Как было указано ранее, нами выполнено 228 оперативных вмешательств при размере опухоли почки <7 см. Из них в 100 случаях размер новообразования был <4 см (сT1aN0M0) (табл. 2). У данной категории больных РП и РНЭ проведены в 87 и 13 % случаев соответственно. Динамика частоты выполнения органосохраняющего вмешательства и РНЭ у больных раком почки этой группы приведена на рис. 1. Практически все операции проводили малоинвазивными методами: у 46 (46 %) больных – лапароскопическим, у 52 (52 %) – робот-ассистированным. Открытые операции выполнены всего у 2 % больных.

Таблица 2. Виды и доступы оперативных вмешательств при новообразованиях почки, n (%)

Table 2. Types and routes of surgeries for renal tumors, n (%)

Доступ Route	Вид операции Type of surgery		Всего Total
	резекция почки nephron sparing	радикаль- ная нефрэкто- мия radical nephrectomy	
Новообразования почки размером до 4,0 см (сT1a)			
Открытый Open surgery	2 (2,3)	–	2 (2,0)
Эндовидеохирурги- ческий Videoscopic surgery	35(40,23)	11 (84,62)	46 (46,0)
Робот-ассистиро- ванный Robot-assisted surgery	50 (57,47)	2 (15,38)	52 (52,0)
Новообразования почки размером 4,1–7,0 см (сT1b)			
Открытый Open surgery	1 (1,61)	2 (3,33)	3 (2,46)
Эндовидеохирурги- ческий Videoscopic surgery	14 (22,58)	52 (86,67)	66 (54,1)
Робот-ассистиро- ванный Robot-assisted surgery	47 (75,81)	6 (10,0)	53 (43,44)
Новообразования почки сT2–3N0M0–сTxN1M0–сTxN0M1 и рецидивные новообразования			
Открытый Open surgery	–	7 (10,29)	7 (9,46)
Эндовидеохирурги- ческий Videoscopic surgery	–	55 (80,88)	55 (74,32)
Робот-ассистиро- ванный Robot-assisted surgery	6 (100)	6 (8,82)	12 (16,22)

В табл. 3 отображены сравнительные данные пациентов с новообразованием почки размером <4 см и результаты их оперативного лечения. Пациенты, которые подверглись РНЭ, были достоверно старшего возраста, имели бóльший размер опухоли. При этом органосохраняющие операции сопровождались меньшей кровопотерей и, соответственно, меньшими частотой гемотрансфузий, количеством послеоперационных осложнений и длительностью госпитализации.

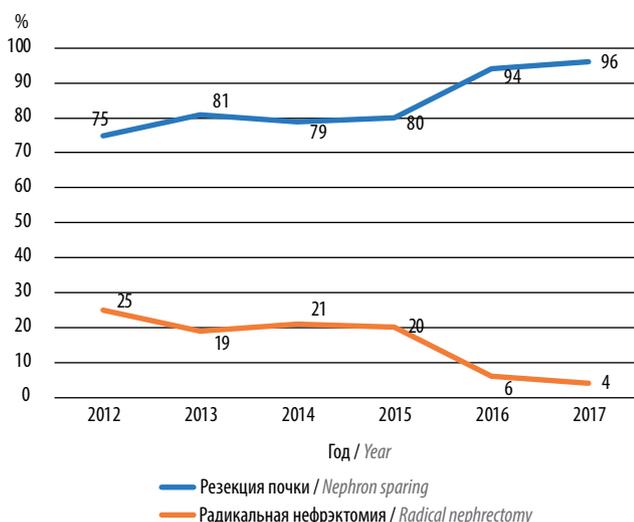


Рис. 1. Динамика выполнения резекции почки и радикальной нефрэктомии у больных раком почки стадии cT1a

Fig. 1. Dynamics in nephron sparing and radical nephrectomies in patients with stage cT1a renal cancer

При исследовании удаленных тканей положительный хирургический край не зафиксирован ни у одного больного этой группы.

В табл. 2 также приведены виды и доступы оперативных вмешательств при новообразованиях почки размером 4,1–7,0 см. Больным данной категории практически с равной частотой выполняли РП и РНЭ.

Таблица 3. Результаты оперативных вмешательств при новообразованиях почки размером до 4,0 см (сT1a)

Table 3. Surgical outcomes in renal tumors of 4.0 cm or less (cT1a)

Показатель Parameter	Резекция почки (n = 87) Nephron sparing (n = 87)	Радикальная нефрэктомия (n = 13) Radical nephrectomy (n = 13)	p
Средний возраст Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], лет Mean age Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], years	61 [51; 68]	70 [62; 75]	0,005
Размер опухоли Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], см Tumor size Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], cm	3,0 [2,4; 3,5]	3,5 [2,9; 3,8]	0,03
Длительность операции Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мин Duration of surgery Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], min	150 [120; 170]	135 [110; 178]	0,88
Кровопотеря Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мл Blood loss Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], mL	100 [50; 200]	200 [50; 800]	0,001
Гемотрансфузия, n (%) Blood transfusion, n (%)	2 (2,30)	3 (23,08)	0,01
Послеоперационные осложнения (≥III степень тяжести по классификации Clavien–Dindo), n (%) Postoperative complications (Clavien–Dindo grade III and greater), n (%)	5 (5,75)	2 (15,38)	0,22
Длительность госпитализации Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], сут Duration of hospital stay Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], days	6 [5; 7]	7 [6; 9]	0,35
Положительный хирургический край, % Positive surgical margin, %	0	0	–

С 2013 г. (с момента внедрения в нашу практику хирургической роботизированной системы да Винчи) удельный вес органосохраняющих операций в этой группе пациентов неуклонно возрастает, достигнув 74–78 % в 2016–2017 гг. (рис. 2). Как и в группе больных с опухолью почки размером <4 см, открытые оперативные вмешательства выполнялись у ограниченного числа пациентов. Удаление почки в 86,67 % случаев проводили эндовидеохирургическим доступом, тогда как органосохраняющие операции – в 75,81 % случаев робот-ассистированным и в 22,58 % – эндовидеохирургическим.

Результаты оперативных вмешательств у пациентов этой группы и их клинические данные отображены в табл. 4. Возраст больных, интраоперационный объем кровопотери, частота гемотрансфузий и послеоперационных осложнений в исследуемых группах достоверно не различались. Пациенты, которым выполнена РНЭ, характеризовались достоверно большим размером опухоли, меньшей продолжительностью операции и большей длительностью госпитализации. Положительный хирургический край выявлен у 2 (3,22 %) больных, которым была проведена эндовидеохирургическая РП.

Пациенты с опухолью почки размером >7 см, с местно-распространенным и метастатическим опухолевым процессом, а также с рецидивом после предшествующего органосохраняющего оператив-

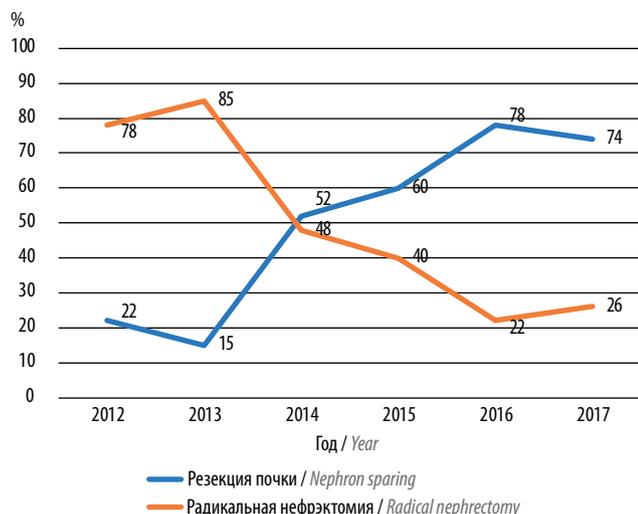


Рис. 2. Динамика выполнения резекции почки и радикальной нефрэктомии у больных раком почки стадии cT1b

Fig. 2. Dynamics in nephron sparing and radical nephrectomies in patients with stage cT1b renal cancer

ного лечения в подавляющем большинстве (98,04 %) случаев подверглись радикальному лечению с удалением почки (см. табл. 2). В этой группе малоинвазивные операции также выполнены у подавляющего числа больных (90,2 %). Однако удельный вес открытых операций в этой группе был значительно

больше по сравнению с аналогичным показателем в группах с меньшим размером опухоли почки. Это объясняется тем, что пациентам с опухолевым тромбозом нижней полой вены преимущественно выполнялись открытые хирургические вмешательства. В целом основным методом оперативного вмешательства у больных этой группы также являлась эндовидеохирургическая РНЭ (в 4/5 случаев). Робот-ассистированные операции проведены только у каждого 6-го больного (16,22 %). Показаниями для этого вида вмешательства являлись техническая возможность выполнения органосохраняющей операции (рис. 3), массивные опухолевые образования почки с подозрением на метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов и необходимость выполнения наряду с нефрадреналэктомией и расширенной лимфаденэктомией. В эту группу также вошли 4 пациента, у которых был зафиксирован рецидив заболевания после предшествующей РП. Им также выполнена эндовидеохирургическая РНЭ лапароскопическим доступом. В табл. 5 приведены клинические данные оперируемых и результаты оперативных вмешательств при опухолях почки стадий cT2–3N0M0–cTxN1M0–cTxN0M1 и рецидивных новообразованиях. Достоверных различий по исследуемым признакам в группах РП и РНЭ не выявлено.

Таблица 4. Результаты оперативных вмешательств при новообразованиях почки размером 4,1–7,0 см (cT1b)

Table 4. Surgical outcomes in renal tumors of 4.1–7.0 cm (cT1b)

Показатель Parameter	Резекция почки (n = 62) Nephron sparing (n = 62)	Радикальная нефрэктомия (n = 60) Radical nephrectomy (n = 60)	p
Средний возраст Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], лет Mean age Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], years	62 [54; 68]	65 [60; 70]	0,18
Размер опухоли Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], см Tumor size Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], cm	4,9 [4,5; 5,8]	5,8 [5,0; 6,3]	0,003
Длительность операции Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мин Duration of surgery Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], min	170 [150; 205]	120 [105; 150]	0,0001
Кровопотеря Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мл Blood loss Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], mL	150 [100; 300]	195	0,59
Гемотрансфузия, n (%) Blood transfusion, n (%)	4 (6,45)	4 (6,67)	0,96
Послеоперационные осложнения (≥III степень тяжести по классификации Clavien–Dindo), n (%) Postoperative complications (Clavien–Dindo grade III and greater), n (%)	5 (8,06)	1 (1,67)	0,21
Длительность госпитализации Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], сут Duration of hospital stay Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], days	7 [5; 8]	7 [6; 9]	0,07
Положительный хирургический край, % Positive surgical margin, %	3,22	0	–

Таблица 5. Результаты оперативных вмешательств при новообразованиях почки cT2–3N0M0–cTxN1M0–cTxN0M1 и рецидивных новообразованиях

Table 5. Surgical outcomes in cT2–3N0M0–cTxN1M0–cTxN0M1 renal tumors and recurrent tumors

Показатель Parameter	Резекция почки (n = 6) Nephron sparing (n = 6)	Радикальная нефрэктомия (n = 68) Radical nephrectomy (n = 68)	p
Средний возраст Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], лет Mean age Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], years	54 [49; 67]	62 [55; 69]	0,25
Размер опухоли Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], см Tumor size Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], cm	8,1 [7,3; 9,4]	9,1 [8,0; 11,0]	0,18
Длительность операции Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мин Duration of surgery Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], min	180 [135; 220]	142 [113; 183]	0,3
Кровопотеря Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мл Blood loss Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], mL	300 [100; 500]	150 [50; 300]	0,79
Гемотрансфузия, n (%) Blood transfusion, n (%)	0	12 (17,65)	–
Послеоперационные осложнения (≥III степень тяжести по классификации Clavien–Dindo), n (%) Postoperative complications (Clavien–Dindo grade III and greater), n (%)	0	4 (5,88)	–
Длительность госпитализации Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], сут Duration of hospital stay Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], days	5 [4; 6]	7 [6; 9]	0,18
Положительный хирургический край, % Positive surgical margin, %	0	10,29	–

Из 155 РП в 66,45 % случаев применялась хирургическая роботизированная система да Винчи, в 31,61 % – эндовидеохирургический метод и только в 1,94 % случаев была выполнена открытая операция. В табл. 6 приведен анализ результатов малоинвазивных органосохраняющих вмешательств при новообразовании почки. Размер опухоли у пациентов, которым проведена робот-ассистированная операция, достоверно больше. При размере новообразования почки >7 см РП выполнялась только с применением хирургического робота. Операции проводились без ишемии практически в равных пропорциях при обоих типах малоинвазивных вмешательств, а в случаях тепловой ишемии их продолжительность не превышала в среднем 20 мин. Вне зависимости от размеров новообразования операции проводились без значительной кровопотери. Количество серьезных послеоперационных осложнений, а также наличие положительного хирургического края в препарате превалировало в группе эндовидеохирургических вмешательств, однако эти различия статистически недостоверны. Сроки нахождения больных в стационаре также были достоверно меньше при робот-ассистированных вмешательствах.

Обсуждение

Нами приведены результаты хирургического лечения больных раком почки в период с 2013 по 2017 г. в условиях урологического стационара многопрофильной городской больницы.

В настоящее время основным методом лечения рака почки являются органосохраняющие операции в тех случаях, где это возможно, но без ущерба онкологическим принципам [7]. Так, P.J. Olbert и соавт. сообщают об увеличении удельного количества РП с 20 до 35 % за 20 лет. При этом данный показатель при стадиях cT1a и cT1b достигает 90 и 50 % соответственно [15]. С развитием медицинских технологий и технических навыков хирургов стало возможным широкое применение эндовидеохирургических и робот-ассистированных вмешательств, что привело к улучшению результатов и сокращению сроков лечения [16, 17].

Органосохраняющие операции были выполнены более чем у половины (52,36 %) больных раком почки. При опухолях почки размером ≤4,0 см и 4,1–7,0 см этот показатель достиг 87,0 и 50,82 % соответственно. По данным аудита Британской ассоциации урологов, за 2012 г. он составил 55,6 и 19,0 % соответственно [18]. Следует отметить, что наши результаты

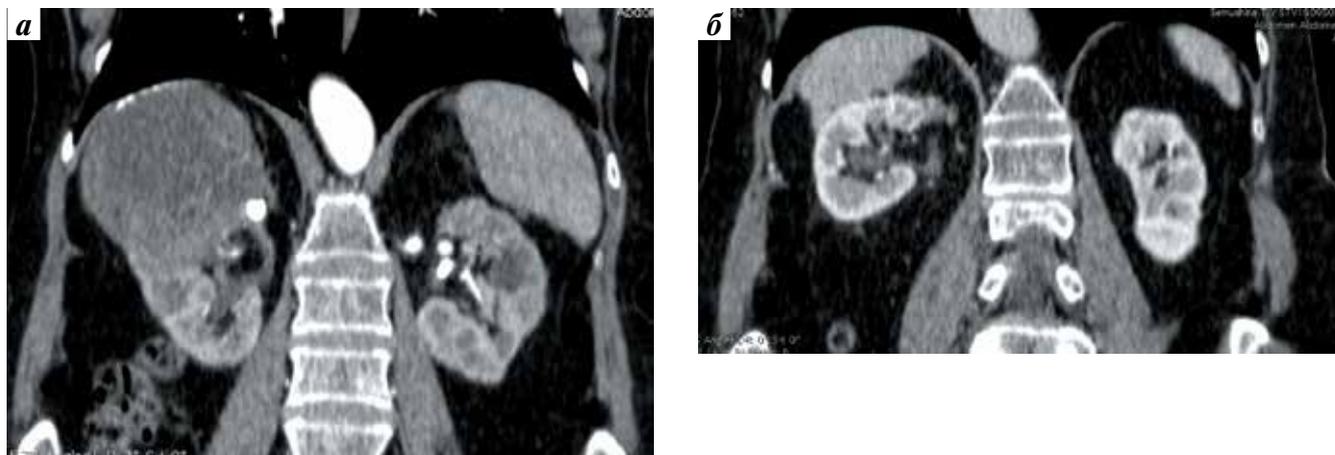


Рис. 3. Компьютерная томография больной С., 64 лет: новообразование правой почки, клиническая стадия cT2aN0M0: а – до операции; б – через 3 мес после операции

Fig. 3. Computed tomography scan of patient S., 64 years: neoplasm of right kidney, clinical stage cT2aN0M0: a – prior to surgery; б – 3 months after surgery

отражают среднее значение за 5 лет. За последние 2 года удельный вес РП значительно вырос, достигая 96 % в клинической стадии cT1a и 74 % в клинической стадии cT1b.

Несмотря на то что малоинвазивные операции в урологии и онкоурологии применяются несколько десятилетий в лечении больных раком почки, их использование недостаточно: при РНЭ – в 13,7–31,3 %

Таблица 6. Результаты малоинвазивных органосохраняющих операций при раке почки

Table 6. Outcomes of minimally invasive organ-preserving surgeries for renal cancer

Показатель Parameter	Эндовидеохирургическая резекция почки (n = 49) Videoreoscopic nephron sparing (n = 49)	Робот-ассистированная резекция почки (n = 103) Robot-assisted nephron sparing (n = 103)	p
Размер опухоли Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], см Tumor size Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], cm	3,3 [2,5; 4,0]	4,0 [2,9; 5,2]	0,009
Длительность операции Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мин Duration of surgery Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], min	145 [123; 170]	160 [135; 190]	0,11
Кровопотеря Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мл Blood loss Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], mL	150 [100; 350]	100 [50; 250]	0,78
Операции без ишемии, % Surgeries without ischemia, %	32,65	39,81	0,47
Средняя длительность ишемии, мин: Mean duration of ischemia, min:			
размер опухоли ≤4,0 см in tumors ≤4.0 cm	18,45	18,39	0,96
размер опухоли 4,1–7,0 см in tumors 4.1–7.0 cm	19,8	19,2	0,77
размер опухоли >7,0 см in tumors >7.0 cm	–	17	–
Послеоперационные осложнения (≥III степень тяжести по классификации Clavien–Dindo), n (%) Postoperative complications (Clavien–Dindo grade III and greater), n (%)	12,24	3,88	0,07
Длительность госпитализации Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], сут Duration of hospital stay Med [Q ₂₅ ; Q ₇₅], days	6,0 [5,0; 9,0]	6,0 [5,0; 7,0]	0,09
Положительный хирургический край, % Positive surgical margin, %	4,08	0	–

и при РП – в 7,8–41,8 % случаев соответственно [19, 20]. В отечественной периодической литературе подобные данные не освещены вообще. В нашей практике при раке почки более чем в половине (56,42 %) хирургических вмешательств применяем эндовидеохирургические операции, что обусловлено их относительно невысокой стоимостью (по сравнению с робот-ассистированными) и эффективностью. Однако они требуют совершенных хирургических навыков. В настоящее время это стандартный доступ в лечении больных раком почки.

РП является стандартом лечения малых опухолей почек во многих отечественных и зарубежных клиниках. Однако органосохраняющая операция при новообразованиях почки больших размеров – сложное вмешательство, требующее хирургического опыта независимо от доступа. В настоящее время эта проблема разрешается внедрением робот-ассистированных технологий в урологическую практику. В виду высокой стоимости в настоящее время в нашей стране эти операции в лечении рака почки применяются весьма ограничено. Мы используем их при сложных РП и РНЭ при больших опухолях с необходимостью выполнения лимфаденэктомии. Открытые вмешательства практикуем при наличии у больных противопоказаний к проведению эндоскопических операций, а также в случаях, когда новообразование почки сопровождается протяженным опухолевым тромбом в нижней полой вене.

По данным исследователей, органосохраняющие операции при раке почки сопровождаются большим количеством послеоперационных осложнений, чем удаление почки. Чем больше размер опухоли и выше стадия заболевания, тем выше частота развития осложнений. Так, M. Hadjiravlou и соавт. приводят следующие данные Британской ассоциации урологов: при раке почки (сТ1) частота возникновения серьезных послеоперационных осложнений после РП и РНЭ составляет 17,6 и 11,3 %, а гемотрансфузии проводились в 2,6 и 3,2 % случаев соответственно [18]. По данным других многоцентровых исследований, частота

развития серьезных хирургических осложнений после РП при сТ1 при робот-ассистированных и эндовидеохирургических вмешательствах составляет 3,8–23,0 и 10,4–35,9 % соответственно [21–23].

В нашей выборке анализ показал, что частота серьезных осложнений после РП меньше, чем после РНЭ (5,75–8,06 и 1,67–15,38 % соответственно). Однако эти различия недостоверны ($p = 0,64$).

Стоимость робот-ассистированных вмешательств у больных раком почки выше, чем при использовании эндовидеохирургических методик [24, 25]. Однако это компенсируется возможностью выполнения органосохраняющих операций при больших размерах опухоли и/или в сложных случаях с малым объемом кровопотери, небольшим количеством послеоперационных осложнений и коротким периодом госпитализации.

Заключение

Задачами настоящего исследования были обобщение результатов хирургического лечения опухолей почек в Городской больнице № 40 г. Санкт-Петербурга за последние 5 лет и определение существующих тенденций. Малоинвазивная РП является операцией выбора для опухолей стадии сТ1, однако она возможна в отдельных случаях для опухолей размером >7 см. РП ассоциируется с лучшим сохранением почечной функции и приемлемым уровнем послеоперационных осложнений. Частота положительного хирургического края при РП незначительна. Эндовидеохирургический метод считается основным и предпочтительным для оперативного лечения этих больных, в то время как роботизированные методики следует применять для органосохраняющих операций и РНЭ в сложных случаях. Робот-ассистированная хирургия расширяет возможности лечения больных раком почки даже в случаях, когда прежде выполнение таких операций не представлялось возможным. Полученные данные позволят улучшить результаты лечения пациентов с раком почки и отражают общемировые тенденции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jemal A., Bray F., Centr M.M. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90. DOI: 10.3322/caac.20107. PMID: 21296855.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210. PMID: 25220842.
3. 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: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Ros-sii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
4. Huang W.C., Elkin E.B., Levey A.S. et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors – is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009;181(1):55–61. DOI: 10.1016/j.juro.2008.09.017. PMID: 19012918.
5. Kates M., Badalato G.M., Pitman M., McKiernan J.M. Increased risk of overall and cardiovascular mortality after radical nephrectomy for renal cell carcinoma 2 cm or less. *J Urol* 2011;186(4):1247–53. DOI: 10.1016/j.juro.2011.05.054. PMID: 21849201.
6. Miller D.C., Schonlau M., Litwin M.S. et al. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer*

- 2008;112(3):511–20. DOI: 10.1002/sncr.23218. PMID: 18072263.
7. Kutikov A., Smaldone M.C., Uzzo R.G. Partial versus radical nephrectomy: balancing nephrons and perioperative risk. *Eur Urol* 2013;64(4):607–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.01.020. PMID: 23375430.
 8. Kaushik D., Kim S.P., Childs M.A. et al. Overall survival and development of stage IV chronic kidney disease in patients undergoing partial and radical nephrectomy for benign renal tumors. *Eur Urol* 2013;64(4):600–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.12.023. PMID: 23280319.
 9. Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et al. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007;51(6):1502–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.03.035. PMID: 17408850.
 10. 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.
 11. Лоран О.Б., Серегин А.В., Шустицкий Н.А. Технические особенности при выполнении органосохраняющих операций по поводу рака почки. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(2):197–201. [Loran O.B., Seregin A.V., Shustitskiy N.A. Technical characteristics of organ-preserving surgeries for renal cancer. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal* 2013;8(2):197–201. (In Russ.)].
 12. Волкова М.И., Скворцов И.Я., Климов А.В. и др. Влияние объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость у больных клинически локализованным раком почки. *Онкоурология* 2014;(3):22–30. [Volkova M.I., Skvortsov I.Ya., Klimov A.V. et al. Impact of surgical volume on functional results and cardio-specific survival rates in patients with clinically localized renal cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(3):22–30. (In Russ.)].
 13. Алексеев Б.Я., Анжиганова Ю.В., Лыков А.В. и др. Особенности диагностики и лечения рака почки в России: предварительные результаты многоцентрового кооперированного исследования. *Онкоурология* 2012(3):24–30. [Alekseev B.Ya., Anzhiganova Yu.V., Lykov A.V. et al. Some specific features of the diagnosis and treatment of kidney cancer in Russia: preliminary results of a multicenter cooperative study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2012(3):24–30. (In Russ.)].
 14. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2. PMID: 19638912.
 15. Olbert P.J., Maier M., Heers H. et al. Indications for nephron-sparing surgery. Analysis over a 13-year period in the context of changing guidelines. *Urologe A* 2015;54(6):804–10. DOI: 10.1007/s00120-014-3710-2. PMID: 25503720.
 16. Minervini A., Vittori G., Antonelli A. et al. Open versus robotic-assisted partial nephrectomy: a multicenter comparison study of perioperative results and complications. *World J Urol* 2014;32(1):287–93. DOI: 10.1007/s00345-013-1136-x. PMID: 23913095.
 17. Sun M., Abdollah F., Shariat S.F. et al. Propensity-score matched comparison of complications, blood transfusions, length of stay, and in-hospital mortality between open and laparoscopic partial nephrectomy: a national series. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(1):80–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.09.035. PMID: 21996370.
 18. Hadjipavlou M., Khan F., Fowler S. et al. Partial vs radical nephrectomy for T1 renal tumours: an analysis from the British Association of Urological Surgeons Nephrectomy Audit. *BJU Int* 2015;117(1):62–71. DOI: 10.1111/bju.13114. PMID: 25754386.
 19. Autorino R., Zargar H., Butler S. et al. Incidence and risk factors for 30-day readmission in patients undergoing nephrectomy procedures: a contemporary analysis of 5276 cases from the National Surgical Quality Improvement Program database. *Urology* 2015;85(4):843–9. DOI: 10.1016/j.urology.2014.11.044. PMID: 25681252.
 20. Meyer C., Hansen J., Becker A. et al. The adoption of nephron-sparing surgery in Europe – a trend analysis in two referral centers from Austria and Germany. *Urol Int* 2016;96(3):330–6. DOI: 10.1159/000442215. PMID: 26699625.
 21. Lista G., Buffi N.M., Lughezzani G. et al. Margin, ischemia, and complications system to report perioperative outcomes of robotic partial nephrectomy: a European Multicenter Observational Study (EMOS project). *Urology* 2015;85(3):589–95. DOI: 10.1016/j.urology.2014.09.068. PMID: 25733270.
 22. Mathieu R., Verhoest G., Droupy S. et al. Predictive factors of complications after robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy: a retrospective multicenter study. *BJU Int* 2013;112(4):E283–9. DOI: 10.1111/bju.12222. PMID: 23879913.
 23. Nogueira L., Katz D., Pinochet R. et al. Critical evaluation of perioperative complications in laparoscopic partial nephrectomy. *Urology* 2010;75(2):288–94. DOI: 10.1016/j.urology.2009.09.036. PMID: 19963244.
 24. Alemozaffar M., Chang S.L., Kacker R. et al. Comparing costs of robotic, laparoscopic, and open partial nephrectomy. *J Endourol* 2013;27(5):560–5. DOI: 10.1089/end.2012.0462. PMID: 23130756.
 25. Mano R., Schulman A., Hakimi A.A. et al. Cost comparison of open and robotic partial nephrectomy using a short postoperative pathway. *Urology* 2015;85(3):596–603. DOI: 10.1016/j.urology.2014.10.044. PMID: 25586478.

Вклад авторов

С.А. Ракул: оператор, сбор клинических данных, их анализ, разработка дизайна исследования, написание текста;

К.В. Поздняков: ассистент оператора, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

Р.А. Елоев: ассистент оператора, правка текста рукописи, анализ полученных данных;

Н.А. Плискачевский: морфологическая диагностика, оценка опухолевых тканей, консультативная помощь в написании статьи.

Authors' contributions

S.A. Rakul: operator, collection of clinical data, its analysis, developing the research design, article writing;

K.V. Pozdnyakov: assistant operator, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;

R.A. Eloev: assistant operator, editing an article, analysis of the obtained data;

N.A. Pliskachevskiy: morphological diagnostics, evaluation of tumor tissues, advisory assistance in writing an article.

ORCID авторов

С.А. Ракул: <https://orcid.org/0000-0003-4898-8612>

К.В. Поздняков: <https://orcid.org/0000-0001-7672-0299>

Р.А. Елоев: <https://orcid.org/0000-0002-4472-0822>

ORCID of authors

S.A. Rakul: <https://orcid.org/0000-0003-4898-8612>

K.V. Pozdnyakov: <https://orcid.org/0000-0001-7672-0299>

R.A. Elov: <https://orcid.org/0000-0002-4472-0822>

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: 27.01.2018. **Принята к публикации:** 03.04.2018

Article received: 27.01.2018. **Accepted for publication:** 03.04.2018

Современные подходы к иммунотерапии рака почки

Н.Е. Кушлинский¹, М.В. Фридман², А.А. Морозов³, Е.С. Герштейн¹, З.Г. Кадагидзе¹, В.Б. Матвеев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН»; Россия, 119991 ГСП-1 Москва, ул. Губкина, 3;

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Шепкина 61/2, корп. 1

Контакты: Николай Евгеньевич Кушлинский biochimia@yandex.ru

Рак почки — гетерогенная группа злокачественных опухолей, которые развиваются из клеток проксимальных извитых канальцев почки. В России среди опухолей мочеполовой системы почечно-клеточный рак занимает 2-е место после злокачественных новообразований предстательной железы. Основным методом лечения почечно-клеточного рака считается радикальная нефрэктомия, в то же время отмечены высокая резистентность рака почки к химиотерапии и слабый ответ на лечение гормональными препаратами, а эффективность терапии цитокинами (интерлейкином 2, интерфероном альфа) не превышает 18–20 %. Внедрение в клиническую практику современных препаратов, воздействующих на иммунную систему, изменило прогноз заболевания для многих больных с различными злокачественными новообразованиями. В настоящее время активно разрабатываются иммунотерапевтические препараты, направленные против ингибиторных рецепторов T-клеток, так называемых «контрольных точек иммунитета». Наиболее изученными из них являются анти-CTLA-4 (цитотоксич T-lymphocyte associated protein 4) и анти-PD-1 (programmed cell death pathway 1)/PD-L1 (programmed death ligand 1) моноклональные антитела. В обзоре дана подробная характеристика рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1, прогностического и предиктивного значения их экспрессии в разных типах почечно-клеточного рака и роли в подавлении противоопухолевого T-клеточного иммунного ответа. Блокада PD-1/PD-L1 усиливает противоопухолевый иммунитет, сокращая количество и/или иммуносупрессивную активность регуляторных T-клеток (супрессоров) и восстанавливая активность эффекторных T-клеток, что приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа. Блокада PD-1 стимулирует также пролиферацию B-клеток памяти. В связи с этим препараты, подавляющие функцию PD-1, в настоящее время находят широкое применение в терапии онкологических заболеваний, в том числе рака почки. Приведен список перспективных препаратов, действующих на систему PD-1/PD-L1, используемых при лечении почечно-клеточного рака: ниволумаб, тембролизумаб и некоторых других. Проанализированы результаты клинических исследований с применением иммунотерапевтических препаратов при раке почки.

Ключевые слова: иммунотерапия, PD-1, PD-L1, почечно-клеточный рак

Для цитирования: Кушлинский Н.Е., Фридман М.В., Морозов А.А. и др. Современные подходы к иммунотерапии рака почки. Онкоурология 2018;14(2):54–67.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-54-67

Modern approaches to kidney cancer immunotherapy

N.E. Kushlinski¹, M.V. Fridman², A.A. Morozov³, E.S. Gershtein¹, Z.G. Kadagidze¹, V.B. Matveev¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences; 3 Gubkina St., Moscow 119991, Russia;

³M.F. Vladimírsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Build. 1, 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Kidney cancer is a heterogeneous group of malignant tumors that develop from cells of the proximal convoluted tubules of the kidney. In Russia renal cell carcinoma holds the 2nd place after prostate cancer among tumors of genitourinary system. The main method of renal cell carcinoma treatment is radical nephrectomy, at the same time, high resistance of kidney cancer to chemotherapy and a weak response to hormone treatment are noted, and the effectiveness of cytokine therapy (interleukin 2, interferon alfa) does not exceed 18–20 %. The introduction into clinical practice of modern immune system affecting drugs has changed the disease prognosis for many patients with various malignant neoplasms. Currently, active development of immunotherapeutic drugs directed against inhibitory receptors of T-cells, the so-called “immunity control points” takes place, the most studied among these drugs are anti-CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) and anti-PD-1 (programmed cell death pathway 1)/PD-L1 (programmed death ligand 1) monoclonal antibodies. In this review a detailed description of the PD-1 receptor and its PD-L1 ligand, as well as the prognostic and predictive significance of their expression in various types of renal cell carcinoma and the role in suppressing the antitumor T-cell immune response are presented. Blockade of PD-1/PD-L1 enhances antitumor immunity reducing the amount and/or immunosuppressive activity of regulatory T-cells (suppressors) and restoring the activity of effector T-cells that leads to an enhancement of the antitumor immune response. The blockade of PD-1 also stimulates proliferation of memory B-cells. In this regard, drugs that suppress the function of PD-1 are now widely used in the treatment of cancer including

kidney cancer. The authors provide a list of promising drugs acting on PD-1/PD-L1 system used in renal cell carcinoma: nivolumab, pembrolizumab and some others. The results of clinical studies se of immunotherapeutic drugs in kidney cancer are analyzed.

Key words: immunotherapy, PD-1, PD-L1, renal cell carcinoma

For citation: Kushlinskii N.E., Fridman M.V., Morozov A.A. et al. Modern approaches to kidney cancer immunotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):54–67.

Введение

Рак почки (почечно-клеточный рак (ПКР), гипернефроидный рак, гипернефрома, почечно-клеточная карцинома, опухоль Гравитца) – гетерогенная группа злокачественных опухолей, которые развиваются из клеток проксимальных извитых канальцев почки (паренхимы почки) [1, 2]. В настоящее время выделяют 4 основных гистологических типа ПКР, для каждого из которых характерны специфичные молекулярно-генетические нарушения, определяющие потенциал злокачественности, метастазирования и чувствительности к лекарственному лечению наряду с такими признаками, как категория Т и степень анаплазии опухоли. Наиболее распространенным является светлоклеточный рак, который характеризуется мутацией гена *VHL* и составляет 60–85 % всех опухолей почки [1–3]. Менее распространены несветлоклеточные варианты ПКР: хромофильный (папиллярный) (7–14 %), хромофобный (4–10 %) рак и рак собирательных протоков (1–2 %) [4].

Ежегодно в мире регистрируют приблизительно 210–250 тыс. новых случаев заболевания ПКР, что составляет 2–3 % в структуре злокачественных новообразований у взрослых [5]. В России среди опухолей мочеполовой системы ПКР занимает 2-е место после злокачественных новообразований предстательной железы [6] и 1–3-е место по темпам прироста [6–8]. К моменту постановки диагноза у трети больных выявляют запущенные формы заболевания с отдаленными метастазами, среди которых 1-е место занимают метастазы в легкие (50 %), 2-е – в кости (30–40 %) [9, 10]. При наличии отдаленных метастазов 5-летняя выживаемость составляет 10 %, средняя продолжительность жизни – 12–15 мес [6]. Основным методом лечения ПКР – радикальная нефрэктомия [1]. Отмечены высокая резистентность к химиотерапии и слабый ответ на лечение гормональными препаратами [11]. Эффективность терапии цитокинами (интерлейкином 2 (IL-2), интерфероном альфа (IFN- α)) не превышает 18–20 % [12]. Лучевая терапия практически неэффективна и используется только для снятия болевого синдрома при наличии костных метастазов.

Внедрение в клиническую практику современных иммунотерапевтических препаратов изменило прогноз заболевания для многих пациентов с различными злокачественными новообразованиями, в том числе

с раком почки [13–16]. При этом в сфере внимания клиницистов, заинтересованных в повышении эффективности своевременной диагностики и лечения ПКР, находится выявление новых биомаркеров опухолевого процесса и мишеней целенаправленной (таргетной) терапии [17–21].

Основой для разработки новых иммунотерапевтических препаратов послужили результаты исследований, показавшие, что опухолевые клетки для «ускользания» от иммунологического надзора используют механизмы, в физиологических условиях необходимые для предотвращения развития аутоиммунной агрессии и повреждения собственных тканей [22–24]. Регуляция этого процесса осуществляется клеточными и молекулярными факторами, значительное место среди которых занимают ингибиторные рецепторы Т-клеток, так называемые контрольные точки иммунитета [15, 25]. Наиболее изученными из них являются CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 – CD152) [26–29] и PD-1 (programmed cell death pathway 1) [30–32].

Настоящий обзор посвящен взаимодействию рецептора PD-1 с его лигандами PD-L1/PD-L2 и использованию их ингибиторов при лечении ПКР.

PD-1 (CD279) – мембранный белок 1-го типа длиной 268 аминокислотных остатков, принадлежащий к семейству CD28/CTLA-4 регуляторов Т-клеток [33]. Впервые PD-1 был описан в 1992 г. [33], а кодирующий его ген *PDCD1* – в 1994 г. [34]. Известны 2 лиганда PD-1 – PD-L1 (B7-H1, или CD274) [35] и PD-L2 (B7-DC, или CD273) [36]. PD-1 содержит внеклеточный одиночный иммуноглобулиновый домен IgV с 2 тирозинсвязывающими сигнальными мотивами (ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif)), трансмембранный участок и внутриклеточный хвост с иммунорецепторным тирозиновым мотивом-переключателем (ITSM). Существует вариант альтернативного сплайсинга, порождающий укороченную растворимую форму PD-1 [37], диагностическая и клиническая значимость которой пока не ясна, хотя не исключено, что она может использоваться для подавления активности пути PD-1 [38]. PD-1 играет важную роль в первую очередь в подавлении активности Т-клеток и предотвращении аутоиммунных реакций [25, 30, 39]. В физиологических условиях при взаимодействии PD-1 с его лигандами происходит передача ингибиторного сигнала, предотвращающего развитие

чрезмерного иммунного ответа, запуская процессы апоптоза цитотоксических лимфоцитов.

Ключевую роль в ингибирующей функции PD-1, видимо, играет фосфорилирование тирозинового остатка на ITSM, приводящее к привлечению SH2-доменсодержащей тирозинфосфатазы 2 (SHP-2) и SHP-1 к цитоплазматическому домену PD-1 с последующим снижением CD28-опосредованной активности сигнального пути PI3K/Акт. Связывание PD-1 с лигандами ингибирует также фосфорилирование других сигнальных молекул, включая CD3, ZAP70 и PCK [40]. Сигнальный путь PD-1 ингибирует продукцию ряда цитокинов Т-клетками, среди них IFN- γ , TNF- α (tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухолей альфа) и IL-2. Он может подавлять пролиферацию Т-клеток и ингибировать экспрессию антиапоптотического фактора Bcl-xL, а также транскрипционных факторов GATA-3, Tbet и Eomes, ассоциированных с функцией эффекторных Т-клеток. Передача сильного положительного сигнала через CD28 и/или рецептор IL-2 может преодолеть ингибиторный эффект PD-1 на процессы пролиферации, дифференцировки и выживания Т-клеток [40].

PD-1 экспрессируется активированными Т- и В-клетками, NKT, NK-клетками, активированными моноцитами и частью дендритных клеток. Устойчивая стимуляция антигеном поддерживает его высокий уровень на Т-клетках. Максимальная экспрессия PD-1 наблюдается через 48 ч после стимуляции «необученных» (naive) Т-клеток *in vitro* анти-CD3 или анти-CD3/анти-CD28. Цитокины, имеющие общую γ -цепь (IL-2, IL-7, IL-15, IL-21), toll-like рецепторы и интерфероны тоже могут потенцировать экспрессию PD-1 на Т-клетках [40]. Антигенпрезентирующие клетки, трансфицированные PD-L1 или PD-L2, ингибируют Т-клеточный ответ, в то время как блокада или генно-инженерное выключение PD-L1 или PD-L2 на дендритных клетках или других антигенпрезентирующих клетках увеличивает их способность стимулировать Т-клеточный ответ *in vitro* по сравнению с антигенпрезентирующими клетками дикого типа. Взаимодействие PD-1 с лигандами не только подавляет активность Т-клеток во время фазы прайминга во вторичных лимфоидных тканях, но также модулирует ответ эффекторных Т-клеток либо во время миграции к сайту воспаления, либо в самой ткани-мишени [40].

PD-1 может также ингибировать передачу сигналов через В-клеточный рецептор. Роль PD-1 в контроле продукции антител может быть связана как с непосредственным, так и с опосредованным (через Т-клетки) воздействием на В-клетки. Возникает нарушение распознавания антигена хелперными Т-клетками и, следовательно, стимуляции экспансии В-клеток. Среди Т-клеток фолликулярные хелперные клетки (TFH), экспрессирующие PD-1 на высоком

уровне, играют ключевую роль в стимуляции В-клеточного ответа. Показано, что у PD-1^{-/-} мышей линии BALB/c количество долгоживущих плазматических клеток после иммунизации сокращено. Дефектность по PD-1 ведет к увеличенному количеству TFH с аберрантным фенотипом, связанным с дисрегуляцией селекции В-клеток и разнообразия антител в герминативном центре. На моноцитах и дендритных клетках также может экспрессироваться PD-1, и не исключено, что этот сигнальный путь действует независимо от Т- и В-лимфоцитов. Регуляторные CD4⁺Foxp3⁺ Т-клетки характеризуются высокой экспрессией PD-1 и PD-L1, и соответствующий сигнальный путь важен для их формирования. Дендритные клетки PD-L1^{-/-} не способны поддерживать стимулированную TGF- β (transforming growth factor beta, трансформирующий фактор роста бета) конверсию «необученных» Т-клеток в регуляторные Т-клетки (Tregs). Взаимодействие PD-L1 со своими рецепторами (PD-1, а возможно и B7-1) на «необученных» Т-клетках приводит к развитию так называемых индуцированных Tregs (iTreg), по крайней мере частично за счет ингибирования сигнального пути mTOR/Акт. Таким образом, путь PD-1 способствует развитию толерантности, а также индукции и поддержке iTreg [40–44].

PD-L1 (B7-H1, или CD274) — лиганд PD-1 — трансмембранный белок 1-го типа с молекулярной массой 40 кДа [35]. PD-L1 постоянно экспрессируется на поверхности антигенпрезентирующих клеток, дендритных клеток и макрофагоподобных клеток периферических органов, а также клеток плаценты, островков поджелудочной железы и сетчатки. Тем не менее соответствующая матричная РНК (мРНК) обнаруживается в более широком круге тканей, и индукция экспрессии PD-L1 может происходить в Т-, В-клетках, натуральных киллерах, дендритных клетках, макрофагах, мезенхимальных стволовых клетках [45]. PD-L1 обладает сродством к CD80 — белку, находящемуся на поверхности дендритных клеток, активированных В-клеток и моноцитов, который вызывает активацию и повышает выживание Т-клеток посредством взаимодействия с CD28 на их поверхности. Действие PD-L1 конкурирует с этим процессом активации [41].

Увеличение экспрессии PD-L1 может стимулироваться IFN- γ , IL-4, IL-10, факторами роста стволовых клеток, бактериальными липополисахаридами и VEGF (vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов). Существенно, что экспрессия PD-L1 стимулируется не только воспалительными цитокинами, но и конститутивными путями активации онкогенов, такими как IFN- γ /JAK2/IFN, ALK/STAT3, PI3K и MEK/ERK/STAT1. Связывание с-MET с фактором роста гепатоцитов усиливает экспрессию PD-L1 [44]. И все же основным регулятором

PD-L1 считают гипоксический фактор HIF-1 α : гипоксия резко увеличивает экспрессию PD-L1 в клетках иммунной системы и опухолях [44]. Этот путь регуляции особенно значим для ПКР, почти всегда связанного с изменением экспрессии гена *VHL* и ниже лежащих биохимических путей. Кроме того, это свидетельствует о возможности сочетания анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии с анти-VEGF-терапией [46], а также с препаратами, направленными на подавление другого ингибитора «контрольных точек иммунитета» – CTLA-4 [47].

Количество PD-L1 регулируется CDK4/6 и Cullin 3SPOP E3 лигазой с участием протеасомопосредованной деградации. Ингибирование CDK4/6 *in vivo* повышает уровень PD-L1, видимо, в значительной степени, за счет опосредованного CDK4/6 фосфорилирования SPOP. Мутации с потерей функции SPOP тоже ведут к повышению уровня PD-L1 и сокращению количества опухолинфильтрирующих лимфоцитов (tumor infiltrating lymphocytes, TIL), что было показано на экспериментальных моделях и образцах рака предстательной железы у человека [48].

Взаимодействие PD-1/PD-L1 подавляет эффекторную фазу Т-клеточного ответа, регулируя порог активации, ингибируя пролиферацию и стимулируя апоптоз активированных Т-клеток за счет дефосфорилирования сигнальных молекул, принадлежащих к пути Т-клеточных рецепторов. PD-1 на Т-клетках, связываясь с PD-L1 и PD-L2 на антигенпрезентирующих и опухолевых клетках, может активировать LCK-опосредованное фосфорилирование тирозина цитоплазматического домена и вовлечение SHP-2 и SHP-1. В результате происходит ингибирование сигнальных путей PI3K/Akt и MAPK, блокада клеточного цикла иммунных клеток, а также переноса кальция [44].

При обобщении вышесказанного можно заключить, что PD-1 является важнейшей «контрольной точкой иммунитета», которая стимулирует апоптоз антигенспецифичных Т-клеток в лимфатических узлах и одновременно подавляет апоптоз регуляторных Т-клеток [30, 41]. Взаимодействие PD-1 с его лигандами подавляет функции Т-лимфоцитов в опухолевом микроокружении, при этом усиливая функции Tregs, что способствует «ускользанию» опухоли от иммунологического надзора [30, 41–43]. Блокада PD-1/PD-L1 усиливает противоопухолевый иммунитет, уменьшая количество и/или иммуносупрессивную активность Tregs и восстанавливая активность эффекторных Т-клеток, а также стимулирует пролиферацию В-клеток памяти. В связи с этим препараты, подавляющие функцию PD-1, в настоящее время находят широкое применение в терапии онкологических заболеваний, в том числе рака почки [21, 22, 27, 30, 32, 40, 44, 45].

Маркеры сигнального пути PD-1

Первоначально эффективность современных иммунотерапевтических препаратов была показана у больных метастатической меланомой и немелкоклеточным раком легкого, в дальнейшем к этому списку добавился ПКР, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, и, по-видимому, скоро в него войдут другие злокачественные опухоли. Опыт применения ингибиторов «контрольных точек иммунитета» демонстрирует их универсальность и способность вызывать клинический эффект при многих формах злокачественных новообразований. Важным преимуществом иммунотерапии является то, что препараты этого класса не оказывают прямого воздействия на опухолевые клетки, но восстанавливают реактивность собственной иммунной системы организма, что должно снижать риск развития резистентности.

Несмотря на перечисленные преимущества, механизмы, через которые реализуется эффект иммунотерапевтических препаратов, во многом остаются неизвестными. У ряда пациентов отмечается нечувствительность опухолей к препаратам и в последующем наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне проводимого лечения. Это стимулирует поиск прогностических и в первую очередь предиктивных маркеров для выделения группы больных, у которых иммунотерапевтическое лечение будет эффективным. Важнейшей проблемой при проведении иммунотерапии у онкологических больных являются побочные эффекты, которые связаны с развитием аутоиммунных реакций, поскольку они подавляют механизмы, отвечающие в физиологических условиях за предотвращение агрессии иммунной системы в отношении собственных тканей [49–52].

В отличие от химиотерапии, оценка эффективности иммунотерапевтических препаратов, которые не обладают прямым противоопухолевым действием, но восстанавливают реактивность собственной иммунной системы организма, проводится по irRC (immune related Response Criteria, иммуноопосредованные критерии ответа) [53]:

- уменьшение размеров существующих очагов без возникновения новых;
- длительная стабилизация размеров опухоли с последующим их уменьшением;
- уменьшение размеров опухоли после первоначального их увеличения;
- уменьшение размеров некоторых очагов опухоли при появлении новых.

С учетом механизма действия иммунотерапевтических препаратов на систему PD-1/PD-L1 следует предположить, что наиболее важным условием их применения является наличие в опухоли соответствующих мишеней: рецептора PD-1 или его лигандов PD-L1, PD-L2. Экспрессия PD-L2 выявлена в некоторых

солидных опухолях, коррелирует с экспрессией PD-L1 и редко встречается изолированно [54], однако связь этого лиганда с эффективностью иммунотерапевтических препаратов не изучена.

Результаты иммуногистохимического анализа экспрессии PD-L1 и его связи с эффективностью анти-PD-1-терапии в ряде крупных рандомизированных исследований оказались противоречивыми. Полагают, что эффективность воздействия иммунотерапевтических препаратов на систему PD-1/PD-L1 зависит от препарата и заболевания. Например, по данным [14] и [16], при лечении больных ПКР препаратом ниволумаб не выявлено корреляции экспрессии PD-L1 с показателями общей выживаемости. Это может быть связано с рядом причин:

- экспрессия PD-L1 может меняться при появлении новых клеточных клонов в опухоли по мере развития опухолевого процесса или исходно различаться в пределах одного очага (опухолевая гетерогенность);
- экспрессия PD-L1 может измениться на фоне применения ингибиторов тирозинкиназной активности EGFR (epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста), ALK, VEGF [55], а также при проведении химио- или лучевой терапии, когда погибшие опухолевые клетки высвобождают большое число антигенов, распознающихся иммунной системой пациента, с последующим развитием в опухоли воспалительных процессов и ее инфильтрации клетками иммунной системы, способными экспрессировать PD-L1 [56];
- цитоплазматическая экспрессия PD-L1, не связывающегося с PD-1 на поверхности иммунных клеток, приводит к ложноположительным результатам [57].

Результаты также существенно зависят от техники обработки опухолевых образцов, используемых антител, отличающихся по своей аффинности, специфичности, способности связываться с разными эпитопами PD-L1, и от интерпретации полученных данных патологоанатомом [58]. Так, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2015 г. одобрило 2 диагностических теста для оценки экспрессии PD-L1 в опухоли: PDL1 IHC 22C3 pharmDx для определения показаний к назначению пембролизумаба и 28–8 pharmDx – к назначению ниволумаба. В этих тестах используют разные антитела, отличающиеся по своей аффинности и специфичности и связывающиеся с разными эпитопами PD-L1. Более того, при применении теста 22C3 положительным результатом считается выявление экспрессии PD-L1 в ≥ 50 % окрашенных клеток, а при использовании 28–8 – ≥ 1 % [58]. Это делает невозможным прямое сравнение

результатов тестирования, полученных с помощью разных тестов. При этом экспрессировать PD-L1 способны не только клетки самой опухоли, но и инфильтрирующие опухоль клетки иммунной системы, и на данном этапе исследований неизвестно, какой характер экспрессии обладает наибольшей клинической значимостью и должен учитываться при определении PD-L1-статуса опухоли. В зависимости от времени взятия биопсии, которая могла быть получена за месяцы или годы до начала лечения иммунотерапевтическими препаратами, данные могут неточно отражать экспрессию PD-L1 в опухоли и приводить к ложноположительным или ложноотрицательным результатам [59].

Причиной ложноположительных и ложноотрицательных результатов определения экспрессии PD-L1 и PD-L2 при иммуногистохимическом исследовании могут быть генетические изменения в их генах (амплификация, полисомия, приобретение копии 9p24.1). Мутации в генах *PTEN*, *ALK*, *LKB1* также могут приводить к повышению секреции PD-L1 опухолевыми клетками. Однако на данном этапе исследований каких-либо специфических мутаций, ассоциированных с эффективностью иммунотерапии, не выявлено [58]. Тем более что эффективность иммунотерапевтических препаратов связана не с отдельными мутациями, а возрастает по мере увеличения их числа в опухолевых клетках. Однако мутационная нагрузка не всегда коррелирует с эффективностью иммунотерапии. Вероятной причиной этого являются большой разброс в антигенности образующихся мутаций и возникновение эпитопов, которые могли бы быть распознаны иммунной системой. Такие эпитопы образуются примерно при каждой 1–3-й мутации из 30–50 возникающих мутаций, поэтому использование мутационной нагрузки в качестве биомаркера на данном этапе исследований не представляется возможным.

Важную роль в формировании мутационной нагрузки играет микросателлитная нестабильность – накопление в опухоли большого количества соматических мутаций, которые потенциально могут быть распознаны иммунной системой [60]. Проведение геномного секвенирования у онкологических больных показало, что в опухолях с микросателлитной нестабильностью в среднем содержится в десятки и сотни раз больше соматических мутаций, чем в опухолях с нормальным функционированием системы репарации. Это подтверждает тот факт, что у пациентов без дефектов репарации практически не отмечено клинического ответа на иммунотерапию. Помимо этого, опухоли с микросателлитной нестабильностью характеризуются выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Полагают, что наличие инфильтрации опухоли Т-киллерами типа CB8+, способными распознавать антиген, презентированный в ассоциации с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса I, может являться одним из необходимых

Препараты, действующие на систему PD-1/PD-L1 [21]

Modulators of the PD-1/PD-L1 pathway [21]

Препарат Drug	Клиническая фаза исследования Phase of the clinical trial	Линия химиотерапии Chemotherapy	Нозологическая форма Type of cancer	Схема лечения Treatment scheme	Протокол Protocol
Ниволумаб Nivolumab	IV	2-я 2 nd	ПКР RCC	Ниволумаб Nivolumab	NCT02596035
Атезолизумаб Atezolizumab	III	1-я 1 st	ПКР RCC	Атезолизумаб + бевацизумаб Atezolizumab + bevacizumab Сунитиниб Sunitinib	NCT02420821
Авелумаб Avelumab	III	1-я 1 st	ПКР RCC	Авелумаб + акситиниб Avelumab + axitinib Сунитиниб Sunitinib	NCT02684006
Ниволумаб + ипилиму- маб Nivolumab + ipilimumab	III	1-я 1 st	ПКР RCC	Ниволумаб + ипилиму- маб Nivolumab + ipilimumab Сунитиниб Sunitinib	NCT02231749
Атезолизумаб Atezolizumab	II	1-я 1 st	ПКР RCC	Атезолизумаб Atezolizumab Атезолизумаб + бевацизумаб Atezolizumab + bevacizumab Сунитиниб Sunitinib	NCT01984242
Ипилиму- маб Ipilimumab	II	1-я/2-я 1 st /2 nd	ПКР RCC	Ипилиму- маб Ipilimumab	NCT00057889
Ниволумаб Nivolumab	II	1-я 1 st	ПКР RCC	Ниволумаб (предоперационно и послеоперационно) Nivolumab (preoperatively and postoperatively)	NCT02446860
Атезолизумаб Atezolizumab	I/II	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Атезолизумаб + варлилу- маб Atezolizumab + varlilumab	NCT02543645
Пембролизумаб Pembrolizumab	I/II	1-я 1 st	ПКР RCC	Пембролизумаб Pembrolizumab Пазопаниб Pazopanib Пембролизумаб + пазопаниб Pembrolizumab + pazopanib	NCT02014636
Пембролизумаб Pembrolizumab	I/II	1-я/2-я 1 st /2 nd	ПКР RCC	Пембролизумаб + бевациз- умаб Pembrolizumab + bevacizumab	NCT02348008
Пембролизумаб Pembrolizumab	I/II	1-я/2-я 1 st /2 nd	ПКР RCC	Пембролизумаб + вориноста- т Pembrolizumab + vorinostat	NCT02619253
Пембролизумаб Pembrolizumab	I/II	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Пембролизумаб + ленватиниб Pembrolizumab + lenvatinib	NCT02501096
Пембролизумаб Pembrolizumab	I/II	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Пембролизумаб + эпакадоста- т Pembrolizumab + epacadostat	NCT02178722
Ниволумаб Nivolumab	I/II	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Ниволумаб + варлилу- маб Nivolumab + varlilumab	NCT02335918
Атезолизумаб Atezolizumab	I	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Атезолизумаб + CPI-444 Atezolizumab + CPI-444 CPI-444	NCT02655822
Авелумаб Avelumab	I	1-я 1 st	ПКР RCC	Авелумаб + акситиниб Avelumab + axitinib	NCT02493751

Окончание таблицы. Препараты, действующие на систему PD-1/PD1-L1 [21]
End of table. Modulators of the PD-1/PD-L1 pathway [21]

Препарат Drug	Клиниче- ская фаза исследо- вания Phase of the clinical trial	Линия химиотера- пии Chemotherapy	Нозологи- ческая форма Type of cancer	Схема лечения Treatment scheme	Протокол Protocol
Дурвалумаб + АМР-514 Durvalumab + AMP-514	I	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Дурвалумаб + АМР-514 Durvalumab + AMP-514	NCT02118337
Дурвалумаб + Тремели- мумаб Durvalumab + tremelimumab	I	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Дурвалумаб + тремелиму- маб Durvalumab + tremelimumab	NCT01975831
Ипилимумаб Ipilimumab	I	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Ипилимумаб + MGA271 Ipilimumab + MGA271	NCT02381314
Пембролизумаб Pembrolizumab	I	1-я 1 st	ПКР RCC	Пембролизумаб + акситиниб Pembrolizumab + axitinib	NCT02133742
Пембролизумаб Pembrolizumab	I	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Пембролизумаб + Зив-афли- берцепт Pembrolizumab + Ziv-aflibercept	NCT02298959
Пембролизумаб Pembrolizumab	I	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Пембролизумаб + INCB039110 Pembrolizumab + INCB039110 Пембролизумаб + INCB050465 Pembrolizumab + INCB050465	NCT02646748
Пембролизумаб Pembrolizumab	I	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Пембролизумаб + MGA271 Pembrolizumab + MGA271	NCT02475213
Пембролизумаб + ипилиму- маб Pembrolizumab + ipilimumab	I	2-я 2 nd	ПКР, меланома RCC, melanoma	Пембролизумаб Pembrolizumab Пембролизумаб + ипилиму- маб Pembrolizumab + ipilimumab Пембролизумаб + ПЕГ ИФН-α-2b Pembrolizumab + PEG-IFN-α-2b	NCT02089685
Ниволумаб Nivolumab	I	1-я/2-я 1 st /2 nd	ПКР RCC	Ниволумаб + сунитиниб Nivolumab + sunitinib Ниволумаб + пазопаниб Nivolumab + pazopanib Ниволумаб + ипилимумаб Nivolumab + ipilimumab	NCT01472081
Ниволумаб Nivolumab	I	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Ниволумаб + интерферон гамма Nivolumab + interferon gamma	NCT02614456
Ниволумаб Nivolumab	N/A	1-я/2-я 1 st /2 nd	ПКР RCC	Ниволумаб Nivolumab Ниволумаб + бевацизумаб Nivolumab + bevacizumab Ниволумаб + ипилимумаб Nivolumab + ipilimumab	NCT02210117

Примечание. ПКР – почечно-клеточный рак; ипилимумаб – моноклональное антитело против CTLA-4; варлилумаб – анти-CD27-моноклональное антитело; вориностат – ингибитор гистоновой деацетилазы; эпикадостат – ингибитор индол-мин-2,3-диоксигеназы; CPI-444 – антагонист аденозин-A2A-рецептора; АМР-514 – анти-PD-1-моноклональное антитело; тремелимумаб – полноразмерное человеческое моноклональное антитело против CTLA-4; MGA271 – анти-B7-H3-монокло-нальное антитело; INCB039110 – ингибитор JAK с селективностью к JAK1; INCB050465 – ингибитор PI3K дельта; ПЕГ ИФН-α-2b – пегилированный интерферон альфа 2b.

Note. RCC – renal cell carcinoma; ipilimumab – anti-CTLA-4 monoclonal antibody; varlilumab – anti-CD27 monoclonal antibody; vorinostat – his- tone deacetylase inhibitor; epacadostat – indoleamine-2,3-dioxygenase inhibitor; CPI-444 – adenosine-A2A receptor antagonist; AMP-514 – anti- PD-1 monoclonal antibody; tremelimumab – full-size human anti-CTLA-4 monoclonal antibody; MGA271 – anti-B7-H3 monoclonal antibody; INCB039110 – JAK inhibitor with selectivity for JAK1; INCB050465 – PI3K-delta inhibitor; PEG-IFN-α-2b – pegylated interferon alpha-2b.

условий реализации клинического эффекта иммуно-терапевтических препаратов [60, 61].

В связи с отсутствием предиктивного значения экспрессии PD-L1 проводится поиск дополнительных биомаркеров эффективности применения иммуно-терапевтических препаратов [62].

Перспективные препараты, действующие на систему PD-1/PD-L1

В таблице перечислены клинические исследования препаратов, действующих на систему PD-1/PD-L1 (отдельно или в комбинации с другими препаратами).

Краткая характеристика ингибиторов пути PD-1/PD-L1, используемых при лечении почечно-клеточного рака

Ниволумаб. Препаратом 2-й линии при терапии ПКР является ингибитор PD-1 ниволумаб – гуманизованное анти-PD-1-моноклональное антитело изотипа иммуноглобулина класса G4 (IgG4). Тяжелая $\gamma 1$ -цепь гуманизирована на 91,8 %, легкая κ -цепь – на 98,9 %. Препарат был получен компанией Medarex, выведен на рынок Bristol-Myers Squibb и Ono. Согласно официальной инструкции препарат повышает риск тяжелого иммунного опосредованного воспаления легких, толстой кишки, печени, почек (с сопутствующей дисфункцией), а также иммуностимулированно-го гипотиреоза и гипертиреоза [21].

Пембролизумаб (МК-3475, или Ламбролизумаб) – высокоселективное гуманизованное антитело IgG4-изотипа против PD-1. Права на препарат принадлежат компании Merck. В 2017 г. FDA одобрило его применение при неоперабельных или метастатических солидных опухолях с проявлениями генетической нестабильности. Пембролизумаб несовместим с приемом кортикостероидов и иммуносупрессоров, может вызывать воспаление легких, эндокринных органов, кишечника, печени и почек [21].

АМР-514, или MEDI0680 – гуманизованное IgG4-моноклональное антитело против PD-1. Разработан компанией AstraZeneca. Сообщали (NCT02118337), что применение препарата в дозе 10 мг совместно с дурвалумабом хорошо переносится [21].

Авелумаб – полноразмерное моноклональное человеческое антитело к PD-L1 IgG1-изотипа, разработанное компаниями Merck KGaA, Pfizer и Eli Lilly. Побочные эффекты данного препарата близки к таковым ниволумаба и пембролизумаба. Авелумаб может индуцировать антителозависимую цитотоксичность, поскольку содержит Fc-участок [21].

Атезолизумаб – полностью гуманизованное моноклональное антитело IgG1-изотипа против PD-L1. Блокирует взаимодействие PD-L1 с PD-1 и рецепторами CD80. Наиболее частый из тяжелых побочных эффектов – инфекционное воспаление мочевыводя-

щих путей, среди других – прочие инфекции, слабость, снижение аппетита и тошнота [21].

Дурвалумаб – κ -цепь IgG1, являющегося моноклональным антителом, блокирующим взаимодействие PD-L1 (но не PD-L2) с PD-1 и CD80. Разработан компанией Medimmune/AstraZeneca, одобрен FDA в качестве иммунотерапии при онкологических заболеваниях. Не проявляет антителозависимой цитотоксичности.

Экспрессия PD-1 и PD-L1 в разных типах почечно-клеточного рака: использование для предсказания исхода и выбора терапии

Данные обзора [63] свидетельствуют о том, что при светлоклеточном ПКР PD-L1 является лучшим прогностическим маркером, чем PD-1 [63]. Экспрессию PD-L1 при светлоклеточном ПКР рассматривают как хороший предиктор эффективности терапии ниволумабом и атезолизумабом [64]. Опубликованный в 2017 г. метаанализ 7 исследований, в которые вошли более тысячи пациентов с различными солидными опухолями, включал, в том числе, и разные типы карциномы почки [65]. Было показано, что для ПКР уменьшение безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессирования значимо ассоциировано с повышением экспрессии PD-L1 (hazard ratio 5,04).

В то же время Х.Н. Ning и соавт. проанализировали данные по секвенированию РНК, относящиеся к 522 пациентам со светлоклеточной карциномой почки, к 259 – с папиллярной карциномой и к 66 – с хромофобной карциномой, полученные из Атласа ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA), и обнаружили, что более высокий уровень мРНК PD-L1 при светлоклеточной карциноме связан с лучшими показателями общей выживаемости больных, в то время как для других типов ПКР мРНК PD-L1 вообще не является прогностическим фактором [66]. Анализ экспрессии других генов показал большую активацию при высоком уровне мРНК PD-L1 путей, связанных с иммунитетом, а при низком уровне мРНК PD-L1 – путей, связанных с гликолизом и эпителиально-мезенхимальным переходом, т.е. с прогрессией опухоли.

В работе [67] экспрессия PD-L1 была оценена в 425 полученных после операции образцах опухолей пациентов с различными типами ПКР и выявлена в 9,4 % образцов независимо от гистологического подтипа. При светлоклеточном раке экспрессия PD-L1 ассоциировалась с ядерной дифференцировкой, некрозом, саркоматоидной трансформацией, экспрессией с-MET и VEGF, а при папиллярном раке наблюдали положительную корреляцию экспрессии PD-L1 с экспрессией EGFR. Только при светлоклеточном раке почки экспрессия PD-L1 коррелировала с показателями более низкой безрецидивной и общей выживаемости.

Ретроспективный анализ 98 образцов светлоклеточной карциномы почки продемонстрировал, что экспрессия PD-L1 коррелировала с отсутствием инактивации *VHL* в опухоли, высокой плотностью PD-1, а также с неблагоприятным прогнозом выживаемости и такими его предикторами, как наличие метастазов, саркоматоидного компонента и повышенная экспрессия VEGF [68]. Позднее теми же авторами на 90 образцах светлоклеточной карциномы почки с метастазами, полученных от больных, пролеченных сунитинибом, было показано, что экспрессия с-MET коррелировала с повышенной экспрессией PD-L1, хотя влияния этих маркеров на клинический исход болезни не обнаружено [69].

Наличие саркоматоидной дифференцировки при светлоклеточном раке почки ассоциировано с устойчивостью к таргетной терапии и плохим ответом на терапию IL-2. R.W. Joseph и соавт. охарактеризовали систему PD-1/PD-L1 при таком типе дифференцировки и показали, что PD-L1-положительными были 29 (89 %) образцов. Из них в половине случаев наблюдали также коэкспрессию PD-1. Авторы сделали вывод о том, что пациенты с таким типом дифференцировки – кандидаты для анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии [70]. Согласно [71] для ПКР саркоматоидного типа значение по тесту H-score для PD-L1 было достоверно выше, чем для типичного светлоклеточного рака, причем у 41,3 % пациентов оно достигало 10 и более. Также достоверно выше была плотность PD-1-положительных клеток как в самой опухоли, так и в инвазивном фронте новообразования: 41 % клеток саркоматоидного и 8 % эпителиоидного компонента опухоли были PD-L1-положительными и TIL-положительными [71].

Как уже отмечено, согласно обзору [63] ни PD-1, ни PD-L1 не имеют прогностического значения при всех гистологических вариантах ПКР, кроме светлоклеточной карциномы. Тем не менее мы рассмотрим ряд недавних работ, посвященных роли PD-1 и PD-L1 при этих заболеваниях. Так, в исследовании [72], включившем 102 образца папиллярной плоскоклеточной карциномы, достоверных ассоциаций экспрессии PD-L1 с безрецидивной выживаемостью/выживаемостью без прогрессирования не обнаружено, хотя экспрессия была выше для 2-го типа, чем для 1-го типа данной опухоли, а также на более поздних III–IV стадиях, чем на I–II стадиях опухолевого процесса. В работе [65], включенной в метаанализ [67], аналогичных ассоциаций для этого типа рака почки не найдено. Тем не менее описаны 3 клинических наблюдения эффективности ниволумаба при папиллярном ПКР, причем для одного из них (рецидив метастатической папиллярной карциномы) число PD-L1-положительных клеток было менее 1 % [73].

При редкой ранней форме FH (Fumarate hydratase-deficient) ПКР ($n = 13$) все опухоли были PD-1-от-

рицательными, 2 – PD-L1-положительными, 7 – слабо положительными. TIL были PD-1-положительными только в 1 случае, слабоположительными – в 3. Кроме того, в 5 образцах лимфоциты были слабо-PD-L1-положительными [74]. При ПКР с транслокацией Xp11.2 ($n = 36$) экспрессия PD-L1 была выявлена в 9 образцах, коррелировала с более распространенной стадией опухолевого процесса, региональными метастазами в лимфатические узлы и отдаленными метастазами, а также с худшим прогнозом безрецидивной и общей выживаемости [75].

Дополнительные предикторы эффективности анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии

Отмечено, что поскольку подавляющее воздействие на путь PD-1 активирует цитотоксические Т-лимфоциты, то его значимость зависит от степени экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости, а также от количества неоантигенов на поверхности опухолевых клеток, т. е. практически от количества новых мутаций на клетку опухоли [64]. Таким образом, чем сильнее генетическая нестабильность данного вида рака, тем лучше должен быть ответ на ингибиторы «контрольной точки». С. Ciccarese и соавт. тоже выделяют данный фактор как значимый, в том числе для ПКР [47]. Кроме того, авторы предполагают, что предиктором может быть также состояние кишечного микробиома, ссылаясь на работу [76], в которой показано, что пациенты с метастатическим ПКР имели достоверно худший прогноз после анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии, если до нее были пролечены антибиотиками широкого спектра действия, даже при учете других прогностических факторов. Это наблюдение было сделано всего на 80 пациентах с метастатическим ПКР, из которых антибиотиками были пролечены 16 больных [76], но оно представляет существенный интерес, поскольку до начала применения иммунотерапевтических препаратов кишечный микробиом может быть частично восстановлен.

Наиболее обнадеживающие результаты: препараты и комбинации

В настоящее время получены первые результаты терапии светлоклеточной карциномы почки ингибиторами PD-1 и PD-L1 в качестве монопрепаратов или в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ/анти-телами к VEGF и ведутся испытания аналогичной терапии при других видах ПКР. Из приведенного в таблице полного перечня всех препаратов и проводимых испытаний мы выделим только те варианты, которые уже показали себя как наиболее перспективные [45].

В 2015 г. ниволумаб стал первым ингибитором «контрольной точки», который был признан FDA и EMEA (European Medicine Agency, Европейское агентство лекарственных средств) в качестве препарата

2-й линии для лечения метастатического ПКР. В клинических исследованиях Checkmate-016, NCT01472081 комбинации ниволумаб – сунитиниб и ниволумаб – пазопаниб показали лучшие результаты, чем одиночное применение ингибиторов тирозинкиназ, несмотря на высокую частоту побочных реакций [45, 77].

Продолжаются исследования комбинации пембролизумаб – бевацизумаб, показавшей хорошие результаты у больных, у которых уже была отменена хотя бы одна системная терапия, не связанная с побочными эффектами III степени тяжести и более (NCT02348008). Несмотря на побочные явления, хороший ответ наблюдали также для комбинации пембролизумаб – акситиниб у 52 пациентов, ранее не получавших лечение, в клинических испытаниях Keynote-018, NCT02014636. Обнадёживающе выглядят результаты лечения комбинацией авелумаб – акситиниб в качестве 1-й линии терапии больных на поздних стадиях [45].

При лечении больных распространённым ПКР хорошие результаты, несмотря на побочные эффекты, отмечены при лечении атезолизумабом в качестве монопрепарата или в комбинации с бевацизумабом, а также с другими препаратами [78], особенно для пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 на иммунных клетках (IMmotion150, NCT01984242) [45].

Некоторые перспективные дополнительные мишени для комбинированной терапии с анти-PD-1/анти-PD-L1

Известно, что в развитии ПКР важную роль играют метилирование ДНК и модификация гистонов. Проводятся клинические исследования сочетаний анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии с ингибиторами гистондеацетилазы. Применительно к светлоклеточному раку почки этот вопрос рассматривается, например, в работе [79]. В плане поиска «ключевых точек», перспективных для терапевтического воздействия, интересен также цитокин OX-40, подавляющий образование Th17-хелперов и продукцию ими IL-17 за счет эпигенетического механизма – RelB-опосредованного рекрутирования метилтрансфераз [80]. Ингибиторы OX-40 хорошо переносятся и усиливают клеточный

иммунитет, пролиферацию Т-хелперов и супрессоров и специфический ответ на опухоль. Они применяются при лечении метастатических опухолей [81, 82].

S. R. Woo и соавт. отмечают также перспективность использования сочетания ингибиторов пути PD-1/PD-L1 с ингибиторами LAG-3 (lymphocyte-activation gene 3), указывая на значительный синергический эффект этой комбинации на мышинных моделях. LAG-3 экспрессируется на поверхности дендритных клеток, В-, НК-клеток и других Т-клеток [83]. Он подавляет пролиферацию и активацию Т-клеток, являясь лигандом главного комплекса гистосовместимости класса II.

Еще одной перспективной мишенью для комбинированной терапии с анти-PD-1/анти-PD-L1 является GITR (glucocorticoid-induced TNFR related protein receptor), экспрессирующийся миелоидными клетками, В-, Т-клетками, в том числе натуральными киллерами и Tregs. Снижение уровня GITR индуцирует пролиферацию и активацию как Т-киллеров, так и хелперных Т-клеток, а также продукцию ими цитокинов. Кроме того, оно может уменьшать иммуносупрессивную активность Tregs, что ассоциировано с потерей опухолеассоциированными Tregs экспрессии Foxp3 [84–86]. Для мышинной модели рака яичников комбинированная анти-PD-1 и анти-GITR-терапия приводила к значимому сокращению роста опухоли [87].

В настоящее время в клинических исследованиях продолжается изучение возможности повышения эффективности противоопухолевой терапии путем применения различных комбинаций иммунотерапевтических препаратов с другими методами лечения, включая химиотерапию, таргетную и лучевую терапию. Предполагается, что путем сочетанного воздействия на опухоль и иммунную систему можно добиться наилучших результатов лечения. Помимо этого, на этапе доклинических и клинических испытаний находятся препараты, направленные на восстановление активности различных звеньев иммунной системы. Дальнейшие исследования должны уточнить роль иммунотерапии в лечении злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки. Онкоурология 2013;(1):28–33. [Matveev V.B., Volkova M.I. Sequential targeted therapy for disseminated kidney cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2013;(1):28–33. (In Russ.)].
2. 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.
3. Михайленко Д.С., Колпаков А.В., Кушлинский Н.Е. Соматические мутации – основные события канцерогенеза при светлоклеточном раке почки. Молекулярная медицина 2016;14(4):3–9. [Mikhaylenko D.S., Kolpakov A.V., Kushlinskii N.E. Somatic mutations are the main events of carcinogenesis in the case of light-celled kidney cancer. Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine 2016;14(4):3–9. (In Russ.)].
4. Бежанова С.Д. Опухоли почек. Новая классификация опухолей уrogenитальной системы Всемирной организации здравоохранения 2016 г. Архив патологии 2017;79(2):48–52. DOI: 10.17116/patol201779248-52. [Bezhanova S.D. Tumors of the kidneys. New classification of tumors of the urogenital system of the World Health Organization 2016. Arkhiv patologii =

- Pathology Archive 2017;79(2):48–52. (In Russ.).
5. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210. PMID: 25220842.
 6. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред.: В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 624 с. [Oncology. National leadership. Short edition. Eds.: V.I. Chissov, M.I. Davydov. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 624 p. (In Russ.).]
 7. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. Eds.: M.I. Davydov, E.M. Aksel. Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTs, 2014. 226 p. (In Russ.).]
 8. 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.).]
 9. Семков А.С., Махсон А.Н., Петерсон С.Б. и др. Хирургическое лечение костных метастазов рака почки. *Онкоурология* 2010;(4):10–5. [Semkov A.S., Makhson A.N., Peterson S.B. et al. Surgical treatment of bone metastases of kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2010;(4):10–5. (In Russ.).]
 10. Кострицкий С.В., Ширококорд В.И., Семенов Д.В. и др. Хирургическое лечение больных с метастазами рака почки в позвоночник. *Онкоурология* 2014;(3):40–2. [Kostritskiy S.V., Shirokorad V.I., Semenov D.V. et al. Surgical treatment of patients with metastases of kidney cancer in the spine. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(3):40–2. (In Russ.).]
 11. Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Клинико-экономический анализ 1-й и 2-й линий таргетной терапии распространенного почечно-клеточного рака. *Онкоурология* 2016;12(4):43–51. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-43-51. [D'yakov I.N., Zyryanov S.K. Clinical and economic analysis of the 1st and 2nd lines of targeted therapy of advanced renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(4):43–51. (In Russ.).]
 12. Носов Д.А., Ворошилова Е.А., Саяпина М.С. Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов. *Онкоурология* 2014;(3):12–21. [Nosov D.A., Voroshilova E.A., Sayapina M.S. Current idea of an algorithm for drug treatment and optimal succession of using targeted drugs. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(3):12–21. (In Russ.).]
 13. Матвеев В.Б. Ниволумаб – новый стандарт в лечении метастатического рака почки. *Онкоурология* 2017;13(3):18–26. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-18-26. [Matveev V.B. Nivolumab is the new standard in the treatment of metastatic kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(3):18–26. (In Russ.).]
 14. 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.
 15. Koshkin V.S., Rini B.I. Emerging therapeutics in refractory renal cell carcinoma. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(9):1225–32. DOI: 10.1080/14656566.2016.1182987. PMID: 27112171.
 16. McDermott D.F., Sosman J.A., Sznol M. et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase Ia study. *J Clin Oncol* 2016;34(8):833–42. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.7421. PMID: 26755520.
 17. Биологические маркеры опухолей: фундаментальные и клинические исследования. Под ред. Н.Е. Кушлинского, М.А. Красильникова. М.: Издательство РАМН, 2017. 632 с. [Biological markers of tumors: fundamental and clinical studies. Eds.: N.E. Kushlinskii, M.A. Krasil'nikov. Moscow: Izdatel'stvo RAMN, 2017. 632 p. (In Russ.).]
 18. Shoji S., Nakano M., Sato H. et al. The current status of tailor-made medicine with molecular biomarkers for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2014;31(1):111–34. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.7421. PMID: 26755520.
 19. Dizon D.S., Krilov L., Cohen E. et al. Clinical cancer advances 2016: annual report on progress against cancer from the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol* 2016;34(9):987–1011. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.8427. PMID: 26846975.
 20. Barata P.C., Rini B. Treatment of renal cell carcinoma: current status and future directions. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):507–24. DOI: 10.3322/caac.21411. PMID: 28961310.
 21. Liu K.G., Gupta S., Goel S. Immunotherapy: incorporation in the evolving paradigm of renal cancer management and future prospects. *Oncotarget* 2017;8(10):17313–27. DOI: 10.18632/oncotarget.14388. PMID: 28061473.
 22. Grünwald V. Checkpoint blockade – a new treatment paradigm in renal cell carcinoma. *Oncol Res Treat* 2016;39(6):353–8. DOI: 10.1159/000446718. PMID: 27259695.
 23. Schmidinger M. Clinical decision-making for immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2018;28(1):29–34. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000456. PMID: 29045250.
 24. Lee J.Y., Lee H.T., Shin W. et al. Structural basis of checkpoint blockade by monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Nat Commun* 2016;7:13354. Published online 2016 Oct 31. DOI: 10.1038/ncomms13354. PMID: 27796306.
 25. Mataraza J.M., Gotwals P. Recent advances in immuno-oncology and its application to urological cancers. *BJU Int* 2016;118(4):506–14. DOI: 10.1111/bju.13518. PMID: 27123757.
 26. Callahan M.K., Wolchok J.D. At the bedside: CTLA-4 and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol* 2013;94(1):41–53. DOI: 10.1189/jlb.1212631. PMID: 23667165.
 27. Poprach A., Lakomy R., Büchler T. Immunotherapy of renal cell carcinoma. *Klin Onkol* 2017;30(Suppl 3):55–61. DOI: 10.14735/amko20173S55. PMID: 29239194.
 28. Sakamuri D., Glitza I.C., Betancourt Cuellar S.L. et al. Phase 1 dose-escalation study of anti CTLA-4 antibody ipilimumab and lenalidomide in patients with advanced cancers. *Mol Cancer Ther* 2017;17(3):671–6. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0673. PMID: 29237802.
 29. Simmons D., Lang E. The most recent oncologic emergency: what emergency physicians need to know about the potential complications of immune checkpoint inhibitors. *Cureus* 2017;9(10):e1774. DOI: 10.7759/cureus.1774. PMID: 29250474.
 30. Румянцев А.Г., Тюляндин С.А. Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении солидных опухолей. *Практическая онкология* 2016;17(2):74–89. [Rumyantsev A.G., Tyulyandin S.A. Efficacy of inhibitors of immune response control points in the treatment of solid tumors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2016;17(2):74–89. (In Russ.).]
 31. Ott P.A., Hodi F.S., Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immuno-

- therapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5300–09. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0143. PMID: 24089443.
32. Ross K., Jones R.J. Immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma. *Clin Sci (Lond)* 2017;131(21):2627–42. DOI: 10.1042/CS20160894. PMID: 29079639.
 33. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992;11(11):3887–95. PMID: 1396582.
 34. Shinohara T., Taniwaki M., Ishida Y. et al. Structure and chromosomal localization of the human PD-1 gene (PDCD1). *Genomics* 1994;23(3):704–6. DOI: 10.1006/geno.1994.1562. PMID: 7851902.
 35. Dong H., Zhu G., Tamada K., Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med* 1999;5(12):1365–9. DOI: 10.1038/70932. PMID: 10581077.
 36. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001;2(3):261–8. DOI: 10.1038/85330. PMID: 11224527.
 37. Nielsen C., Ohm-Laursen L., Barington T. et al. Alternative splice variants of the human PD-1 gene. *Cell Immunol* 2005;235(2):109–16. DOI: 10.1016/j.celimm.2005.07.007. PMID: 16171790.
 38. Zhu X., Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer. *Oncotarget* 2017;8(57):97671–82. DOI: 10.18632/oncotarget.18311. PMID: 29228642.
 39. Martini D.J., Lalani A.A., Bosse D. et al. Response to single agent PD-1 inhibitor after progression on previous PD-1/PD-L1 inhibitors: a case series. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):66. DOI: 10.1186/s40425-017-0273-y. PMID: 28807048.
 40. Riella L.V., Paterson A.M., Sharpe A.H., Chandraker A. Role of the PD-1 pathway in the immune response. *Am J Transplant* 2012;12(10):2575–87. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04224.x. PMID: 22900886.
 41. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышников М.А. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей. *Онкопедиатрия* 2017;4(1):49–55. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684. [Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. The role of the PD1 receptor and its PDL1 and PDL2 ligands in tumor immunotherapy. *Onkopediatriya = Oncopedagogy* 2017;4(1):49–55. (In Russ.)].
 42. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239. PMID: 22437870.
 43. Patel S.P., Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther* 2015;14(4):847–56. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983. PMID: 25695955.
 44. Dong Y., Sun Q., Zhang X. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer. *Oncotarget* 2017;8(2):2171–86. DOI: 10.18632/oncotarget.13895. PMID: 27974689.
 45. Yao S., Chen L. PD-1 as an immune modulatory receptor. *Cancer J* 2014;20(4):262–4. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000060. PMID: 25098286.
 46. Kuusk T., Albiges L., Escudier B. et al. Antiangiogenic therapy combined with immune checkpoint blockade in renal cancer. *Angiogenesis* 2017;20(2):205–5. DOI: 10.1007/s10456-017-9550-0. PMID: 28401381.
 47. Ciccarese C., Di Nunno V., Iacovelli R., Massari F. Future perspectives for personalized immunotherapy in renal cell carcinoma. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(9):1049–52. DOI: 10.1080/14712598.2017.1339030. PMID: 28592155.
 48. Zhang J., Bu X., Wang H. et al. Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via Cul3SPOP to control cancer immune surveillance. *Nature* 2018;553(7686):91–5. DOI: 10.1038/nature25015. PMID: 29160310.
 49. Hofmann L., Forschner A., Loquai C. et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:190–209. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.025. PMID: 27085692.
 50. Ariyasu R., Horiike A., Yoshizawa T. et al. Adrenal insufficiency related to anti-programmed death-1 therapy. *Anticancer Res* 2017;37(8):4229–32. DOI: 10.21873/anticancer.11814. PMID: 28739711.
 51. Kao J.C., Liao B., Markovic S.N. et al. Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies. *JAMA Neurol* 2017;74(10):1216–22. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1912. PMID: 28873125.
 52. Naidoo J., Wang X., Woo K.M. et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017;35(7):709–717. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2005. PMID: 27646942.
 53. Nishino M., Giobbie-Hurder A., Gargano M. et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res* 2013;19(14):3936–43. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0895. PMID: 23743568.
 54. Taube J.M., Klein A., Brahmer J.R. et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune micro-environment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014;20(19):5064–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3271. PMID: 24714771.
 55. Gainor J.F., Sequist L.V., Shaw A.T. et al. Clinical correlation and frequency of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in EGFR-mutant and ALK-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015;33(suppl.; abstr. 8012). DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8012.
 56. Bhattacharyya T., Purushothaman K., Puthiyottil S.S. et al. Immunological interactions in radiotherapy opening a new window of opportunity. *Ann Transl Med* 2016;4(3):51. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.44. PMID: 26904573.
 57. Qu Q.X., Xie F., Huang Q., Zhang X.G. Membranous and cytoplasmic expression of PD-L1 in ovarian cancer cells. *Cell Physiol Biochem* 2017;43:1893–906. DOI: 10.1159/000484109. PMID: 29055949.
 58. Topalian S.L., Taube J.M., Anders R.A., Pardoll D.M. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2016;16(5):275–87. DOI: 10.1038/nrc.2016.36. PMID: 27079802.
 59. Madore J., Vilain R.E., Menzies A.M. et al. PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015;28(3):245–53. DOI: 10.1111/pcmr.12340. PMID: 25477049.
 60. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596. PMID: 26028255.
 61. Tumeq P.C., Harvium C.L., Yearley J.H. et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515(7528):568–71. DOI: 10.1038/nature13954. PMID: 25428505.
 62. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(4):311–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1411087. PMID: 25482239.
 63. Erlmeier F., Weichert W., Schrader A.J. et al. Prognostic impact of PD-1 and its ligands in renal cell carcinoma. *Med Oncol* 2017;34(6):99. DOI: 10.1007/s12032-017-0961-y. PMID: 28432616.
 64. Yuasa T., Masuda H., Yamamoto S. et al. Biomarkers to predict prognosis and response to checkpoint inhibitors. *Int J Clin Oncol* 2017;4(4):629–34. DOI: 10.1007/s10147-017-1122-1. PMID: 28382562.

65. Wang Q., Liu F., Liu L. Prognostic significance of PD-L1 in solid tumor: an updated meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2017;96(18):e6369. DOI: 10.1097/MD.0000000000006369. PMID: 28471952.
66. Ning X.H., Gong Y.Q., He S.M. et al. Higher programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) mRNA level in clear cell renal cell carcinomas is associated with a favorable outcome due to the active immune responses in tumor tissues. *Oncotarget* 2017;8(2):3355–63. DOI: 10.18632/oncotarget.13765. PMID: 27926518.
67. Shin S.J., Jeon Y.K., Kim P.J. et al. Clinicopathologic analysis of PD-L1 and PD-L2 expression in renal cell carcinoma: association with oncogenic proteins status. *Ann Sur Oncol* 2016;23(2):694–702. DOI: 10.1245/s10434-015-4903-7. PMID: 26464193.
68. Kammerer-Jacquet S.F., Crouzet L., Brunot A. et al. Independent association of PD-L1 expression with noninactivated VHL clear cell renal cell carcinoma-A finding with therapeutic potential. *Int J Cancer* 2017;140(1):142–8. DOI: 10.1002/ijc.30429. PMID: 27623354.
69. Kammerer-Jacquet S.F., Medane S. et al. Correlation of c-MET expression with PD-L1 expression in metastatic clear cell renal cell carcinoma treated by sunitinib first-line therapy. *Target Oncol* 2017;12(4):487–94. DOI: 10.1007/s11523-017-0498-1. PMID: 28550387.
70. Joseph R.W., Millis S.Z., Carballido E.M. et al. PD-1 and PD-L1 expression in renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation. *Cancer Immunol Res* 2015;3(12):1303–7. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0150. PMID: 26307625.
71. Kawakami F., Sircar K., Rodriguez-Canales J. et al. Programmed cell death ligand 1 and tumor-infiltrating lymphocyte status in patients with renal cell carcinoma and sarcomatoid dedifferentiation. *Cancer* 2017;123(24):4823–31. DOI: 10.1002/cncr.30937. PMID: 28832979.
72. Motoshima T., Komohara Y., Ma C. et al. PD-L1 expression in papillary renal cell carcinoma. *BMC Urol* 2017;17(1):8. DOI: 10.1186/s12894-016-0195-x. PMID: 28086852.
73. Adrianzen Herrera D.A., Fleisig S.B., Gartrell B.A. Impressive and durable response to nivolumab in a patient with metastatic type 2 papillary renal cell carcinoma: on-label but without evidence. *Invest New Drugs* 2017;35(5):665–8. DOI: 10.1007/s10637-017-0469-5. PMID: 28466375.
74. Alaghebandan R., Stehlik J., Trpkov K. et al. Programmed death-1 (PD-1) receptor/PD-1 ligand (PD-L1) expression in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 2017;29:17–22. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.04.007. PMID: 28807336.
75. Chang K., Qu Y., Dai B. et al. PD-L1 expression in Xp11.2 translocation renal cell carcinoma: indicator of tumor aggressiveness. *Sci Rep* 2017;7(1):2074. DOI: 10.1038/s41598-017-02005-7. PMID: 28522811.
76. Derosa L., Routy B., Enot D. et al. Impact of antibiotics on outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl 6):462. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.462.
77. Negrier S., Gravis G., Perol D. et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(7):673–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70124-3. PMID: 21664867.
78. Eto M., Kawano Y., Hirao Y. et al. Japan RCC Trialist Collaborative Group (JRTC-G) investigators. Phase II clinical trial of sorafenib plus interferon-alpha treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma in Japan. *BMC Cancer* 2015;15:667. DOI: 10.1186/s12885-015-1675-1. PMID: 26452347.
79. Xing T., He H. Epigenomics of clear cell renal cell carcinoma: mechanisms and potential use in molecular pathology. *Clin J Cancer Res* 2016;28(1):80–91. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.09. PMID: 27041930.
80. Xiao X., Shi X., Fan Y. et al. OX-40 signaling activates epigenetic mechanisms to repress Th17 cells and Th17-related autoimmune diseases (LYM5P.708). *J Immunol* 2015;194(1 Suppl).
81. Curti B.D., Kovacovics-Bankowski M., Morris N. et al. OX-40 is a potent immune-stimulating target in late-stage cancer patients. *Cancer Res* 2013;73(24):7189–98. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4174. PMID: 24177180.
82. Linch S.N., Mcnamara M.J., Redmond W.L. OX-40 agonists and combination immunotherapy: putting the pedal to the metal. *Front Oncol* 2015;5:34. DOI: 10.3389/fonc.2015.00034. PMID: 25763356.
83. Woo S.R., Turnis M.E., Goldberg M.V. et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res* 2012;72(4):917–27. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1620. PMID: 22186141.
84. Cohen A.D., Schaer D.A., Liu C. et al. Agonist anti-GITR monoclonal antibody induces melanoma tumor immunity in mice by altering regulatory T cell stability and intra-tumor accumulation. *PLoS One* 2010;5(5):e10436. DOI: 10.1371/journal.pone.0010436. PMID: 20454651.
85. Schaer D.A., Cohen A.D., Wolchok J.D. Anti-GITR antibodies – potential clinical applications for tumor immunotherapy. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11(12):1378–86. PMID: 21154120.
86. Sanmamed M.F., Pastor F., Rodriguez A. et al. Agonists of co-stimulation in cancer immunotherapy directed against CD137, OX40, GITR, CD27, CD28, and ICOS. *Semin Oncol* 2015;42(4):640–55. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.014. PMID: 26320067.
87. Lu L., Xu X., Zhang B. et al. Combined PD-1 blockade and GITR triggering induce a potent antitumor immunity in murine cancer models and synergizes with chemotherapeutic drugs. *J Transl Med* 2014;12:36. DOI: 10.1186/1479-5876-12-36. PMID: 24502656.

Вклад авторов

Н.Е. Кушлинский: общий дизайн работы, объединение и окончательное редактирование обзора;
 М.В. Фридман: поиск литературы, написание разделов о физико-химических свойствах и молекулярных механизмах эффектов PD-1/PD-L1;
 А.А. Морозов: написание разделов, посвященных препаратам, действующим на PD-1/PD-L1;
 Е.С. Герштейн: анализ литературы и написание разделов, посвященных молекулярным маркерам эффективности анти-PD-1/PD-L1-препаратов;
 З.Г. Кадагидзе: написание и редактирование разделов, посвященных иммунологическим механизмам активации и функционирования PD-1/PD-L1-системы;
 В.Б. Матвеев: анализ данных о клиническом применении анти-PD-1/PD-L1-препаратов.

Authors' contributions

N.E. Kushlinskii: developed study design, performed final editing of the manuscript;

M.V. Fridman: performed a literature search and drafted the section devoted to physical and chemical characteristics of PD-1/PD-L1 and their mechanisms of action;

A.A. Morozov: drafted the sections devoted to modulators of the PD-1/PD-L1 pathway;

E.S. Gershtein: analyzed the literature and drafted the sections devoted to molecular markers for assessing the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapy;

Z.G. Kadagidze: drafted and edited the sections devoted to immunological mechanisms of activation and functioning of the PD-1/PD-L1 pathway;

V.B. Matveev: analyzed the data on clinical application of anti-PD-1/PD-L1 agents.

ORCID авторов

Н.Е. Кушлинский: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

М.В. Фридман: <https://orcid.org/0000-0002-3065-8888>

А.А. Морозов: <https://orcid.org/0000-0003-4292-0801>

Е.С. Герштейн: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>

З.Г. Кадагидзе: <https://orcid.org/0000-0002-0058-0987>

В.Б. Матвеев: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

ORCID of authors

N.E. Kushlinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

M.V. Fridman: <https://orcid.org/0000-0002-3065-8888>

A.A. Morozov: <https://orcid.org/0000-0003-4292-0801>

E.S. Gershtein: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>

Z.G. Kadagidze: <https://orcid.org/0000-0002-0058-0987>

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.

Статья поступила: 10.04.2018. **Принята к публикации:** 29.05.2018

Article received: 10.04.2018. **Accepted for publication:** 29.05.2018

Возможности индивидуального подхода в выборе 2-й линии таргетной терапии при метастатическом почечно-клеточном раке

Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук, А.Д. Каприн

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

Контакты: Ирина Мусаевна Шевчук imshevchuk@mail.ru

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из ведущих мест по заболеваемости в мире среди злокачественных новообразований мочеполовой системы. У 25–30 % больных при первичном обращении диагностируют метастатический ПКР (мПКР), а в 20–30 % случаев диссеминация возникает после радикального хирургического лечения. Благодаря внедрению в онкологическую практику большого числа таргетных и иммуноонкологических агентов в последние годы удалось значительно увеличить выживаемость больных мПКР. Однако в настоящее время перед клиницистами стоит проблема выбора лекарственных агентов и определения последовательности их применения для достижения максимальной эффективности каждой линии лечения. В данной статье обсуждаются вопросы выбора препаратов 2-й линии лекарственной терапии мПКР, возможные преимущества использования акситиниба, его оптимальные режимы дозирования, эффективность лечения после приема сунитиниба в зависимости от группы прогноза заболевания.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, сунитиниб, акситиниб

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Шевчук И.М., Каприн А.Д. Возможности индивидуального подхода в выборе 2-й линии таргетной терапии при метастатическом почечно-клеточном раке. Онкоурология 2018;14(2):68–78.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-68-78

Individual approach in choosing second-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma

B. Ya. Alekseev, I. M. Shevchuk, A. D. Kaprin

National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 32nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Renal cell carcinoma (RCC) is one of the most common genitourinary malignancies worldwide. Approximately 25–30 % of newly diagnosed patients have metastatic RCC (mRCC), whereas in 20–30 % of cases, dissemination occurs after radical surgical treatment. The development of targeted and immunooncological agents in recent years significantly increased survival in patients with mRCC. However, clinicians faced a problem of choosing an optimal therapeutic regimen to achieve maximum effectiveness of the treatment. This article discusses the choice of second-line drugs for mRCC, advantages of axitinib and its optimal dosage, and efficacy of sunitinib depending on the disease prognosis.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, sunitinib, axitinib

For citation: Alekseev B. Ya., Shevchuk I. M., Kaprin A. D. Individual approach in choosing second-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):68–78.

В 2012 г. в мире 337860 больным был установлен диагноз почечно-клеточного рака (ПКР). От этой патологии умерли 143369 пациентов [1]. В России в 2016 г. зарегистрировано 23980 новых случаев заболевания ПКР. По темпам прироста онкологической заболеваемости рак почки в последние десятилетия сохраняет лидирующие позиции: с 2006 по 2016 г. этот показатель впервые достиг отметки 43,3 % со среднегодовым темпом прироста 3,51 %. Средний возраст больных составлял 62,3 года [2].

Лечение пациентов с метастатическим ПКР (мПКР) остается актуальной клинической проблемой.

При радикальном хирургическом лечении больных без признаков регионарного и отдаленного метастазирования удастся достичь 5-летней выживаемости в 93 % случаев [3]. При распространенных формах заболевания 5-летняя выживаемость снижается до 67 % для больных с региональными метастазами и 12 % для пациентов с отдаленными [2]. Использование в клинической практике таргетных и иммуноонкологических агентов привело к существенному повышению эффективности лечения мПКР. В настоящее время 5-летняя выживаемость больных, получающих несколько линий терапии, достигает 23 % [4].

Терапевтические возможности лечения мПКР постоянно увеличиваются благодаря разработке и внедрению новых лекарственных агентов. С появлением очередных результатов многочисленных рандомизированных исследований обновляются рекомендации по терапии пациентов с мПКР. Так, в 2018 г. согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) в 1-й линии лекарственного лечения при благоприятном прогнозе заболевания по критериям IMDC (International mRCC Database Consortium) пациентам со светлоклеточным ПКР следует назначать сунитиниб и пазопаниб, при промежуточном прогнозе — комбинацию ипилимумаба и ниволумаба или как опцию сунитиниб и пазопаниб, при плохом прогнозе — комбинацию ипилимумаба и ниволумаба или как опцию сунитиниб [5]. В клинической практике в 1-й линии терапии мПКР назначают, как правило, ингибиторы тирозинкиназ (TKI) сунитиниб и пазопаниб. Эти препараты ингибируют эндотелиальный фактор роста сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) и продемонстрировали улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в рандомизированных клинических исследованиях [6, 7].

В случае прогрессирования заболевания стратегия 2-й линии лекарственного лечения должна быть направлена на продолжение ингибирования VEGF или ингибирование мишени рапамицина млекопитающих (mTOR). В настоящее время рекомендованная терапия 2-й линии включает акситиниб, селективный рецептор VEGF (VEGFR) TKI, ингибитор mTOR эверолимус, а с 2015 г. стали доступны препараты: ниволумаб (ингибитор контрольных точек), кабозантиниб (TKI) и ленватиниб (TKI), используемый в комбинации с эверолимусом [6, 8].

Механизм действия акситиниба, кабозантиниба и ленватиниба направлен на VEGF 1–3. В условиях нормоксии α -субъединица фактора, индуцированного гипоксией (Hypoxia-Inducible Factor, HIF- α), связывается с белком — продуктом гена *VHL*, который стимулирует разрушение HIF- α . В случае возникновения соматической мутации происходят инактивация гена *VHL*, аккумуляция HIF- α и активизация транскрипции генов, индуцированных гипоксией, что приводит к гиперэкспрессии различных факторов роста, в первую очередь VEGF, тромбоцитарного — PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) и трансформирующих — TGF- α и TGF- β (Transforming Growth Factor), которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для неоангиогенеза [9–11]. Мишенью кабозантиниба также являются рецепторы киназ MET и AXL, действие которых усиливается при потере функции гена *VHL* [12, 13]. MET и AXL играют определенную роль в канцерогенезе ПКР, поддерживая альтернативные проангиогенные и пропролиферативные пути, что может способство-

вать развитию резистентности к терапии VEGFR-TKI [14, 15]. Действие эверолимуса происходит через сигнальный путь mTOR, который осуществляется как в клетках опухоли, так и в клетках эндотелия сосудов. Этот путь активизирует неоангиогенез, усиливая трансляцию различных факторов (HIF, VEGF, PDGF- β , TGF- α и др.), что также приводит к росту и пролиферации клеток [16, 17]. Ленватиниб ингибирует еще и рецепторы фактора роста фибробластов 1–4 (Fibroblast Growth Factors 1–4, FGFR 1–4) [18, 19]. Результаты доклинических исследований указывают на то, что преимущество совместного применения ленватиниба и эверолимуса, вероятно, осуществляется через комбинированное ингибирование ангиогенеза посредством VEGFR и FGFR и ингибирование пролиферации через mTOR [20]. Действие ниволумаба направлено на рецептор запрограммированной гибели клеток 1 (Programmed Cell Death 1, PD-1) [21, 22]. Взаимодействие между PD-1 и его лигандами (PDL-1 и -2) на Т-лимфоцитах и антигенпрезентирующих клетках вызывает ингибирование специфического противоопухолевого иммунитета. Блокирование этого взаимодействия противоопухолевым средством может возобновить собственную противоопухолевую иммунную реакцию.

Информация об эффективности лекарственных агентов, используемых в настоящее время в качестве терапии 2-й линии у больных мПКР, была получена на основании результатов проведенных рандомизированных исследований, включая исследования III фазы RECORD-1 (эверолимус) [23], AXIS (акситиниб) [24], CheckMate 025 (ниволумаб) [25], METEOR (кабозантиниб) [26] и исследование II фазы E7080-G000-205 (study 205, комбинация ленватиниб—эверолимус) [27]. Результаты лечения, а также профиль токсичности препаратов представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

В рутинной практике выбор лекарственного агента во 2-й линии терапии зависит от таких факторов, как сопутствующие заболевания, профиль токсичности, препарат, используемый в 1-й линии лечения, полученный ответ. Важно отметить, что использование в 1-й линии терапии ингибитора TKI не исключает применения агента этой же группы во 2-й линии [32]. Действительно, некоторые авторы показали, что прогрессирование заболевания на фоне длительной таргетной терапии связано в том числе с развитием лекарственной резистентности к препаратам, действующим через патогенетический путь, ассоциированный с HIF/VEGF. В механизме развития лекарственной резистентности играют роль непрерывная активация оси VEGF с помощью эффекторов восходящего или нисходящего потока [33], активация VEGF-независимых путей, таких как bFGF, c-met, IL8 или других ангиогенных цитокинов [34] и т. д. Однако в ходе доклинических испытаний было показано,

Таблица 1. Результаты рандомизированных клинических исследований 2-й линии лекарственного лечения у больных метастатическим почечно-клеточным раком

Table 1. Results of randomized clinical trials evaluating second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma

Результат лечения Treatment result	RECORD-1 [23, 28]		AXIS [24, 29]		CheckMate 025 [25]		METEOR [26, 30]		Study 205 [27, 31]		
	Эверолимус (n = 272) Everolimus (n = 272)	Плацибо (n = 138) Placebo (n = 138)	Акситиниб (n = 361) Axitinib (n = 361)	Сорафениб (n = 362) Sorafenib (n = 362)	Ниволумаб (n = 410) Nivolumab (n = 410)	Эверолимус (n = 411) Everolimus (n = 411)	Кабозантиниб (n = 330) Cabozantinib (n = 330)	Эверолимус (n = 328) Everolimus (n = 328)	Ленватиниб + эверолимус (n = 51) Lenvatinib + everolimus (n = 51)	Ленватиниб (n = 52) Lenvatinib (n = 52)	Эверолимус (n = 50) Everolimus (n = 50)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	4,0	1,9	6,7	4,7	4,6	4,4	7,4	3,9	12,8	9,0	5,6
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	14,8	14,4	20,1	19,2	25,0	19,6	21,4	16,5	25,5	19,1	15,4
Частота объективного ответа, % Objective response rate, %	1	0	19	9	25	5	17	3	35	39	0

что лекарственная резистентность к препаратам ТКИ временная, носит обратимый характер и может быть преодолена путем эскалации дозы используемого агента или применением более мощного ингибитора VEGF [35].

Акситиниб является ингибитором ТКИ 2-го поколения с мощным и селективным подавлением рецепторов VEGF (VEGFR-1, -2 и -3) в субнанолярных дозах препарата [36]. Его относительная эффективность в 50–450 раз выше, чем у ингибиторов VEGFR 1-го поколения [37]. Кроме того, ингибиторы VEGFR 1-го поколения блокируют и другие мишени, например рецепторы PDGFR и другие ТКИ (b-Raf, KIT и FLT-3), которые не подавляет акситиниб. Эта нежелательная активность влияет на профиль токсичности ингибиторов ТКИ 1-го поколения, и, вероятно, более селективные ингибиторы VEGFR, такие как акситиниб, могут иметь более высокую эффективность [37, 38]. Акситиниб разрешен к применению при мПКР в России, США, Европейском союзе, Австралии, Японии и других странах в случаях неэффективности 1-й линии предшествующей системной терапии.

Эффективность акситиниба была продемонстрирована в исследованиях в рамках II фазы. У пациентов с цитокин-рефрактерным мПКР частота объективного ответа в группе акситиниба составила 44 %, медиана ВВП — 15,7 мес, общая выживаемость (ОВ) —

29,9 мес. Пятилетняя выживаемость — 20,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 10,9–32,4). У больных мПКР с прогрессированием на фоне терапии сорафенибом частота объективного ответа в группе акситиниба — 23 %, медиана ВВП — 7,4 мес [39].

В исследовании III фазы AXIS было показано, что акситиниб в качестве 2-й линии терапии больных мПКР более эффективен, чем сорафениб: медиана ВВП — 6,7 мес против 4,7 мес (отношение рисков (ОР) 0,665; 95 % ДИ 0,544–0,812; $p < 0,0001$) при сопоставимой безопасности обоих препаратов и практически одинаковом качестве жизни пациентов [24, 40]. У больных, ранее получавших терапию цитокинами, медиана ВВП на фоне акситиниба составила 12,1 мес по сравнению с 6,5 мес у пациентов, принимавших сорафениб во 2-й линии (ОР 0,464; 95 % ДИ 0,318–0,676; $p < 0,0001$). По частоте объективного ответа акситиниб превзошел сорафениб более чем в 2 раза (19 % против 9 %; $p = 0,0001$) [24].

V.I. Rini и соавт. систематизировали ретроспективные результаты отдаленной выживаемости 52 пациентов с цитокин-рефрактерным мПКР, получавших акситиниб [41]. Этот анализ впервые содержал данные о пациентах, получавших таргетный препарат более 5 лет, и показал, что в определенной группе больных акситиниб демонстрирует клинический эффект и хорошую переносимость в течение длительного периода

Таблица 2. Нежелательные явления и лабораторные аномалии, зарегистрированные на фоне 2-й линии терапии

Table 2. Adverse events and laboratory abnormalities associated with second-line therapy

Результат лечения Treatment result	RECORD-1 [23]		AXIS [24]		CheckMate 025 [25]		METEOR [26]		Study 205 [27]		
	Эверолимус (n = 272) Everolimus (n = 272)	Плацебо (n = 138) Placebo (n = 138)	Акситиниб (n = 361) Axitinib (n = 361)	Сорафениб (n = 362) Sorafenib (n = 362)	Ниволумаб (n = 410) Nivolumab (n = 410)	Эверолимус (n = 411) Everolimus (n = 411)	Кабозантиниб (n = 330) Cabozantinib (n = 330)	Эверолимус (n = 328) Everolimus (n = 328)	Ленватиниб + эверолимус (n = 51) Lenvatinib + everolimus (n = 51)	Ленватиниб (n = 52) Lenvatinib (n = 52)	Эверолимус (n = 50) Everolimus (n = 50)
Редукция дозы, % Dose reduction, %	5	<1	31	52	ND	26	60	25	71	79	26
Отмена препарата вследствие НЯ, % Cessation of the drug due to AEs, %	10	4	4	8	8	13	9	10	24	2	12
Смерть вследствие НЯ, % Death due to AEs, %	1	0	19	9	25	5	17	3	35	8	0
НЯ III–IV степеней тяжести, %: Grade III–IV adverse events, %:											
всего total	ND	ND	ND	ND	19	37	68	58	71	79	50
стоматит stomatitis	3	0	1	<1	0	4	2	2	0	2	2
слабость fatigue	3	<1	11	5	2	3	9	7	14	8	2
астения asthenia	1	<1	5	3	ND	ND	4	2	ND	ND	ND
диарея diarrhea	11	0	11	7	1	1	11	2	20	12	2
тошнота nausea	0	0	3	1	<1	1	4	<1	6	8	0
рвота vomiting	0	0	3	1	ND	ND	2	<1	8	4	0
боль в животе abdominal pain	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4	1	4	4	0
артериальная гипертензия arterial hypertension	ND	ND	16	11	ND	ND	15	3	14	17	2
анорексия anorexia	<1	0	5	4	<1	1	2	<1	6	4	0
запор constipation	ND	ND	1	1	ND	ND	<1	<1	37	0	0
пневмонит pneumonitis	3	0	ND	ND	1	3	0	2	ND	ND	ND

Результат лечения Treatment result	RECORD-1 [23]		AXIS [24]		CheckMate 025 [25]		METEOR [26]		Study 205 [27]		
	Эверолимус (n = 272) Everolimus (n = 272)	Плацебо (n = 138) Placebo (n = 138)	Акситиниб (n = 361) Axitinib (n = 361)	Сорафениб (n = 362) Sorafenib (n = 362)	Ниволумаб (n = 410) Nivolumab (n = 410)	Эверолимус (n = 411) Everolimus (n = 411)	Кабозантиниб (n = 330) Cabozantinib (n = 330)	Эверолимус (n = 328) Everolimus (n = 328)	Ленватиниб + эверолимус (n = 51) Lenvatinib + everolimus (n = 51)	Ленватиниб (n = 52) Lenvatinib (n = 52)	Эверолимус (n = 50) Everolimus (n = 50)
Отклонения в лабораторных тестах III–IV степеней тяжести, %: Grade III–IV laboratory adverse events, %:											
анемия anemia	9	5	<1	4	2	8	5	16	8	2	12
гипергликемия hyperglycemia	12	1	ND	ND	1	4	<1	5	0	0	10
гипофосфатемия hypophosphatemia	4	0	2	16	ND	ND	4	2	ND	ND	ND
протеинурия proteinuria	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5	<1	4	19	2
гипертриглицеридемия hypertriglyceridemia	<1	0	ND	ND	0	15	2	3	8	4	8

Примечание. НЯ – нежелательные явления; ND – нет данных.
Note. AEs – adverse events; ND – no data.

времени. Показатель 5-летней выживаемости составил 20,6 % (95 % ДИ 10,9–32,4 %) при медиане длительности наблюдения 5,9 года (рис. 1).

Среди пациентов, проживших ≥5 лет (n = 10), число тех, у кого сумма баллов по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) составляла 0, было больше, чем среди больных, проживших <5 лет (n = 40) (80 % против 53 %). Однако средний возраст, распределение по полу и прогностические факторы по критериям MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) были практически одинаковыми.

Медиана продолжительности лечения для проживших ≥5 лет составляла 5,8 года (0,7–6,2 года) [41].

Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникшими во время лечения, были утомляемость (n = 38; 73,1 %), диарея (n = 34; 65,4 %), повышение артериального давления (АД) (n = 33; 63,5 %) и тошнота (n = 33; 63,5 %) (табл. 3).

Нежелательные явления ≥III степени тяжести включали утомляемость (n = 10; 19,2 %), диарею

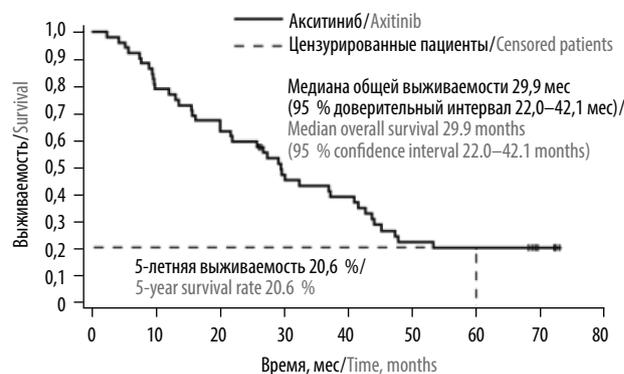


Рис. 1. Оценка общей выживаемости по методу Каплана–Мейера у больных, получавших акситиниб во 2-й линии терапии (адаптировано из [41])
Fig. 1. Kaplan–Meier survival curve for overall survival in patients receiving axitinib as a second-line therapy (adapted from [41])

(n = 10; 19,2 %), артериальную гипертензию (n = 7; 13,5 %), снижение массы тела (n = 4; 7,7 %), а также артралгию, обезвоживание, одышку, обострение

Таблица 3. Нежелательные явления, зарегистрированные на фоне терапии акситинибом ($n = 52$) (адаптировано из [41])

Table 3. Axitinib-related adverse events ($n = 52$) (adapted from [41])

Нежелательные явления Adverse events	Все степени тяжести, n (%) All severity grades, n (%)	Степень тяжести \geq III, n (%) Severity grade \geq III, n (%)
Утомляемость Fatigue	38 (73,1)	10 (19,2)
Диарея Diarrhea	34 (65,4)	10 (19,2)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	33 (63,5)	7 (13,5)
Тошнота Nausea	33 (63,5)	0
Запор Constipation	25 (48,1)	1 (1,9)
Потеря аппетита Loss of appetite	23 (44,2)	2 (3,8)
Артралгия Arthralgia	23 (44,2)	3 (5,8)
Охриплость Hoarseness	21 (40,4)	0
Одышка Dyspnea	20 (38,5)	3 (5,8)
Потеря массы тела Weight loss	20 (38,5)	4 (7,7)
Сухость кожи Skin dryness	19 (36,5)	0
Боль в конечностях Pain in the extremities	19 (36,5)	3 (5,8)
Рвота Vomiting	18 (34,6)	0
Боль в пояснице Lower back pain	17 (32,7)	2 (3,8)
Кашель Coughing	17 (32,7)	1 (1,9)
Диспепсия Dyspepsia	17 (32,7)	1 (1,9)
Головная боль Headache	15 (28,8)	1 (1,9)
Боль в животе Stomachache	14 (26,9)	2 (3,8)
Назофарингит Nasopharyngitis	12 (23,1)	0
Фарингит Pharyngitis	11 (21,2)	0
Стоматит Stomatitis	11 (21,2)	3 (5,8)

гипертензии, боли в конечностях и стоматит ($n = 3$; 5,8 % для каждого из этих явлений). У 6 (11,5 %) пациентов отмечался гипотиреоз (всех степеней тяжести). Отдельные нежелательные явления чаще встречались в течение 1 года терапии (рис. 2).

После 2 лет приема акситиниба у пациентов, проживших ≥ 5 лет, отмечались другие нежелательные явления \geq III степени тяжести: ишемия миокарда ($n = 1$) и тонкокишечная непроходимость ($n = 1$).

В качестве предиктора эффективности определяли концентрации акситиниба в плазме крови через 1–2 ч после приема его первой дозы в 1-й день 1-го цикла терапии. В зависимости от этого показателя пациентов распределяли по группам (квартилям). Больные 3-го квартиля (концентрация акситиниба в плазме крови 45,2–56,4 нг/мл; $n = 12$) характеризовались наилучшим клиническим ответом (частота объективного ответа 82 %; медиана ВВП 28,3 мес), чем пациенты других квартилей (частота объективного ответа 16,7–53,8 %; медиана ВВП 7,5–11,8 мес). Медиана ОВ у больных 3-го квартиля через 5 лет не была достигнута (у больных других квартилей — 20,3–27,7 мес) (табл. 4).

У пациентов с наиболее высокой концентрацией акситиниба (4-й квартиль) чаще возникали и нежелательные явления \geq III степени тяжести на протяжении первых 6 курсов терапии. Это привело к преждевременному прекращению лечения, перерыву в приеме лекарственного средства, что отразилось на эффективности терапии.

Аналогичные результаты были продемонстрированы в ранее проведенном исследовании акситиниба II фазы при цитокин- и сорафениб-рефрактерном

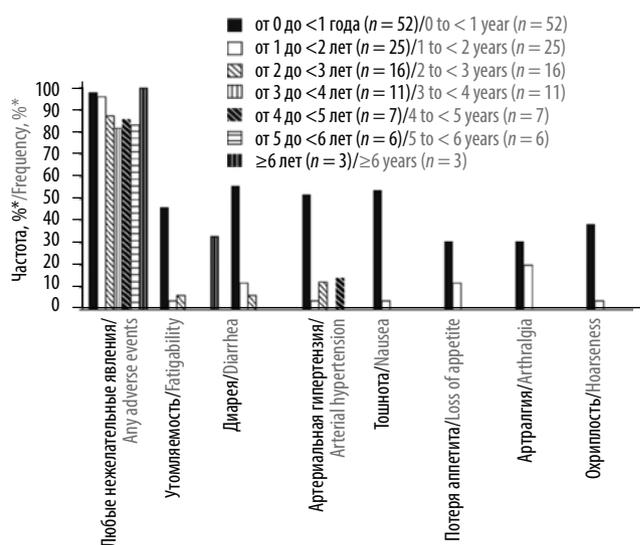


Рис. 2. Отдельные нежелательные явления в зависимости от длительности терапии (адаптировано из [41]). *Количество нежелательных явлений к началу года

Fig. 2. Adverse events depending on the therapy duration (adapted from [41]). *Number of adverse events by the beginning of the year

Таблица 4. Эффективность терапии в зависимости от концентрации акситиниба в сыворотке крови (адаптировано из [41])

Table 4. Treatment efficacy depending on serum axitinib concentration (adapted from [41])

Квартиль Quartile	Концентрация акситиниба, нг/мл Axitinib concentration, ng/ml	Число больных Number of patients	Частота объективного ответа, % Objective response rate, %	Медиана ВВП, мес Median PFS, months	Медиана ОБ, мес Median OS, months
1	1,89–20,7	13	16,7	7,5	20,3
2	23–42,8	13	53,8	11,1	27,7
3	45,2–56,4	12	81,8	28,3	НУ NA
4	59–147	13	52,9	11,8	22,0

Примечание. ВВП – выживаемость без прогрессирования; ОБ – общая выживаемость; НУ – не установлена.
Note. PFS – progression-free survival; OS – overall survival; NA – not assessed.

мПКР. Более высокий уровень акситиниба в плазме крови к концу 1-го цикла терапии коррелировал с более длительной ОБ [42].

Позднее В. I. Rini и соавт. в рамках рандомизированного исследования II фазы показали, что в случае применения акситиниба в стандартной дозировке (10 мг/сут в 2 приема) не у всех больных удается достичь оптимальной терапевтически эффективной дозы препарата [43]. В исследовании приняли участие 213 больных мПКР, в течение 4 нед принимавших акситиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Пациентов с контролируемой артериальной гипертензией и отсутствием токсических реакций

III–IV степеней тяжести ($n = 112$) рандомизировали на 2 группы: больные группы А ($n = 56$) получали стандартную дозу акситиниба + увеличение дозы, группы В ($n = 56$) — стандартную дозу акситиниба + плацебо. У пациентов, у которых АД было выше 150/90 мм рт. ст., требовался прием более 2 антигипертензивных препаратов для коррекции артериальной гипертензии и развились токсические реакции III–IV степеней тяжести. Такие больные были распределены в группу С ($n = 91$). Анализируя результаты лечения, исследователи установили, что частота объективного ответа в группах А и С была достоверно выше, чем в группе В (табл. 5).

Таблица 5. Эффективность акситиниба в зависимости от дозы препарата (адаптировано из [43])

Table 5. Efficacy of axitinib depending on its dose (adapted from [43])

Показатель Parameter	Нет токсических реакций IV степени, артериальное давление <150/90 мм рт. ст., нет редукции дозы, ≤2 антигипертензивных препарата No grade IV toxic reactions, blood pressure <150/90 mm Hg, no dose reduction, ≤2 antihypertensive drugs		Токсические реакции III–IV степеней тяжести, артериальное давление >150/90 мм рт. ст., редукция дозы, >2 антигипертензивных препаратов Grade III–IV toxic reactions, blood pressure >150/90 mm Hg, dose reduction, >2 antihypertensive drugs
	Стандартная доза акситиниба + эскалация дозы (группа А, $n = 56$) Standard dose of axitinib + dose escalation (group A, $n = 56$)	Стандартная доза акситиниба + плацебо (группа В, $n = 56$) Standard dose of axitinib + placebo (group B, $n = 56$)	Акситиниб ≤5 мг 2 раза в сутки (группа С, $n = 91$) Axitinib ≤5 mg twice a day (group C, $n = 91$)
Концентрация акситиниба AUC 24, нг × ч/мл Axitinib concentration AUC 24, ng × h/mL	200–291	171–251	322–421
Частота объективного ответа, % Objective response rate, %	54	34	59

Примечание. Стандартная доза акситиниба 5 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед. AUC 24 (Area Under the Curve 24) – площадь под фармакокинетической кривой в течение первых 24 ч исследования.

Note. Standard dose of axitinib 5 mg twice a day for 4 weeks. AUC 24 (Area Under the Curve 24) – area under the plasma concentration time curve from 0 to 24 h.

Таким образом, для использования максимального потенциала акситиниба требуется индивидуальное титрование дозы с учетом полученного эффекта и развития побочных реакций, управление которыми имеет важное клиническое значение. При возникновении токсических реакций короткий период полураспада акситиниба обычно позволяет быстро отреагировать путем медикаментозной коррекции или короткого перерыва в лечении.

S. Vracarda и соавт. на конгрессе ASCO GU (American Society of Clinical Oncology) в 2018 г. представили анализ результатов лечения (ВБП и ОВ) 389 пациентов в исследовании AXIS, получивших в 1-й линии терапии сунитиниб. Из них 194 пациента в качестве терапии 2-й линии использовали акситиниб, 195 — сорафениб. Целью анализа являлось выделение терапевтической группы больных, для которой лечение акситинибом во 2-й линии может быть наиболее эффективно. Исходные демографические характеристики пациентов в обеих группах были сопоставимы. Медиана продолжительности лечения акситинибом составила 6,2 мес (0,03–31,4 мес), сорафенибом — 3,7 мес (0,1–30,6 мес). На основе однофакторного анализа потенциальными прогностическими факторами для увеличения ВБП и ОВ при использовании акситиниба в качестве терапии 2-й линии были оценка риска по критериям MSKCC и IMDC, опухолевая нагрузка и локализация метастазов (табл. 6) [44].

Длительность предшествующей терапии не показала значимого прогностического значения и, следовательно, не была включена в многофакторный анализ. Для пациентов, которые относились к группам благоприятного и промежуточного прогноза и имели низкую опухолевую нагрузку при отсутствии метастазов в печень и кости, достигнута медиана ВБП для акситиниба 13,9 мес (7,8–17,7 мес) по сравнению с сорафенибом — 4,7 мес (3,5–6,7 мес).

Анализ показателей ОВ у пациентов из группы благоприятного прогноза (без учета остальных факторов) показал значительно более высокую ОВ в группе акситиниба — 24 мес (68,7 %) по сравнению с сорафенибом (45,9 %). Нежелательные явления различных степеней тяжести были зарегистрированы у 187 (97,4 %) больных, получавших акситиниб, и у 186 (97,9 %) пациентов, применявших сорафениб. Уменьшение дозы препарата ввиду развития токсических реакций потребовалось у 65 (33,9 %) больных, использующих акситиниб, и у 87 (45,8 %) — сорафениб. Эскалация дозы выполнена 72 (37,5 %) пациентам, получавшим акситиниб, изменение дозировки в сторону увеличения в группе сорафениба не проводилось. Самыми частыми нежелательными явлениями всех степеней тяжести в случае использования акситиниба были диарея ($n = 120$; 62,5 %), снижение аппетита ($n = 85$; 44,3 %) и тошнота ($n = 81$; 42,2 %), при приеме сорафениба — диарея ($n = 111$; 58,4 %), ладонно-подошвенный синдром ($n = 85$; 44,7 %) и усталость ($n = 74$; 38,9 %).

Авторы сделали вывод о том, что акситиниб является эффективным лекарственным средством терапии больных мПКР во 2-й линии, особенно у пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом и отсутствием метастазов в кости или печень.

В заключение следует отметить, что таргетные препараты редко обеспечивают полное излечение больных мПКР. При этом благодаря правильному выбору и адекватному применению лекарственного средства путем индивидуализации дозы, коррекции нежелательных явлений удается контролировать заболевание в течение длительного времени. Хотя с увеличением продолжительности приема таких препаратов частота, длительность и тяжесть нежелательных явлений не возрастают, важно отслеживать профиль отдаленной токсичности. Все эти мероприятия обеспечивают больным ПКР перспективу улучшения клинического эффекта.

Таблица 6. Выживаемость без прогрессирования: акситиниб против сорафениба во 2-й линии терапии после лечения сунитинибом в зависимости от предикторных факторов (адаптировано из [44])

Table 6. Progression-free survival: axitinib versus sorafenib in the 2nd line therapy after sunitinib treatment depending on predictive factors (adapted from [44])

Предикторный фактор Predictive factors	Акситиниб Axitinib		Сорафениб Sorafenib		Hazard ratio (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	P
	Число больных Number of patients	Медиана ВБП, мес Median PFS, months	Число больных Number of patients	Медиана ВБП, мес Median PFS, months		
MSKCC: благоприятный favorable	39	11,0	38	4,6	0,414 (0,227–0,756)	0,0031
благоприятный/промежуточный favorable/intermediate	120	6,5	118	4,7	0,714 (0,523–0,974)	0,031

Предикторный фактор Predictive factors	Акситиниб Axitinib		Сорафениб Sorafenib		Hazard ratio (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
	Число больных Number of patients	Медиана ВВП, мес Median PFS, months	Число больных Number of patients	Медиана ВВП, мес Median PFS, months		
IMDC: благоприятный favorable	18	17,7	21	5,6	0,290 (0,116–0,729)	0,0055
благоприятный/промежуточный favorable/intermediate	131	6,5	132	4,7	0,742 (0,553–0,996)	0,0472
Опухолевая нагрузка: Tumor load:						
высокая high	103	4,5	93	2,8	0,657 (0,472–0,914)	0,0127
низкая low	90	6,5	99	4,7	0,762 (0,534–1,089)	0,1350
Метастазирование в кости: Bone metastases:						
нет absent	141	6,3	136	3,5	0,758 (0,568–1,012)	0,0606
есть present	51	4,5	52	2,9	0,634 (0,398–1,011)	0,0557
Метастазирование в печень: Liver metastases:						
нет absent	141	4,8	129	3,5	0,737 (0,547–0,993)	0,0457
есть present	51	6,0	59	2,9	0,719 (0,467–1,107)	0,1303
Метастазирование в кости и печень: Bone and liver metastases:						
нет absent	103	6,0	94	4,6	0,775 (0,542–1,107)	0,1679
есть present	89	4,6	94	2,9	0,691 (0,493–0,968)	0,0311
MSKCC благоприятный/промежу- точный, низкая опухолевая нагрузка, нет метастазов в печень и кости MSKCC favorable/intermediate, low tumor load, no metastases in the liver and bones	39	13,9	47	4,7	0,476 (0,263–0,863)	0,0126
IMDC благоприятный/промежуточ- ный, низкая опухолевая нагрузка, нет метастазов в печень и кости IMDC favorable/intermediate, low tumor load, no metastases in the liver and bones	41	13,9	49	6,4	0,529 (0,300–0,930)	0,0251

Примечание. ВВП – выживаемость без прогрессирования; MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center; IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

Note. PFS – progression-free survival; MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center; IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- 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 «НМИЦР» 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: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITSR” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
- Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. National Cancer Institute. Cancer stat facts: kidney and renal pelvis cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
- Campbell M.T., Shah A.Y., Hashemi N. et al. Longterm survivorship in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (mRCC): a retrospective study from the MD Anderson Cancer Center (MDACC). American Society of Clinical Oncology. February 26–28, 2015. Orlando, FL. Abstract 510, poster H22.
- Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Volpe Guidelines on renal cell cancer. European Association of Urology, 2018. Available at: <http://www.uroweb.org/>.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115–24. DOI: 10.1056/NEJMoa065044. PMID: 17215529.
- Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764. PMID: 20100962.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer, 2018. Available at: <http://www.nccn.org/>.
- Rini B.I., Small E.J. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(5):1028–43. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.186. PMID: 15534359.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499(7456):43–9. DOI: 10.1038/nature12222. PMID: 23792563.
- Baldewijns M.M., van Vlodrop I.J., Vermeulen P.B. et al. VHL and HIF signalling in renal cell carcinogenesis. *J Pathol* 2010;221(2):125–38. DOI: 10.1002/path.2689. PMID: 20225241.
- Nakaigawa N., Yao M., Baba M. et al. Inactivation of von Hippel–Lindau gene induces constitutive phosphorylation of MET protein in clear cell renal carcinoma. *Cancer Res* 2006;66(7):3699–705. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0617. PMID: 16585196.
- Boysen G., Bausch-Fluck D., Thoma C.R. et al. Identification and functional characterization of pVHL-dependent cell surface proteins in renal cell carcinoma. *Neoplasia* 2012;14(6):535–46. PMID: 22806541.
- Gibney G.T., Aziz S.A., Camp R.L. et al. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(2):343–9. DOI: 10.1093/annonc/mds463. PMID: 23022995.
- Zhou L., Liu X.D., Sun M. et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene* 2016;35(21):2687–97. DOI: 10.1038/ncr.2015.343. PMID: 26364599.
- Abraham R.T., Gibbons J.J. The mammalian target of rapamycin signaling pathway: twists and turns in the road to cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2007;13(11):3109–14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2798. PMID: 17545512.
- Hay N., Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004;18(16):1926–45. DOI: 10.1101/gad.1212704. PMID: 15314020.
- Lenvima (lenvatinib) [package insert]. Woodcliff Lake, NJ: Eisai Inc., 2016.
- Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima T. et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft-models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell* 2014;6:18. DOI: 10.1186/2045-824X-6-18. PMID: 25197551.
- Matsuki M., Adachi Y., Ozawa Y. et al. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus. *Cancer Sci* 2017;108(4):763–71. DOI: 10.1111/cas.13169. PMID: 28107584.
- Opdivo (nivolumab) [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company, 2016.
- Ohaegbulam K.C., Assal A., Lazar-Molnar E. et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends Mol Med* 2015;21(1):24–33. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.10.009. PMID: 25440090.
- Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9. PMID: 18653228.
- Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. PMID: 22056247.
- Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. PMID: 26406148.
- Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016. PMID: 26406150.
- 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.
- Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116(18):4256–65. DOI: 10.1002/cncr.25219. PMID: 20549832.
- Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):552–562. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7. PMID: 23598172.
- Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3. PMID: 27279544.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Ren M. et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2016;17(1):e4–5. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00543-4. PMID: 26758760.
- Fisher R., Larkin J. Individualising treatment choices in a crowded treatment algorithm. *EJC Suppl* 2013;11(2):160–8. DOI: 10.1016/j.ejcsup.2013.07.019. PMID: 26217125.
- Bottsford-Miller J.N., Coleman R.L., Sood A.K. Resistance and escape from

- antiangiogenesis therapy: clinical implications and future strategies. *J Clin Oncol* 2012;30(32):4026–34. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.9242. PMID: 23008289.
34. Gerber P.A., Hippe A., Buhren B.A. et al. Chemokines in tumor associated angiogenesis. *Biol Chem* 2009;390(12):1213–23. DOI: 10.1515/BC.2009.144. PMID: 19804363.
 35. Adelaye R., Ciamporcerio E., Miles K.M. et al. Sunitinib dose escalation overcomes transient resistance in clear cell renal cell carcinoma and is associated with epigenetic modifications. *Mol Cancer Ther* 2015;14(2):513–22. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0208. PMID: 25519701.
 36. Hu-Lowe D.D., Zou H.Y., Grazzini M.L., et al. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases; 1, 2, 3. *Clin Cancer Res* 2008;14(22):7272–83. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0652. PMID: 19010843.
 37. Sonpavde G., Hutson T.E., Rini B.I. Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(5):741–8. DOI: 10.1517/13543784.17.5.741. PMID: 18447599.
 38. Abrams T.J., Lee L.B., Murray L.J. et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003;2(5):471–8. PMID: 12748309.
 39. Rixe O., Bukowski R.M., Michaelson M.D. et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8(11):975–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70285-1. PMID: 17959415.
 40. Cella D., Escudier B., Rini B.I. et al. Patient-reported outcomes (PROs) in a phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. June 3–7, 2011. Chicago, IL. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):abstract 4505.
 41. Rini B.I., de La Motte Rouge T., Harzstark A. et al. Five-year survival in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(2):107–14. DOI: 10.1016/j.clgc.2012.12.004. PMID: 23391371.
 42. Rixe O., Dutcher J., Motzer R. et al. Diastolic blood pressure (dBp) and pharmacokinetics (PK) as predictors of axitinib efficacy in metastatic renal cell cancer (mRCC). American Society of Clinical Oncology (ASCO). May 29–June 2, 2009. Chicago, IL. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl): abstract 5045.
 43. Rini B.I., Melichar B., Fishman M.N. et al. Axitinib dose titration: analyses of exposure, blood pressure and clinical response from a randomized phase II study in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26(7):1372–7. DOI: 10.1093/annonc/mdv103. PMID: 25701454.
 44. Bracarda S., Bamias A., Casper J. et al. Optimizing axitinib treatment selection following first-line sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Genitourinary Cancers Symposium. February 8–10, 2018. San Francisco, CA. Poster 589.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных;
И.М. Шевчук: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
А.Д. Каприн: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev: developing the research design, analysis of the obtained data;
I.M. Shevchuk: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.D. Kaprin: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

Б.Я. Алексеев: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
И.М. Шевчук: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>
А.Д. Каприн: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

ORCID of authors

B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>
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. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Financing. The article was prepared with the financial support of Pfizer Inc. The author's position expressed in the article may differ from Pfizer's position.

Статья поступила: 23.04.2018. **Принята к публикации:** 18.06.2018

Article received: 23.04.2018. **Accepted for publication:** 18.06.2018

Метастатические опухоли надпочечников. Клинические проявления и результаты хирургического лечения

В.Р. Латыпов, О.С. Попов, В.Н. Латыпова, М.Ю. Грищенко

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Виктор Равильевич Латыпов vitya.latyпов@mail.ru

Введение. Надпочечники служат органом метастатического поражения многих злокачественных опухолей. Рак легких наиболее часто поражает надпочечники метастазами. Частота метастазов в надпочечники у пациентов с раком молочной железы и раком легкого составляет приблизительно 39 и 35 % соответственно.

Материалы и методы. С декабря 1998 г. по июль 2017 г. в клинике Сибирского государственного медицинского университета были прооперированы 156 пациентов с опухолями в надпочечниках. В исследуемую группу включены 16 (10,2 %) пациентов (9 мужчин и 7 женщин) с метастатическим поражением надпочечников. Возраст пациентов составил 57,6 года (44–73 года).

Результаты. Размер метастатической опухоли в надпочечниках на момент операции составил $4,9 \pm 3,0$ см (1,0–10,2 см). В 13 из 16 случаев причиной метастатического поражения стал почечно-клеточный рак, по 1 случаю – рак ободочной кишки, рак легкого и рак молочной железы. У 9 пациентов отмечено поражение левого надпочечника, у 6 – правого. Синхронное поражение надпочечников выявлено у 2 пациентов: в 1 случае – на стороне опухоли почки, в 1 – двусторонняя опухоль почки с синхронным поражением обоих надпочечников.

Клинические проявления метастатического поражения надпочечников рассмотрены в рамках 3 состояний: без клинических проявлений, с болевым синдромом и с преобладанием в клинической картине артериальной гипертензии.

Группу пациентов без клинических проявлений составили 7 больных, 6 из них имели метастатические поражения надпочечников почечно-клеточного рака и 1 – рака молочной железы. Среднее время от выполнения операции по поводу первичной опухоли до обнаружения метастатического поражения составило 24,1 мес, средний размер опухоли – 4,5 см.

Болевой синдром в клинической картине преобладал у 5 пациентов. У 3 из них причиной метастатического поражения надпочечников стал почечно-клеточный рак, у 1 – рак легкого, у 1 – рак ободочной кишки. Среднее время от момента удаления злокачественной опухоли составило 19,8 мес, средний размер опухоли – 5,4 см.

Артериальная гипертензия как наиболее вероятное клиническое проявление метастатической опухоли в надпочечниках имела место у 4 пациентов. Среднее время от момента удаления первичной опухоли до обнаружения метастатического поражения надпочечников составило 27,3 мес, средний размер опухоли – 4,1 см. Пятилетняя общая выживаемость оперированных пациентов составила 47,8 %.

Заключение. Регулярные этапные обследования пациентов после хирургического лечения злокачественной опухоли помогут своевременно обнаруживать метастатическое поражение надпочечников, а выполненное хирургическое лечение позволит продлить жизнь больных раком.

Ключевые слова: метастатическая болезнь надпочечника, метастатическая опухоль надпочечников, хирургическое лечение опухолей надпочечника

Для цитирования: Латыпов В.Р., Попов О.С., Латыпова В.Н., Грищенко М.Ю. Метастатические опухоли надпочечников. Клинические проявления и результаты хирургического лечения. Онкоурология 2018;14(2):79–87.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-79-87

Adrenal metastases: clinical manifestations and surgical outcomes

V.R. Latypov, O.S. Popov, V.N. Latypova, M.Yu. Grishchenko

Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy trakt, Tomsk 634050, Russia

Background. The adrenal glands are one of the most common sites of metastases in malignant disease, particularly lung cancer. The frequency of adrenal metastasis in patients with breast cancer and lung cancer reaches 39 and 35 % respectively.

Materials and methods. A total of 156 patients with adrenal tumors underwent surgical treatment in the Siberian State Medical University between December 1998 and July 2017. The study included 16 (10.2 %) patients (9 males and 7 females) with adrenal metastases. The mean age of study participants was 57.6 years (range: 44–73 years).

Results. By the moment of surgery, the mean metastatic adrenal tumor size was 4.9 ± 3.0 cm (range: 1.0–10.2 cm). Thirteen out of 16 patients had adrenal metastases from renal cell carcinoma, one patient – from colon cancer, one patient – from lung cancer, and one patient – from breast cancer. Nine patients had left-sided adrenal metastases, whereas six patients had right-sided adrenal metastases. Synchronous adrenal metastasis was detected in two cases: one patient had adrenal metastasis at the side of the renal tumor; the other one had bilateral renal cell carcinoma with both adrenal glands affected.

We identified three main variants of the disease course according to prevailing clinical manifestations of adrenal metastasis: no manifestations, pain syndrome, and arterial hypertension.

Seven participants had no clinical manifestations; of them, 6 patients had renal cell carcinoma, whereas 1 patient had breast cancer. The mean time between surgical removal of the primary tumor and detection of adrenal metastases was 24.1 months; the mean tumor size was 4.5 cm.

Pain syndrome was observed in 5 patients. In three of them, adrenal metastases derived from renal cell carcinoma, in one patient – from lung cancer, and in one patient – from colon cancer. The mean time between removal of the primary tumor and detection of adrenal metastases was 19.8 months; the mean tumor size was 5.4 cm.

Arterial hypertension was diagnosed in four patients. The mean time between removal of the primary tumor and identification of adrenal metastases was 27.3 months; the mean tumor size was 4.1 cm. The five-year overall survival rate in operated patient was 47.8 %.

Conclusion. Regular examinations of patients after surgical treatment of malignant tumors are needed to detect adrenal metastases; surgery can extend the patient's life.

Key words: adrenal metastatic disease, adrenal metastases, surgical treatment of adrenal tumors

For citation: Latypov V.R., Popov O.S., Latypova V.N., Grishchenko M.Yu. Adrenal metastases: clinical manifestations and surgical outcomes. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):79–87.

Введение

Надпочечники служат органом метастатического поражения многих злокачественных новообразований. Фактически любая первичная злокачественная опухоль может метастазировать в надпочечники. В обзоре данных 1000 вскрытий трупов пациентов с карциномой отмечено, что надпочечники вовлечены в 27 % случаев. Частота метастазов в надпочечники у пациентов с раком молочной железы и раком легкого составляет приблизительно 39 и 35 % соответственно. Среди больных раком 50–75 % клинически значимых опухолей надпочечников являются метастазами. Иногда опухоль надпочечников может быть метастазом неизвестного происхождения [1–3]. В других работах показано, что по частоте обнаружения метастазов надпочечники занимают 4-е место после легких, печени и костей. Метастазы отмечают в надпочечниках в 9–27 % случаев злокачественных новообразований других органов. В 41 % случаев метастазы в надпочечники бывают двусторонними. По результатам аутопсий у 13906 больных, умерших от онкологических заболеваний, частота метастазов в надпочечники составила 3,1 %. Чаще в надпочечники метастазировали рак легких (до 40 %) и молочной железы (20–35 %), реже – рак почек (1,2–10,0 %), меланома (1,0–8,6 %), опухоли желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, семинома. Метастазы могут быть солитарными и множественными. В метастатических опухолях большого размера возможны некротические изменения. При поражении метастазами более 90 % массы надпочечников у больных развивается надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона) [1, 4].

Материалы и методы

С декабря 1998 г. по июль 2017 г. в клинике Сибирского государственного медицинского университета были прооперированы 156 пациентов с опухолями

надпочечников. В исследование включены 56 мужчин и 100 женщин (соотношение 1:1,8). Средний возраст пациентов составил 51,6 года (16–80 лет), медиана – 52 года. Возраст мужчин и женщин – 51,4 и 51,8 года соответственно. Доброкачественные заболевания надпочечников имели место у 115 (73,7 %) пациентов, злокачественные – у 41 (26,3 %). Правый надпочечник был поражен у 57 (36,5 %) пациентов, левый – у 91 (58,0 %), оба – у 8 (5,1 %).

Было проведено исследование результатов лечения пациентов с вторичными злокачественными опухолями надпочечников. В обязательном порядке выполнялся анализ гормонального фона и уровня электролитов крови. Визуализация патологического процесса проводилась с помощью ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии, спиральной компьютерной томографии.

В исследуемую группу вошли 16 (10,2 %) пациентов (9 мужчин, 7 женщин) с метастатическим поражением надпочечников. Средний возраст пациентов составил 57,6 года (44–73 года), медиана – 56 лет. Метастатическое поражение надпочечников считалось вероятным при доказанной злокачественности первичной опухоли. Все пациенты прооперированы под эндотрахеальным наркозом лапаротомным или люмботомическим доступом. Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 6.0. Анализ выживаемости осуществляли по методу Каплана–Майера.

Результаты

Размер метастатической опухоли в надпочечник на момент операции составил $4,9 \pm 3,0$ см (1,0–10,2 см). В 13 из 16 случаев причиной метастатического поражения надпочечников стал почечно-клеточный рак (ПКР), по 1 случаю – рак ободочной кишки, рак легкого и рак молочной железы. У 9 пациентов

Таблица 1. Характеристика пациентов с метастатическим поражением надпочечника

Table 1. Characteristics of patients with adrenal metastases

№ пациен-та No. of patient	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Сторона пораженно-го надпочечника Affected adrenal gland	Диагноз основного заболевания Main diagnosis	Размер опухоли, см Tumor size, cm	Стадия опухолевого процесса основного заболевания (Т) Primary tumor stage (T)	Стадия опухолевого процесса основного заболевания (N) Primary tumor stage (N)	Сторона первичного опухолевого поражения Side affected by the primary tumor
1	Мужской Male	50	Слева Left	ПКР RCC	5,0	2a	0	Слева Left
2	Женский Female	49	Слева Left	ПКР RCC	6,0	2b	1	Справа Right
3	Женский Female	64	Слева Left	ПКР RCC	5,0	1b	0	Слева Left
4	Мужской Male	63	Справа Right	ПКР RCC	8,0	3a	0	Справа Right
5	Мужской Male	50	Справа Right	РОК CC	8,0	3	0	Нисходящая Descending
6	Мужской Male	56	Обе Both	ПКР RCC	10,0	3a	0	Обе Both
7	Женский Female	71	Слева Left	ПКР RCC	6,0	1b	0	Слева Left
8	Женский Female	51	Слева Left	ПКР RCC	1,5	2a	0	Слева Left
9	Мужской Male	71	Слева Left	ПКР RCC	2,1	3a	0	Справа Right
10	Мужской Male	53	Слева Left	РЛ LC	6,3	3	1	Справа Right
11	Женский Female	59	Слева Left	ПКР RCC	10,2	2b	0	Слева Left
12	Мужской Male	52	Справа Right	ПКР RCC	2,1	2a	0	Слева Left
13	Мужской Male	56	Справа Right	ПКР RCC	4,3	3b	1	Слева Left
14	Женский Female	73	Слева Left	ПКР RCC	1,0	1a	0	Слева Left
15	Мужской Male	44	Справа Right	ПКР RCC	2,7	1b	0	Слева Left
16	Женский Female	59	Справа Right	РМЖ BC	2,1	3	0	Справа Right

Примечание. ПКР – почечно-клеточный рак; РОК – рак ободочной кишки; РЛ – рак легкого; РМЖ – рак молочной железы.
 Note. RCC – renal cell carcinoma; CC – colon cancer; LC – lung cancer; BC – breast cancer.

отмечено поражение левого надпочечника, у 6 – правого. Синхронное поражение надпочечников выявлено у 2 пациентов: в 1 случае – на стороне опухоли почки, в 1 – двусторонняя опухоль почки с синхронным поражением обоих надпочечников (табл. 1).

Клинические проявления метастатического поражения надпочечников рассмотрены в рамках 3 состояний: без клинических проявлений, с болевым синдромом и с преобладанием в клинической картине артериальной гипертензии.

Таблица 2. Клинические проявления и результат наблюдения пациентов с метастатическими поражениями надпочечника
Table 2. Clinical manifestations and outcomes in patients with adrenal metastases

№ пациен- та No. of patient	Пол Gender	Среднее время от момента удаления первичной опухоли до обнаружения метастатичес- кого поражения надпочечни- ков, мес Mean time interval between removal of the primary tumor and detection of adrenal metastases, months	Клиниче- ское проявление Clinical manifestation	Исход Outcome	Гормоны Hormones	Электролиты Electrolytes
1	Мужской Male	16	Нет None	Умер Died	Норма Within normal limits	Норма Within normal limits
2	Женский Female	12	Боль Pain	Умер Died	Норма Within normal limits	Норма Within normal limits
3	Женский Female	8	АГ AH	Жив Alive	Норма Within normal limits	Норма Within normal limits
4	Мужской Male	11	Нет None	Умер Died	Кортизол Cortisol	Норма Within normal limits
5	Мужской Male	8	Боль Pain	Умер Died	Норма Within normal limits	Калий Potassium
6	Мужской Male	Синхронно Synchronously	Боль Pain	Умер Died	Норма Within normal limits	Норма Within normal limits
7	Женский Female	60	АГ, боль AH, pain	Жив Alive	Норма Within normal limits	Норма Within normal limits
8	Женский Female	23	Боль Pain	Умер Died	Альдостерон Aldosterone	Калий Potassium
9	Мужской Male	63	Нет None	Жив Alive	Норма Within normal limits	Норма Within normal limits
10	Мужской Male	36	Боль Pain	Умер Died	Кортизол Cortisol	Норма Within normal limits
11	Женский Female	12	Нет None	Жив Alive	Норма Within normal limits	Норма Within normal limits
12	Мужской Male	23	Нет None	Жив Alive	Норма Within normal limits	Норма Within normal limits
13	Мужской Male	14	АГ, боль AH, pain	Умер Died	Норма Within normal limits	Норма Within normal limits
14	Женский Female	Синхронно Synchronously	АГ AH	Жив Alive	Норма Within normal limits	Норма Within normal limits
15	Мужской Male	11	Нет None	Жив Alive	Норма Within normal limits	Норма Within normal limits
16	Женский Female	33	Нет None	Жив Alive	Норма Within normal limits	Норма Within normal limits

Примечание. АГ – артериальная гипертензия.
 None, AH – arterial hypertension.

После выполненных хирургических вмешательств по поводу первичной опухоли все пациенты наблюдались у врача-онколога, проводились рекомендованные этапные обследования. Все метастатические поражения надпочечников, кроме синхронных, выявлены при этапном обследовании. Клинические проявления

оценены ретроспективно после обнаружения метастатического поражения надпочечников.

Группу пациентов без клинических проявлений составили 7 больных, 6 из них имели метастатические поражения надпочечников ПКР и 1 – рака молочной железы. Среднее время от выполнения операции

по поводу первичной опухоли до обнаружения метастатического поражения составило 24,1 мес (11–63 мес), средний размер опухоли – 4,5 см. У пациента с размером метастатической опухоли 8 см отмечено повышение уровня кортизола крови, изменения уровня электролитов крови не наблюдались ни в одном случае. В этой группе к моменту завершения исследования живы 4 пациента.

Болевой синдром в клинической картине преобладал у 5 пациентов. У 3 из них причиной метастатического поражения надпочечников стал ПКР, у 1 – рак легкого, у 1 – рак ободочной кишки. Среднее время от момента удаления злокачественной опухоли составило 19,8 мес (8–36 мес), средний размер опухоли – 5,4 см. Гормональная активность метастатического поражения надпочечников отмечена в 2 случаях: в 1 – повышенный уровень кортизола, в 1 – альдостерона. В этой группе к моменту завершения исследования все пациенты умерли. Отмечено, что через 3 мес после операции боли не беспокоили 3 пациентов, в то время как у 2 больных боли сохранялись. Вероятно, что причина болевого синдрома у этих пациентов не связана с наличием метастатического поражения надпочечников.

Артериальная гипертензия как наиболее вероятное клиническое проявление метастатической опухоли в надпочечниках имела место у 4 пациентов. Причина метастатического поражения – ПКР. Среднее время от момента удаления первичной опухоли до обнаружения метастатического поражения надпочечников составило 27,3 мес (8–60 мес, в 1 случае синхронно), средний размер опухоли – 4,1 см. Гормональной активности в этой группе пациентов не отмечено. К моменту завершения исследования живы 3 пациента (табл. 2).

Сторона метастатической опухоли надпочечников относительно стороны первичной опухоли распределена следующим образом. В 6 случаях ПКР наблюдалось ипсилатеральное поражение надпочечников, в 5 – контралатеральное, в 1 – двустороннее синхронное, в 1 – синхронное ипсилатеральное. Для рака ободочной кишки нисходящего отдела и рака правой молочной железы отмечено поражение правого надпочечника, для центрального рака правого легкого – левого надпочечника (см. табл. 2).

Пятилетняя общая выживаемость составила 47,8 % (рис. 1а).

Осложнений, связанных с хирургическим лечением пациентов, не зарегистрировано.

Выживаемость пациентов в зависимости от размера метастатической опухоли надпочечников оценивали в 2 группах: 1-я группа (n = 6) имела размер ≤4 см, 2-я (n = 10) – >4 см. В 1-й группе 5-летняя выживаемость составила 50 %, во 2-й – 40 % (p = 0,09) (рис. 1б).

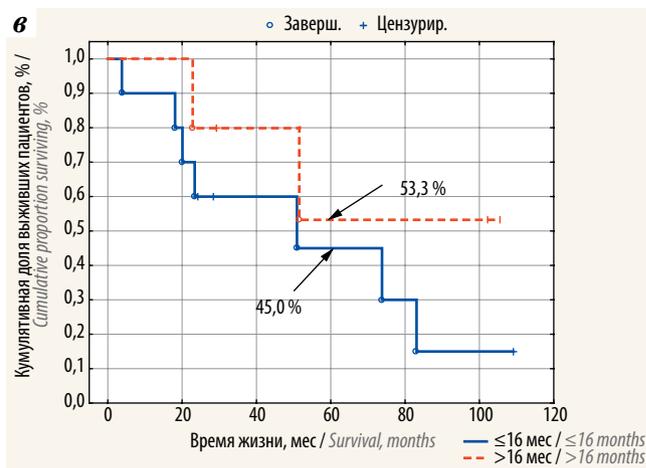
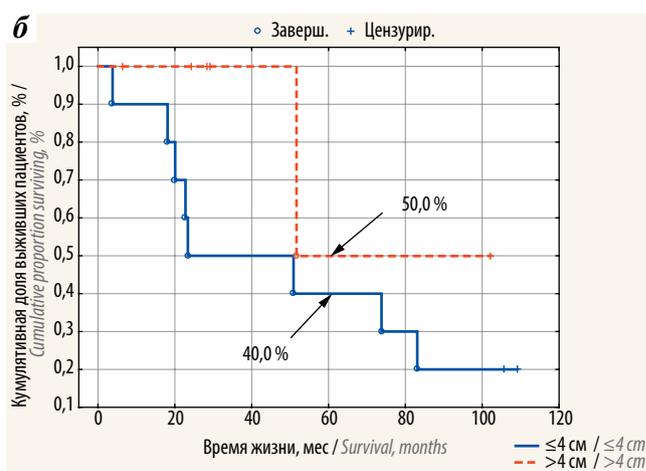
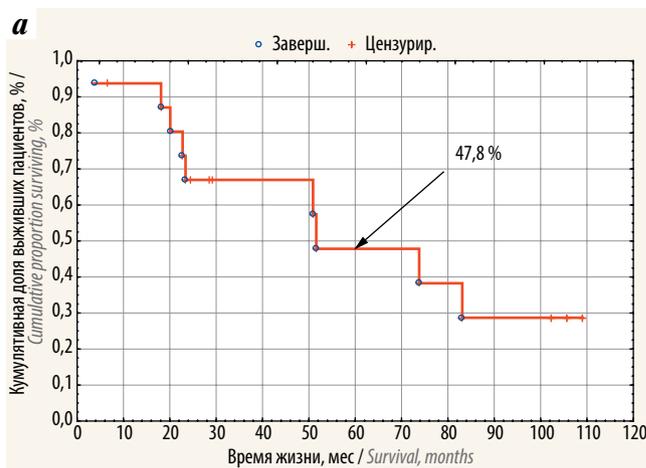


Рис. 1. Выживаемость по методу Каплана–Майера пациентов с метастатическими поражениями надпочечников: а – общая; б – в зависимости от размера метастатической опухоли; в – от времени обнаружения метастатической опухоли

Fig. 1. Kaplan–Meier survival curves in patients with adrenal metastases: а – overall survival; б – depending on the metastatic tumor size; в – depending on the time of metastatic tumor detection

Важный показатель лечения пациентов с метастатическими поражениями надпочечников – время от момента выполнения хирургического вмешательства

ства по поводу первичной опухоли до обнаружения метастатического поражения надпочечников. Определены 2 временных интервала: 1-й – ≤16 мес, 2-й – >16 мес. В 1-й группе 5-летняя выживаемость составила 45,0 %, во 2-й – 53,3 % ($p = 0,3$) (рис. 1в).

Клинический случай

Больная Т. в возрасте 66 лет была прооперирована по поводу ПКР (стадия $pT1bN0M0$). Выполнена нефрэктомия слева с сохранением надпочечников.

При этапном обследовании через 5 лет у пациентки по данным магнитно-резонансной томографии в проекции левого надпочечника выявлено опухолевое образование размером $39,2 \times 27,5$ мм, неправильной округлой формы, без признаков лимфогенной диссеминации. Отмечено достоверное, но неоднородное по структуре и интенсивности накопление контрастного препарата в толще образования, а также по периферии в области капсулы. При этом капсула образования сохранна, признаков формирования инвазивно-инфильтративного прорастания нет. Клинических проявлений не наблюдалось. Лапаротомным доступом выполнена операция адреналэктомия слева (рис. 2).

Гистологическое заключение: опухоль надпочечника образована солидными и псевдотубулярными структурами, сформированными клетками с умеренно полиморфными ядрами и обильной светлой цитоплазмой. Результат иммуногистохимического исследования: гистологическая структура и иммунофенотип опухолевых элементов соответствуют метастазу светлоклеточного ПКР.

Обсуждение

В своем наблюдении I. Hornstein и соавт. оценили результаты лечения 45 пациентов (28 мужчин, 17 женщин) с метастазами в надпочечниках, которые

подверглись хирургическому вмешательству в период с 1990 по 2014 г. Средний возраст пациентов на момент хирургического лечения составил 62 года (44–77 лет). Причиной метастатических поражений надпочечников стали злокачественные опухоли печени ($n = 12$), верхних отделов желудочно-кишечного тракта ($n = 5$), легких ($n = 9$), почки ($n = 6$), нейроэндокринные опухоли ($n = 3$), опухоли ободочной кишки ($n = 2$), яичников ($n = 2$), меланома ($n = 2$) и опухоли других локализаций ($n = 4$) [5].

Установлено, что вероятность метастатического поражения надпочечников при ПКР зависит от стадии первичной опухоли и ее локализации в верхнем сегменте почки. Наличие в почечной вене опухолевого тромба также может быть причиной метастазирования в надпочечники. Наличие опухолевого тромба в правой почечной вене определяется в 20 % случаев метастатического поражения правого надпочечника, в левой почечной вене – в 67 % случаев метастатического поражения ипсилатерального надпочечника [1]. В клинической серии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина из 4518 пациентов с ПКР метастатические поражения надпочечников выявлены в 11,2 % случаев [6].

По данным публикаций, метастазы в надпочечники обычно бессимптомны, но могут проявляться болью в поясничной области, ретроперитонеальными кровотечениями или надпочечниковой недостаточностью [3]. В литературе немного работ, в которых освещаются клинические проявления метастатических поражений надпочечников. В исследовании K. Y. Lam и C. Y. Lo выполнен анализ данных 464 пациентов (288 мужчин, 176 женщин) с метастатической болезнью в надпочечниках за 30-летний период. Поражения надпочечников чаще отмечены у пожилых пациентов (62 ± 13 лет). Симптоматическими были 4 % ($n = 20$)

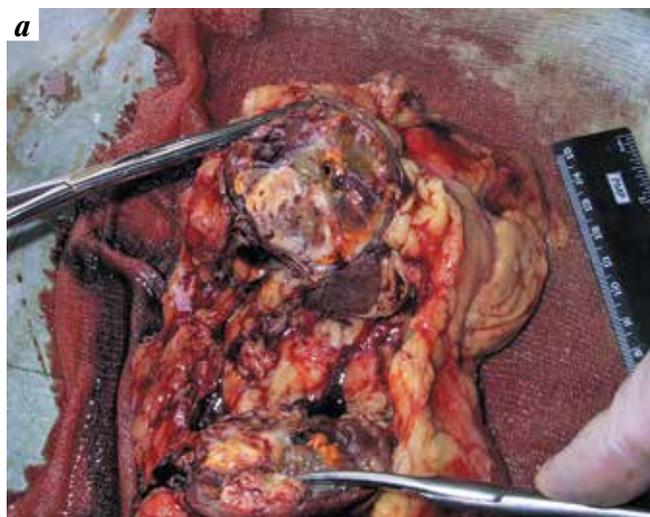


Рис. 2. Макропрепарат: а – удаленная левая почка с опухолью; б – удаленный надпочечник с метастатической опухолью
 Fig. 2. Gross specimen: a – removed left kidney with a tumor; б – removed adrenal gland with a metastatic tumor

метастатических поражений надпочечников. По сравнению с бессимптомными они имели больший размер и обнаруживались у более молодых пациентов. Надпочечниковую недостаточность имели 5 пациентов [7, 8], массивное забрюшинное кровоизлияние из метастатической опухоли – 1. Причинами метастатических поражений надпочечников стали опухоли легкого (35 %), брюшной полости (14 %), пищевода (12 %) и печени (10 %). Метастазы в надпочечники были двусторонними приблизительно у половины пациентов (49 %; $n = 229$). Средний диаметр опухолей составлял 2,0 см ($SD = 1,9$ см). Медиана выживаемости этих 20 пациентов с симптоматическими метастатическими поражениями надпочечников после их обнаружения составила 3 мес (0–75 мес). У пациентов, которым метастазы в надпочечники удаляли хирургическим путем, наблюдались лучшие показатели выживаемости, чем у больных без хирургического лечения [4].

В работе А. Bahrami и соавт. из 550 операций по поводу ПКР синхронные опухоли надпочечников имели место в 80 наблюдениях. Из них в 43 % случаев отмечены метастатические поражения и в 57 % – доброкачественные опухоли. При этом характерных признаков, позволяющих отличить доброкачественные поражения надпочечников от метастатических, не выявлено [9].

У пациентов с меланомой кожи и глаз в 50 % случаев могут иметь место метастатические поражения надпочечников. Описан случай массивного двустороннего метастатического поражения надпочечников меланомой у пациента 80 лет, клиническим проявлением которого было кровотечение в забрюшинное пространство [10].

А. Muñoz и соавт. описали двустороннее метастатическое поражение надпочечников. Первичной опухолью являлся рак легкого с развитием надпочечниковой недостаточности [11]. Случай кровотечения из метастатической опухоли надпочечников описан S. Ambika и соавт. Причиной метастатического поражения стал рак легкого. Данный случай интересен тем, что развившееся кровотечение устранено эндоваскулярной эмболизацией кровоточащего сосуда [12]. Известен случай пациентки 69 лет с метастатическим поражением надпочечников, причиной которого являлся ПКР (справа), с клиническим проявлением в виде боли в поясничной области на стороне метастатической опухоли при наличии опухолевого тромба в нижней полой вене [13, 14].

В нашем исследовании 5-летняя общая выживаемость составила 47,8 %. По данным литературы, средний период выживаемости составляет 14 мес, 1-, 2-, 5-, и 10-летняя выживаемость – 60, 31, 21 и 11 % соответственно [5]. Аналогичные результаты приводятся в обзорной статье R. Paul и соавт. [3]. Удалению надпочечников подвергся 81 пациент с недавно

диагностированной опухолью надпочечников ($n = 24$) или со злокачественной опухолью в анамнезе ($n = 57$). У 42 (52 %) больных опухоль надпочечников являлась метастазом, у 39 (48 %) – дополнительным первичным процессом: у 19 – феохромоцитомы (у 14 – симптоматические, у 5 – без клинических проявлений), у 13 – кортикальная аденома, у 3 – кортикальная карцинома, у 2 – ганглионеврома и у 2 – нодулярная гиперплазия [15, 16]. А. Antonelli и соавт. провели анализ результатов радикальной нефрэктомии по поводу ПКР 914 случаев с удалением надпочечников. В 28 (3,0 %) случаях опухоль была доброкачественной, в 26 (2,7 %) – имела метастатическую природу. Авторы отметили, что вероятность метастатического поражения надпочечников значительно увеличивается при опухоли почки размером >4 см [17].

В нашем исследовании время от выполнения хирургического лечения первичной опухоли до обнаружения метастатической опухоли надпочечников составило 20,6 мес. В известных публикациях большинство метастатических поражений надпочечников выявляли вскоре после обнаружения первичной опухоли (средний период 7 мес) [4]. Меньше чем в 2 % случаев метастазы в надпочечники выявляют спустя более 5 лет после установления диагноза первичной опухоли. В одном исследовании симптоматические метастазы имели больший размер по сравнению с бессимптомными. Большинство метастазов в надпочечники обнаруживается случайно во время обследований по поводу первичной опухоли [3, 18].

По мнению G. Mansmann и соавт., метастатические поражения надпочечников плохо поддаются хирургическому лечению и предположительно должны лечиться по принципам первичной опухоли [2]. Однако R. Paul и соавт. считают хирургический метод лечения метастатического поражения надпочечников основным [3]. В качестве возможных методов лечения рассматриваются открытые операции различными доступами. Адекватным считается лапароскопическая адреналэктомия. По данным многих обзоров, хирургическое вмешательство по поводу метастатических поражений надпочечников действительно приводит к улучшению результатов лечения и увеличению продолжительности жизни пациентов. Так, пациенты после оперативного вмешательства по поводу метастатической опухоли надпочечников имели медиану выживаемости 31,0 мес, без хирургического лечения – 8,5 мес. Все пациенты, которым выполняли химиотерапию без хирургического лечения, умерли в течение 22 мес [3].

В работе K. Y. Lam и C. Y. Lo у пациентов с удаленными метастазами надпочечников были лучшие показатели выживаемости, чем у пациентов без хирургического лечения [4].

В работе Б.П. Матвеева в серии из 25 больных специфическая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила

85,6; 55,6 и 41,7 % соответственно. Авторы считают, что выполнение адреналэктомии у пациентов с солитарными метастазами улучшает отдаленные результаты [6].

Заключение

Регулярные этапные обследования пациентов после хирургического лечения злокачественной опухоли

помогут своевременно обнаружить метастатическое поражение надпочечников. При наблюдении за пациентами, ранее прооперированными по поводу злокачественной опухоли, необходимо оценивать клинические проявления — наличие болевого синдрома и его локализацию, повышенное артериальное давление. Своевременно выполненное хирургическое лечение может продлить жизнь больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Онкология. Национальное руководство. Метастатическое поражение надпочечников. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 757–758. [Oncology. National guideline. Adrenal metastases. Ed. by V.I. Chissov, M.I. Davydova. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. Pp. 757–758. (In Russ.)].
2. Mansmann G., Lau J., Balk E. et al. The clinically in apparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004;25(2):309–40. DOI: 10.1210/er.2002-0031. PMID: 15082524.
3. Paul R., Gittens Jr, Allison F., Trabulsi E. Surgical management of metastatic disease to the adrenal gland. *Jefferson Digital Commons*, 2008. Available at: <http://jdc.jefferson.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1000&context=urologyfp>.
4. Lam K.Y., Lo C.Y. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(1):95–101. PMID: 11849252.
5. Hornstein I., Schwarz C., Ebbing S. et al. Surgical resection of metastases to the adrenal gland: a single center experience. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400(3):333–9. DOI: 10.1007/s00423-015-1293-z. PMID: 25726026.
6. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М.: АБВ-пресс, 2011. С. 210–212. [Matveev B.P. Clinical urologic oncology. Moscow: ABV-press, 2011. Pp. 210–212. (In Russ.)].
7. Srinivasan B., Patel M., Ethunandan M., Hankovan V. Addison’s disease as a presentation of metastatic malignant melanoma. *Ann R Coll Surg Engl* 2016;98(1):e11–2. DOI: 10.1308/rcsann.2016.0035. PMID: 26688417.
8. Mor F., Lahavi M., Kipper E., Wyszynski A.J. Addison’s disease due to metastases to the adrenal glands. *Postgrad Med J* 1985;61(717):637–9. PMID: 4022898.
9. Bahrami A., Truong L.D., Shen S.S., Krishnan B. Synchronous renal and adrenal masses: an analysis of 80 cases. *Ann Diagn Pathol* 2009;13(1):9–15. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2008.07.003. PMID: 19118776.
10. Blanco R., Rodríguez Villar D., Fernández-Pello S. et al. Massive bilateral adrenal metastatic melanoma of occult origin: a case report. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2014;36(1):51–4. PMID: 24902372.
11. Muñoz A., Oñate J., Mañé J.M. et al. Addisonian crisis as first manifestation of adrenal gland insufficiency in patient diagnosed with lung cancer. *An Med Interna* 2001;18(1):35–7. PMID: 11387844.
12. Ambika S., Melton A., Lee D., Hesketh P.J. Massive retroperitoneal adrenal hemorrhage secondary to lung cancer metastasis treated by adrenal artery embolization. *Clin Lung Cancer* 2009;10(5):E1–4. DOI: 10.3816/CLC.2009.n.053. PMID: 19808165.
13. Rosenblatt G.S., Takesita K., Fuchs G.J. et al. Adrenal metastasis with inferior vena cava tumor thrombus through adrenal vein. *Urology* 2009;74(2):290–1. DOI: 10.1016/j.urology.2009.02.055. PMID: 19501878.
14. Morimoto T., Honda G., Oh Y. et al. Management of adrenal metastasis of hepatocellular carcinoma by asynchronous resection of bilateral adrenal glands. *J Gastroenterol* 1999;34(1):132–7. PMID: 10204624.
15. Lenert J.T., Barnett C.C. Jr, Kudelka A.P. Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. *Surgery* 2001;130(6):1060–7. DOI: 10.1067/msy.2001.118369. PMID: 11742339.
16. Сельчук В.Ю., Баронин А.А., Филимонок А.В. Первичные и метастатические опухоли надпочечников. *Русский медицинский журнал* 2005;13:862–8. [Sel’chuk V.Yu., Baronin A.A., Filimonuk A.V. Primary and metastatic adrenal tumors. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2005;13:862–8 (In Russ.)].
17. Antonelli A., Cozzoli A., Simeone C. et al. Surgical treatment of adrenal metastasis from renal cell carcinoma: a single-centre experience of 45 patients. *BJU Int* 2006;97(3):505–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.05934.x. PMID: 16469016.
18. Метастазы в надпочечники (метастатические опухоли надпочечников). Доступно по: <http://adrenalsurgery.ru/metastases/index.html>. [Adrenal metastases. Available from: <http://adrenalsurgery.ru/metastases/index.html> (In Russ.)].

Вклад авторов

В.Р. Латыпов: идея статьи, подбор клинического материала, руководство группой;
 О.С. Попов: разработка дизайна исследования, статистическая обработка материала;
 В.Н. Латыпова: написание текста рукописи;
 М.Ю. Грищенко: обзор публикаций по теме статьи.

Authors’ contributions

В.Р. Латыпов: development of the research concept, clinical data collection, and group management;
 О.С. Попов: developing the research design, statistical data analysis;
 В.Н. Латыпова: article writing;
 М.Ю. Грищенко: reviewing of publications of the article’s theme.

ORCID авторов

В.Р. Латыпов: <https://orcid.org/0000-0001-8334-2003>

ORCID of authors

V.R. Latypov: <https://orcid.org/0000-0001-8334-2003>

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: 08.01.2018. **Принята к публикации:** 24.04.2018

Article received: 08.01.2018. **Accepted for publication:** 24.04.2018

Изотермическая петлевая амплификация: эффективный метод экспресс-диагностики в онкологии

Ю.А. Макарова^{1, 2}, А.А. Зотиков¹, Г.А. Белякова³, Б.Я. Алексеев¹, М.Ю. Шкурников¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук»;
Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 32;

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

Контакты: Максим Юрьевич Шкурников mshkurnikov@gmail.com

В обзоре обсуждается новый метод молекулярной биологии – изотермическая петлевая амплификация (*loop-mediated isothermal amplification, LAMP*), приобретающий в последнее время все большую популярность, особенно для целей диагностики. В отличие от полимеразной цепной реакции, амплификация ДНК или РНК происходит при постоянной температуре (около 65 °С) с использованием 4 или 6 праймеров. Метод отличается высокой специфичностью, чувствительностью и быстротой. Для него не нужны дорогостоящие приборы, а детекция продуктов реакции может быть проведена невооруженным глазом. LAMP успешно применена для диагностики десятков вирусов, бактерий и других патогенов, в том числе в составе пищевых продуктов, а также для детекции однонуклеотидных полиморфизмов. Недавно была создана модификация LAMP, предназначенная для детекции метастазов. Она получила название OSNA (*one-step nucleic acid amplification*). Оказалось, что OSNA обладает практически такой же чувствительностью и специфичностью, как и стандартные диагностические методы, а иногда даже превосходит их. Особое внимание уделено механизму LAMP, дизайну праймеров и диагностике онкологических заболеваний с помощью OSNA.

Ключевые слова: изотермическая петлевая амплификация, OSNA, Bst-полимераза, диагностика, онкология

Для цитирования: Макарова Ю.А., Зотиков А.А., Белякова Г.А. и др. Изотермическая петлевая амплификация: эффективный метод экспресс-диагностики в онкологии. Онкоурология 2018;14(2):88–99.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-88-99

Loop-mediated isothermal amplification: an effective method for express-diagnostics of cancer

Yu.A. Makarova^{1, 2}, A.A. Zotikov¹, G.A. Belyakova³, B. Ya. Alekseev¹, M. Yu. Shkurnikov¹

¹National Medical Research Radiology Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

²V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow 119991, Russia;

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

The review is devoted to loop-mediated isothermal amplification (LAMP) – a novel molecular diagnostic method that has recently become increasingly popular. Unlike polymerase chain reaction, LAMP does not require thermal cycling; DNA or RNA amplification occurs at a constant temperature (about 65 °C) with 4 or 6 primers. This is a fast, highly-sensitive, and highly specific method, which does not require expensive equipment, where visual detection of the reaction products is performed by the unaided eye. LAMP is successfully used for the diagnosis of multiple viruses, bacteria, and other pathogens (including those in food). Moreover, it can be applied for the detection of single-nucleotide polymorphisms. Recently, a modified LAMP assay – one-step nucleic acid amplification (OSNA) – was validated for metastasis detection. OSNA was demonstrated to have almost the same sensitivity and specificity as standard diagnostic methods (sometimes even higher). Particular attention is paid to the mechanism of LAMP, primer design, and diagnostics of cancer using OSNA.

Key words: loop-mediated isothermal amplification, OSNA, Bst-polymerase, diagnostics, oncology

For citation: Makarova Yu.A., Zotikov A.A., Belyakova G.A. et al. Loop-mediated isothermal amplification: an effective method for express-diagnostics of cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):88–99.

Наиболее популярным методом амплификации нуклеиновых кислот является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Ее значение как для исследователей, так и для клинических нужд сложно переоценить. Однако в 2000 г. был предложен другой способ амплификации нуклеиновых кислот, названный изотермической петлевой амплификацией (loop-mediated isothermal amplification, LAMP) [1].

Амплификацию осуществляет Bst-полимераза (ДНК-полимераза I из термофильной бактерии *Bacillus stearothermophilus*), способная к синтезу с вытеснением цепи. Поэтому стадия плавления не нужна, и вся реакция протекает при постоянной температуре (около 65 °С). Кроме того, используются 4 или 6 (в более поздней модификации) праймеров, что позволяет значительно повысить специфичность реакции. Праймеры подобраны таким образом, что на 1-й стадии образуется шпильчатая структура, содержащая целевую последовательность, а на 2-й — на ее основе происходит образование множественных конкатемеров (рис. 1). Продукты накапливаются весьма быстро, так что уже через 15–60 мин (в зависимости от модификации) после начала реакции их присутствие (по косвенным признакам) можно легко увидеть невооруженным глазом. Реакцию можно совмещать с обратной транскрипцией, прямо в одной пробирке. Наконец, реакция намного менее чувствительна к примесям, так что в качестве исходной матрицы может служить кровь или лизат ткани.

Однако потребовалось время, чтобы этот элегантный, весьма эффективный и дешевый метод завоевал доверие исследователей. Сегодня число цитирований оригинальной статьи с описанием метода [1] приближается к 5000. Для постановки LAMP созданы и продаются оптимизированные версии Bst-полимеразы, а первые наборы для детекции патогенов с помощью LAMP уже поступили в продажу [2]. Очевидно, метод переживает начало бурного роста. В настоящем обзоре детально описан метод LAMP и обсуждаются области его применения. Основной акцент сделан на разработках в области диагностики онкологических заболеваний.

Описание реакции изотермической петлевой амплификации

Для проведения реакции используются 2 пары праймеров: внешние (forward outer primer, F3; backward outer primer, B3) и внутренние (forward inner primer, FIP; backward inner primer, BIP) [1]. Внутренние праймеры имеют 2 участка, соответствующих 2 соседним участкам целевой последовательности. Реакция состоит из 2 этапов. Сначала образуется линейная одноцепочечная молекула со шпильками на концах (см. рис. 1, структура 8). Она содержит целевой амплифицируемый участок. На следующей стадии происходит

амплификация этой структуры (см. рис. 1, структуры 8–21). В ней участвуют только длинные внутренние праймеры. Поэтому их концентрация в несколько раз выше, чем концентрация внешних праймеров, которые необходимы только для более эффективного протекания первой стадии. На второй стадии происходит нециклическая амплификация целевого фрагмента. При этом образуется набор конкатемерных структур. Именно благодаря такому остроумному решению выход реакции необычайно высок: за время реакции количество ДНК увеличивается в 10^9 – 10^{10} раз. Благодаря большому количеству праймеров реакция обладает высокой специфичностью.

В более поздней модификации было предложено использовать еще 2 праймера (всего 6) [3]. Они получили название «петлевые праймеры» (loop-primers). Петлевые праймеры комплементарны участкам петлевых фрагментов шпильчатой структуры, которые остались незадействованы во взаимодействиях с первыми 4 праймерами (рис. 2). Это повысило чувствительность реакции и значительно уменьшило время ее проведения: продукт можно детектировать не через час, а через 10–15 мин после начала реакции.

Дизайн праймеров для изотермической петлевой амплификации

Длина праймеров составляет 15–25 нуклеотидов (н.) (соответственно, праймеры FIP и BIP имеют удвоенную длину — 30–50 н.). Температуру плавления подбирают равной 55–63 °С для праймеров F3, B3 и для участков F2 и B2 праймеров FIP и BIP. Для фрагментов F1c и B1c праймеров FIP и BIP (именно они формируют шпильчатые структуры, с которых начинается синтез (см. рис. 1)), а также для петлевых праймеров температуру плавления подбирают равной 60–68 °С. Для этого либо повышают содержание GC, либо удлиняют праймер. Требования к праймерам (отсутствие вторичных структур и стабильных димеров праймеров, содержание GC) такие же, как к праймерам для ПЦР.

Праймеры можно подбирать вручную, однако из-за большого их числа это весьма трудоемкая задача. Для ее решения написано несколько программ. Компании PREMIER Biosoft и OptiGene продают программу LAMP Designer с возможностью бесплатного тестирования. В 2011 г. была создана программа подбора LAVA, однако в настоящее время она недоступна [2]. Программа FastPCR имеет возможность подбора праймеров для LAMP [4]. Наиболее популярна на сегодняшний день созданная японской фирмой Eiken Chemical бесплатная программа Primer Explorer. Программа доступна на сайте фирмы (<https://primerexplorer.jp/e/>). В отличие от LAMP Designer, в ней нет встроенной проверки праймеров с помощью BLAST. Параметры подбора праймеров (диапазон

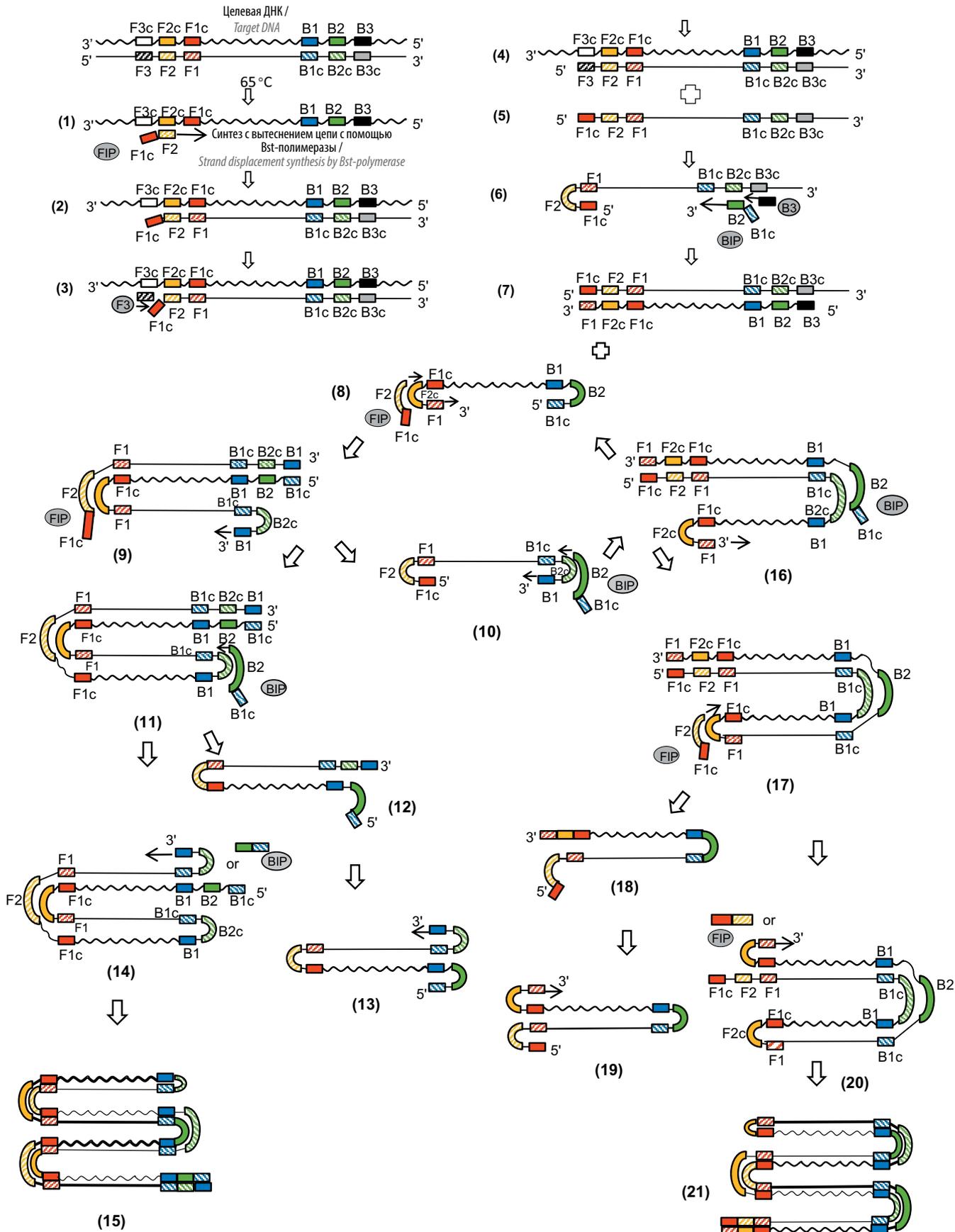


Рис. 1. Схема изотермической петлевой амплификации: (1) – Bst-полимераза начинает удлинение фрагмента F2 праймера FIP (forward inner primer); (2) – удлинение завершено; (3) – посадка праймера F3; (4) – удлинение праймера F3 с вытеснением цепи (5); (6) – образование шпильки на 5'-конце; удлинение цепи с праймеров B3 и VIP (backward inner primer). В результате удлинения праймера B3 образуется структура (7). В результате удлинения праймера VIP образуется шпильчатая структура (8), к которой может присоединиться праймер FIP; (9) – удлинение праймера FIP; на 3'-конце образовалась шпилька, с которой возможна дальнейшая элонгация; (10) – в результате удлинения праймера FIP образовалась шпильчатая структура, комплементарная структуре (8). К ней присоединяется праймер VIP; (11) – продукт элонгации структуры (9). В случае присоединения праймера VIP возможна дальнейшая элонгация; (12) – продукт элонгации праймера VIP, который может сформировать концевые шпильки (13); (14) – дальнейшая элонгация продукта (11) в результате образования шпильки или посадки праймера VIP. В случае элонгации шпильки образуется структура (15); (16) – завершение элонгации праймера VIP и начало элонгации шпильки. В результате вновь образуется структура (8) и появляется структура (17); (18–21) – этапы, аналогичные (12–15). В структурах (15) и (21) новосинтезированная цепь выделена жирной линией

Fig. 1. Scheme of loop-mediated isothermal amplification: (1) – Bst-polymerase extends the F2 region of the forward inner primer (FIP); (2) – extension is completed; (3) – F3 primer anneals to the target; (4) – F3 primer is extended with strand displacement (5); (6) – the product forms a loop structure at the 5'-end; extension of the strand after annealing of B3 primer and backward inner primer (BIP). The extension of B3 primer results in the emergence of structure (7). The extension of BIP results in the emergence of loop structure (8), which can be used as a binding site for FIP; (9) – FIP is extended with forming a loop structure at the 3'-end, which can be used for further elongation; (10) – the extension of FIP results in the emergence of loop structure complementary to structure (8). BIP binds to it; (11) – product of structure (9) elongation. Further elongation is possible if BIP binds to the target; (12) – product of BIP elongation that can form terminal loops (13); (14) – further elongation of product (11) after binding BIP to the complimentary region on the loop. Loop elongation results in the emergence of structure (15); (16) – completion of BIP elongation and start of the loop elongation. It leads to the formation of structures (8) and (17); (18–21) – stages similar to (12–15). In structures (15) and (21), the newly synthesized chain is indicated by a thick line

длин, температур плавления и расстояния между праймерами) у всех программ близки. Средний размер ампликона (расстояние между внешними границами F2 и B2) составляет ~200 пар нуклеотидов. На рис. 2 приведены расстояния между праймерами, заданные в установках Primer Explorer и которые при необходимости можно изменять. Такая необходимость возникает, когда программа не находит праймеров или находит их слишком много. В этом случае в первую очередь рекомендуют менять размер ампликона и размер петли F1c – F2.

Начальные установки параметров праймеров основаны на эмпирических данных. Однако следует учитывать, что их границы (особенно температура плавления) не являются очень жесткими, как и в случае ПЦР.

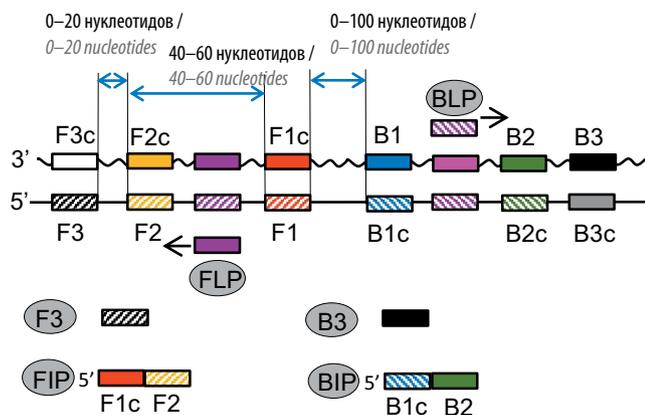


Рис. 2. Схема ампликона изотермической петлевой амплификации с 6 праймерами. Указаны диапазоны расстояний между праймерами, применяемые в программе Primer Explorer. FLP – forward loop primer, BLP – backward loop primer. Остальные обозначения праймеров как на рис. 1

Fig. 2. Scheme of an amplicon in loop-mediated isothermal amplification with 6 primers. The figure shows the ranges of distances between the primers used in the Primer Explorer program. FLP – forward loop primer, BLP – backward loop primer. The remaining primers are abbreviated as on Fig. 1

Например, в популярной в онкологии модификации LAMP – OSNA (one-step nucleic acid amplification; см. ниже) – петлевые праймеры имеют температуру плавления ~56 °C (LPF) и ~54 °C (LPR) [5].

Ферменты для проведения изотермической петлевой амплификации

Все выпускаемые сегодня ферменты для проведения LAMP созданы на основе Bst-полимеразы. Бактерия *B. stearothermophilus*, впервые описанная еще в 1920 г., широко распространена в почве, воде и вызывает порчу продуктов (http://www.wikiwand.com/en/Geobacillus_stearothermophilus). ДНК-полимеразы I, к которым относится Bst-полимераза, – мономерные белки размером ~700–900 аминокислотных остатков. Они осуществляют деградацию РНК-затравок и синтез ДНК на их месте, а также репарацию ДНК. Им свойственна 5'–3'-полимеразная (синтез ДНК) и 5'–3'-эксонуклеазная (деградация затравки) активности [6]. У некоторых полимераз семейства (например, ДНК-полимеразы I из *Escherichia coli*) имеется 3'–5'-эксонуклеазная корректирующая активность (proof-reading). У Bst-полимеразы она отсутствует [7, 8]. У современных коммерческих Bst-полимераз удален домен, обладающий 5'–3'-эксонуклеазной активностью. Они, подобно фрагменту Кленова ДНК-полимеразы I из *E. coli*, представляют собой большой фрагмент исходной Bst-полимеразы. Последняя способна к репликации с вытеснением цепи [7]. Именно это свойство стало определяющим при создании метода LAMP: благодаря ему не нужна повторяющаяся стадия плавления.

LAMP проводится при постоянной температуре (обычно около 65 °C). Это температурный оптимум Bst-полимеразы. Кроме того, при этой температуре двуцепочечная ДНК уже менее стабильна, что облегчает посадку праймеров. Первоначально до реакции проводили денатурацию ДНК при температуре 95 °C в течение 5 мин [1], однако вскоре выяснилось,

Таблица 1. Ферменты, используемые для проведения изотермической петлевой амплификации

Table 1. Enzymes used in loop-mediated isothermal amplification

Фермент Enzyme	Температурный оптимум, °С Optimum temperature, °C	Активность на матрицах Matrices	Производитель Manufacturer
Bst	65	ДНК DNA	New England, Biolabs и др. New England, Biolabs, etc.
Bst 2	60–72, warm start	ДНК DNA	NEB
Bst 3	65 (50–72)	ДНК, РНК DNA, RNA	NEB
GspM3.0	65	ДНК DNA	OptiGene
GspSSD2.0	65	ДНК, РНК DNA, RNA	OptiGene
LAVALamp	68–74	ДНК, РНК DNA, RNA	LuciGen
OmniAmp	72	ДНК, РНК DNA, RNA	BioCat

что реакция также хорошо проходит без денатурации, даже с геномной ДНК человека [9]. Для большей эффективности в реакцию может быть добавлен бетаин (триметилглицин), поскольку он снижает температуру плавления ДНК [9]. Для GC-богатых структурированных матриц его добавление дает хорошие результаты, однако для более легкоплавких матриц бетаин не эффективен и даже может обладать небольшим ингибирующим действием [10].

Разработаны варианты метода LAMP с привлечением обратной транскрипции (RT-LAMP). Обратную транскриптазу добавляют в ту же пробирку, что и реагенты для LAMP [11]. К настоящему времени созданы модифицированные варианты Bst-полимеразы, обладающие одновременно активностью обратной транскриптазы и имеющие повышенную термостабильность (табл. 1). Их использование упрощает проведение реакции и позволяет снизить неспецифическую амплификацию. Создана версия Bst-полимеразы (Bst 2 warm start, см. табл. 1), у которой активный центр при температуре ниже 45 °С блокирован аптамером, что также позволяет повысить специфичность реакции. Следует иметь в виду, что праймеры для ферментов с высокой температурой реакции нужно подбирать тоже с повышенной температурой плавления.

Визуализация продуктов реакции

Как и при ПЦР, визуализация может осуществляться после окончания реакции или в реальном времени. При использовании традиционного электрофореза в агарозном геле с последующим окрашиванием

интеркалирующим флуоресцентным красителем видна характерная «лестница» – конкатемерные продукты различной длины.

В реальном времени продукты реакции можно детектировать, добавляя флуоресцентные красители (SYBR Green I, бромистый этидий и др.) и измеряя изменение флуоресценции [11]. Протекание реакции можно оценить и по другим признакам. В ходе синтеза ДНК в результате гидролиза нуклеозидтрифосфатов высвобождается пирофосфат. Он образует белый осадок с присутствующими в буфере ионами магния. Поскольку в ходе LAMP образуется большое количество ДНК, побочного продукта (пирофосфата) тоже много. Благодаря этому помутнение реакционной смеси видно невооруженным глазом [12]. Количество образующегося пирофосфата магния пропорционально количеству синтезированной ДНК, поэтому, измеряя концентрацию пирофосфата, можно судить о концентрации ДНК [12]. Был даже разработан специальный прибор (турбидиметр), позволяющий по мутности проводить количественную оценку в реальном времени [13]. Более подробно способы детекции продуктов LAMP описаны в обзоре [2].

Сравнение методов изотермической петлевой амплификации и полимеразной цепной реакции

Сравнение характеристик ПЦР и LAMP приведено в табл. 2.

Безусловными достоинствами LAMP по сравнению с ПЦР являются высокая специфичность, ко-

Таблица 2. Сравнительная характеристика изотермической петлевой амплификации и полимеразной цепной реакции

Table 2. Comparison of loop-mediated isothermal amplification and polymerase chain reaction

Параметр Parameter	Полимеразная цепная реакция Polymerase chain reaction	Изотермическая петлевая амплификация Loop-mediated isothermal amplification
Фермент Enzyme	Taq-полимераза*; синтез без вытеснения цепи Taq-polymerase*; non-strand-displacing synthesis	Bst-полимераза; синтез с вытеснением цепи Bst-polymerase; strand-displacing synthesis
Температурный режим Temperature regimen	Циклическое изменение температуры Thermocycling	Изотермический (обычно 65 °С) Isothermal (usually 65 °C)
Амплификация Amplification	Циклическая Cyclic	Нециклическая Non-cyclic
Число праймеров Number of primers	2	4–6
Степень амплификации Amplification efficacy	10 ⁹ раз**	10 ⁹ –10 ¹⁰ раз
Время реакции Reaction time	Порядка от 45 мин до 2,5 ч*** Between 45 min and 2.5 h***	10–60 мин 10–60 min
Прибор Equipment	Дорогостоящий амплификатор Expensive thermocycler	Амплификатор не требуется**** No need for thermocycler****

*Или другие термофильные полимеразы, осуществляющие синтез без вытеснения цепи.

*Or other thermophilic, non-strand-displacing polymerases.

**Значение приведено для 30 циклов полимеразной цепной реакции.

**For 30 cycles of polymerase chain reaction.

***Время может различаться в зависимости от продолжительности каждой стадии и модели прибора.

***The time may vary depending on the duration of each stage and type of thermocycler.

****Можно использовать термостат или водяную баню.

****A thermostat or a water bath can be used.

торая достигается за счет 6 (или 8, в случае использования петлевых праймеров) участков связывания праймеров с целевой последовательностью, и высокая чувствительность (в среднем у LAMP она на порядок выше, чем у ПЦР (см. табл. 2)). Еще одним достоинством служит высокая скорость: продукты LAMP можно детектировать уже через 10 мин после начала реакции. Кроме того, реакция намного менее чувствительна к ингибиторам, присутствующим в биологических образцах. Поскольку дорогостоящие амплификаторы не нужны, а детекцию можно осуществлять просто глядя на пробирку, то LAMP дешевле ПЦР и не требует высокой квалификации.

Существенными недостатками метода являются невозможность клонирования продуктов реакции и сложность подбора праймеров, из чего следует другой недостаток: метод неудобен для исследовательских задач, при которых необходима амплификация относительно большого числа последовательностей. Такое соотношение сильных и слабых сторон обусловило область применения метода: он оказался ценной находкой для диагностики.

Области применения изотермической петлевой амплификации

LAMP, как и любой новый метод, первоначально был встречен с некоторым недоверием, однако накапливающийся положительный опыт его применения приводил ко все более широкому признанию. Первоначальная сложность подбора праймеров и оптимизации условий с лихвой окупается последующей простотой применения. Поэтому наиболее широко LAMP используется за стенами исследовательских лабораторий, где, вероятно, скоро будет успешно конкурировать с ПЦР. В продажу поступили первые коммерческие наборы на основе LAMP, например произведенные японской компанией Eiken Chemical, пионером в данной области. К настоящему времени метод успешно опробован для детекции однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNPs) [14], а также десятков патогенов: вирусов, бактерий, простейших, например возбудителей гепатита В, туберкулеза, сальмонеллеза, малярии и многих других [2]. Он оказался применим для контроля качества медицинских препаратов из лекарственных растений [15], отличия коровьего и козьего

молока и продуктов из них [16] и многих других целей. Оказалось, что LAMP может использоваться для детекции микроРНК (коротких РНК длиной ~22 н., осуществляющих сайленсинг генов [17]). Праймером F3 служит целевая микроРНК. Для детекции используют любой работающий набор праймеров (B3, F1P, V1P) и синтетическую матрицу. Важно только, чтобы исследуемый образец не содержал мишеней для них. Специфичность реакции определяется праймером F3, т.е. самой микроРНК. Специфичность была продемонстрирована при детекции микроРНК семейства let-7, различающихся только одним нуклеотидом. Диапазон чувствительности метода для микроРНК в реакционной смеси составил от 1 аттомоль до 1 пикомоль [18]. Важной областью применения LAMP, на которой мы остановимся подробнее, оказалась детекция метастазов в лимфатические узлы (ЛУ).

OSNA: детекция метастазов в лимфатические узлы

В 2007 г. LAMP был адаптирован для детекции метастазов в сторожевые ЛУ [5]. Так называют узлы, расположенные в непосредственной близости от злокачественной опухоли. Именно они поражаются метастазами в первую очередь. Наличие метастазов в сторожевых ЛУ имеет важное прогностическое значение и во многом определяет тактику лечения. Кроме того, проведение диагностики прямо во время операции позволяет принять оптимальное решение о необходимости удаления сторожевых и более отдаленных ЛУ. Стандартная диагностика (окрашивание парафиновых срезов ткани гематоксилином и эозином и визуальная оценка) требует высокой квалификации и довольно продолжительного времени (~36 ч), тогда как LAMP прост в применении и позволяет быстро получить результат.

Модификация LAMP, разработанная для анализа метастазов в сторожевые ЛУ, — OSNA — включает лизис фрагмента ЛУ, обратную транскрипцию и LAMP. Выделения РНК не требуется: в качестве матрицы используется просто лизат ткани. Стандартным стало применение праймеров к цитокератину 19 (KRT19) [5, 19]. Цитокератин 19 принадлежит к семейству кератинов — белков промежуточных филаментов. Экспрессируется главным образом в клетках эпителия, в частности в эпителии протоков и слизистых оболочках, а также в клетках опухолей эпителиального происхождения и их метастазах [20]. Поэтому обнаружение цитокератина 19 в ЛУ является признаком присутствия в нем опухолевых клеток эпителиального происхождения. Метод был разработан для детекции метастазов рака молочной железы и с тех пор успешно применен для детекции метастазов других опухолей эпителиального происхождения, в частности колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, рака матки и щитовидной железы [21–24].

Так, в большинстве работ по сравнению методики OSNA и гистологического исследования при детекции метастатического поражения сторожевых ЛУ при раке молочной железы показано, что OSNA обладает высокой специфичностью, высоким уровнем соответствия результатов и диагностической ценностью отрицательного результата. Такие данные демонстрировали, что диссекция подмышечных ЛУ у пациентов без метастазов в сторожевые ЛУ может не проводиться. Высокая диагностическая ценность отрицательного результата дает убедительные доказательства того, что диссекция подмышечных ЛУ могла быть безопасно исключена у пациентов с непораженными сторожевыми ЛУ. Высокий (93,8 %) уровень сопоставимости результатов указывает на то, что OSNA сопоставима с гистологическим исследованием по способности детекции метастазов в ЛУ (табл. 3).

Аналогичные результаты были получены при сравнении методики OSNA и гистологического исследования при детекции метастатического поражения ЛУ при раке желудка, легких, щитовидной железы, колоректальном раке, плоскоклеточном раке головы и шеи (табл. 4).

Нами OSNA впервые был применен для детекции метастазов в сторожевые ЛУ при раке предстательной железы [25]. Чувствительность и специфичность относительно морфологического исследования составили 94 и 93 %. Такие же высокие значения были получены ранее для других видов опухолей [24]. Таким образом, метод применим и для рака предстательной железы. Поскольку с момента удаления ЛУ до получения результата проходит не более 40 мин, метод может быть использован прямо во время операции. Благодаря простоте, дешевизне и точности OSNA имеет хорошие перспективы для внедрения в клиническую практику. Применение OSNA также позволит избежать субъективности, неизбежной при визуальной оценке срезов тканей, и внедрить его в больницы со слабым техническим оснащением.

Очевидно, потенциал OSNA на этом отнюдь не исчерпан. Так, метод опробован еще не на всех опухолях эпителиального происхождения. Актуальным представляется также поиск других генов-маркеров, помимо СК19, в частности для опухолей неэпителиального происхождения.

Дальнейшие направления развития изотермической петлевой амплификации в онкологии

Статус ЛУ остается важным прогностическим фактором и одним из ключевых компонентов выбора тактики лечения больных раком различной локализации. «Золотым стандартом» оценки статуса ЛУ является гистологическое исследование, не лишенное ряда недостатков (субъективность оценки, влияние пробоподготовки и числа анализируемых срезов).

Таблица 3. Сравнение методики OSNA и гистологического исследования при детекции метастатического поражения сторожевых лимфатических узлов при раке молочной железы

Table 3. Comparison of OSNA assay and histological examination for the detection of sentinel lymph node metastases in breast cancer

Автор Author	Год Year	Количество образцов Number of specimens	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Сопоставимость результатов, % Concordance rate, %	Диагностическая ценность положительного результата, % Positive predictive value, %	Диагностическая ценность отрицательного результата, % Negative predictive value, %
M. Tsujimoto и соавт. [5] M. Tsujimoto et al. [5]	2007	325	95,8	98,6	98,2	91,5	99,3
M. Visser и соавт. [26] M. Visser et al. [26]	2008	346	95,3	94,7	94,8	80,3	98,9
C. Schem и соавт. [27] C. Schem et al. [27]	2009	343	98,1	91,7	91,8	80,0	99,0
Y. Tamaki и соавт. [28] Y. Tamaki et al. [28]	2009	450	87,5	94,1	92,9	76,1	97,2
S. Feldman и соавт. [29] S. Feldman et al. [29]	2011	1044	77,5	95,8	93,4	73,8	96,6
A. Khaddage и соавт. [30] A. Khaddage et al. [30]	2011	80	88,2	98,4	96,3	93,8	96,9
L. Bernet и соавт. [31] L. Bernet et al. [31]	2011	181	89,2	95,8	94,5	84,6	97,2
K.L. Snook и соавт. [32] K.L. Snook et al. [32]	2011	395	91,7	96,9	95,9	86,8	98,1
M.A. Frère-Belda и соавт. [33] M.A. Frère-Belda et al. [33]	2012	503	80,9	93,9	92,2	65,4	97,2
Y.S. Wang и соавт. [34] Y.S. Wang et al. [34]	2012	1188	83,7	92,9	91,4	96,8	69,1
Y. Sagara и соавт. [35] Y. Sagara et al. [35]	2013	61	75,0	98,0	93,4	90,0	94,1
S. Buglioni и соавт. [36] S. Buglioni et al. [36]	2013	903	92,6	96,1	95,3	86,1	98,0
B. Smolarz и соавт. [37] B. Smolarz et al. [37]	2013	74	100	96,2	97,3	90,9	100
S.M. Banerjee и соавт. [38] S.M. Banerjee et al. [38]	2014	268	95,1	95,6	95,5	80,0	99,1
N. Pathmanathan и соавт. [39] N. Pathmanathan et al. [39]	2014	170	89,3	96,5	95,3	83,3	97,9
A. Chaudhry и соавт. [40] A. Chaudhry et al. [40]	2014	166	92,8	93,7	89,2	43,4	99,2
D. Li и соавт. [41] D. Li et al. [41]	2015	311	83,3	96,7	95,2	76,9	97,8
<i>Всего</i> <i>Total</i>		<i>6808</i>	<i>89,3</i>	<i>94,8</i>	<i>93,8</i>	<i>77,8</i>	<i>97,6</i>

Таблица 4. Сравнение методики OSNA и гистологического исследования при детекции метастатического поражения лимфатических узлов при различных видах рака

Table 4. Comparison of OSNA assay and histological examination for the detection of lymph node metastases in various cancers

Автор Author	Год Year	Количество образцов Number of specimens	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Сопоставимость результатов, % Concordance rate, %	Диагностическая ценность положительного результата, % Positive predictive value, %	Диагностическая ценность отрицательного результата, % Negative predictive value, %
Рак желудка <i>Gastric cancer</i>							
Y. Yaguchi и соавт. [42] Y. Yaguchi et al. [42]	2011	162	88,9	96,6	94,4	90,9	95,8
К. Кумагаи и соавт. [43] K. Kumagai et al. [43]	2014	394	83,3	95,9	94,2	76,3	97,3
Колоректальный рак <i>Colorectal cancer</i>							
R.S. Croner и соавт. [44] R.S. Croner et al. [44]	2010	184	92,5	96,5	95,7	88,1	97,9
Н. Ямамото и соавт. [45] H. Yamamoto et al. [45]	2011	385	95,2	97,7	97,1		
U. Güller и соавт. [46] U. Güller et al. [46]	2012	307	94,5	97,6	97,1	89,7	98,8
Н. Ямамото и соавт. [47] H. Yamamoto et al. [47]	2016	1925	86,2	96,5	95,7	66,5	98,8
Рак легкого <i>Lung cancer</i>							
М. Иноуэ и соавт. [48] M. Inoue et al. [48]	2012	165	95,0	99,3	98,8	95,0	99,3
М. Наюама и соавт. [49] M. Hayama et al. [49]	2014	40	100	91,7	92,5	57,1	100
К. Накагава и соавт. [50] K. Nakagawa et al. [50]	2016	410	79,7		92,7		
Рак щитовидной железы <i>Thyroid cancer</i>							
К. Каззка и соавт. [51] K. Kaczka et al. [51]	2014	92	65,0	87,5	82,6	59,1	90,0
К. Каззка и соавт. [52] K. Kaczka et al. [52]	2015	21	81,8	100	90,5	83,3	100
S. del Carmen и соавт. [53] S. del Carmen et al. [53]	2016	273	81,5	92,1	87,9	87,1	88,3
Рак шейки матки <i>Cervical cancer</i>							
S. Okamoto и соавт. [54] S. Okamoto et al. [54]	2013	130	50,0	98,4	96,2	60,0	97,6
T. Nagai и соавт. [55] T. Nagai et al. [55]	2015	137	82,4	99,2	97,1	93,3	97,5
Плоскоклеточный рак головы и шеи <i>Head and neck squamous cell carcinoma</i>							
T. Matsuzuka и соавт. [56] T. Matsuzuka et al. [56]	2012	175	82,4	99,3			
Н. Года и соавт. [57] H. Goda et al. [57]	2012	312	86,9	96,0	94,2	84,1	96,8

Возможность применения методики LAMP при различных формах онкологических заболеваний является предметом пристального изучения в наши дни. На настоящий момент известно о многочисленных многоцентровых исследованиях и успешном клиническом применении LAMP при нескольких видах рака, таких как рак желудка и колоректальный рак. Пристальное внимание уделяется прогностической значимости анализа целого ЛУ методом OSNA, позволяющего избежать ложноотрицательных результатов при наличии микрометастазов. Кроме того, изучается вопрос использования дополнительных маркеров, отличных от цитokerатина 19. Так, сообщалось о нескольких случаях рака молочной железы с низкой экспрессией матричной РНК цитокератина 19, что делало невозможным применение OSNA для обнаруже-

ния метастатического поражения ЛУ. В многоцентровом исследовании Y. Tamaki и соавт. 2 узла от разных пациентов дали ложноотрицательные результаты с очень слабой экспрессией матричной РНК цитокератина 19, при иммуногистохимической окраске первичных опухолей пациентов также не обнаружено цитокератина 19 [27]. Такая же проблема может возникать и при других злокачественных опухолях и тем самым влиять на процесс принятия решений о дальнейшей тактике ведения пациента.

Отдельным направлением является разработка различных модификаций микрочипов, что позволит сделать диагностику с помощью LAMP еще более доступной [58–60]. Таким образом, LAMP оказалась весьма перспективным методом, уже входящим в широкое применение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Notomi T., Okayama H., Masubuchi H. et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res* 2000;28(12):E63. PMID: 10871386.
- Wong Y.P., Othman S., Lau Y.L. et al. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): a versatile technique for detection of micro-organisms. *J Appl Microbiol* 2018;124(3):626–43. DOI: 10.1111/jam.13647. PMID: 29165905.
- Nagamine K., Hase T., Notomi T. Accelerated reaction by loop-mediated isothermal amplification using loop primers. *Mol Cell Probes* 2002;16(3):223–9. PMID: 12144774.
- Kalendar R., Tselykh T.V., Khassenov B., Ramanculov E.M. Introduction on using the fastPCR software and the related java web tools for PCR and oligonucleotide assembly and analysis. *Methods Mol Biol* 2017;1620:33–64. DOI: 10.1007/978-1-4939-7060-5_2. PMID: 28540698.
- Tsujimoto M., Nakabayashi K., Yoshidome K. et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007;13(16):4807–16. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2512. PMID: 17699859.
- Patel P.H., Suzuki M., Adman E. et al. Prokaryotic DNA polymerase I: evolution, structure, and "base flipping" mechanism for nucleotide selection. *J Mol Biol* 2001;308(5):823–37. DOI: 10.1006/jmbi.2001.4619. PMID: 11352575.
- Kiefer J.R., Mao C., Hansen C.J. et al. Crystal structure of a thermostable *Bacillus* DNA polymerase I large fragment at 2.1 Å resolution. *Structure* 1997;5(1):95–108. PMID: 9016716.
- Aliotta J.M., Pelletier J.J., Ware J.L. et al. Thermostable *Bst* DNA polymerase I lacks a 3'–5' proof-reading exonuclease activity. *Genet Anal* 1996;12(5–6):185–95. PMID: 8740835.
- Nagamine K., Watanabe K., Ohtsuka K. et al. Loop-mediated isothermal amplification reaction using a nondenatured template. *Clin Chem* 2001;47(9):1742–3. PMID: 11514425.
- Ma C., Wang Y., Zhang P., Shi C. Accelerated isothermal nucleic acid amplification in betaine-free reaction. *Anal Biochem* 2017;530:1–4. DOI: 10.1016/j.ab.2017.04.017. PMID: 28457896.
- Notomi T., Mori Y., Tomita N., Kanda H. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): principle, features, and future prospects. *J Microbiol* 2015;53(1):1–5. DOI: 10.1007/s12275-015-4656-9. PMID: 25557475.
- Mori Y., Nagamine K., Tomita N., Notomi T. Detection of loop-mediated isothermal amplification reaction by turbidity derived from magnesium pyrophosphate formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289(1):150–4. DOI: 10.1006/bbrc.2001.5921. PMID: 11708792.
- Mori Y., Kitao M., Tomita N., Notomi T. Real-time turbidimetry of LAMP reaction for quantifying template DNA. *J Biochem Biophys Methods* 2004;59(2):145–57. DOI: 10.1016/j.jbbm.2003.12.005. PMID: 15163526.
- Nakamura N., Ito K., Takahashi M. et al. Detection of six single-nucleotide polymorphisms associated with rheumatoid arthritis by a loop-mediated isothermal amplification method and an electrochemical DNA chip. *Anal Chem* 2007;79(24):9484–93. DOI: 10.1021/ac0715468. PMID: 17985847.
- Li J.J., Xiong C., Liu Y. et al. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP): emergence as an alternative technology for herbal medicine identification. *Front Plant Sci* 2016;7:1956. DOI: 10.3389/fpls.2016.01956. PMID: 28082999.
- Kim M.J., Kim H.Y. Direct duplex real-time loop mediated isothermal amplification assay for the simultaneous detection of cow and goat species origin of milk and yogurt products for field use. *Food Chem* 2018;246:26–31. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.11.014. PMID: 29291848.
- 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.
- Li C., Li Z., Jia H., Yan J. One-step ultrasensitive detection of microRNAs with loop-mediated isothermal amplification (LAMP). *Chem Commun (Camb)* 2011;47(9):2595–7. DOI: 10.1039/c0cc03957h. PMID: 21173961.
- Taniyama K., Motoshita J., Sakane J. et al. Combination analysis of a whole lymph node by one-step nucleic acid amplification and histology for intraoperative detection of micrometastasis. *Pathobiology* 2006;73(4):183–91. DOI: 10.1159/000096019. PMID: 17119347.
- Jain R., Fischer S., Serra S., Chetty R. The use of Cytokeratin 19 (CK19) immunohistochemistry in lesions of the pancreas, gastrointestinal tract, and liver. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18(1):9–15. DOI: 10.1097/PAI.0b013e3181ad36ea. PMID: 19956064.
- Sidaway P. Lung cancer: OSNA enables more accurate detection of micrometastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(2):68. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.206. PMID: 29255236.

22. Wild J.B., Iqbal N., Francombe J. et al. Is it time for one-step nucleic acid amplification (OSNA) in colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2017;21(9):693–9. DOI: 10.1007/s10151-017-1690-0. PMID: 28887714.
23. Shi F., Zhang Q., Liang Z. et al. One-step nucleic acid amplification assay is an accurate technique for sentinel lymph node biopsy of breast cancer patients: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2017;117(8):1185–91. DOI: 10.1038/bjc.2017.262. PMID: 28797030.
24. Tamaki Y. One-step nucleic acid amplification (OSNA): where do we go with it? *Int J Clin Oncol* 2017;22(1):3–10. DOI: 10.1007/s10147-016-1030-9. PMID: 27549784.
25. Шкурников М.Ю., Зотиков А.А., Беляков М.М. Применение петлевой изотермической амплификации ДНК для диагностики микрометастазов рака предстательной железы в лимфатические узлы. *Онкоурология* 2017;13(2):63–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-63-66 [Shkurnikov M.Y., Zotikov A.A., Belyakov M.M. et al. Application of loop-mediated isothermal amplification of DNA for diagnosis of prostate cancer micrometastases in the lymph nodes. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(2):63–6. (In Russ.)].
26. Visser M., Jiwa M., Horstman A. et al. Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int J Cancer* 2008;122(11):2562–7. DOI: 10.1002/ijc.23451. PMID: 18324628.
27. Schem C., Maass N., Bauerschlag D.O. et al. One-step nucleic acid amplification – a molecular method for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients; results of the German study group. *Virchows Arch* 2009;454(2):203–10. DOI: 10.1007/s00428-008-0703-9. PMID: 19101726.
28. Tamaki Y., Akiyama F., Iwase T. et al. Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res* 2009;15(8):2879–84. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1881. PMID: 19351770.
29. Feldman S., Krishnamurthy S., Gillanders W. et al. A novel automated assay for the rapid identification of metastatic breast carcinoma in sentinel lymph nodes. *Cancer* 2011;117(12):2599–607. DOI: 10.1002/cncr.25822. PMID: 21226034.
30. Khaddage A., Berremila S.A., Forest F. et al. Implementation of molecular intra-operative assessment of sentinel lymph node in breast cancer. *Anticancer Res* 2011;31(2):585–90. PMID: 21378342.
31. Bernet L., Cano R., Martinez M. et al. Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: a reproducible molecular method: a multicentric Spanish study. *Histopathology* 2011;58(6):863–9. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.03836.x. PMID: 21585425.
32. Snook K.L., Layer G.T., Jackson P.A. et al. Multicentre evaluation of intraoperative molecular analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Br J Surg* 2011;98(4):527–35. DOI: 10.1002/bjs.7347. PMID: 21656717.
33. Le Frère-Belda M.A., Bats A.S., Gil-laizeau F. et al. Diagnostic performance of one-step nucleic acid amplification for intraoperative sentinel node metastasis detection in breast cancer patients. *Int J Cancer* 2012;130(10):2377–86. DOI: 10.1002/ijc.26291. PMID: 21780107.
34. Wang Y.S., Ou-yang T., Wu J. et al. Comparative study of one-step nucleic acid amplification assay, frozen section, and touch imprint cytology for intraoperative assessment of breast sentinel lymph node in Chinese patients. *Cancer Sci* 2012;103(11):1989–93. DOI: 10.1111/cas.12001. PMID: 22924886.
35. Sagara Y., Ohi Y., Matsukata A. et al. Clinical application of the one-step nucleic acid amplification method to detect sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *Breast Cancer* 2013;20(2):181–6. DOI: 10.1007/s12282-011-0324-z. PMID: 22203582.
36. Buglioni S., Di Filippo F., Terrenato I. et al. Quantitative molecular analysis of sentinel lymph node may be predictive of axillary node status in breast cancer classified by molecular subtypes. *PLoS One* 2013;8(3):30–40. DOI: 10.1371/journal.pone.0058823. PMID: 23533593.
37. Smolarz B., Krawczyk T., Westfal B. et al. Comparison of one-step nucleic acid amplification (OSNA) method and routine histological investigation for intraoperative detection of lymph node metastasis in Polish women with breast cancer. *Polish J Pathol* 2013;64(2):104–8. PMID: 23900867.
38. Banerjee S.M., Michalopoulos N.V., Williams N.R. et al. Detailed evaluation of one step nucleic acid (OSNA) molecular assay for intra-operative diagnosis of sentinel lymph node metastasis and prediction of non-sentinel nodal involvement: experience from a London Teaching Hospital. *Breast* 2014;23(4):378–84. DOI: 10.1016/j.breast.2014.02.001. PMID: 24630617.
39. Pathmanathan N., Renthawa J., French J.R. et al. Intraoperative sentinel lymph node assessment in breast cancer: a comparison of rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression and imprint cytology. *ANZ J Surg* 2014;84(10):730–4. DOI: 10.1111/ans.12668. PMID: 24899463.
40. Chaudhry A., Williams S., Cook J. et al. The real-time intra-operative evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer patients using One Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) and implications for clinical decision-making. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(2):150–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.12.007. PMID: 24378008.
41. Li D., Xu X., Chen J. et al. Utility of one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay in detecting breast cancer metastases of sentinel lymph nodes in a Chinese population. *Breast Cancer* 2015;22(2):135–40. DOI: 10.1007/s12282-013-0461-7. PMID: 23515947.
42. Yaguchi Y., Sugasawa H., Tsujimoto H. et al. One-step nucleic acid amplification (OSNA) for the application of sentinel node concept in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18(8):2289–96. DOI: 10.1245/s10434-011-1591-9. PMID: 21301968.
43. Kumagai K., Yamamoto N., Miyashiro I. et al. Multicenter study evaluating the clinical performance of the OSNA assay for the molecular detection of lymph node metastases in gastric cancer patients. *Gastric Cancer* 2014;17(2):273–80. DOI: 10.1007/s10120-013-0271-9. PMID: 23743877.
44. Croner R.S., Geppert C.I., Bader F.G. et al. Molecular staging of lymph node-negative colon carcinomas by one-step nucleic acid amplification (OSNA) results in upstaging of a quarter of patients in a prospective, European, multicentre study. *Br J Cancer* 2014;110(10):2544–50. DOI: 10.1038/bjc.2014.170. PMID: 24722182.
45. Yamamoto H., Sekimoto M., Oya M. et al. OSNA-based novel molecular testing for lymph node metastases in colorectal cancer patients: results from a multicenter clinical performance study in Japan. *Ann Surg Oncol* 2011;18(7):1891–8. DOI: 10.1245/s10434-010-1539-5. PMID: 21290195.
46. Güller U., Zettl A., Worn M. et al. Molecular investigation of lymph nodes in colon cancer patients using one-step nucleic acid amplification (OSNA): a new road to better staging? *Cancer* 2012;118(24):6039–45. DOI: 10.1002/cncr.27667. PMID: 22684906.
47. Yamamoto H., Tomita N., Inomata M. et al. OSNA-assisted molecular staging in colorectal cancer: a prospective multicenter trial in Japan. *Ann Surg Oncol* 2016;23(2):391–6. DOI: 10.1245/s10434-015-4880-x. PMID: 26438440.
48. Inoue M., Hiyama K., Nakabayashi K. et al. An accurate and rapid detection of lymph node metastasis in non-small cell

- lung cancer patients based on one-step nucleic acid amplification assay. *Lung Cancer* 2012;78(3):212–8. DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.08.018. PMID: 23026640.
49. Hayama M., Chida M., Karube Y. et al. One-step nucleic acid amplification for detection of lymph node metastasis in lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014;20(3):181–4. PMID: 23603642.
50. Nakagawa K., Asamura H., Tsuta K. et al. The novel one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay for the diagnosis of lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a multicenter prospective study. *Lung Cancer* 2016;97:1–7. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.03.015. PMID: 27237020.
51. Kaczka K. Badanie metodą jedностopniowej amplifikacji kwasu nukleinowego węzłów chłonnych w raku brodawkowatym tarczycy – porównanie z badaniem histopatologicznym i badaniem PCR w czasie rzeczywistym. *Endokrynol Pol* 2015;65(6):422–30.
52. Kaczka K., Fendler W., Borowiec M. et al. One-step nucleic acid amplification testing in medullary thyroid cancer lymph nodes: a case series. *Arch Med Sci* 2015;11(1):137–41. DOI: 10.5114/aoms.2015.49206. PMID: 25861300.
53. del Carmen S., Gatiús S., Franch-Arcas G. et al. Concordance study between one-step nucleic acid amplification and morphologic techniques to detect lymph node metastasis in papillary carcinoma of the thyroid. *Hum Pathol* 2016;48:132–41. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.09.020. PMID: 26614398.
54. Okamoto S., Niikura H., Nakabayashi K. et al. Detection of sentinel lymph node metastases in cervical cancer: assessment of KRT19 mRNA in the one-step nucleic acid amplification (OSNA) method. *Gynecol Oncol* 2013;130(3):530–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.06.027. PMID: 23811115.
55. Nagai T., Niikura H., Okamoto S. et al. A new diagnostic method for rapid detection of lymph node metastases using a one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22(3):980–6. DOI: 10.1245/s10434-014-4038-2. PMID: 25190122.
56. Matsuzuka T., Takahashi K., Kawakita D. et al. Intraoperative molecular assessment for lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma using one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay. *Ann Surg Oncol* 2012;19(12):3865–70. DOI: 10.1245/s10434-012-2409-0. PMID: 22618721.
57. Goda H., Nakashiro K.I., Oka R. et al. One-step nucleic acid amplification for detecting lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2012;48(10):958–63. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.026. PMID: 22516375.
58. Mauk M.G., Liu C., Song J., Bau H.H. Integrated microfluidic nucleic acid isolation, isothermal amplification, and amplification quantification. *Microarrays (Basel)* 2015;4(4):474–89. DOI: 10.3390/microarrays4040474. PMID: 27600235.
59. Giuffrida M.C., Spoto G. Integration of isothermal amplification methods in microfluidic devices: recent advances. *Biosens Bioelectron* 2017;90:174–86. DOI: 10.1016/j.bios.2016.11.045. PMID: 27888686.
60. Asiello P.J., Baeumner A.J. Miniaturized isothermal nucleic acid amplification, a review. *Lab Chip* 2011;11(8):1420–30. DOI: 10.1039/c0lc00666a. PMID: 21387067.

Вклад авторов

Ю.А. Макарова, А.А. Зотиков, М.Ю. Шкурников: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Г.А. Белякова, Б.Я. Алексеев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

Yu.A. Makarova, A.A. Zotikov, M.Yu. Shkurnikov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

G.A. Belyakova, B.Ya. Alekseev: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов

Ю.А. Макарова: <https://orcid.org/0000-0003-4497-3421>

А.А. Зотиков: <https://orcid.org/0000-0001-7720-9919>

Б.Я. Алексеев: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

М.Ю. Шкурников: <https://orcid.org/0000-0002-6668-5028>

ORCID of authors

Yu.A. Makarova: <https://orcid.org/0000-0003-4497-3421>

A.A. Zotikov: <https://orcid.org/0000-0001-7720-9919>

B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

M.Yu. Shkurnikov: <https://orcid.org/0000-0002-6668-5028>

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: 11.04.2018. **Принята к публикации:** 10.05.2018

Article received: 11.04.2018. **Accepted for publication:** 10.05.2018

Преимущества и ограничения метода петлевой амплификации

Advantages and limitations of the loop amplification method

В статье Ю.А. Макаровой, А.А. Зотикова, Г.А. Беляковой и др. «Изотермическая петлевая амплификация: эффективный метод экспресс-диагностики в онкологии», опубликованной во 2-м номере журнала «Онкоурология» за 2018 г., рассмотрен современный молекулярно-биологический метод амплификации ДНК или РНК — изотермическая петлевая амплификация (LAMP). Отмечено, что в этом методе амплификация нуклеиновых кислот (НК) происходит при постоянной температуре (около 65 °С) с использованием 4 или 6 праймеров. Метод имеет высокую специфичность, чувствительность и быстроту выполнения, не нуждается в использовании дорогостоящих приборов. LAMP успешно применяется для диагностики вирусов, бактерий и других патогенов, в том числе в составе пищевых продуктов, а также для детекции однонуклеотидных полиморфизмов. Создана модификация LAMP, предназначенная для детекции метастазов, получившая название OSNA (one-step nucleic acid amplification). Уделено внимание механизму LAMP, дизайну праймеров и диагностике онкологических заболеваний с помощью OSNA. Приведены данные литературы по сравнению методики OSNA и гистологического исследования при детекции метастатического поражения лимфатических узлов при различных видах рака, демонстрирующие неплохое сходство результатов.

Считается, что LAMP менее чувствительна к примесям при выделении НК, чем полимеразная цепная реакция (ПЦР). Однако примеси, влияющие на реакцию при ПЦР и LAMP, могут просто быть различными [1, 2], и их

возможное воздействие на чувствительность LAMP необходимо учитывать, особенно при анализе образцов, которые ранее не изучались с помощью этого метода. Кроме того, особенности образования осадка также могут влиять на оценку количества детектируемых НК при визуальной детекции результатов [3]. Следует также иметь в виду возможность резкого падения чувствительности LAMP при малом содержании НК в образце [4].

Широкому распространению LAMP в диагностических целях в значительной мере может препятствовать сложность конструирования праймеров, от качества которых зависят результаты анализов. Такая проблема в дальнейшем может разрешаться путем создания коммерческих наборов [5]. Некоторые авторы отмечают возможность контаминации образцов во время реакции или при открытии пробирок для детекции, что особенно существенно при выявлении патогенных микроорганизмов. Для решения этой проблемы разрабатываются системы, не требующие открывания пробирок. Такие системы, использующие флуоресцентно меченые праймеры, открывают дорогу для устранения еще одного ограничения LAMP — отсутствия мультиплектности реакции [6].

Следует отметить, что LAMP прежде всего диагностический метод и не является заменой ПЦР в других сферах. Например, продукт амплификации, полученный методом LAMP, невозможно клонировать. Вместе с тем этот метод постепенно находит свое место и развивается как с точки зрения непосредственно технологии, так и в аппаратном плане [7].

*Н.В. Апанович, к.м.н.; А.В. Карпунин, д.б.н.
(ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»)*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Francois P., Tangomo M., Hibbs J. et al. Robustness of a loop-mediated isothermal amplification reaction for diagnostic applications. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011;62(1):41–8. PMID: 21276085. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2011.00785.x.
2. Nixon G., Garson J.A., Grant P. et al. Comparative study of sensitivity, linearity, and resistance to inhibition of digital and nondigital polymerase chain reaction and loop mediated isothermal amplification assays for quantification of human cytomegalovirus. *Anal Chem* 2014;86(9):4387–94. PMID: 24684191. DOI: 10.1021/ac500208w.
3. Thiessen L.D., Keune J.A., Neill T.M. et al. Development of a grower-conducted inoculum detection assay for management of grape powdery mildew. *Plant Pathol* 2016;65(2):173–352. DOI: 10.1111/ppa.12421.
4. Thiessen L.D., Neill T.M., Mahaffee W.F. Development of a quantitative loop-mediated isothermal amplification assay for the field detection of *Erysiphe necator*. *Peer J* 2018;6:e4639. PMID: 29692952. DOI: 10.7717/peerj.4639.
5. Abdullahi U.F., Naim R., Taib W.R.W. et al. Loop-mediated isothermal amplification (lamp), an innovation in gene amplification: bridging the gap in molecular diagnostics; a review. *IJCT* 2015;8(17):1–12. DOI: 10.17485/ijst/2015/v8i17/55767.

6. Ball C.S., Light Y.K., Koh C. et al. Quenching of unincorporated amplification signal reporters in reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification enabling bright, single-step, closed-tube, and multiplexed detection of RNA viruses. *Anal Chem* 2016;88(7):3562–8. PMID: 26980448. DOI: 10.1021/acs.analchem.5b04054.
7. Biswal D. Advances in loop-mediated isothermal amplification (LAMP) technology and its necessity to detect helminth infections: an overview. *Biomarkers J* 2016;2(2):1–5. DOI: 10.21767/2472-1646.100015.

Результаты тренировки мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи пациентов с недержанием мочи после лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомии

А.З. Винаров, Л.М. Рапопорт, Г.Е. Крупинов, Ю.Л. Демидко, Д.Г. Цариченко,
Е.А. Безруков, М.Э. Еникеев, В.А. Терещенко

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Юрий Леонидович Демидко demidko1@mail.ru

Введение. Упражнения для мышц тазового дна применяются в качестве 1-й линии лечения недержания мочи после проведения радикальной простатэктомии. Их эффективность остается предметом изучения. Биологическая обратная связь при обучении упражнениям для мышц таза позволяет повысить их эффективность.

Цель исследования – сравнить результаты обучения изолированным сокращениям мышц тазового дна с применением биологической обратной связи и его эффективности у пациентов с недержанием мочи после радикальной лапароскопической и робот-ассистированной простатэктомии.

Материалы и методы. Тренировка мышц таза под контролем биологической обратной связи была применена у 64 пациентов с недержанием мочи после простатэктомии. Радикальная лапароскопическая операция проведена 48 (75 %) больным, робот-ассистированная – 16 (25 %). У всех пациентов выполняли нервосбережение. Обучение пациенты начинали через 2 мес после операции. Для обучения пациента изолированным сокращениям применяли двухканальный электромиограф Neurotrack ETS (Великобритания). После достижения минимальной активности мышц живота при сокращении мышц тазового дна переходили к упражнениям.

Результаты. Статистически значимых различий по возрасту между пациентами после лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомии не выявлено ($p = 0,79$). Навык изолированных сокращений в результате занятий приобрели 55 (85,9 %) пациентов, которые могли заниматься самостоятельно. Остальным 9 (14,1 %) больным для тренировки потребовалась регулярная поддержка с применением биологической обратной связи 1–2 раза в месяц в условиях поликлинического отделения. Таким образом, вид операции не влиял на обучение. Овладение навыком изолированного сокращения не зависело от вида радикальной простатэктомии.

Заключение. Сроки восстановления удержания мочи к 6-му месяцу наблюдения при тренировке мышц таза с применением биологической обратной связи не различались после лапароскопической и робот-ассистированной простатэктомии.

Ключевые слова: лапароскопическая робот-ассистированная радикальная простатэктомия, биологическая обратная связь

Для цитирования: Винаров А.З., Рапопорт Л.М., Крупинов Г.Е. и др. Результаты тренировки мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи пациентов с недержанием мочи после лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Онкоурология 2018;14(2):102–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-102-108

Biofeedback-assisted pelvic floor muscle training in patients with urinary incontinence after laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy

A.Z. Vinarov, L.M. Rapoport, G.E. Krupinov, Yu.L. Demidko, D.G. Tsarichenko,
E.A. Bezrukov, M.E. Enikeev, V.A. Tereshchenko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

Background. Pelvic floor muscle exercises are used as a first-line treatment for urinary incontinence after radical prostatectomy. Their efficacy is still being investigated. The use of biofeedback when teaching pelvic floor muscle exercises to patients increases the effectiveness of therapy.

Objective: to assess the efficacy of biofeedback-assisted pelvic floor muscle training in patients with urinary incontinence after laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy and to compare the results of teaching.

Materials and methods. A total of 64 patients with urinary incontinence after nerve sparing prostatectomy underwent biofeedback-assisted pelvic floor muscle rehabilitation. Radical laparoscopic surgery was performed in 48 (75 %) patients, whereas robot-assisted surgery was performed in 16 (25 %) patients. The patients started their training 2 months postoperatively. We used two-channel electromyography with

the Neurotrack ETS system (United Kingdom) to teach the patients isolated pelvic floor muscle contractions. After achieving a minimum activity of abdominal muscles during pelvic floor muscle contractions, the patients started exercises.

Results. There was no significant difference in age between patients who underwent laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy ($p = 0.79$). Fifty-five patients (85.9%) acquired the skill of isolated pelvic floor muscle contractions and could perform training on their own. The remaining 9 patients (14.1 %) required regular support from healthcare professionals at an outpatient unit (1–2 biofeedback-assisted trainings per month). Thus, the type of surgery did not affect the process of training. The type of radical prostatectomy had no impact on the acquisition of the pelvic floor muscle contraction skill.

Conclusion. The time for restoration of urinary continence by biofeedback-assisted pelvic floor muscle training did not vary between patients after laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy.

Key words: laparoscopic robot-assisted radical prostatectomy, biofeedback

For citation: A.Z. Vinarov, L.M. Rapoport, G.E. Krupinov et al. Biofeedback-assisted pelvic floor muscle training in patients with urinary incontinence after laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):102–8.

Введение

Развитие техники и технологии радикальной простатэктомии направлено на повышение выживаемости пациентов, а также на улучшение функциональных результатов, в первую очередь удержания мочи. Существует мнение, что частота стрессового недержания мочи значимо ниже после робот-ассистированной лапароскопической радикальной простатэктомии по сравнению с лапароскопической радикальной простатэктомией (отношение рисков (ОР) 2,58; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,77–3,75; $p < 0,001$) [1]. Однако имеются данные об отсутствии различий функциональных результатов удержания мочи и нарушений эректильной функции после робот-ассистированной и лапароскопической простатэктомией (ОР 1,30; 95 % ДИ 4,65–2,05) [2]. Таким образом, восстановление удержания мочи у этой категории пациентов остается актуальной задачей.

Упражнения для мышц тазового дна применяются в качестве 1-й линии лечения недержания мочи после простатэктомии.

Эффективность применения таких упражнений остается предметом изучения. В кокрановском обзоре 2015 г. не выявлено различий эффективности восстановления удержания мочи у пациентов, которые выполняли упражнения для мышц тазового дна и не делали этого [3]. Тем не менее у большей части пациентов, выполнявших упражнения, отмечено восстановление удержания мочи в интервале от 3 до 12 мес [4].

Предоставление пациенту дополнительного канала информации, называемого биологической обратной связью, при обучении упражнениям для мышц таза позволяет повысить эффективность обучения [5]. Сознательная тренировка мышц таза после обучения с применением биологической обратной связи помогает эффективно ими управлять, точно прикладывать усилия и уменьшить влияние их антагонистов (мышц живота) [6]. Основная трудность заключается в том, что 40–60 % пациентов не способны изолированно

сокращать мышцы тазового дна, поскольку они являются анатомически скрытыми.

Цель исследования — сравнить результаты обучения изолированным сокращениям мышц тазового дна с применением биологической обратной связи и его эффективности для восстановления удержания мочи у пациентов после радикальной лапароскопической и робот-ассистированной лапароскопической простатэктомии.

Материалы и методы

Мы применили тренировку мышц таза под контролем биологической обратной связи у 64 пациентов с недержанием мочи после простатэктомии. Радикальная лапароскопическая операция проведена 48 (75 %) больным, робот-ассистированная — 16 (25 %) (см. таблицу). У всех пациентов выполняли нервосбережение.

Значимых различий между группами с лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомией и распределением стадии опухолевого процесса не выявлено ($p = 0,3056$).

В 1998 г. Международное общество по удержанию мочи (ICS) предложило опросник симптомов недержания мочи ICIQ-UI SF для обследования пациентов с недержанием мочи. Данная анкета имеет высокий уровень психометрической точности и применяется для оценки клинических проявлений недержания мочи отдельно и в сочетании с симптомами других заболеваний нижних мочевых путей [7].

Данные исследований свидетельствуют о том, что анкета ICIQ-UI SF позволяет установить предварительный диагноз недержания мочи, который соответствует результатам клинического и функционального методов обследования [8].

Средняя сумма баллов по шкале ICIQ-UI SF через 2 мес после операции составила 14 (8–20). У пациентов после лапароскопической радикальной простатэктомии этот показатель составил 15 (8–16), после робот-ассистированной — 13 (8–14) ($p = 0,002$) (рис. 1).

Распределение пациентов по стадии заболевания и виду операции
Patient distribution by disease stage and type of surgery

Радикальная простатэктомия Radical prostatectomy	Число пациентов (%) Number of patients (%)				Всего Total
	T1c	T2a	T2b	T2c	
Лапароскопическая Laparoscopic	2 (3,1)	27 (42,2)	16 (25,0)	3 (4,7)	48 (75)
Робот-ассистированная Robot-assisted	3 (4,7)	8 (12,5)	4 (6,2)	1 (1,6)	16 (25)
Всего Total	5 (7,8)	35 (54,7)	20 (31,2)	4 (6,2)	64 (100)

У всех пациентов применена тренировка мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи для обучения навыку их изолированных сокращений. Обучение пациенты начинали через 2 мес после операции.

Задача изолированной тренировки группы мышц тазового дна может быть решена только с применением методов биологической обратной связи, поскольку в данном случае наглядная информация доводится непосредственно до пациента, что позволяет легко контролировать правильность выполнения упражнений [5].

Эффективность тренировки мышц тазового дна с применением биологической обратной связи заключается в ее способности помочь пациентам развить в себе чувство управления и контроля за мышцами тазового дна.

Для регистрации электрической активности мышц используют индивидуальные электромиографические датчики. Их устанавливают в проекции

мышц промежности, справа и слева от средней линии. Неактивный датчик устанавливают на внутренней поверхности бедра. Занятия проходят в положении пациента лежа.

Для обучения пациента изолированным сокращениям применяли двухканальный электромиограф Neurotrack ETS (Великобритания): один канал регистрирует электромиограмму мышц тазового дна, другой — электромиограмму мышц-антагонистов (прямых мышц живота).

Больного просят сокращать мышцы тазового дна. Исходные результаты анализируют совместно с пациентом. После этого пациента просят сокращать мышцы тазового дна, обращая особое внимание на сокращение мышц-антагонистов. Только после достижения минимальной активности мышц живота при сокращении мышц тазового дна целесообразно переходить к упражнениям.

Пациентам рекомендовано продолжать самостоятельные упражнения после усвоения навыка изолированных сокращений. Мы рекомендуем выполнять упражнения 2–3 раза в день в положении лежа. Продолжительность упражнений составляет 7–10 мин.

Тренировка мышц тазового дна основана на следующих положениях [9]:

- пациент должен получать четкие и однозначные указания;
- внимание пациента концентрируется на изолированном сокращении специфических мышечных групп;
- произвольные сокращения *m. levator ani* должны способствовать как усилению тонуса мышц тазового дна, так и повышению максимальной амплитуды рефлекторных мышечных сокращений.

Всем пациентам подробно и доступно были объяснены возможные причины недержания мочи после операции. После этого больных обучали идентифицировать мышцы тазового дна (рис. 2).

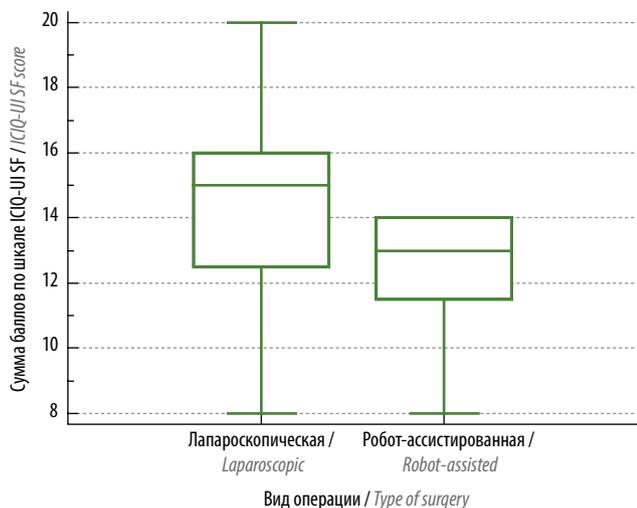


Рис. 1. Сумма баллов по шкале ICIQ-UI SF и вид радикальной простатэктомии (n = 64)

Fig. 1. ICIQ-UI SF score and type of radical prostatectomy (n = 64)

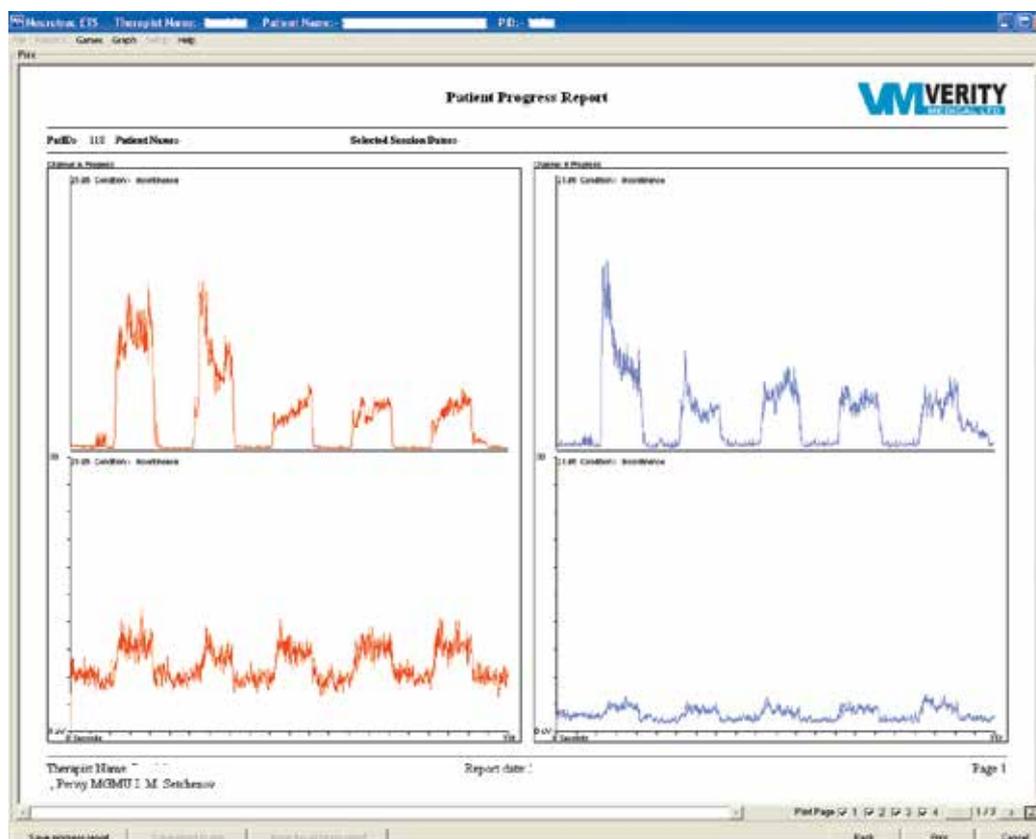


Рис. 2. Обучение изолированным сокращениям мышц таза. Красным цветом представлены электромиограммы мышц таза, синим – электромиограммы мышц передней брюшной стенки. Верхний ряд демонстрирует электромиограммы до обучения, нижний – электромиограммы после обучения. Отмечено снижение амплитуды сокращений, наиболее выраженное в прямых мышцах живота
Fig. 2. Teaching isolated pelvic floor muscle contractions. Electromyograms of pelvic floor muscles (red) and anterior abdominal muscles (blue). The upper row demonstrates baseline electromyograms (prior to training); the lower row demonstrates electromyograms after training. There was a decrease in the amplitude of contractions, most pronounced in the rectus abdominis muscle

Суммарная электромиограмма от мышц таза и прямых мышц живота выводится на экран монитора и доступна пациенту. Во время упражнения пациент обучается изолированно управлять мышцами промежности, в то время как мышцы-антагонисты (прямая мышца живота) принимают минимальное участие в сокращении. После освоения пациентом данной методики очередные занятия направлены на укрепление мышц тазового дна и выработку перинеального рефлекса (рис. 3) [10–12].

Периодичность занятий под контролем биологической обратной связи подбирали индивидуально. Все пациенты были инструктированы о необходимости самостоятельных тренировок мышц в домашних условиях.

Данные обрабатывали с использованием методов описательной статистики [13]. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Возраст пациентов после радикальной лапароскопической простатэктомии составил 64,1 года

(54–67 лет), после робот-ассистированной – 65,4 года (55–70 лет). Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,79$) (рис. 4).

В результате занятий навык изолированных сокращений приобрели 55 (85,9 %) пациентов (см. рис. 2), которые могли заниматься самостоятельно. Остальным 9 (14,1 %) больным для тренировки потребовалась регулярная поддержка с применением биологической обратной связи 1–2 раза в месяц в условиях поликлинического отделения.

Распределение пациентов, освоивших навык изолированных сокращений и не овладевших им, не имело значимых различий после лапароскопической и робот-ассистированной простатэктомии ($p = 0,303$; применен χ^2 -критерий) (рис. 5). Таким образом, вид операции не влиял на обучение.

К 6-му месяцу наблюдения у 2 (3,6 %) пациентов с навыком изолированных сокращений отмечено восстановление удержания мочи, у 28 (50,9 %) – улучшение, у 25 (45,5 %) – изменений не было. У пациентов без навыка изолированного сокращения мышц таза в 1 (11,1 %) случае

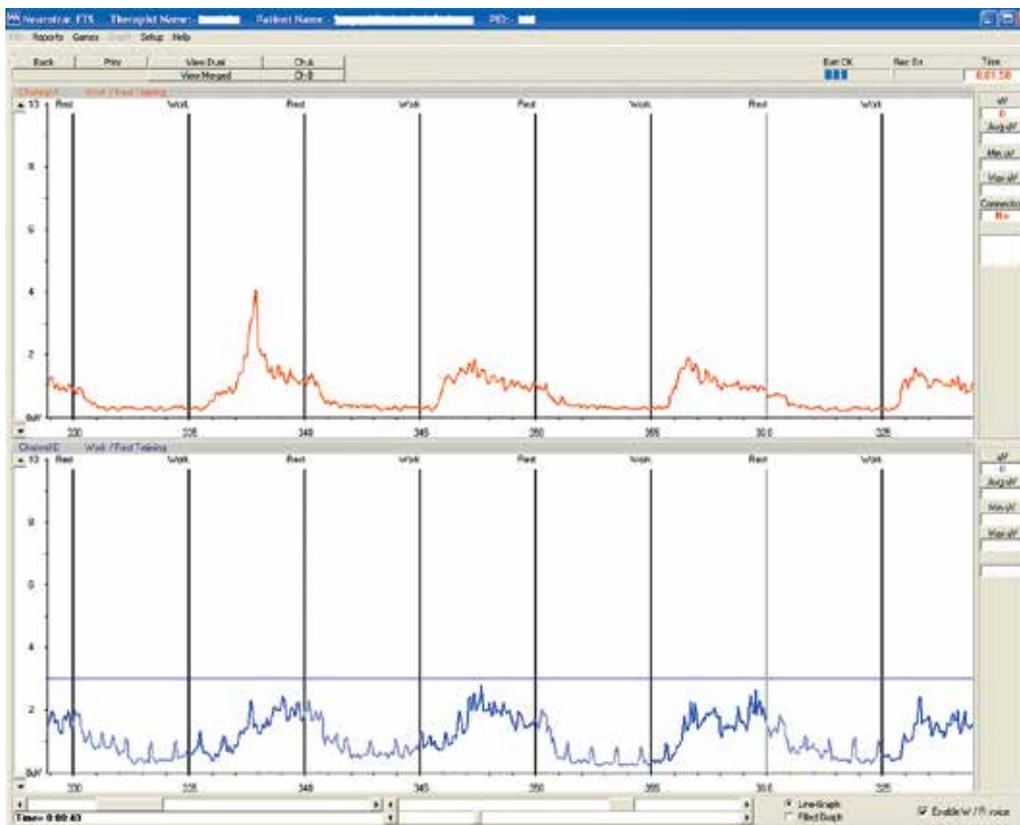


Рис. 3. Тренировка мышц тазового дна в режиме изолированных сокращений под контролем электромиограммы
 Fig. 3. Electromyography-controlled pelvic floor muscle training (isolated contractions)

наблюдалось восстановление удержания мочи, в 2 (22,2 %) – улучшение, в 6 (66,7 %) – изменений не зарегистрировано ($p = 0,223$) (рис. 6). Таким образом, овладение навыком изолированного сокращения не зависело от вида радикальной простатэктомии.

Обсуждение

Сумма баллов по шкале ICIQ-UI SF была значимо меньше у пациентов после радикальной робот-ассистированной лапароскопической простатэктомии по сравнению с больными, которым выполняли лапароскопическую радикальную простатэктомию.

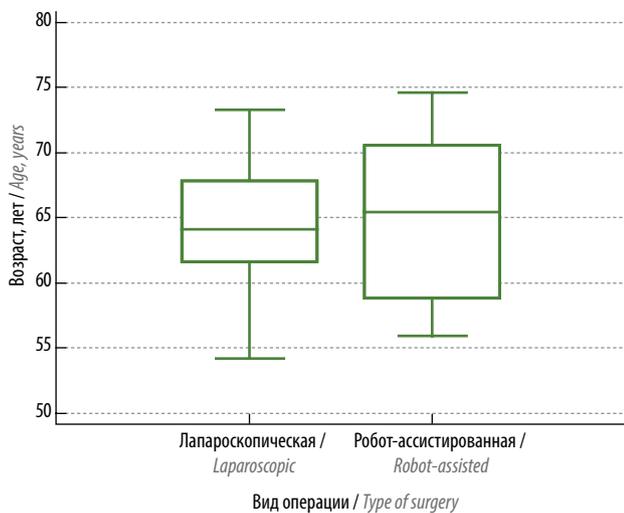


Рис. 4. Возраст пациентов с раком предстательной железы и вид операции (n = 64)
 Fig. 4. Age of patients with prostate cancer and type of surgery (n = 64)

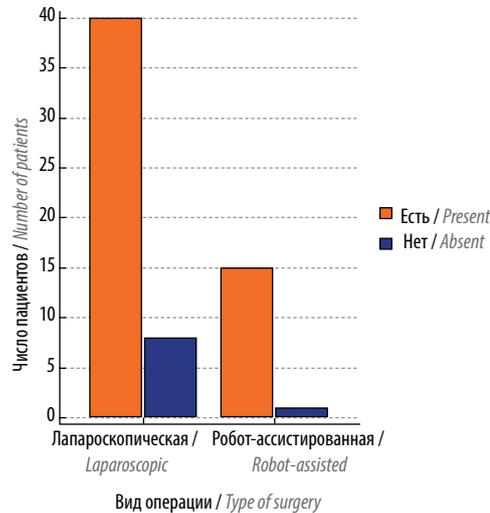


Рис. 5. Устойчивый навык изолированных сокращений мышц таза (n = 64)
 Fig. 5. Sustainable skill of isolated pelvic floor muscle contractions (n = 64)

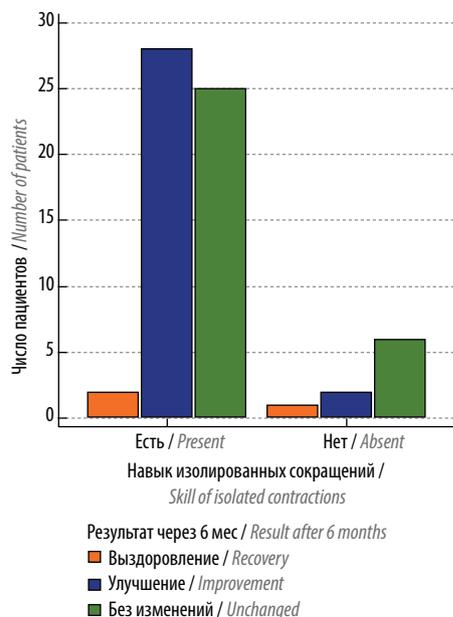


Рис. 6. Навык изолированных сокращений и результаты тренировки мышц таза (n = 64)
Fig. 6. Skill of isolated contractions and results of pelvic floor muscle training (n = 64)

Применение биологической обратной связи позволило большинству пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии освоить навык изолированных сокращений мышц таза. Метод биологической обратной связи основан на эффекте усиления

ощущения совместно с доступным пациенту сигналом. При этом повышается интенсивность ощущения. Частота приобретения навыка изолированных сокращений мышц таза не зависела от вида операции. Динамика восстановления удержания мочи в группах пациентов с различными видами операции не имела значимых различий.

Таким образом, при лапароскопической простатэктомии и робот-ассистированной лапароскопической простатэктомии сохраняются условия (сохранность проводящих путей), позволяющие реализовать технологию биологической обратной связи совместно с тренировкой мышц таза.

Заключение

Радикальная робот-ассистированная лапароскопическая простатэктомия в нашем наблюдении характеризовалась лучшими функциональными результатами, однако освоение навыка изолированных сокращений мышц тазового дна не зависело от вида операции. Таким образом, возможность управления и переобучения не связана с функциональным состоянием пациента после операции. Сроки восстановления удержания мочи к 6-му месяцу наблюдения при тренировке мышц таза с применением биологической обратной связи не различались после лапароскопической и робот-ассистированной лапароскопической простатэктомии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Basiri A., de la Rosette J.J., Tabatabaei S. et al. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol* 2018;36(4):609–21. DOI: 10.1007/s00345-018-2174-1. PMID: 29362896.
- Ilic D., Evans S.M., Allan C.A. et al. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD009625. DOI: 10.1002/14651858.CD009625.pub2. PMID: 28895658.
- Campbell S.E., Glazener C.M., Hunter K.F. et al. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD001843. DOI: 10.1002/14651858.CD001843.pub4. PMID: 22258946.
- Geraerts I., Van Poppel H., Devoogdt N. et al. Influence of preoperative and postoperative pelvic floor muscle training (PFMT) compared with postoperative PFMT on urinary incontinence after radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Eur Urol* 2013;64(5):766–72. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.01.013. PMID: 23357349.
- Пинчук Д.Ю., Дудин М.Г. Биологическая обратная связь по электромиограмме в неврологии и ортопедии. СПб.: Человек, 2002. [Pinchuk D.Yu., Dudin M.G. Biological feedback on electromyogram in neurology and orthopedics. Sain Petersburg: Chelovek, 2002. (In Russ.)].
- Ивановский Ю.В., Смирнов М.А. Применение метода биологической обратной связи в реабилитации пациентов с недержанием мочи. СПб.: НОУ «Институт БОС», 2003. [Ivanovskiy Yu.V., Smirnov M.A. Biofeedback in the rehabilitation of patients with urinary incontinence. Sain Petersburg: NOU "Institut BOS", 2003. (In Russ.)].
- Avery K., Donovan J., Abrams P. Validation of a new questionnaire for incontinence: the International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ). *International Continence Society 31st annual meeting. NeuroUrol Urodyn* 2001;20:510–1.
- Espuna-Pons M., Dilla T., Castro D. et al. Analysis of the value of the ICIQ-UI SF questionnaire and stress test in the differential diagnosis of the type of urinary incontinence. *NeuroUrol Urodyn* 2007;26(6):836–41. DOI: 10.1002/nau.20379. PMID: 17330896.
- Bourcier A.P. Pelvic floor rehabilitation. Ed. S. Raz. *Female Urology*, 2nd edn. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1996.
- Glybochko P., Aliaev Y., Vinarov A. et al. Abdominal and pelvic muscle training under biofeedback control in the treatment of urinary incontinence following radical prostatectomy. 42 Annual Meeting of the International Continence Society (ICS), 15–19 october 2012, Beijing, China.
- Глыбочко П.В., Винаров А.З., Рапорт Л.М. и др. Повышение эффективности тренировки мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи в лечении недержания мочи после радикальной простатэктомии. *Медицинский вестник Башкортостана* 2011;6(2):53–5. [Glyboch-

ко P.V., Vinarov A.Z., Rapoport L.M. et al. Increasing the efficacy of biofeedback-assisted pelvic floor muscle training in the treatment of urinary incontinence after radical prostatectomy. *Meditynskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal* 2011;6(2):53–5 (In Russ.).

12. Демидко Ю.Л., Безруков Е.А., Бутна-ру Д.В., Демидко Л.С. Тренировка

мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи в лечении недержания мочи после радикальной простатэктомии. Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний. X Региональная научно-практическая конференция урологов. Барнаул, 2011. [Demidko Yu.L., Bezrukov E.A., Butnaru D.V., Demidko L.S. Biofeedback-assisted pelvic floor muscle

training in the treatment of urinary incontinence after radical prostatectomy. Topical issues of diagnosis and treatment of urological diseases. 10th Regional Research Conference of Urologists. Barnaul, 2011 (In Russ.).

13. MedCalc Statistical Software version 17.0.4. MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium. <https://www.medcalc.org>; 2017.

Вклад авторов

А.З. Винаров: получение данных для анализа, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;

Л.М. Рапопорт, Г.Е. Крупинов, Д.Г. Цариченко, Е.А. Безруков, М.Э. Еникеев: получение данных для анализа, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

Ю.Л. Демидко, В.А. Терещенко: получение данных для анализа, написание текста рукописи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.Z. Vinarov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, developing the research design, article writing;

L.M. Rapoport, G.E. Krupinov, D.G. Tsarichenko, E.A. Bezrukov, M.E. Enikeev: obtaining data for analysis, developing the research design, analysis of the obtained data;

Yu.L. Demidko, V.A. Tereshchenko: obtaining data for analysis, article writing, analysis of the obtained data.

ORCID авторов

А.З. Винаров: <https://orcid.org/0000-0001-9510-9487>

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

Г.Е. Крупинов: <https://orcid.org/0000-0002-2571-8671>

Ю.Л. Демидко: <https://orcid.org/0000-0002-4231-5524>

Д.Г. Цариченко: <https://orcid.org/0000-0002-3608-8759>

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

М.Э. Еникеев: <https://orcid.org/0000-0002-3007-1315>

В.А. Терещенко: <https://orcid.org/0000-0002-7539-9445>

ORCID of authors

A.Z. Vinarov: <https://orcid.org/0000-0001-9510-9487>

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

G.E. Krupinov: <https://orcid.org/0000-0002-2571-8671>

Yu.L. Demidko: <https://orcid.org/0000-0002-4231-5524>

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

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

M.E. Enikeev: <https://orcid.org/0000-0002-3007-1315>

V.A. Tereshchenko: <https://orcid.org/0000-0002-7539-9445>

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: 11.04.2018. **Принята к публикации:** 03.05.2018

Article received: 11.04.2018. **Accepted for publication:** 03.05.2018

Риск-адаптированный подход к скринингу рака предстательной железы

А.А. Киричек, Л.Н. Любченко, В.Б. Матвеев

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

Контакты: Андрей Андреевич Киричек akirdoctor@gmail.com

Остается неоднозначным вопрос целесообразности тестирования уровня простатического специфического антигена (ПСА) у всего мужского населения (популяционный ПСА-скрининг), однако есть категория мужчин, для которых скрининг рака предстательной железы (РПЖ) дает очевидные преимущества. Наследуемые факторы обуславливают до 60 % риска развития семейных форм РПЖ. Основным препятствием для применения в клинической практике остается смешанный тип наследования, однако с использованием технологий секвенирования нового поколения стала доступна детекция высокопенетрантных герминальных мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, HOXB13 и MMR, многократно повышающих риск заболевания, часть из которых ассоциирована с агрессивным течением и короткой продолжительностью жизни. Направленный скрининг с учетом семейного анамнеза и геномной информации должен стать следующим шагом в направлении прецизионной медицины. Группы риска для ранней диагностики должны включать мужчин как с семейными формами РПЖ, так и носителей герминальных мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, HOXB13 или MMR, а также тех, чьи кровные родственники 1-й линии страдали некоторыми злокачественными опухолями. Регулярное ПСА-тестирование с интервалом 1–2 года начиная с возраста 45 лет у мужчин, имеющих вышеуказанные мутации, приведет к росту выявляемости РПЖ на ранних стадиях, что даст возможность проведения радикального лечения и таким образом повысить выживаемость больных.

Ключевые слова: рак предстательной железы, семейный анамнез, герминальные мутации, BRCA1, BRCA2, HOXB13, CHEK2, синдром Линча, таргетный скрининг

Для цитирования: Киричек А.А., Любченко Л.Н., Матвеев В.Б. Риск-адаптированный подход к скринингу рака предстательной железы. Онкоурология 2018;14(2):109–21.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-109-121

Risk-adapted approach to prostate cancer screening

A.A. Kirichek, L.N. Lyubchenko, V.B. Matveev

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

Mass prostatic specific antigen (PSA) testing (population-based PSA screening) has remained controversial, nevertheless there are men cohorts likely to benefit from PSA screening. Heritable factors contribute to 60 % risk for developing familial prostate cancer. Despite the fact that its clinical application is challenging due to polygenic inheritance, advances in new generation sequencing technologies permit identifying highly penetrant germline mutations in genes BRCA1, BRCA2, CHEK2, HOXB13 and MMR associated with tremendous increase in risk of developing the prostate cancer. Several germline mutations are associated with clinically aggressiveness of disease and shortened survival. Targeted screening that is based on family history and genomic aberrations should be the next step towards the precision medicine. Men at elevated risk should be performed for early detection are those with familiar history of prostate cancer, or BRCA1, BRCA2, CHEK2, HOXB13 and MMR pathogenic germline mutation carriers, or first line relatives diagnosed with certain types of cancer. Systematic PSA testing in 1–2 years among germline mutation carriers men beginning at age 45 years would contribute to increase in early detection of localized prostate cancer resulting in more chance of curative treatment and improve survival rates

Key words: prostate cancer, family history, germline mutation, BRCA1, BRCA2, HOXB13, CHEK2, Lynch syndrome, targeted screening

For citation: Kirichek A.A., Lyubchenko L.N., Matveev V.B. Risk-adapted approach to prostate cancer screening. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(2):109–21.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является самым диагностируемым злокачественным заболеванием и 3-й ведущей причиной опухолевоспецифической смертности мужского населения в развитых странах [1–3] и в 60 % случаев обнаруживается у мужчин в возрастном промежутке 65–74 лет, лишь в 0,6 % случаев — у мужчин моложе 44 лет [4]. В России наблюдается стремительный рост ранней выявляемости заболевания за счет локализованных форм (в 2017 г. доля больных РПЖ I–II стадии среди впервые выявленных случаев заболевания составила 57,0 % по сравнению с 40,3 % в 2007 г. [5]). РПЖ занимает 1-е место среди всех онкологических патологий по темпам среднегодового прироста смертности. На фоне значительного снижения (на 12,9 %) стандартизованного показателя смертности от всех злокачественных новообразований в 2006–2016 г. смертность от РПЖ выросла на 18,97 % [6].

В большинстве случаев детекции РПЖ на ранних стадиях выявляются индолентные формы заболевания с низким риском прогрессирования, даже если не проводить лечение. По данным 2 крупных рандомизированных клинических исследований ProtecT ($n = 1643$; длительность наблюдения 10 лет) и PIVOT ($n = 731$; длительность наблюдения 19,5 года), обнаружено достоверное отсутствие различий в отдаленных результатах после радикального лечения (радикальной простатэктомии или лучевой терапии), по сравнению с активным наблюдением, у пациентов с локализованными стадиями РПЖ низкого и промежуточного риска [7, 8].

Однако среди ранних стадий заболевания обнаруживаются и клинически агрессивные формы с быстрой прогрессией опухоли. По данным А. Patrikidou и соавт., 44 % летальных случаев РПЖ обусловлены прогрессированием после радикального лечения первично-локализованных стадий до метастатической формы с медианой общей выживаемости 8,8 года, причем в 26 % случаев прогрессирует гистологически высококодифференцированный РПЖ (сумма баллов по шкале Глисона 6) [9], который вместе с уровнем простатического специфического антигена (ПСА) < 10 нг/мл и стадией T2a относят к группе низкого риска.

Система стратификации риска развивается: изменены система градации и стадирование в системе TNM 8-го издания [10], обсуждаются даже разделение группы промежуточного риска на когорты благоприятного и неблагоприятного прогноза [11, 12] и возможность внедрения биомаркеров (в том числе геномных [13] и протеомных [14]). Прецизионной должна быть и стратегия ранней диагностики и обследования мужчин, так как риск развития заболевания оказывается неодинаковым среди популяции.

Семейный анамнез рака предстательной железы

R. Eeles и соавт. среди наиболее значимых факторов риска отметили положительный семейный анамнез, возраст, расовую принадлежность, образ жизни и влияние внешней среды [15].

Метаанализ 33 исследований обнаружил, что наличие РПЖ у кровных родственников 1-й линии (братья, отец, сыновья) ассоциировано с увеличением риска развития заболевания (относительный риск (ОР) 2,48; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,25–2,74) по сравнению с общепопуляционным риском [16]. Риск оказался выше для мужчин, чьи братья болели РПЖ (ОР 3,14; 95 % ДИ 2,37–4,15), чем в случае заболевания у отцов (ОР 2,35; 95 % ДИ 2,02–2,72). Наличие РПЖ у 2 родственников 1-й линии повышало риск в 4,39 раза (95 % ДИ 2,61–7,39). У мужчин моложе 65 лет семейный анамнез повышал вероятность РПЖ в 2,87 раза (95 % ДИ 2,21–3,74), чем для мужчин старше 65 лет (ОР 1,92; 95 % ДИ 1,49–2,47; $p = 0,002$). Наличие у матери или сестры рака яичников или молочной железы ассоциировано с двукратным увеличением риска развития РПЖ (ОР 2,0; 95 % ДИ 1,0–4,1), а при сочетании с семейным анамнезом РПЖ — в 5,8 раза (95 % ДИ 2,4–14) [17]. Однако семейная отягощенность может отражать как роль наследственной предрасположенности, так и средовых факторов (курение [18], солнечной инсоляции [19] и др. [20]).

Наследуемые факторы показали свою роль до 60 % риска развития семейных форм РПЖ. В крупнейшем исследовании близнецового метода Nordic Twin Study of Cancer с медианой наблюдения 32 года и участием более 203 тыс. близнецов был продемонстрирован показатель наследуемости РПЖ 0,57 (57 %), сопоставимый с таковым для меланомы кожи (58 %) и намного выше медианного показателя для всех злокачественных опухолей (33 %) [21]. Другими заболеваниями с высоким уровнем наследуемости были рак кожи (43 %), яичников (39 %), почки (38 %), молочной железы (31 %), тела матки (27 %). Основным препятствием для применения в клинической практике остается смешанный тип наследования [22]. При использовании современных анализов полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) обнаружено более 100 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) с локализацией в различных генах и локусах, достоверно ассоциированных с риском развития РПЖ (полигенный тип) [23]. Несмотря на слабый эффект влияния на риск для каждого аллеля по отдельности (ОР 1,1–1,3), наличие сразу нескольких аллелей оказывает мультипликативный эффект и увеличивает ОР до 4,6 [24]. Большое клиническое значение также имеет выявление редко распространенных наследуемых мутаций в высокопенетратных генах, многократно увеличивающих риск развития и ассоциированных с агрессивным течением РПЖ.

Герминальные мутации в гене *HOXB13*

Наибольшее увеличение риска развития наследуемых форм РПЖ выявлено при герминальной мутации 251G/A (G84E, rs138213197) в гене *HOXB13*. Транскрипт гена *HOXB13* участвует в проведении андрогенного сигнального пути: взаимодействует с андрогенным рецептором (AR) и регулирует транскрипцию в андрогензависимых генах путем взаимодействия с ДНК-связывающим доменом транскрипционного фактора AR (FOXA1), а также реализует механизм андрогеннезависимого роста в предстательной железе [25, 26].

По данным масштабного исследования с участием 5083 больных РПЖ и 1401 здорового мужчины, после секвенирования более 200 генов в локусе 17q21–22 С. М. Ewing и соавт. обнаружили повышение риска развития заболевания в 20,1 раза у носителей мутации G84E (95 % ДИ 3,5–803,3; $p = 8,5 \times 10^{-7}$) по сравнению с общепопуляционным риском [27]. Мутация была обнаружена у 1,4 % пациентов с РПЖ, чаще у мужчин с семейной отягощенностью (2,2 %) и молодым возрастом (до 55 лет) начала заболевания (2,2 %), и у 3,1 % при сочетании обоих факторов ($p = 0,004$). Однако даже у мужчин без семейного анамнеза и с возрастом начала заболевания старше 55 лет была выявлена большая распространенность носительства мутации (0,65 %; ОР 8,7; 95 % ДИ 1,2–381,3; $p = 0,02$), чем среди здоровых мужчин (0,1 %). Результаты многочисленных исследований, проведенных в различных странах мира (табл. 1), подтвердили многократное увеличение вероятности развития РПЖ при наличии мутации G84E (ОР 1,99–14,70), а J. L. Veebe-Dimmer и соавт. показали также увеличение риска развития лейкоза (ОР 3,17; 95 % ДИ 1,35–6,03; $p = 0,01$) и тенденцию к увеличению риска развития рака мочевого пузыря (ОР 1,99; 95 % ДИ 0,84–3,86; $p = 0,06$) [28].

Положительный семейный анамнез РПЖ ассоциирован с большей распространенностью носительства мутации (4,31 % против 0,34 %; $p = 0,002$) [29]. Результаты одного из популяционных исследований показали большее влияние мутации G84E на развитие агрессивных форм РПЖ: гистологически низкодифференцированных форм по сравнению с высокодифференцированными (ОР 4,13; 95 % ДИ 1,38–12,38 против ОР 2,71; 95 % ДИ 0,88–8,30), распространенных стадий по сравнению с локализованными стадиями (ОР 4,47; 95 % ДИ 1,28–15,57 против ОР 2,98; 95 % ДИ 1,04–8,49) [30]. Однако эти различия не имели статистической достоверности и не подтверждены результатами других исследований. В то же время гиперэкспрессия *HOXB13* в опухолевой ткани предстательной железы продемонстрировала независимую прогностическую ценность в отношении раннего биохимического рецидива заболевания после радикального лечения ($p < 0,0001$), наличия местно-распространенных стадий, низко-

дифференцированных форм и опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов ($p < 0,0001$) [31].

Международный консорциум по генетическим исследованиям РПЖ (ICPCG) обнаружил наличие мутации G84E у 4,6 % семей с наследуемыми формами РПЖ, преимущественно в популяции Финляндии (22,4 %), Швеции (8,2 %), Северной Америки (6,1 %), Австралии (2,6 %) [32]. Позже распространенность и влияние на высокий риск были обнаружены среди населения других стран (Польша [33], Великобритания [34]). Известно, что носительство мутации G84E характерно только для представителей европеоидной расы, однако в других популяциях выявлены новые герминальные нонсенс-мутации в гене *HOXB13* у больных РПЖ (G135E у китайских мужчин [35], F127C и G132E — у японских [36], G216 и R229G — у афроамериканских [27], F240L, A128D и 96T>A — у португальских [37]). Независимо от географических факторов или этнической принадлежности существует молекулярная гетерогенность в гене *HOXB13*, ассоциированная с наследственной предрасположенностью к развитию РПЖ.

Герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*

По данным крупных популяционных исследований, наследуемые мутации в генах *BRCA2* и *BRCA1*, которые в настоящее время включены в синдром наследственного рака молочной железы и яичников (НВОС) [38], обнаруживаются у больных РПЖ с частотой 2,3 и 0,45 % соответственно. В общей популяции населения частота мутаций в этих генах не превышает 0,2–0,3 %. Риск развития заболевания у мужчин с наличием данных мутаций значительно выше (ОР 2,5–8,6 для мутаций в гене *BRCA2*, ОР 1,82–3,75 для мутаций в гене *BRCA1* у мужчин моложе 65 лет) по сравнению с общепопуляционным [39, 40]. Наиболее распространенными наследуемыми мутациями являются генетические варианты 185delAG, 4153delA и 5382insC (все в гене *BRCA1*), 6174delE (в гене *BRCA2*).

Результаты крупного исследования Е. Castro и соавт. с участием 2019 пациентов с РПЖ показали достоверную ассоциацию наличия наследуемых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* с признаками клинически агрессивного течения заболевания и короткой продолжительностью жизни [41]. У носителей мутаций и дикого типа уровень ПСА (медиана 11,5 и 11,3 нг/мл; $p = 0,93$) и средний возраст (58 и 57 лет, $p = 0,14$) на момент выявления заболевания достоверно не различались. Носительство мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* достоверно ассоциировано с большей частотой низкодифференцированных форм с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 8 (35 % против 15 % у пациентов без мутаций; $p = 0,00003$), стадиями T3–T4 (37 % против 28 %; $p = 0,003$), опухолевым поражением

Таблица 1. Распространенность герминовой мутации G84E (rs138213197) в гене HOXB13 по данным популяционных и центровых исследований
 Table 1. Prevalence of the G84E germline mutation (rs138213197) in the HOXB13 gene based on population and single and multicenter studies

Исследование Study	Тип исследования Study type	Страна Country	Популяция Population	Когорта Cohort		Возраст на момент выявления РПЖ, лет Age at PC diagnosis, years	Частота встречаемости мутаций у больных РПЖ, % Frequency of the mutation in patients with PC, %	Увеличение вероятности развития РПЖ при наличии мутации, относительный риск, 95% доверительный интервал Increased probability of PC for the mutation, relative risk, 95% confidence interval	p	Частота встречаемости носительства мутации в популяции, % Incidence of the mutation in the population, %
				Больные РПЖ Patients with PC	Мужчины без РПЖ men without PC					
M.R. Akbari и соавт., 2012 [42]	Многоцентровое Multicenter	Канада Canada	Разные Various	1843	2225	59,4	0,7	5,8 (1,3–26,5)	<0,01	0,1
F. Albitar и соавт., 2015 [43]	Моноцентровое Single center	США USA	Европеоидная Caucasian race	232	110	н/д n/a	0,9	0,95 (0,09–10,6)	0,97	0,9
J.L. Veebe-Dimmer, 2015 [28]	Многоцентровое Multicenter	США USA	Европеоидная Caucasian race	42	7218	н/д n/a	1,4	1,99 (1,37–2,90)	<0,0001	0,4
J.P. Vreugt и соавт., 2012 [44]	Моноцентровое Single center	США USA	Разные Various	928	930	53,4	1,5 (1,9*, 2,7**)	7,9 (1,8–34,5)	0,0062	н/д n/a
Z. Chen и соавт., 2013 [29]	Многоцентровое (в рамках КИ REDUCE) Multicenter (part of the REDUCE CT)	Разные страны Different countries	Разные Various	20	3887	н/д n/a	0,99 (4,31*)	2,45 (1,48–4,07)	0,01	0,24
H. Chen и соавт., 2018 [45]	Популяционное Population	Норвегия Norway	Европеоидная Caucasian race	779	4738	60,5	2,3	3,8	0,0001	0,7
C.M. Ewing и соавт., 2012 [27]	Многоцентровое Multicenter	США USA	Европеоидная Caucasian race	5083	2662	52,6	1,4	20,1 (3,5–803,3)	8,5 × 10 ⁻⁷	0,07
J. Gudmundsson и соавт., 2012 [46]	Моноцентровое Single center	США USA	Европеоидная Caucasian race	1982	1260	58,3	н/д n/a	14,70 (3,59–60,14)	1,8 × 10 ⁻⁴	н/д n/a
	Моноцентровое Single center	Исландия Iceland	Европеоидная Caucasian race	4537	5444	66,2	н/д n/a	3,67 (1,71–7,90)	8,8 × 10 ⁻⁴	н/д n/a
	Популяционное Population	Нидерланды Netherlands	Европеоидная Caucasian race	1520	1916	63,9	н/д n/a	7,51 (3,99–14,11)	3,9 × 10 ⁻¹⁰	н/д n/a

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Исследование Study	Тип исследования Study type	Страна Country	Популяция Population	Когорта Cohort		Возраст на момент выявления РПЖ, лет Age at PC diagnosis, years	Частота встречаемости мутаций у больных РПЖ, % Frequency of the mutation in patients with PC, %	Увеличение вероятности развития РПЖ при наличии мутации, относительный риск, 95% доверительный интервал Increased probability of PC for the mutation, relative risk, 95% confidence interval	p	Частота встречаемости носительства мутации в популяции, % Incidence of the mutation in the population, %
				Больные РПЖ Patients with PC	мужчины без РПЖ men without PC					
J. Gudmundsson и соавт., 2012 [46]	Моноцентровое Single center	Испания Spain	Европеоидная Caucasian race	716	1692	н/д n/a	Не обнаружена Not detected	Недостоверна Insignificant	0,30	н/д n/a
	Моноцентровое Single center	Великобритания United Kingdom	Европеоидная Caucasian race	511	1825	61,7	н/д n/a	14,44 (4,74–44,03)	$2,7 \times 10^{-6}$	н/д n/a
	Моноцентровое Single center	Румыния Romania	Европеоидная Caucasian race	722	857	69,4	н/д n/a	1,19 (0,07–19,0)	1	н/д n/a
R. Karlsson и соавт., 2014 [47]	Популяционное (CAPS) Population (CAPS)	Швеция Sweden	Европеоидная Caucasian race	2805	1709	н/д n/a	4,6	3,4 (2,2–5,4)	$6,4 \times 10^{-10}$	1,3
	Популяционное (Stockholm-1) Population (Stockholm-1)	Швеция Sweden	Европеоидная Caucasian race	2098	2880	н/д n/a	4,3	3,5 (2,4–5,2)	$2,0 \times 10^{-11}$	
W. Kluzniak и соавт., 2013 [33]	Популяционное Population	Польша Poland	Европеоидная Caucasian race	3515	2604	67,3	0,6 (1,0*)	5,00 (1,5–16,7) 8,4 (1,9–37,7)*	0,008 (0,005)*	0,1
Z. Kote-Jarai и соавт., 2015 [34]	Многоцентровое (в рамках Ки Протект и проекта UK-GPCSC) Multicenter (part of the ProtecT CT and the UK-GPCSC project)	Великобритания United Kingdom	Европеоидная Caucasian race	8652	5252	н/д n/a	1,5	2,94 (1,94–4,59) 4,53 (2,86–7,34)*	$6,27 \times 10^{-8}$ $(3,1 \times 10^{-8})^*$	0,5
V.H. Laitinen и соавт., 2013 [48]	Популяционное Population	Финляндия Finland	Европеоидная Caucasian race	4571	923	≤55	3,5 (8,4*)	8,8 (4,9–15,7)	$2,3 \times 10^{-18}$	0,5 (1 – при семейном анамнезе) 0.5 (1 for family medical history)
R.J. MacInnis и соавт., 2013 [49]	Популяционное Population	Австралия Australia	Европеоидная Caucasian race	1384	22	52,7	1,4	Частота 16,4 (2,5–107,2) Incidence 16.4 (2.5–107.2)		н/д n/a

Окончание табл. 1
End of table 1

Исследование Study	Тип исследования Study type	Страна Country	Популяция Population	Когорта Cohort		Возраст на момент выявления РПЖ, лет Age at PC diagnosis, years	Частота встречаемости носителя мутации у больных РПЖ, % Frequency of the mutation in patients with PC, %	Увеличение вероятности развития РПЖ при наличии мутации, относительный риск, 95 % доверительный интервал Increased probability of PC for the mutation, relative risk, 95 % confidence interval	P	Частота встречаемости носителя мутации в популяции, % Incidence of the mutation in the population, %
				Больные РПЖ Patients with PC	Мужчины без РПЖ men without PC					
T.M. Storebjerg и соавт., 2016 [50]	Моноцентровое Single center	Дания Denmark	Европеоидная Caucasian race	995	1622	61,7	2,51	5,12 (2,26–13,38)	$1,3 \times 10^{-5}$	0,49
M. Stott-Miller, 2013 [30]	Популяционное Population	США USA	Европеоидная Caucasian race	1457	1442	н/д n/a	1,3	3,60 (1,21–8,96)	0,01	0,4
J.S. Witte и соавт., 2013 [51]	Семейное + мультицентровое Family + multicenter	США, европейские страны USA, European countries	Разные Various	1645	1019	н/д n/a	1,34 (2,30***)	4,86 (3,18–7,69) 8,41 (5,27–13,76)***	$3,5 \times 10^{-17}$ ($2,7 \times 10^{-22}$ – для возраста ≤ 55 лет)	0,28
J. Xu, 2013 (ICPCG) [32]	Семейное Family	Финляндия, Швеция, Великобритания, Германия, Франция, США, Австралия Finland, Sweden, United Kingdom, Germany, France, USA, Australia	Разные Various	6422	3705	62,8	5,0	4,42 (2,56–7,64)	$9,9 \times 10^{-8}$	н/д n/a

* При положительном семейном анамнезе. ** При анамнезе РПЖ ≥ 3 родственников. *** При выявлении заболевания в возрасте ≤ 55 лет.
* For positive family history. ** For PC history in ≥ 3 relatives. *** For the disease diagnosis at ≤ 55 years.

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы; КИ – клинические исследования; REDUCE – Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events; CAPS – Cancer of the Prostate in Sweden; ICPCG – International Consortium for Prostate Cancer Genetics; ProtecT – Prostate testing for cancer and Treatment; UK-GPCSC – the UK Genetic Prostate Cancer Study; н/д – нет данных.
Note. PC – prostate cancer; CT – clinical trial; REDUCE – Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events; CAPS – Cancer of the Prostate in Sweden; ICPCG – International Consortium for Prostate Cancer Genetics; ProtecT – Prostate testing for cancer and Treatment; UK-GPCSC – the UK Genetic Prostate Cancer Study; n/a – not available.

регионарных лимфатических узлов (15 % против 5 %; $p = 0,00005$) и наличием отдаленных метастазов на момент выявления заболевания (18 % против 9 %; $p = 0,005$). Пятилетняя опухолевоспецифическая и безметастатическая выживаемость при локализованных стадиях достоверно были ниже у пациентов, имеющих герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* (96 % против 82 %; ОР 2,6; $p = 0,01$ и 93 % против 77 %; ОР 2,7; $p = 0,009$ соответственно), чем у пациентов с диким типом. При этом показатели достоверно не различались между носителями мутаций в гене *BRCA1* по сравнению с *BRCA2* ($p = 0,28$ и $0,29$ соответственно). Общая выживаемость была выше среди мужчин, не имеющих мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* (медиана 12,9 года против 8,1 года у носителей мутаций; ОР 1,9; $p = 0,012$).

Отдаленные результаты радикального лечения больных с локализованными и местно-распространенными стадиями РПЖ также отличались в зависимости от наличия герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. По данным исследования E. Castro и соавт. ($n = 1302$), 10-летняя опухолевоспецифическая выживаемость была ниже у носителей мутаций, чем у мужчин без мутаций (61 % против 85 %; ОР 2,17; 95 % ДИ 1,16–4,07; $p = 0,016$), также как и 10-летняя безметастатическая выживаемость (50 % против 84 %; ОР 2,36; 95 % ДИ 1,38–4,03; $p = 0,002$) [52].

По данным многоцентрового исследования С.С. Pritchard и соавт., распространенность носительства наследуемых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у больных метастатическим РПЖ ($n = 692$) оказалась выше (6,2 %), чем при локализованных формах (4,6 % по данным TCGA; $p < 0,001$), причем для всех групп риска (ОР 5,3 для низкого и промежуточного риска, $p < 0,001$; ОР 2,2 для высокого риска, $p = 0,002$) [53]. На частоту носительства герминальных мутаций не оказали достоверного влияния семейный анамнез РПЖ у кровных родственников 1-й линии ($p = 1,0$), расовая принадлежность ($p = 0,84$) и возраст начала заболевания < 60 лет ($p = 0,90$). Среди носителей мутаций оказалась более высокой (71 % против 50 %; ОР 2,4; 95 % ДИ 1,4–4,3; $p = 0,001$) семейная отягощенность среди родственников 1-й линии по злокачественным опухолям молочной железы ($n = 24$), яичников ($n = 10$), лейкозу и лимфопролиферативным заболеваниям ($n = 10$), раку поджелудочной железы ($n = 7$) и других органов желудочно-кишечного тракта ($n = 18$).

У 19,3 % больных кастрационно-резистентным РПЖ обнаружены мутации в генах репарации ДНК (*BRCA1*, *BRCA2* и *ATM*) по данным полноэкзомного и транскриптомного секвенирования биопсийного опухолевого материала ($n = 150$) [54]. Наличие герминальных мутаций было клинически значимым для 8 % пациентов, у которых отсутствовали соматические геномные aberrации в андрогенном сигнальном пути (*AR*, *FOXA1*), *TP53*, *PTEN* и других генах. Среди

герминальных мутаций у пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ наиболее распространенными были мутации в гене *BRCA2*.

Герминальные мутации в гене *CHEK2*

Аналогично генам семейства *BRCA* механизм действия гена *CHEK2* связан с активацией репарации двунитевых разрывов ДНК (за счет инициации торможения клеточного цикла и стабилизации протеина p53), а также активацией протеина BRCA1. В настоящее время установлена роль мутаций в гене *CHEK2* в развитии наследственных форм рака молочной железы. Для российской популяции наиболее распространенными наследуемыми молекулярными перестройками являются 1100delC, del5395, I157T и IVS2+1G>A, каждая из которых ассоциирована с канцерогенезом.

По данным Копенгагенского популяционного исследования ($n = 86975$), носительство мутации 1100delC увеличивает риск развития РПЖ в 1,6 раза (95 % ДИ 1,0–2,56), который однако уступает риску развития у этих мужчин рака желудка (ОР 5,76), рака почки (ОР 3,61) или саркомы (ОР 3,45) [55].

Обобщенный анализ 5 исследований (6228 больных РПЖ и 9258 здоровых мужчин) обнаружил встречаемость мутации 1100delC у 0,7 % больных РПЖ (1,2 % с семейным анамнезом), а среди здоровых мужчин — 0,36 % [56] (табл. 2). У носителей мутации 1100delC ОР развития РПЖ составил 1,98 (95 % ДИ 1,23–3,18), а при дополнительном наличии семейного анамнеза заболевания — 3,39 (95 % ДИ 1,78–6,47) (табл. 2). Метаанализ данных 8 исследований показал ОР 3,29 в отношении РПЖ при герминальной мутации 1100delC (95 % ДИ 1,85–5,85), причем независимо от положительного семейного анамнеза заболевания (ОР 1,59; 95 % ДИ 0,79–3,20; $p = 0,20$) [57]. Также подтверждено повышение риска РПЖ у носителей другой мутации I157T (ОР 1,80; 95 % ДИ 1,51–2,14) и выявлена недостоверная тенденция к увеличению риска заболевания при мутации IVS2+1G>A (ОР 1,59; 95 % ДИ 0,93–2,71; $p = 0,09$).

Полиморфизм гена *CHEK2* может быть ассоциирован с летальными формами РПЖ. Крупное международное исследование включало данные 703 летальных случаев от РПЖ и 1455 пациентов с локализованной стадией группы низкого риска прогрессирования в разных популяциях (Китай, США) [58]. Частота встречаемости любых герминальных мутаций в гене *CHEK2* оказалась выше при летальных случаях (2,28 %, 16 из 703), чем при локализованном опухолевом процессе (1,65 %, 24 из 1455), однако различие было недостоверным ($p = 0,31$). В то же время у американских жителей европеоидной расы мутация 1100delC достоверно ассоциирована с риском летальных исходов (частота 1,28 % среди летальных форм, 0,16 % среди локализованных стадий низкого риска; ОР 7,86; $p = 0,0038$).

Таблица 2. Герминальные мутации в высокопенетрантных генах, ассоциированные с риском развития рака предстательной железы
Table 2. Germline mutations in the high penetrance genes associated with prostate cancer risk

Ген Gen	Расположение локусов Locus location	Генетические варианты Genetic variants	Частота встречаемости носительства мутации у больных РПЖ, % Incidence of the mutation in patients with PC, %	Увеличение вероятности развития РПЖ при наличии мутации, относительный риск Increased probability of PC for the mutation, relative risk
<i>BRCA1</i>	17q21	185delAG 4153delA 5382insC	0,45 (0,9 – мРПЖ) 0.45 (0.9 for mPC)	1,82–3,75
<i>BRCA2</i>	13q13.1	6174delT	2,3 (5,3 – при мРПЖ) 2.3 (5.3 for mPC)	2,5–8,6 (7,8–23 у мужчин моложе 55 лет) 2.5–8.6 (7.8–23 in males under 55)
<i>CHEK2</i>	22q12.1	1100delC	0,7 (1,9 – при мРПЖ) 0.7 (1.9 for mPC)	1,98–3,29
<i>HOXB13</i>	17q21–22	G84E	1,4*	1,99–20,1

*Мутация G84E в гене *HOXB13* обнаруживается только у представителей европеоидной расы.

*The G84E mutation in the *HOXB13* gene is detected only in Caucasians.

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы; мРПЖ – метастатический рак предстательной железы.
 Note. PC – prostate cancer; mPC – metastatic prostate cancer.

Синдром Линча

К редким герминальным мутациям относятся молекулярные перестройки в генах репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair genes, *MMR*) при синдроме Линча. В настоящее время известно о мутациях в 4 генах *MMR* — *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*, кумулятивная частота встречаемости в общей популяции населения составляет 1:3100–1:370. Риск развития РПЖ повышен у пациентов с синдромом Линча (метаанализ 12 исследований: ОР 2,28; 95 % ДИ 1,37–3,29), однако широко варьирует в популяции разных стран: от 2,5 (95 % ДИ 1,4–4,0; объединенные данные регистров Германии и Дании; $n = 2118$ носителей мутаций в *MMR*) до 10,41 (95 % ДИ 2,8–26,65; данные Манчестерского регистра; $n = 821$ мужчин с синдромом Линча) [59].

При наблюдении родственников 198 семей-носителей синдрома Линча (4127 мужчин) кумулятивный риск обнаружения РПЖ к 60 годам составил 6,30 % (95 % ДИ 2,47–9,96), к 80 годам — 30 % (95 % ДИ 16,54–41,30) по сравнению с 2,59 и 17,84 % в общей популяции населения (данные SEER) [60]. Средний возраст мужчин на момент обнаружения заболевания составил 65 лет (38–89 лет), в 11,53 % случаев заболевание развилось в возрасте до 50 лет. Повышение относительного риска заболевания, ассоциированного с синдромом Линча, прослеживалось во всех возрастных группах 20–80 лет (ОР 1,99; 95 % ДИ 1,31–3,03; $p = 0,0013$) и наиболее существенным оказалось у пациентов в возрасте до 60 лет (ОР 2,48; 95 % ДИ 1,34–4,59; $p = 0,0038$). Чаще всего РПЖ выявлялся

у носителей герминальных мутаций в гене *MSH2*, реже — в генах *MLH1* и *MSH6*. В исследовании Университета штата Огайо (188 мужчин с синдромом Линча) носительство мутаций в генах *MMR* ассоциировано с ОР развития РПЖ 4,87 (95 % ДИ 2,43–8,71), средний возраст на момент обнаружения РПЖ составил 64 года [61]. По данным этого исследования не обнаружено корреляции наличия мутаций с частотой агрессивных форм, а также с ранним началом заболевания.

В многоцентровом наблюдательном исследовании Prospective Lynch Syndrome Database с участием 3119 пациентов разного пола с синдромом Линча обнаружена кумулятивная частота заболеваемости РПЖ к возрасту 75 лет 32 % (для носителей мутаций в гене *MSH2*), 17 % (для носителей мутаций в гене *MLH1*) и 18 % (для носителей мутаций в гене *MSH6*). Пятилетняя общая выживаемость у этих пациентов составила 100 % [62].

Обсуждение

Стандартным лабораторным тестом в диагностике РПЖ является серологический анализ на ПСА, повышение концентрации которого может служить показанием для проведения биопсии предстательной железы и патоморфологического исследования. Однако остается неоднозначным вопрос целесообразности ПСА-тестирования у всего мужского населения (популяционный ПСА-скрининг), так как в крупнейших скрининговых исследованиях были получены различные результаты: в исследовании ERSPC ($n = 162388$) — снижение риска опухолевоспецифической смертности

Таблица 3. Злокачественные новообразования, ассоциированные с носительством герминальных мутаций

Table 3. Malignant tumors associated with germline mutations

Злокачественное новообразование Malignant tumor	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>CHEK2</i>	<i>MMR</i>	<i>HOXB13</i>
Рак предстательной железы Prostate cancer	+	+	+	+	+
Рак молочной железы Breast cancer	+	+	+	–	–
Рак яичников Ovarian cancer	+	+	+	–	–
Рак толстой кишки Colon cancer	+	–	+	+	–
Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	+	+	–	+	–
Меланома Melanoma	–	+	–	–	–
Рак щитовидной железы Thyroid cancer	–	–	+	–	–
Лейкоз Leukemia	–	–	–	–	+

после 11 лет наблюдения (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,68–0,91), в исследовании PLCO ($n = 76685$) — отсутствие преимуществ в опухолевоспецифической смертности даже при 13-летнем наблюдении (ОР 1,09; 95 % ДИ 0,87–1,36). Проведенный кохрановский обзор 5 рандомизированных исследований (данные более 341 тыс. мужчин) обнаружил связь ПСА-скрининга с ростом выявляемости РПЖ (ОР 1,3; 95 % ДИ 1,02–1,65), включая локализованных форм (ОР 1,79; 95 % ДИ 1,19–2,70), и одновременно отсутствие влияния на опухолевоспецифическую (ОР 1,00; 95 % ДИ 0,86–1,17) и общую выживаемость (ОР 1,00; 95 % ДИ 0,96–1,03). В 2012 г. Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF), а вслед за ней другие практические руководства в США и Европе опубликовали рекомендацию воздерживаться от проведения популяционного ПСА-скрининга. В 2017 г. USPSTF обновила рекомендацию информировать мужчин в возрасте 55–69 лет о потенциальных преимуществах и недостатках ПСА-скрининга. Необходимо предупреждать о неспецифичности ПСА и влиянии инфекционно-воспалительных заболеваний предстательной железы, эякуляции, травмы или других факторов, повышающих уровень маркера.

Существуют категории мужчин, для которых скрининг РПЖ дает очевидные преимущества. Анализируя подгруппу мужчин с положительным семейным анамнезом заболевания (7,4 %) в исследовании PLCO,

М.А. Liss и соавт. обнаружили более высокие показатели выявляемости РПЖ (16,9 % против 10,8 %; $p < 0,01$) и опухолевоспецифической смертности (0,56 % против 0,37 %; $p < 0,01$) [63]. Примечательно, что возраст начала заболевания, исходный уровень ПСА и сумма баллов по шкале Глисона оказались сопоставимыми среди мужчин с семейной отягощенностью и без нее. По данным мультивариантного анализа, проведение регулярного скрининга РПЖ у этой категории мужчин приводит к тенденции снижения смертности от заболевания (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,22–1,1; $p = 0,08$, в том числе при рутинном ПСА-тестировании; $p = 0,05$). Действующие рекомендации Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США (NCCN) и Европейской ассоциации урологов (EAU) включили семейный анамнез в качестве группы риска для ранней диагностики РПЖ у мужчин старше 45 лет (уровень доказательности в NCCN — 2a, в EAU — 2b).

На сегодняшний день также не вызывает сомнения, что важным фактором риска развития РПЖ является семейная отягощенность не только по этому заболеванию, но и по другим злокачественным опухолям (табл. 3). Тщательное выявление анамнеза заболеваний у кровных родственников должно стать рутинной практикой для врачей, особенно необходимо обращать внимание на наличие 2 и более родственников, страдающих заболеванием, случаи раннего начала РПЖ (в возрасте до 55 лет), рака молочной железы или яичников (в возрасте до 50 лет).

Наличие определенных генетических вариантов (герминальных мутаций в высокопенетрантных генах), как и семейный анамнез, существенно увеличивает риск развития РПЖ и часто более раннее начало заболевания. Носительство мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и (для представителей европеоидной расы) *CHEK2* ассоциировано с более агрессивными формами заболевания и короткой продолжительностью жизни больных. Другие наследуемые мутации являются либо специфичными для заболевания (в гене *HOXB13*), либо частью наследственных синдромов (в генах *MMR* при синдроме Линча), и также повышают риск заболевания в молодом возрасте. При обнаружении у мужчин вышеуказанных мутаций целесообразным представляется регулярное ПСА-тестирование с интервалом каждые 1 или 2 года начиная с возраста 45 лет.

В случае если молекулярно-генетическое исследование не планируется, следует тщательно обращать внимание на особенности семейного анамнеза — наличие более 1 родственника с любым из следующих заболеваний: раком молочной железы, раком яичников, раком поджелудочной железы (подозрение на носительство мутаций в гене *BRCA2*), раком толстой или прямой кишки, раком тела матки, раком желудка, раком тонкой кишки, раком мочевого пузыря, раком почки, опухолями органов билиопанкреатодуоденальной зоны (подозрение на наличие синдрома Линча). Однако даже отсутствие семейного анамнеза не позволяет полностью исключить наличие герминальных мутаций в гене *BRCA2*, ассоциированных с риском летальных исходов РПЖ.

На основании данных российских исследований молекулярно-генетический анализ на наличие наследуемых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* рекомендован для включения в скрининговые программы по выявлению наследственных случаев рака молочной железы и рака яичников [64]. Герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* были выявлены у 5,9 % больных раком молочной железы и у 20,9 % больных раком яичников, причем только один генетический вариант 5382insC — у 4,0 и 11,6 % пациенток соответственно. Высокая распространенность наследуемых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у больных раком яичников подтверждает необходимость тотального генетического скрининга в этой группе женщин.

Эффективность направленного (таргетного) ПСА-скрининга у мужчин в настоящее время изучается в крупном многоцентровом международном исследовании IMPACT (Identification of Men with a genetic predisposition to ProstAte Cancer: Targeted screening in *BRCA1/2* mutation carriers and controls), включающем данные 2481 мужчины в возрасте 40–69 лет (791 носителя мутаций в гене *BRCA1*, 731 носителя мутаций в гене *BRCA2*, 959 мужчин контрольной группы без семейного анамнеза и с отсутствием мутаций в генах *BRCA1/2*) [65]. Промежуточные результаты (после 1-го раунда скрининга) показали положительную прогностическую ценность ПСА-тестирования у 37,5 % носителей мутаций в гене *BRCA1* против 23,3 % в контрольной группе, и у 48,0 % носителей мутаций в гене *BRCA2* против 33,3 % в контрольной группе. Положительная прогностическая ценность в отношении выявления клинически агрессивных форм РПЖ (с промежуточным и высоким риском прогрессирования) была выше для носителей мутаций в гене *BRCA2* (2,38 % против 0,71 % в контрольной группе; $p = 0,04$). В ходе исследования не обнаружено случаев выявления запущенных стадий РПЖ (N+, M1). Окончательные результаты будут опубликованы после завершения 5 раундов скрининга.

Заключение

Результаты многочисленных исследований показывают высокую частоту носительства герминальных мутаций в определенных генах (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *HOXB13*, *MMR*), большая часть из которых ассоциирована не только с повышенным риском развития РПЖ, но и с вероятностью агрессивного течения заболевания и короткой продолжительностью жизни. Группы риска для ранней диагностики должны включать мужчин как с семейными формами РПЖ, так и носителей герминальных мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *HOXB13* или *MMR*, а также тех, чьи кровные родственники 1-й линии страдали некоторыми злокачественными опухолями. Регулярное ПСА-тестирование с интервалом 1–2 года начиная с возраста 45 лет у мужчин, имеющих вышеуказанные мутации, приведет к росту выявляемости РПЖ на ранних стадиях, что даст возможность проведения радикального лечения и таким образом повысить выживаемость.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442. PMID: 29313949.
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262. PMID: 25651787.
3. Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends — an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(1):16–27. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578. PMID: 26667886.
4. Noone A.M., Howlader N., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/>

- csg/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
 6. 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.)].
 7. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220. PMID: 27626136.
 8. Wilt T.J., Jones K.M., Barry M.J. et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):132–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1615869. PMID: 28700844.
 9. Patrikidou A., Loriot Y., Eymard J.C. et al. Who dies from prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17(4):348–52. DOI: 10.1038/pcan.2014.35. PMID: 25311767.
 10. Киричек А.А., Камолов Б.Ш., Савёлов Н.А., В.Б. Матвеев. 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. [Kirichek A.A., Kamolov B.Sh., Savolov N.A., Matveyev 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. (In Russ.)].
 11. Zumsteg Z.S., Zelefsky M.J., Woo K.M. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. *BJU Int* 2017;120(5B):E87–95. DOI: 10.1111/bju.13903. PMID: 28464446.
 12. Zumsteg Z.S., Chen Z., Howard L.E. et al. Modified risk stratification grouping using standard clinical and biopsy information for patients undergoing radical prostatectomy: results from SEARCH. *Prostate* 2017;77(16):1592–600. DOI: 10.1002/pros.23436. PMID: 28994485.
 13. Шкурников М.Ю., Макарова Ю.А., Князев Е.Н. и др. Экспрессия циркулирующих микроРНК в связи с лимфо-генным метастазированием рака предстательной железы. *Онкоурология* 2018;14(1):87–93. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-87-93. [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. (In Russ.)].
 14. Saad F., Latour M., Lattouf J.B. et al. Biopsy based proteomic assay predicts risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2017;197(4):1034–40. DOI: 10.1016/j.juro.2016.09.116. PMID: 27725152.
 15. Eeles R., Goh C., Castro E. et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol* 2014;11(1):18–31. DOI: 10.1038/nrurol.2013.266. PMID: 24296704.
 16. Kiciński M., Vangronsveld J., Nawrot T.S. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(10):e27130. DOI: 10.1371/journal.pone.0027130. PMID: 22073129.
 17. Cerhan J.R., Parker A.S., Putnam S.D. et al. Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:53–60. PMID: 9950240.
 18. Huncharek M., Haddock K.S., Reid R. et al. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 2010;100(4):693–701. DOI: 10.2105/AJPH.2008.150508. PMID: 19608952.
 19. Nair-Shalliker V., Smith D.P., Egger S. et al. Sun exposure may increase risk of prostate cancer in the high UV environment of New South Wales, Australia: a case-control study. *Int J Cancer* 2012;131(5):E726–32. PMID: 22173996.
 20. Cuzick J., Thorat M.A., Andriole G. et al. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol* 2014;15(11):e484–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70211-6. PMID: 25281467.
 21. Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R. et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in nordic countries. *JAMA* 2016;315(1):68–76. DOI: 10.1001/jama.2015.17703. PMID: 26746459.
 22. MacInnis R.J., Antoniou A.C., Eeles R.A. et al. Prostate cancer segregation analyses using 4390 families from UK and Australian population-based studies. *Genet Epidemiol* 2010;34(1):42–50. DOI: 10.1002/gepi.20433. PMID: 19492347.
 23. Demichelis F., Stanford J.L. Genetic predisposition to prostate cancer: update and future perspectives. *Urol Oncol* 2015;33(2):75–84. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.04.021. PMID: 24996773.
 24. Helfand B.T., Kearns J., Conran C. et al. Clinical validity and utility of genetic risk scores in prostate cancer. *Asian J Androl* 2016;18(4):509–14. DOI: 10.4103/1008-682X.182981. PMID: 27297129.
 25. Stelloo S., Nevedomskaya E., Kim Y. et al. Endogenous androgen receptor proteomic profiling reveals genomic subcomplex involved in prostate tumorigenesis. *Oncogene* 2018;37(3):313–22. DOI: 10.1038/onc.2017.330. PMID: 28925401.
 26. Kim Y.R., Oh K.J., Park R.Y. et al. HOXB13 promotes androgen independent growth of LNCaP prostate cancer cells by the activation of E2F signaling. *Mol Cancer* 2010;9:124. DOI: 10.1186/1476-4598-9-124. PMID: 20504375.
 27. Ewing C.M., Ray A.M., Lange E.M. et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012;366(2):141–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1110000. PMID: 22236224.
 28. Beebe-Dimmer J.L., Hathcock M., Yee C. et al. The HOXB13 G84E mutation is associated with an increased risk for prostate cancer and other malignancies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(9):1366–72. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0247. PMID: 26108461.
 29. Chen Z., Greenwood C., Isaacs W.B. et al. The G84E mutation of HOXB13 is associated with increased risk for prostate cancer: results from the REDUCE trial. *Carcinogenesis* 2013;34(6):1260–4. DOI: 10.1093/carcin/bgt055. PMID: 23393222.
 30. Stott-Miller M., Karyadi D.M., Smith T. et al. HOXB13 mutations in a population-based, case-control study of prostate cancer. *Prostate* 2013;73(6):634–41. DOI: 10.1002/pros.22604. PMID: 23129385.
 31. Zabalza C.V., Adam M., Burdelski C. et al. HOXB13 overexpression is an independent predictor of early PSA recurrence in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Oncotarget* 2015;6(14):12822–34. DOI: 10.18632/oncotarget.3431. PMID: 25825985.
 32. Xu J., Lange E., Lu L. et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet* 2013;132(1):5–14. DOI: 10.1007/s00439-012-1229-4. PMID: 23064873.
 33. Kluźniak W., Wokolorczyk D., Kashyap A. et al. The G84E mutation in the HOXB13 gene is associated with an increased risk of prostate cancer in Poland. *Prostate* 2013;73(5):542–8. DOI: 10.1002/pros.22594. PMID: 23334858.
 34. Kote-Jarai Z., Mikropoulos C., Leongamornlert D.A. et al. Prevalence of the HOXB13 G84E germline mutation

- in British men and correlation with prostate cancer risk, tumour characteristics and clinical outcomes. *Ann Oncol* 2015;26(4):756–61. DOI: 10.1093/annonc/mdv004. PMID: 25595936.
35. Lin X., Qu, L., Chen Z. et al. A novel germline mutation in *HOXB13* is associated with prostate cancer risk in chinese men. *Prostate* 2013;73(2):169–75. DOI: 10.1002/pros.22552. PMID: 22718278.
 36. Hayano T., Matsui H., Nakaoka H. et al. Germline variants of prostate cancer in japanese families. *PLoS One* 2016;11(10):e0164233. DOI: 10.1371/journal.pone.0164233. PMID: 27701467.
 37. Maia S., Cardoso M., Pinto P. et al. Identification of two novel *HOXB13* germline mutations in portuguese prostate cancer patients. *PLoS One* 2015;15(10):e0132728. DOI: 10.1371/journal.pone.0132728. PMID: 26176944.
 38. Сытенкова К.В., Поспехова Н.И., Поддубная И.В. и др. Клинические особенности различных генотипических вариантов при наследственном и спорадическом раке молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал* 2011;10(2):3–12. [Sytenkova K.V., Pospekhova N.I., Poddubnaya I.V. et al. Clinical features of different genotypical variants in hereditary and sporadic breast cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal* 2011;10(2):3–12. (In Russ.)].
 39. Edwards S.M., Kote-Jarai Z., Meitz J. et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the *BRCA2* gene. *Am J Hum Genet* 2003;72(1):1–12. PMID: 12474142.
 40. Leongamornlert D., Mahmud N., Tymrakiewicz M. et al. Germline *BRCA1* mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2012;106(10):1697–701. DOI: 10.1038/bjc.2012.146. PMID: 22516946.
 41. Castro E., Goh C., Olmos D. et al. Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1748–57. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1882. PMID: 23569316.
 42. Akbari M.R., Trachtenberg J., Lee J. et al. Association between germline *HOXB13* G84E mutation and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(16):1260–2. DOI: 10.1093/jnci/djs288. PMID: 22781434.
 43. Albitar F., Diep K., Ma W., Albitar M. Synonymous polymorphisms in *HOXB13* as a protective factor for prostate cancer. *J Cancer* 2015;6(5):409–11. DOI: 10.7150/jca.11413. PMID: 25874003.
 44. Breyer J.P., Avritt T.G., McReynolds K.M. et al. Confirmation of the *HOXB13* G84E germline mutation in familial prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(8):1348–53. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0495. PMID: 22714738.
 45. Chen H., Ewing C.M., Zheng S. et al. Genetic factors influencing prostate cancer risk in Norwegian men. *Prostate* 2018;78(3):186–192. DOI: 10.1002/pros.23453. PMID: 29181843.
 46. Gudmundsson J., Sulem P., Gudbjartsson D.F. et al. A study based on whole-genome sequencing yields a rare variant at 8q24 associated with prostate cancer. *Nat Genet* 2012;44(12):1326–9. DOI: 10.1038/ng.2437. PMID: 23104005.
 47. Karlsson R., Aly M., Clements M. et al. A population-based assessment of germline *HOXB13* G84E mutation and prostate cancer risk. *Eur Urol* 2014;65(1):169–76. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.027. PMID: 22841674.
 48. Laitinen V.H., Wahlfors T., Saaristo L. et al. *HOXB13* G84E mutation in Finland: population-based analysis of prostate, breast, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(3):452–60. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1000-T. PMID: 23292082.
 49. MacInnis R.J., Severi G., Baglietto L. et al. Population-based estimate of prostate cancer risk for carriers of the *HOXB13* missense mutation G84E. *PLoS One* 2013;8(2):e54727. DOI: 10.1371/journal.pone.0054727. PMID: 23457453.
 50. Storebjerg T.M., Høyer S., Kirkegaard P. et al. Prevalence of the *HOXB13* G84E mutation in Danish men undergoing radical prostatectomy and its correlations with prostate cancer risk and aggressiveness. *BJU Int* 2016;118(4):646–53. DOI: 10.1111/bju.13416. PMID: 26779768.
 51. Witte J.S., Mefford J., Plummer S.J. et al. *HOXB13* mutation and prostate cancer: studies of siblings and aggressive disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(4):675–80. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1154. PMID: 23396964.
 52. Castro E., Goh C., Leongamornlert D. et al. Effect of *BRCA* mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(2):186–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.022. PMID: 25454609.
 53. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F. et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(5):443–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1603144. PMID: 27433846.
 54. 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.
 55. Näslund-Koch C., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for *CHEK2**1100delC heterozygotes estimated from the copenhagen general population study. *J Clin Oncol* 2016;34(11):1208–16. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3594. PMID: 26884562.
 56. Hale V., Weischer M., Park J. *CHEK2* 1100delC mutation and risk of prostate cancer. *Prostate Cancer* 2014;2014:294575. DOI: 10.1155/2014/294575. PMID: 25431674.
 57. Wang Y., Dai B., Ye D. *CHEK2* mutation and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(9):15708–15. PMID: 26629066.
 58. Wu Y., Yu H., Zheng S.L. et al. A comprehensive evaluation of *CHEK2* germline mutations in men with prostate cancer. *Prostate* 2018 78(8):607–15. DOI: 10.1002/pros.23505. PMID: 29520813.
 59. Ryan S., Jenkins M.A., Win A.K. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(3):437–49. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1165. PMID: 24425144.
 60. Raymond V.M., Mukherjee B., Wang F. et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1713–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.1238. PMID: 23530095.
 61. Haraldsdottir S., Hampel H., Wei L. et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genet Med* 2014;16(7):553–7. DOI: 10.1038/gim.2013.193. PMID: 24434690.
 62. Møller P., Seppälä T.T., Bernstein I. et al. Cancer risk and survival in path MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67(7):1306–16. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314057. PMID: 28754778.
 63. Liss M.A., Chen H., Hemal S. et al. Impact of family history on prostate cancer mortality in white men undergoing prostate specific antigen based screening. *J Urol* 2015;193(1):75–9. DOI: 10.1016/j.juro.2014.07.085. PMID: 25066872.
 64. Батенева Е.И., Филиппова М.Г., Тюляндина А.С. и др. Результаты генетического скрининга герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у больных раком молочной железы и больных раком яичника в российской популяции. *Онкогинекология* 2015;(3):34–9. [Bateneva E.I., Fillipova M.G., Tulyandina A.S. et al. Results of the genetic testing of germline

mutations in genes *BRCA1* and *BRCA2* in patients with breast cancer and ovarian cancer in Russian population. *Onkogynekologiya = Oncogynecology*

2015;(3):34–9. (In Russ.)].
65. Bancroft E.K., Page E.C., Castro E. et al. Targeted prostate cancer screening in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers:

results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol* 2014;66(3):489–99. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.003. PMID: 24484606.

Вклад авторов

А.А. Киричек: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Л.Н. Любченко, В.Б. Матвеев: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи, научная консультация.

Authors' contributions

A.A. Kirichek: article writing, reviewing of publications of the article's theme;

L.N. Lyubchenko, V.B. Matveev: reviewing of publications of the article's theme, editing article, scientific advice.

ORCID авторов

А.А. Киричек: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>

Л.Н. Любченко: <https://orcid.org/0000-0003-4775-3299>

В.Б. Матвеев: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

ORCID of authors

A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>

L.N. Lyubchenko: <https://orcid.org/0000-0003-4775-3299>

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.

Статья поступила: 13.04.2018. **Принята к публикации:** 19.05.2018

Article received: 13.04.2018. **Accepted for publication:** 19.05.2018

Стереотаксическая лучевая терапия при локализованном раке предстательной железы

Н.А. Воробьев¹⁻³, Н.И. Мартынова¹, А.В. Михайлов¹, Ю.В. Гуцало¹, А.В. Кубасов¹

¹ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. С. Березина»;

Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Карла Маркса, 43;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;

Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Николай Андреевич Воробьев vorobyovofficial@gmail.com

Введение. В последнее десятилетие отмечается значительный рост числа пациентов, подвергающихся лучевой терапии по поводу рака предстательной железы (РПЖ). Это объясняется созданием нового оборудования, способного значительно повысить эффективность облучения при уменьшении частоты и выраженности побочных явлений. Активное изучение новых режимов фракционирования привело к появлению метода стереотаксической лучевой терапии (СтЛТ). В работе представлены результаты собственного опыта применения методики СтЛТ у пациентов с локализованным РПЖ.

Материалы и методы. В исследование включены 48 пациентов. Облучение осуществляли с применением роботизированной радиохирургической системы кибер-нож. Предписанная суммарная очаговая доза за 5 фракций составила 36,25 Гр.

Результаты. При медиане наблюдения 24 мес 4-летняя безрецидивная выживаемость по уровню простатического специфического антигена составила 95,8 %, медиана надир по уровню простатического специфического антигена – 0,48 нг/мл. Ранних и поздних нежелательных явлений III–IV степеней тяжести не отмечено.

Заключение. Представленные результаты применения СтЛТ при локализованном РПЖ свидетельствуют о высоком уровне биохимического контроля, сравнимом с таковым при использовании других видов терапии, а также о наличии сопоставимой, а в некоторых случаях меньшей, токсичности.

Ключевые слова: рак предстательной железы, стереотаксическая лучевая терапия, гипофракционирование, кибер-нож, радиохирургия

Для цитирования: Воробьев Н.А., Мартынова Н.И., Михайлов А.В. и др. Стереотаксическая лучевая терапия при локализованном раке предстательной железы. Онкоурология 2018;14(2):122–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-122-129

Stereotactic body radiation therapy for clinically localized prostate cancer

N.A. Vorobyov¹⁻³, N.I. Martynova¹, A.V. Mikhailov¹, Yu.V. Gutsalo¹, A.V. Kubasov¹

¹Medical and Diagnostic Center of the S. Berezin International Institute of Biological Systems;

43 Karla Marksa St., Pesochniy, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Background. In the last decade, we observed a significant increase in the number of patients undergoing radiotherapy for prostate cancer (PC). It became possible with the development of new equipment that can significantly increase radiation efficiency and reduce the frequency and severity of side effects. Active investigation of new fractionation regimens led to the development of stereotactic radiotherapy (StR) technique. In this article, we describe our own experience of using StR in patients with localized PC.

Material and methods. The study included 48 patients treated with CyberKnife robotic radiosurgery system. The patients received a total dose of 36.25 Gy delivered in 5 fractions.

Results. At a median follow-up of 24 months, the estimated four-year prostate-specific antigen (PSA) relapse-free survival rate was 95.8 %. The median PSA nadir was 0.48 ng/mL. We observed no grade III–IV side effects (either early or late).

Conclusion. Our results suggest that the use of StR allows achieving good biochemical control comparable to that achieved by other methods and demonstrates comparable and sometimes even lower toxicity.

Key words: prostate cancer, stereotactic radiotherapy, hypofractionation, CyberKnife, radiosurgery

For citation: Vorobyov N.A., Martynova N.I., Mikhailov A.V. et al. Stereotactic body radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(2):122–9.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных опухолей у мужчин. В мире выявляют около 1 млн новых случаев данного заболевания ежегодно [1]. Сегодня доступно большое количество лечебных методик, демонстрирующих схожие показатели эффективности у пациентов с локализованными формами РПЖ. Среди них радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) и брахитерапия. В последнее десятилетие отмечается значительный рост числа пациентов, подвергающихся лучевой терапии по поводу РПЖ. С одной стороны, это объясняется созданием нового оборудования для проведения лучевой терапии, способного значительно повысить эффективность облучения при уменьшении частоты и выраженности побочных явлений. С другой стороны, это можно объяснить такими преимуществами ДЛТ, как отсутствие необходимости госпитализации в стационар, нахождения в реанимации, изменения обычного уклада жизни пациентов. Интерес представляет и тот факт, что в последнее время все больше пациентов самостоятельно делают выбор в пользу лучевой терапии по сравнению с другими методами. Так, в Японии доля больных РПЖ, которые предпочли лучевую терапию другим видам лечения, в период с 1996 по 1998 г. составляла 5,9 %, с 1999 по 2001 г. – 26,5 %, а с 2003 по 2005 г. – 41,4 % ($p < 0,0001$) [2].

На протяжении последних лет идет активное изучение различных режимов фракционирования лучевой терапии. Это стало возможным как благодаря появлению новых данных о радиобиологии опухолевых тканей, так и в связи с совершенствованием методов доставки излучения к органу-мишени с минимальным риском для окружающих структур. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что клетки РПЖ обладают уникальными радиобиологическими характеристиками и имеют низкое значение индекса α/β по сравнению со здоровыми тканями [3, 4]. Высказывается предположение о том, что индекс α/β для предстательной железы значительно ниже, чем для прямой кишки и мочевого пузыря, что должно способствовать усилению терапевтического эффекта при использовании меньшего количества фракций с большей дозой излучения [5, 6]. Одним из подтверждений данной гипотезы является эффективность высокодозной брахитерапии, при которой применяют такие схемы облучения, как 6 фракций по 7 Гр, 9 фракций по 6 Гр и др., что соответствует дозе в 100 Гр и более, подведенной в режиме стандартного фракционирования (2 Гр за фракцию).

Подведение столь высоких доз излучения возможно не только методом высокодозной брахитерапии, но и с помощью стереотаксической дистанционной лучевой терапии (СтЛТ). Такая технология подразу-

мекает использование систем постоянного визуального контроля за опухолью с применением рентгенографии с возможностью коррекции в случае смещения опухоли в процессе сеанса облучения, доставку конформных пучков излучения, полностью повторяющих контур опухоли, а также возможность создания значительного градиента снижения дозы по мере удаления от опухоли и приближения к критическим структурам.

В данной работе представлены результаты собственного опыта применения методики СтЛТ у пациентов с локализованным РПЖ.

Материалы и методы

В исследование включены 48 пациентов, страдающих локализованной формой РПЖ и проходивших лечение в Лечебно-диагностическом центре Международного института биологических систем им. С. Березина в период с 2012 по 2017 г. Средний возраст пациентов составил 67 лет (47–85 лет). Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) пациенты были разделены на 3 группы [7]: в группу низкого риска вошли 7 (14,6 %) больных, промежуточного риска – 35 (72,9 %) и высокого риска – 6 (12,5 %). Средний уровень простатического специфического антигена (ПСА) на момент начала лечения составил 10,6 нг/мл (1–34 нг/мл). Оценку выраженности расстройств мочеиспускания и симптомов, связанных с заболеванием предстательной железы, выполняли по шкале IPSS (International Prostate Symptom Score, Международная шкала оценки простатических симптомов) [8]. Наличие дизурических явлений не считали абсолютным противопоказанием к проведению облучения. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Облучение осуществляли с применением роботизированной радиохирургической системы кибер-нож. Эта система состоит из линейного ускорителя 6 МэВ, установленного на роботизированной консоли. Две ортогонально расположенные рентгеновские трубки обеспечивают непрерывное слежение за мишенью и позволяют корректировать облучение в режиме реального времени. В целях слежения за смещением предстательной железы и повышения точности облучения 4 рентгенконтрастных маркера имплантировали в ткань предстательной железы трансректально под контролем ультразвукового исследования. Компьютерно-томографическую (КТ) топографию выполняли через 10–14 сут после имплантации маркеров. На топографию пациент приходил с наполненным мочевым пузырем (не мочился за 2 ч до процедуры). Вначале проводили нативное КТ-исследование с толщиной среза 1,5 мм. После этого в мочевой пузырь устанавливали катетер Фолея, по которому вводили 10 мл урографина. Данная процедура позволяет

Таблица 1. Характеристика пациентов, прошедших курс стереотаксической дистанционной лучевой терапии (n = 48)

Table 1. Characteristics of patients that underwent stereotactic external beam radiotherapy (n = 48)

Показатель Parameter	Значение Value
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	67,2 ± 8,7 (47–85)
Средний уровень простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Mean serum prostate-specific antigen level (range), ng/mL	10,6 ± 6,0 (1–34)
Средняя сумма баллов по шкале Глисона (диапазон) Mean Gleason score (range)	6 ± 0,7 (5–8)
Категория T, n (%): T stage, n (%):	
T2a	14 (29)
T2b	14 (29)
T2c	20 (42)
Группы риска, n (%): Risk assessment, n (%):	
низкий low risk	7 (14,6)
промежуточный intermediate risk	35 (72,9)
высокий high risk	6 (12,5)
Средний объем предстательной железы (диапазон), см ³ Mean prostate volume (range), cm ³	55 ± 20 (29–98)
Средняя сумма баллов по шкале IPSS Average IPSS score	9 ± 7 (0–24)
Сумма баллов по по шкале IPSS, n (%): Total IPSS score, n (%):	
0	3 (6,2)
1–7	21 (43,8)
8–19	19 (39,6)
20–35	5 (10,4)

Примечание. IPSS – Международная шкала оценки простатических симптомов.

Note. IPSS – International Prostate Symptom Score.

в дальнейшем визуализировать и оконтурить уретру как критическую структуру. КТ-топометрию выполняли в положении пациента на спине с использованием подколленника. Сразу после КТ-топометрии проводили магнитно-резонансную томографию. Оконтуривание мишени и критических структур выполняли по совмещенным изображениям, полученным в ходе КТ и магнитно-резонансной томографии.

В клинический объем облучения (clinical target volume, CTV) включали предстательную железу и проксимальные отделы семенных пузырьков. Планируемый объем облучения (planning target volume, PTV) создавали путем добавления отступов к CTV

(3 мм в заднем направлении от CTV, 5 мм в переднем, латеральном и краниокаудальном направлениях). Отступ на PTV формировали с учетом возможных погрешностей укладки и наведения излучения.

Предписанная краевая разовая очаговая доза составляла 7,25 Гр, суммарная очаговая доза – 36,25 Гр. Курс лучевой терапии состоял из 5 сеансов, проводимых с интервалом в 1 сут. В качестве ограничений по допустимой дозе на здоровые ткани использовали данные, представленные R.D. Timmerman в 2008 г. [9]. Перед лечением и затем с интервалом в 3 мес выполняли исследование уровня ПСА, оценку качества мочеиспускания по IPSS, оценку токсичности. Критерием биохимического рецидива являлось повышение уровня ПСА на 2 нг/мл выше надира (наименьшего значения) [10]. Спонтанное повышение уровня ПСА на 0,2 нг/мл и более с последующим снижением расценивали как доброкачественное колебание [11]. Нежелательные явления и токсические реакции на фоне проводимой терапии оценивали в соответствии с NCI CTCAE v3.0 (Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003).

Результаты

Медиана наблюдения составила 24 ± 17 мес (3–63 мес). Снижение уровня ПСА отмечено у всех пациентов. Средний уровень ПСА до лечения составлял 10,6 ± 6,0 нг/мл. Через 2 года после выполнения СтЛТ он снизился до 0,87 ± 0,9 нг/мл (рис. 1). Наиболее быстрое и значительное снижение уровня ПСА наблюдали в первые несколько месяцев после облучения с последующим замедлением темпов падения. Медиана надира по уровню ПСА составила 0,48 ± 0,3 нг/мл. Доброкачественные колебания уровня ПСА

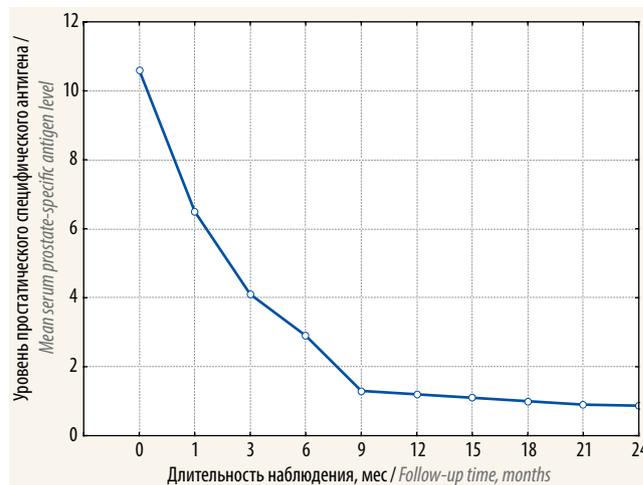


Рис. 1. Динамика уровня простатического специфического антигена после проведения стереотаксической лучевой терапии
Fig. 1. Dynamics of serum prostate-specific antigen level after stereotactic radiotherapy

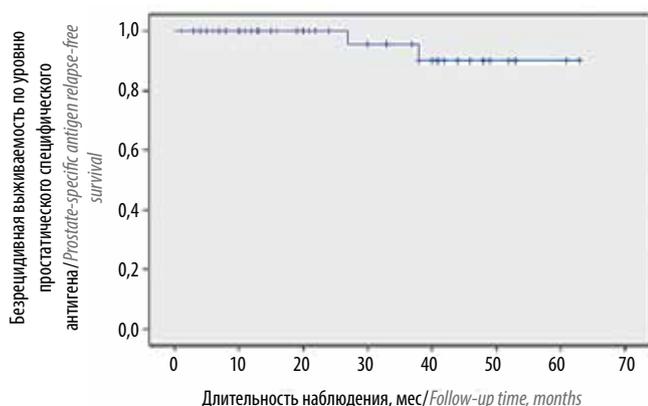


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость по уровню простатического специфического антигена после проведения стереотаксической лучевой терапии

Fig. 2. Prostate-specific antigen relapse-free survival after stereotactic radiotherapy

отмечали у 9 (18,7 %) пациентов при медиане 0,5 нг/мл (0,2–0,5 нг/мл). Медиана времени до появления доброкачественных колебаний уровня ПСА составила 12 мес (6–20 мес). Четырехлетняя безрецидивная выживаемость по уровню ПСА составила 95,8 % (рис. 2). Биохимический рецидив выявлен у 2 больных (через 27 и 38 мес после СтЛТ). В обоих случаях выполнена трепан-биопсия, подтвердившая наличие злокачественной опухоли в ткани предстательной железы. При дообследовании признаков отдаленного метастазирования не обнаружено. Одному пациенту проведена радикальная позадилоная простатэктомия, второму – назначена гормонотерапия.

Наиболее частыми проявлениями токсичности со стороны мочеполовой системы были учащенное мочеиспускание и жжение при мочеиспускании.

Таблица 2. Частота токсических реакций после проведения стереотаксической дистанционной лучевой терапии

Table 2. Frequency of toxic reactions after stereotactic external beam radiotherapy

Токсическая реакция Toxic reaction	Число пациентов (%) Number of patients (%)		
	I степень тяжести Severity I	II степень тяжести Severity II	III–IV степень тяжести Severity III–IV
Ранняя: Early:			
общая слабость general weakness	12 (25,0)	—	—
со стороны мочеполовой системы in the genitourinary system	20 (41,6)	11 (23,0)	—
со стороны желудочно-кишечного тракта in the gastrointestinal tract	4 (8,3)	3 (6,3)	—
Поздняя: Late:			
со стороны мочеполовой системы in the genitourinary system	11 (23)	6 (12,5)	—
со стороны желудочно-кишечного тракта in the gastrointestinal tract	5 (10,4)	2 (4,1)	—

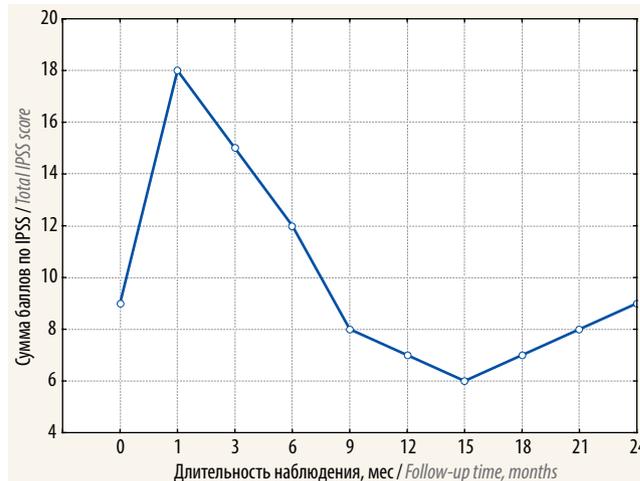


Рис. 3. Динамика суммы баллов по Международной шкале оценки простатических симптомов (IPSS) после выполнения стереотаксической лучевой терапии

Fig. 3. Dynamics of the total International Prostate Symptom Score after stereotactic radiotherapy

Ранние дизурические расстройства II степени тяжести отмечены у 11 (23 %) пациентов (табл. 2). Ухудшение качества мочеиспускания в ранние сроки после облучения отражено в изменении суммы баллов по IPSS до лечения и после него. У большинства пациентов наблюдалось увеличение суммы баллов по IPSS через 2 нед после облучения, что, по-видимому, связано с развитием постлучевого отека. В последующем отмечены регресс дизурических проявлений и уменьшение суммы баллов по IPSS ниже начального показателя (рис. 3). Возможно, это связано с развитием фиброза и уменьшением влияния аденоматозного компонента. Случаев развития острой задержки

мочеиспускания, а также недержания мочи за период наблюдения не зарегистрировано. Всем пациентам перед началом лечения была назначена плановая терапия альфа-блокаторами. В большинстве случаев дизурические проявления регрессировали через 1–3 мес после проведения СтЛТ.

Со стороны желудочно-кишечного тракта наиболее частыми проявлениями токсичности стали диарея и ложные позывы к дефекации. Ранние нежелательные явления II степени тяжести наблюдались у 3 (6,3 %) пациентов.

Среди наиболее часто отмечаемых поздних лучевых осложнений со стороны мочеполовой системы можно выделить ноктурию, в связи с чем проводилась терапия альфа-блокаторами. У 2 пациентов в позднем постлучевом периоде выявлено кровотечение из прямой кишки через 12 и 15 мес после лечения. В обоих случаях кровотечение купировалось самостоятельно, хирургического вмешательства не потребовалось.

Ранних и поздних нежелательных явлений III–IV степеней тяжести, связанных с переоблучением уретры, мочевого пузыря или прямой кишки, на протяжении всего периода наблюдения не отмечено.

Обсуждение

В нашем исследовании 4-летняя безрецидивная выживаемость по уровню ПСА составила 95,8 %. Медиана надир по уровню ПСА – $0,48 \pm 0,3$ нг/мл, что является благоприятным прогностическим признаком у пациентов [12, 13]. Подобные положительные результаты свидетельствуют в поддержку гипотезы о низком значении индекса α/β для клеток РПЖ, равном 1,5 Гр. При $\alpha/\beta = 1,5$ Гр доза излучения, подведенная к опухоли в нашем исследовании (7,25 Гр за фракцию), эквивалентна дозе в 90–96 Гр, подведенной в режиме стандартного фракционирования (1,8 Гр за фракцию).

Полученные данные безрецидивной выживаемости по уровню ПСА сравнимы с подобными показателями при использовании альтернативных методов лечения локализованного РПЖ (радикальной простатэктомии, брахитерапии, трехмерной (3D) конформной ДЛТ) [14–16]. В то же время СтЛТ обладает рядом преимуществ: короткий (5–9 сут) курс лечения, отсутствие необходимости в госпитализации, проведении анестезии и длительного восстановительного периода. Если результаты дальнейших исследований по изучению метода СтЛТ с большей медианой наблюдения также смогут продемонстрировать высокую эффективность, сравнимую с брахитерапией и хирургическим лечением, СтЛТ сможет стать наиболее предпочтительным вариантом в терапии локализованных форм РПЖ.

Большинство пациентов в нашем исследовании относились к группам низкого и промежуточного риска развития рецидива. Для больных из группы

высокого риска наиболее предпочтительным считается проведение курса 3D-конформной ДЛТ с облучением тазовых лимфатических узлов на фоне гормонотерапии. Тем не менее в исследовании A.J. Katz и соавт. метод СтЛТ продемонстрировал высокие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости по уровню ПСА в группах низкого, промежуточного и высокого риска – 97,0; 90,7 и 74,1 % соответственно [17]. Необходимо проведение новых исследований с большим периодом наблюдения, для того чтобы определить эффективность применения СтЛТ в качестве самостоятельного вида лечения пациентов с высоким риском развития рецидива. В то же время этот метод может применяться в качестве дополнения (буста) после стандартного курса 3D-конформной ДЛТ. В одной из научных работ, опубликованной в 2010 г., продемонстрированы высокие показатели 3-летней безрецидивной выживаемости по уровню ПСА (77,7 %) при использовании СтЛТ в качестве буста (18–21 Гр за 3 фракции) после курса ДЛТ (45 Гр) [18].

Низкие показатели токсичности, представленные в нашем исследовании, свидетельствуют о хорошей переносимости СтЛТ. При медиане наблюдения 2 года не зарегистрировано нежелательных явлений III–IV степеней тяжести, связанных с лучевым повреждением мочевого пузыря или прямой кишки. Таких осложнений, как острая задержка мочеиспускания, макрогематурия, недержание мочи, лучевые язвы или прободение прямой кишки, не отмечено.

Частота и тяжесть побочных эффектов в нашем исследовании оказались схожими с результатами, представленными в других работах по изучению СтЛТ. Сравнение с классической методикой 3D-конформной ДЛТ в режиме стандартного фракционирования также свидетельствует в пользу лучшей переносимости СтЛТ (табл. 3). Представленные в табл. 3 исследования различаются не только значениями разовой и суммарной очаговой дозы, но и техникой подведения дозы, наличием или отсутствием методик визуализации и контроля за смещением мишени. Предстательная железа может смещаться на 10–15 мм во время сеанса облучения за счет перистальтики и наличия газа в прямой кишке. Применение рентгенконтрастных маркеров и контроль за положением предстательной железы в процессе облучения позволяют снизить частоту и выраженность постлучевых осложнений за счет высокой точности облучения и уменьшения отступов на РТВ. Так, в случае 3D-конформной ДЛТ без использования методов визуализации минимальные отступы на погрешности при укладке и на смещение предстательной железы составляют 10–15 мм. Применение модулированной по интенсивности лучевой терапии или СтЛТ в комбинации с рентгенконтрастными маркерами позволяет уменьшить отступы до 5–3 мм, не опасаясь при этом недооблучения мишени.

Таблица 3. Сравнение показателей поздней токсичности при проведении СтЛТ и 3D-конформной ДЛТ

Table 3. Comparison of late toxicity after sEBRT and 3D conformal EBRT

Автор, год Author, year	Исследуемый метод Method	СОД/количество фракций TD/number of fractions	Медиана наблюдения, лет Median follow-up time, years	Степень токсичности со стороны мочеполовой системы, % Severity of genitourinary toxicity, %			Степень токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта, % Severity of gastrointestinal toxicity, %		
				II	III	IV	II	III	IV
S.T. Peeters и соавт., 2006 [19] S.T. Peeters et al., 2006 [19]	3D-конформная ДЛТ, облучение с использованием 3 полей 3D conformal EBRT using the three-field technique	78/39	4,2	27	5	0	26	13	0
D.P. Dearnley и соавт., 2007 [21] D.P. Dearnley et al., 2007 [21]	3D-конформная ДЛТ с использованием 4 полей 3D conformal EBRT using the four-field technique	74/37	5,2	20	6	0	4	4	0
J.M. Martin и соавт., 2007 [22] J.M. Martin et al., 2007 [22]	IMRT с использованием рентгеноконтрастных маркеров IMRT based on contrast-enhanced imaging	60/20	3,2	4	Нет данных No data	0	3	Нет данных No data	0
A.L. Zietman и соавт., 2010 [20] A.L. Zietman et al., 2010 [20]	3D-конформная ДЛТ с использованием 4 полей до СОД 50,4 + 28,8 Гр посредством протонной терапии 3D conformal EBRT using the four-field technique with TD of 50.4 + 28.8 Gy delivered using proton beam	79,2/44	8,9	24	1	0	27	2	0
M. Lock и соавт., 2011 [23] M. Lock et al., 2011 [23]	IMRT с использованием рентгеноконтрастных маркеров IMRT based on contrast-enhanced imaging	63,2/20	3	25,0	3,1	1,5	14,1	4,7	0
A.J. Katz и соавт., 2013 [17] A.J. Katz et al., 2013 [17]	СтЛТ с использованием рентгеноконтрастных маркеров, кибер-нож sEBRT based on contrast-enhanced imaging, CyberKnife	36,25/5	5	9	2	0	5	0	0
R. Meier и соавт., 2015 [24] R. Meier et al., 2015 [24]	СтЛТ с использованием рентгеноконтрастных маркеров, кибер-нож sEBRT based on contrast-enhanced imaging, CyberKnife	40/5	5	12	2	0	2	0	0
Н.А. Воробьев и соавт. (настоящее исследование), 2017 N.A. Vorobyov et al. (present study), 2017	СтЛТ с использованием рентгеноконтрастных маркеров, кибер-нож sEBRT based on contrast-enhanced imaging, CyberKnife	36,25/5	2	12,5	0	0	4,1	0	0

Примечание. СтЛТ – стереотаксическая дистанционная лучевая терапия; 3D – трехмерный; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; СОД – суммарная очаговая доза; IMRT (Intensity-modulated radiation therapy) – модулированная по интенсивности лучевая терапия.

Note. sEBRT – stereotactic external beam radiotherapy; 3D – threedimensional; EBRT – external beam radiotherapy; TD – total dose; IMRT – intensity-modulated radiation therapy.

Заключение

Представленные в исследовании результаты применения СтЛТ при локализованном РПЖ свидетельствуют о высоком уровне биохимического контроля над заболеванием, сравнимом с таковым при использовании других видов терапии, а также о наличии сопоставимой, а в некоторых случаях меньшей токсичности. Короткий курс лечения, отсутствие необходимости в госпитализации, проведении анестезии и длительно-

го восстановительного периода являются серьезными преимуществами, способными сделать СтЛТ наиболее предпочтительной по сравнению с альтернативными методами лечения локализованного РПЖ. Необходимо проведение новых рандомизированных исследований с большей медианой наблюдения, всесторонней оценкой качества жизни пациентов для получения более достоверных сведений об эффективности и переносимости СтЛТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Cancer Registry. Prostate cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Ogawa K., Nakamura K., Sasaki T. et al. Radical external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer in Japan: changing trends in the patterns of care process survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1310–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.014. PMID: 20950959.
3. Pedicini P., Strigari L., Benassi M. Estimation of a self-consistent set of radiobiological parameters from hypofractionated versus standard radiation therapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5):e231–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.033. PMID: 23332226.
4. Fowler J.F., Ritter M.A., Chappell R.J., Brenner D.J. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):1093–104. DOI: 10.1016/S0360-3016(03)00132-9. PMID: 12829147.
5. Zaorsky N.G., Palmer J.D., Hurwitz M.D. et al. What is the ideal radiotherapy dose to treat prostate cancer? A meta-analysis of biologically equivalent dose escalation. *Radiother Oncol* 2015;115(3):295–300. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.05.011. PMID: 26028229.
6. Hegemann N.S., Guckenberger M., Belka C. et al. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:275–90. DOI: 10.1186/s13014-014-0275-6. PMID: 25480014.
7. Mohler J.L., Kantoff P.W., Armstrong A.J. et al. Prostate cancer, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(5):686–718. DOI: 10.6004/jncn.2014.0072. PMID: 24812137.
8. <http://www.urospec.com/uro/Forms/ipss.pdf>.
9. Timmerman R.D. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2008;18(4):215–22. DOI: 10.1016/j.semradonc.2008.04.001. PMID: 18725106.
10. Roach M. 3rd, Hanks G., Thames H. Jr et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965–74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029. PMID: 16798415.
11. Patel C., Elshaikh M.A., Angermeier K. et al. PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. *Urology* 2004;63(1):110–3. DOI: 10.1016/j.urology.2003.08.025. PMID: 14751360.
12. Ray M.E., Thames H.D., Levy L.B. et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1140–50. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.006. PMID: 16198506.
13. Stock R.G., Klein T.J., Cesaretti J.A., Stone N.N. Prognostic significance of 5-year PSA value for predicting prostate cancer recurrence after brachytherapy alone and combined with hormonal therapy and/or external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):753–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.049. PMID: 19084351.
14. Kupelian P.A., Potters L., Khuntia D. et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):25–33. DOI: 10.1016/S0360-3016(03)00784-3. PMID: 14697417.
15. Kotecha R., Yamada Y., Pei X. et al. Clinical outcomes of high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer. *Brachytherapy* 2013;12(1):44–9. DOI: 10.1016/j.brachy.2012.05.003. PMID: 22831750.
16. Smith G., Pickles T., Crook J. et al. Brachytherapy improves biochemical failure-free survival in low- and intermediate-risk prostate cancer compared with conventionally fractionated external beam radiation therapy: a propensity score matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(3):505–16. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.018. PMID: 25596107.
17. Katz A.J., Santoro M., Diblasio F., Ashley R. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol* 2013;8(1):118. DOI: 10.1186/1748-717X-8-118. PMID: 23668632.
18. Katz A.J., Santoro M., Ashley R. et al. Stereotactic body radiotherapy as boost for organ-confined prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2010;9(6):575–82. DOI: 10.1177/153303461000900605. PMID: 21070079.
19. Peeters S.T., Heemsbergen W.D., Koper P.C.M. et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990–6. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2530. PMID: 16648499.
20. Dearnley D.P., Sydes M.R., Graham J.D. et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 200;8(6):475–87. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70143-2. PMID: 17482880.
21. Martin J.M., Rosewall T., Bayley A. et al. Phase II trial of hypofractionated image-guided intensity modulated radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(4):1084–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.049. PMID: 17606331.
22. Zietman A.L., Bae K., Slater J.D. et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1106–11. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8475. PMID: 20124169.

23. Lock M., Best L., Wong E et al. A Phase II trial of arc-based hypofractionated intensity-modulated radiotherapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(5):1306–15. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.054. PMID: 20708855.
24. Meier R., Beckman A., Henning G. et al. Five-year outcomes from a multicenter trial of stereotactic body radiation therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(3):s199. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.477.

Вклад авторов

Н.А. Воробьев: разработка дизайна исследования;
Н.И. Мартынова: обработка базы данных;
А.В. Михайлов: анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Ю.В. Гуцало: анализ полученных данных;
А.В. Кубасов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

N.A. Vorobyov: developing the research design;
N.I. Martynova: database processing;
A.V. Mikhailov: analysis of the obtained data, article writing;
Yu.V. Gutsalo: analysis of the obtained data;
A.V. Kubasov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

Н.А. Воробьев: <https://orcid.org/0000-0002-6998-5771>
Н.И. Мартынова: <https://orcid.org/0000-0002-1679-5173>
А.В. Михайлов: <https://orcid.org/0000-0002-5240-7203>
Ю.В. Гуцало: <https://orcid.org/0000-0001-8387-937X>

ORCID of authors

N.A. Vorobyov: <https://orcid.org/0000-0002-6998-5771>
N.I. Martynova: <https://orcid.org/0000-0002-1679-5173>
A.V. Mikhailov: <https://orcid.org/0000-0002-5240-7203>
Yu.V. Gutsalo: <https://orcid.org/0000-0001-8387-937X>

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: 23.05.2018. **Принята к публикации:** 22.06.2018

Article received: 23.05.2018. **Accepted for publication:** 22.06.2018

Таксаны в терапии рака предстательной железы: обзор литературы

А.К. Носов, С.А. Рева

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Александр Константинович Носов nakuro@yandex.ru

Рак предстательной железы — одна из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний у мужчин. Нарушение жизненного цикла клетки имеет решающее значение для развития и прогрессирования рака предстательной железы. Таксаны, включая доцетаксел и кабазитаксел, являются стабилизирующими микротрубочки агентами, блокирующими митотическое деление и приводящими к апоптозу. Результаты прошлых исследований показали относительно хорошую переносимость таксанов и многообещающую эффективность в различных режимах применения. В предыдущих работах отмечено увеличение выживаемости пациентов при использовании таксанов при метастатическом (как гормоночувствительном, так и кастрационно-резистентном) и местно-распространенном (в том числе как элемент комбинированного лечения) процессе. В настоящей статье описываются современные подходы к использованию этого класса препаратов в лечении рака предстательной железы на различных стадиях.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кабазитаксел, доцетаксел

Для цитирования: Носов А.К., Рева С.А. Таксаны в терапии рака предстательной железы: обзор литературы. Онкоурология 2018;14(2):130—41.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-130-141

The role of taxanes in prostate cancer: literature review

A.K. Nosov, S.A. Reva

N.N. Petrov Reseach Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Peterburg 197758, Russia

Prostate cancer is one of the most common causes of death from oncological diseases in men. Taxanes (including docetaxel and cabazitaxel) are microtubule-stabilizing agents which block mitotic cell division leading to apoptosis. Past data have shown promise and good tolerability for different regimens. Recent studies demonstrated that taxanes prolonged the survival both metastatic (hormone sensitive and castration-resistant) locally advanced prostate cancer. In this article, we describe current treatments for prostate cancer in different stages with taxanes.

Key words: prostate cancer, cabazitaxel, docetaxel

For citation: Nosov A.K., Reva S.A. The role of taxanes in prostate cancer: literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):130—41.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто выявляемым некожным злокачественным заболеванием в США и Европе и одной из наиболее частых причин онкологической летальности [1]. Несмотря на эффективность гормональной терапии (ГТ), у всех пациентов с метастатическим процессом рано или поздно отмечается прогрессирование заболевания — переход в кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ), который ассоциирован с плохим исходом. В 2004 г. по результатам 2 исследований препарат из группы таксанов доцетаксел был внесен в рекомендации как метод 1-й линии лечения метастатического КРРПЖ (мКРРПЖ), продемонстрировавший свою

относительную безопасность и эффективность [2, 3]. В случае дальнейшего прогрессирования возможности эффективного лечения были крайне ограничены. Несколько препаратов было оценено во II фазе исследований, однако показан лишь умеренный ответ — снижение уровня простатического специфического антигена (ПСА) на $\geq 50\%$ у 17–24 % пациентов. На сегодняшний день ввиду отсутствия улучшения выживаемости и качества жизни больных эти препараты не рекомендуются в качестве терапии 2-й линии мКРРПЖ [4].

Разработка и внедрение в клиническую практику препарата группы таксанов 2-го поколения стали следующим шагом лечения мКРРПЖ [5].

Фармакокинетика, механизмы действия и первые опыты клинического применения

Разработка стратегии выбора препарата при развитии резистентности к доцетакселу привела к уточнению роли микротрубочек, являющихся важной частью цитоскелета и выполняющих важную функцию в клеточных процессах, таких как деление, миграция, интрацеллюлярный транспорт и внутриклеточная передача сигнала. Микротрубочки — тубулярные полимеры, состоящие из 2 протеинов: α -тубулина и β -тубулина. В цитоплазме клеток тубулин существует в виде гетеродимера из одной молекулы α -тубулина и одной молекулы β -тубулина. При полимеризации гетеродимеры связываются, формируя протофиламенты, которые и образуют микротрубочки. Последние являются высокодинамичными структурами, что проявляется в постоянном высвобождении и встраивании тубулиновых гетеродимеров. Микротубулинассоциированные протеины (MAPs) — один из нескольких факторов контроля за этим равновесием [6]. Критическая реорганизация микротрубочек происходит в начале митоза, что приводит к сегрегации хромосом, процессу, необходимому для деления клеток [7]. Лекарства, взаимодействующие с тубулином, ухудшают сборку микротрубочек, что в конечном счете приводит к нарушениям митоза и последующей гибели клетки [8]. Таксаны взаимодействуют с тубулином и стабилизируют микротрубочки [9].

Первым препаратом, показавшим эффективность воздействия на эти структуры и, как результат, увеличение выживаемости у пациентов с мКРРПЖ оказался доцетаксел, с 2004 г. бесценно являющийся (в комбинации с преднизолоном/преднизолоном) стандартом лечения этого заболевания. Доцетаксел для лечения мКРРПЖ был зарегистрирован на основании исследования TAX327, в которое вошли 1006 пациентов [3].

Прочие препараты, использовавшиеся при прогрессировании на фоне ГТ, такие как кортикостероиды, эстрогены, кетоконазол, радионуклиды и бисфосфонаты, не показали значимого увеличения выживаемости.

Практически одновременно с признанием эффективности доцетаксела при мКРРПЖ начались исследования по оценке преимуществ назначения препарата сразу при выявлении метастатического процесса. Так, набор в III фазу исследования GETUG-AFU15 был закончен в 2008 г. [10].

Параллельно с изучением эффективности при метастатическом РПЖ (мРПЖ) препарат оценивался при локализованном и местно-распространенном процессе [11]. Связано это прежде всего с тем, что 20 лет назад, с одной стороны, лечить такой процесс хирургически не являлось стандартом, с другой — не было информации, доступной в настоящее время, о роли неoadьювантной терапии, в частности ГТ [12].

Позднее для преодоления резистентности к доцетакселу был разработан и внедрен в клиническую практику полусинтетический тубулинсвязывающий таксан 2-го поколения — кабазитаксел. Он представляет собой полусинтетическое производное 10-деацетилбаккатина III, основного природного таксоида, выделяемого из растения семейства *Taxus*. Кабазитаксел — противоопухолевое средство. Он связывается с тубулином, способствует сборке тубулина в микротрубочки и одновременно ингибирует их разборку. Это приводит к стабилизации микротрубочек, что в итоге ингибирует митотическую и интерфазную активность клетки более эффективно, чем доцетаксел [13].

Цитотоксичность XRP6258 (позднее известного как кабазитаксел) по сравнению с доцетакселом оценивалась на нескольких линиях клеток *in vitro* [14]. В клеточных линиях, чувствительных к доцетакселу, P388, HL60, KB и Calc18 XRP6258 показал противоопухолевую активность, сопоставимую с доцетакселом, с 50 % опухольингибирующей концентрацией (IC50). При этом большую эффективность XRP6258 показал в широком спектре клеточных линий с приобретенной вследствие гиперэкспрессии Р-гликопротеина резистентностью к доцетакселу, таких как P388/DOX, P388/TXT, P388/VCR, HL60/TAX, Calc18/TXT и KBV1 [13]. Отношение фактора резистентности составило 1,8–10,0 для XRP6258 и 4,8–50,7 для доцетаксела. Кроме того, XRP6258 показал большую цитотоксичность по сравнению с доцетакселом в отношении линии клеток CaCo-2, которым присуща первичная резистентность к таксанам [15]. На различных линиях клеток человека (в том числе резистентных к доцетакселу), имплантированных мышам, также была продемонстрирована способность XRP6258 индуцировать регрессию опухоли, вплоть до полной регрессии в 8 из 9 линий, включая клеточную линию РПЖ Du-145 [14].

В клинической практике первой рандомизированной проспективной работой, показавшей его эффективность, стало исследование III фазы TROPIC, в котором кабазитаксел сравнивался с митоксантроном (оба в сочетании с преднизолоном) у пациентов с мКРРПЖ с отмеченным прогрессированием на фоне терапии доцетакселом. Преимущество в общей выживаемости (ОВ) — 15,1 мес против 12,7 мес (относительный риск (ОР) 0,70; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,59–0,83; $p < 0,0001$) — прочно поставило кабазитаксел в ряд препаратов 2-й линии терапии при рефрактерности или развитии резистентности к доцетакселу [5]. Таким образом, кабазитаксел стал первым препаратом, доказавшим свою эффективность в терапии доцетаксел-резистентного процесса.

Современные представления о биологии опухоли и механизме действия препаратов группы таксанов показали возможность и необходимость использования

доцетаксела не только при развитии резистентности к гормональным агентам, но и при их совместном использовании с самого начала выявления метастатического процесса [16]. Таким образом, несмотря на 15-летний опыт применения доцетаксела как стандарта при терапии метастатического процесса, интерес к препарату не ослабевает. Более того, новые исследования показывают большие возможности и расширенные спектры его использования.

Вследствие ограниченности гастроинтестинальной абсорбции таксанов путь введения препаратов только внутривенный. Тем не менее работы по повышению биодоступности пероральных форм продолжают [17]. Попадая в кровеносное русло как доцетаксел, так и кабазитаксел, более чем на 90 % связываются с белками плазмы и впоследствии аккумулируются и метаболизируются (CYP3A-4 механизм) в печени, причем доцетаксел — до 4 форм, каждая из которых имеет ограниченную противоопухолевую активность [18]. Экскреция доцетаксела и метаболитов происходит с желчью через ABCB1- и ABCG2-опосредованный транспорт. Опухолевые клетки также могут экспрессировать ABCB1, который вызывает выведение препарата, что приводит к таксан-резистентности [19]. В связи с этим проводится ряд клинических исследований для оценки эффективности комбинации ингибиторов ABCB1 и таксанов [20].

Использование при метастатическом раке предстательной железы

Терапия кастрационно-резистентных форм. До 2010 г. единственным препаратом с доказанной эффективностью при КРРПЖ был доцетаксел. Как уже упоминалось ранее, в рандомизированном исследовании TAX327 было впервые показано преимущество комбинации доцетаксела с преднизолоном в отношении ОВ на 2,9 мес по сравнению с митоксантроном (19,2 мес против 16,3 мес; $p = 0,004$) [21]. В последующем в исследовании CALGB 90401 медиана ОВ при применении доцетаксела составила 21,5 мес, что превысило результат TAX327 [22].

Эффективность кабазитаксела в терапии мКРРПЖ впервые была продемонстрирована в исследовании TROPIC. Пациенты ($n = 755$) были рандомизированы в 2 группы: в 1-й группе пациенты ежедневно получали митоксантрон в дозе 12 мг/м² внутривенно в течение 15–30 мин, во 2-й — кабазитаксел в дозе 25 мг/м² в течение 1 ч каждые 3 нед. Согласно дизайну исследования в обеих группах длительность терапии была ограничена 10 циклами, что связано с кардиотоксическим эффектом митоксантрона. Кроме того, пациенты на протяжении всей терапии получали преднизолон в дозе 10 мг/сут. Медиана выживаемости составила 15,1 мес (95 % ДИ 14,1–16,3) в группе кабазитаксела и 12,7 мес (95 % ДИ 11,6–13,7) в группе

митоксантрона (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,59–0,83; $p < 0,0001$). Среднее время до прогрессирования составило 2,8 (95 % ДИ 2,4–3,0) и 1,4 (95 % ДИ 1,4–1,7) мес при терапии соответственно кабазитакселом и митоксантроном (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,64–0,86, $p < 0,0001$). Кроме того, при терапии таксаном отмечен более частый ответ согласно критериям RECIST (14,4 % против 4,4 %; $p < 0,005$) и по уровню ПСА (39,2 % против 17,8 %; $p < 0,0002$) [5]. Около трети (29 %) всех пациентов, принимавших участие в исследовании TROPIC, имели прогрессирование заболевания во время предшествовавшего лечения доцетакселом, еще 45 % пациентов — в течение 3 мес после завершения лечения доцетакселом. Эти группы пациентов можно считать прогностически неблагоприятными. Согласно данным подгруппового анализа исследования TAX327 показатели ОВ пациентов, с прогрессированием на фоне химиотерапии 1-й линии достоверно ниже, чем у пациентов, которые завершили 1-ю линию химиотерапии без прогрессирования (11,4 мес против 20,8 мес; ОР 2,4; 95 % ДИ 2,0–2,9; $p < 0,0001$) [23]. При этом согласно данным запланированного подгруппового анализа исследования TROPIC именно эти прогностически неблагоприятные группы получили наибольший эффект в отношении ОВ при терапии кабазитакселом по сравнению с митоксантроном (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,47–0,90 для пациентов, у которых заболевание прогрессировало во время терапии доцетакселом, и ОР 0,70; 95 % ДИ 0,55–0,91 для пациентов, у которых заболевание прогрессировало в течение 3 мес после завершения терапии доцетакселом) [5].

После начала использования в клинической практике кабазитаксела в рамках выполнения пострегистрационных обязательств перед Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (food and drug administration, FDA) было проведено 2 рандомизированных исследования III фазы: PROSELICA и FIRSTANA. Целью исследования PROSELICA (NCT01308580) было подтверждение меньшей эффективности кабазитаксела в сочетании с преднизолоном в дозе 20 и 25 мг/м² у пациентов с мКРРПЖ, которые ранее получали терапию доцетакселом. В исследовании участвовали 1200 пациентов. Между 2 группами не выявлено статистически значимых различий по показателям ОВ (13,4 мес (95 % ДИ 12,19–14,88) в группе кабазитаксела в дозе 20 мг/м² против 14,5 мес (95 % ДИ 13,47–15,28) в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м²), выживаемости без прогрессирования (ВБП) (2,9 мес против 3,5 мес; ОР 1,099; 95 % ДИ 0,974–1,240), ответу опухоли по критерию RESICT 1.1 (18,5 % против 23,4 %; $p = 0,1924$), ответу в отношении снижения болевого синдрома (34,7 % против 37,3 %; $p = 0,4785$). В отношении качества жизни также не обнаружено статистически значимых различий между 2 группами. При этом

медиана количества курсов терапии в группе кабази- таксела в дозе 25 мг/м² составила 7 (21 нед), в группе кабазитаксела в дозе 20 мг/м² — 6 (18 нед). Ответ со стороны уровня ПСА был достоверно выше в груп- пе пациентов, получавших кабазитаксел в дозе 25 мг/м² (29,5 % против 42,9 %; $p < 0,001$). Кроме того, медиана времени до прогрессирования по уровню ПСА также была достоверно выше в группе кабазитак- села в дозе 25 мг/м² (5,7 мес против 6,8 мес; ОР 1,195; 95 % ДИ 1,025–1,393). Частота нежелательных явлен- ний \geq III степени тяжести была ниже при использо- вании режима 20 мг/м². С учетом дизайна PROSELICA исследователи сделали вывод о том, что эффектив- ность кабазитаксела в дозе 20 мг/м² составляет не ме- нее 50 % эффективности кабазитаксела в дозе 25 мг/м² в отношении ОВ, которое было продемонстрировано в исследовании TROPIC [24].

Целью исследования FIRSTANA (NCT01308567) была оценка эффективности и безопасности кабази- таксела в 2 дозах — 20 (C20) и 25 (C25) мг/м² — и доце- таксела в стандартной дозе 75 мг/м² (D75) у пациентов с мКРПЖ, ранее не получавших химиотерапию в от- ношении заболевания. В исследование вошли 1168 пациентов, которые были рандомизированы на 3 груп- пы в соотношении 1:1:1. В отличие от исследований TROPIC и PROSELICA, в которых длительность при- менения кабазитаксела согласно дизайну не могла превышать 10 циклов, в исследовании FIRSTANA не было ограничений по числу курсов терапии. Меди- ана количества курсов терапии составила 9 для каждой из групп сравнения. Медиана ОВ (первичная конечная точка) составила 24,5; 25,2 и 24,3 мес в группах C20, C25 и D75 соответственно. Различия между группами были статистически незначимы: ОР для C20 против D75 составило 1,01 (95 % ДИ 0,85 – 1,20; $p = 0,997$), ОР для C25 против D75 — 0,97 (95 % ДИ 0,82 – 1,16; $p = 0,757$). ВВП для группы C20 — 4,4 мес, для C25 — 5,1 мес, для D75 — 5,3 мес без значимых различий меж- ду группами. Тем не менее по данным лучевой диагно- стики ответ был выше при применении препарата в дозе 25 мг/м² — 41,6 %, в то время как в группе D75 — 30,9 % ($p = 0,037$) [25].

Терапия при кастрационно-чувствительном процес- се. Использование таксанов при мРПЖ, чувствитель- ном к ГТ, — относительно новое направление. Ранее рандомизированное исследование III фазы GETUG- AFU15 не показало увеличения ОВ при добавлении доцетаксела к стандартной терапии у пациентов с мР- ПЖ [10]. Тем не менее в исследовании отмечены про- блемы с набором пациентов, кроме того большинство больных контрольной группы получили терапию так- санами в «спасительном» режиме, что исказило ре- зультаты. В 2015 г. ECOG (Eastern Cooperative Oncol- ogy Group) сообщила результаты исследования CHAARTED [26]. ГТ или ее сочетание с доцетакселом

(75 мг/м² каждые 3 нед) получали 790 пациентов. По- следняя группа пациентов имела преимущество ОВ по сравнению с больными, которые получали только ГТ, — 57,6 мес против 44,0 мес (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,47–0,80; $p < 0,001$). Кроме того, при комбинации ГТ с доцетакселом отмечено увеличение ВВП с 11,7 мес (для группы только ГТ) до 20,2 мес (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,51–0,72; $p < 0,001$). Практически параллельно были опубликованы результаты STAMPEDE, исследования со схожим дизайном [27]. В нем также показано уве- личение ОВ, с особенно выраженной разницей при большом объеме метастатического поражения [28]. По результатам этих 2 проспективных исследова- ний крупнейшие организации, такие как ASCO и ES- MO, включили доцетаксел в сочетании с ГТ в стандарт 1-й линии терапии метастатического гормоночув- ствительного РПЖ. В последнее время появляются ме- таанализы, результаты которых подтверждают вер- ность этих рекомендаций [29].

Несмотря на многочисленные рандомизирован- ные исследования, оценивающие эффективность раз- личных вариантов дополнения ГТ мРПЖ без предше- ствующей ГТ, только в сравнительном исследовании STAMPEDE и продолжающемся исследовании PEACE-1 показаны результаты прямого сравнения различных методик. Предыдущие системные обзоры показали преимущество сочетания ГТ с комбинацией абиратерона с преднизолоном или с доцетакселом [30]. Сочетание с золедроновой кислотой не улучшило выживаемость пациентов, хотя дополнение этой схе- мы целекоксибом показало определенное преимуще- ство [31]. Немногим ранее S. Feuerabend и соавт. пред- ставили результаты непрямого сравнения абиратерона и доцетаксела, основанные на данных всего 2 иссле- дований [32]. Кроме того, аналогичное сравнение не- давно опубликовали С. J. D. Wallis и соавт. [33]. Про- блемные стороны обоих исследований понятны: недостатки методологического подхода, в частности включение в исследование больных как с наличием метастатических очагов, так и без них, и т. д. [34].

Еще одним вариантом применения таксанов при сохранении чувствительности к ГТ является нео- адьювантный режим. Наиболее исследованный вари- ант — с выполнением последующей радикальной про- статэктомии (РПЭ). Идея состоит в том, что на фоне неоадьювантного лечения уменьшается распростра- ненность процесса и повышается резектабельность заболевания. Кроме того, по некоторым данным у еди- ничных пациентов возможен полный регресс заболе- вания [11]. В ряде исследований показано улучшение онкологических показателей. Так, по данным А. Nosov и соавт., уменьшение уровня ПСА более чем на 50 % зафиксировано у 11 (52,4 %) из 21 пациентов. При этом отмечено статистически достоверное увеличение рако- воспецифической выживаемости при длительном

наблюдении (11,6 года) с 60,9 % при выполнении только РПЭ до 90,0 % ($p = 0,042$) при сочетании неoadъювантной химиотерапии и хирургического лечения [35].

Опыт применения при локализованном и местно-распространенном раке предстательной железы

Несмотря на оптимизацию лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ (РПЖ высокого и очень высокого риска), относительный риск раковоспецифической смертности при этом остается высоким. Лечение аденокарциномы предстательной железы этой группы риска является одним из наиболее спорных и сложных моментов современной онкоурологии. На сегодняшний день нет консенсуса по оптимальной тактике лечения РПЖ высокого и очень высокого риска. Доступные опции включают в себя РПЭ как монотерапию, а также различные комбинации, наиболее популярными из которых являются дистанционная лучевая терапия с ГТ или химиотерапией. Так, M.R. Coorgerberg и соавт. оценили частоту применения тех или иных подходов в лечении 1790 пациентов, клинически отнесенных к группе высокого риска (15 % общего числа больных РПЖ), в 36 клиниках. Авторы выяснили, что у 3,2 % пациентов проводилось активное наблюдение, у 7,5 % — брахитерапия, у 18,1 % — наружная лучевая терапия, у 6,1 % — криотерапия и у одинакового числа пациентов — 32,8 и 32,2 % — ГТ и РПЭ [36].

Пациенты с РПЖ высокого и очень высокого риска относятся к повышенному риску развития микрометастазов на момент диагностики [37], поэтому логично предположить необходимость более агрессивного лечения, возможно, с системным компонентом.

Первые результаты использования доцетаксела были представлены в 2001 г. W.K. Oh и соавт., которые продемонстрировали безопасность этой схемы лечения [38], а позднее — данные об онкологической эффективности [39]. Тем не менее на сегодняшний день нет единого мнения об эффективности и целесообразности проведения неoadъювантной терапии перед выполнением РПЭ. Еще меньше данных имеется об эффективности неoadъювантной химиотерапии, которая, как и ГТ, показала свою эффективность у пациентов с распространенным заболеванием в виде снижения уровня ПСА, уменьшения выраженности симптомов и увеличения выживаемости. Кроме того, неoadъювантная химиотерапия показала свою эффективность в виде более выраженного снижения уровня ПСА и уменьшения размеров как предстательной железы, так и опухоли [40]. Недавний анализ долгосрочного наблюдения (11,4 года) за пациентами, перенесшими неoadъювантную терапию препаратом доцетаксел в дозе 36 мг/м² с еженедельным введением 6 доз и последующей РПЭ, показал увеличение раковоспецифической выживаемости [41].

Несмотря на это частота локального и системного прогрессирования остается высокой как при РПЭ в качестве монотерапии, так и при комбинации с системным лечением. Одним из наиболее частых механизмом прогрессирования является лимфогенный путь, который отмечается примерно в 10 % случаев радикального хирургического лечения РПЖ [42].

Безопасность химиотерапии таксанами

По данным A. Nosov и соавт., при применении химиотерапии в неoadъювантной режиме гематологические осложнения встречались не более чем в 50 % введений, преобладали нарушения I и II степеней. Частота негематологических осложнений не превышала 10 %. Среди осложнений >II степени тяжести, приведших к смене режима введения, отмечены единичные случаи алопеции, гипергликемия, нейтропения и повышение уровня щелочной фосфатазы. Ни у одного пациента из 20, подвергнутых терапии, не потребовалось изменения объема операции или лечебной тактики [35]. Авторы сделали вывод о безопасности данной методики.

Интерес представляет тот факт, что помимо различий в механизме действия и противоопухолевой эффективности, кабазитаксел имеет отличный от доцетаксела профиль токсичности. В регистрационном исследовании TAX327 основными нежелательными явлениями любой степени тяжести, ассоциированными с терапией доцетакселом (75 мг/м² 1 раз в 3 нед), были алопеция (65 %), тошнота и рвота (42 %), диарея (32 %), нарушение структуры ногтей (30 %) и сенсорная нейропатия (30 %). При этом частота развития гематологических осложнений ≥III степени тяжести в виде нейтропении, анемии и тромбоцитопении составляла 32, 5 и 1 % соответственно. Фебрильная нейтропения была зафиксирована всего у 3 % пациентов [3]. При этом основным осложнением при терапии кабазитакселом является гематологическая токсичность. По данным исследования TROPIC, нейтропения, лейкопения и анемия ≥III степени проявлялись у 82, 68 и 11 % пациентов в группе кабазитаксела (25 мг/м² 1 раз в 3 нед). Фебрильная нейтропения была отмечена у 8 % пациентов. Среди наиболее распространенных негематологических осложнений ≥III степени тяжести выделяли диарею (6 %). При этом периферическая нейропатия практически не характерна для кабазитаксела [5].

В исследовании FIRSTANA частота токсичности III–IV степеней тяжести в группах кабазитаксела в дозах 20 и 25 мг/м² и доцетаксела в дозе 75 мг/м² составила 41,2; 60,1 и 46,0 % соответственно. Фебрильная нейтропения, диарея и гематурия чаще встречались при большей дозе доцетаксела, тогда как периферическая нейропатия, отеки, алопеция и изменения ногтей — в группе доцетаксела. Таким образом, несмотря

на принадлежность к одной группе препаратов, кабазитаксел и доцетаксел показали различный профиль токсичности; при этом доза кабазитаксела 20 мг/м² оказалась в этом плане более благоприятной. Авторы сделали вывод о том, что независимо от дозы в случае терапии кабазитакселом использование его предпочтительно сопровождать профилактическим назначением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) для контроля нейтропении и сепсиса [43].

На основании подгруппового анализа исследования TROPIC A. Meisel и соавт. опубликовали данные о наличии взаимосвязи между частотой развития нейтропении \geq III степени тяжести и эффективностью терапии кабазитакселом [44]. В частности, медиана ОВ и ВБП пациентов, у которых на фоне терапии кабазитакселом развилась нейтропения \geq III степени тяжести составляла 16,3 и 4,6 мес соответственно по сравнению с пациентами, у которых не отмечено данного нежелательного явления, — 14 и 2,1 мес.

Дополнительным аргументом в пользу профилактического применения Г-КСФ при терапии таксанами могут служить данные подгруппового исследования TROPIC [45]. Отмечено, что профилактическое использование Г-КСФ со 2-го по 10-й циклы терапии позволило вдвое снизить частоту развития нейтропении \geq III степени тяжести (44,6 % против 24,7 %). Более того, при анализе частоты развития нежелательных реакций у пациентов, получавших кабазитаксел в стандартной дозе в рамках европейской программы расширенного доступа (746 пациентов из 20 стран Европы), было выявлено, что нейтропения \geq III степени тяжести развивалась всего у 17,0 % пациентов, лейкопения — у 7,4 %, фебрильная нейтропения — у 5,4 %, анемия — у 4,7 %, тромбоцитопения — у 1,1 % [46]. При этом 44 % пациентов, получавших кабазитаксел, были старше 70 лет. Авторы связали более низкую частоту токсичности кабазитаксела в программе расширенного доступа по сравнению с исследованием TROPIC с тем, что в рамках этой программы были рекомендованы проактивный менеджмент нежелательных реакций и профилактическое и терапевтическое использование Г-КСФ начиная с 1-го курса химиотерапии [46].

Отдельного внимания заслуживает взаимодействие таксанов с другими противоопухолевыми препаратами и медикаментами поддерживающей терапии. Снижение клиренса доцетаксела зарегистрировано в исследованиях, оценивавших результаты его сочетания с топотеканом, — на 50 %, что привело к повышению частоты развития нейтропении [47], и с пазопанибом [48]. В то же время при сочетании с эрлотинибом не отмечено ухудшения фармакокинетики, однако частота осложнений возрастала [49]. Среди поддерживающей терапии одними из наиболее часто используемых являются препараты, действие

которых направлено на профилактику тошноты и рвоты. Так, апрепитант за счет своих механизмов действия — ингибирование CYP3A4 и индуцирование CYP2C9 — может снижать клиренс доцетаксела [50]. Аналогичный эффект отмечен и при сочетании с другими сильными ингибиторами CYP3A4, например с кетоконазолом — снижение клиренса доцетаксела на 40–50 %. В то же время проведение пре- и постмедикации дексаметазоном не повлияло на фармакокинетику таксана [51]. При этом безопасность комбинации кабазитаксела с данными препаратами не оценивалась, однако с учетом схожего механизма действия есть основания предполагать и схожий результат.

Аналогично манипуляциям с доцетакселом предпринимались попытки уменьшить токсичность кабазитаксела без ущерба эффективности за счет разделения дозы. Одна из последних таких работ, II фаза рандомизированного исследования, включила 101 пациента, получавшего 1 из 2 режимов терапии кабазитакселом — 25 мг/м² 1 раз в 3 нед (группа А) или 10 мг/м² 1 раз в 7 дней (группа В, полный курс терапии 5–6 нед). В группе В больше пациентов прекратили терапию вследствие токсичности, однако в группе стандартного режима у многих больных отмечена фебрильная нейтропения — у 10 пациентов против 1 из группы В. В то же время в группе В чаще встречалась гематурия I–II степеней тяжести. Медиана ВБП (6,0 и 6,4 мес в группах А и В соответственно) и ОВ (14,6 и 15,6 мес в группах А и В соответственно) не различалась между режимами терапии [52].

Такие демографические показатели, как пол, раса и возраст, не показали достоверного влияния на клиренс таксанов. Тем не менее пациенты, включаемые в исследования с применением доцетаксела, обычно получают меньшую дозу препарата по сравнению с западными странами. Это связано с результатом исследования II фазы, показавшим большую токсичность у этих пациентов по сравнению с больными из западных стран [53]. К прочим факторам, снижающим клиренс доцетаксела и кабазитаксела и вследствие этого потенциально повышающим токсичность препарата, относятся нарушение функции печени, кастрационный статус и площадь поверхности тела [54]. Интересно, что несмотря на то, что курение не влияет на фармакокинетику доцетаксела, была показана меньшая частота развития нейтропении IV степени у курильщиков (35 %) по сравнению с некурящими пациентами (52 %). Один из возможных механизмов этого эффекта заключается в повышении выработки КСФ ИЛ-6 и гранулоцитарными макрофагами [55].

Тактика при развитии резистентности к таксанам

Резистентность к доцетакселу обусловлена уменьшением внутриклеточной концентрации препарата вследствие повышенного выброса лекарства помпами

белков множественной лекарственной резистентности, регулируемые Р-гликопротеином, уменьшения связывания с MAPs и наличия мутаций в тубулинсвязывающих зонах [22, 31].

Стандартным и клинически доказанным решением в таких ситуациях является использование препаратов с механизмом действия, не связанным с описанным влиянием на микротрубочки. В последние годы свою эффективность при мКРРПЖ показали ингибитор СУР17 абиратерон, антагонист андрогеновых рецепторов энзалутамид, еще один препарат группы таксанов кабазитаксел, а также иммунный препарат сипулицел-Т и для пациентов с костными метастазами — альфа-эмиттер радий-223 [56].

В отличие от доцетаксела, кабазитаксел обладает низкой аффинностью к Р-гликопротеину, что обеспечивает его эффективность в доцетаксел-резистентных опухолях [57].

S. Oudard и соавт. по результатам ретроспективного анализа лечения 223 пациентов с прогрессированием при терапии доцетакселом сделали вывод о возможной эффективности его повторного назначения при продолжительном первичном ответе (более 18 мес) [58].

Предикторы резистентности к таксанам и способы ее преодоления. Развитие резистентности к таксанам — процесс неизбежный, поэтому с момента внедрения доцетаксела в качестве терапии 1-й линии КРРПЖ стали предприниматься попытки пролонгировать эффект. В первой же работе TAX327 отмечена хорошая переносимость и меньшая токсичность еженедельной схемы введения, что однако сопровождалось отсутствием преимуществ в показателях ОВ [3].

В рандомизированном исследовании III фазы, включившем 156 пациентов с мКРРПЖ, не получавших химиотерапию, проведено сравнение 2 режимов применения доцетаксела — непрерывного и интермиттирующего (с возобновлением лечения при развитии прогрессирования по общепринятым критериям). В обеих группах пациенты ($n = 78$ в каждой) получали доцетаксел в 2 режимах — 35 мг/м^2 1 раз в неделю или 75 мг/м^2 каждые 3 нед. Первичной конечной точкой была 1-летняя выживаемость, вторичными — ОВ (19,0 мес в непрерывном режиме и 15,8 мес в интермиттирующем), ВВП, среднее время до прогрессирования и токсичность. Режим интермиттирующей терапии оказался не хуже в плане оценки 1-летней выживаемости, но уступал по ОВ. Различия в ВВП и среднее время до прогрессирования были незначимы. Средний интервал между введениями в группе интермиттирующей терапии составил 110 сут (13–486 сут), или 38 % от общей длительности лечения, однако это не привело к улучшению профиля токсичности [59].

Для оценки динамики уровня ПСА как предиктора ВВП и ОВ на фоне терапии кабазитакселом мКРРПЖ Р. Наммерг и соавт. провели анализ результатов

лечения 527 пациентов, из которых 266 получили не менее 4 циклов терапии кабазитакселом (25 мг/м^2 каждые 3 нед). После 4 циклов у 34,6 % пациентов отмечено снижение уровня ПСА на ≥ 50 % и у 49,6 % — на ≥ 30 %. Медиана ВВП составила 7,7 мес (95 % ДИ 6,2–9,5), ОВ — 19,5 мес (95 % ДИ 16,0–30,9). У пациентов с зарегистрированным снижением уровня ПСА ВВП была почти в 3 раза выше — 15,7 мес против 5,5 мес при пороге снижения 50 % и 15,7 мес против 5,3 мес при пороге 30 % ($p < 0,0001$). ОВ составила 23,3 мес у пациентов со снижением уровня ПСА более чем на 50 % по сравнению с 16,0 мес у больных, не достигших этого уровня ($p = 0,068$); при принятии порога снижения уровня ПСА 30 % ОВ составила 21,7 и 16,0 мес соответственно ($p = 0,057$). Авторы сделали вывод о надежности использования уровня ПСА как предиктора ответа на терапию кабазитакселом и развития резистентности [60].

Еще один широко исследуемый способ преодоления резистентности к таксанам (в частности, к кабазитакселу) и продолжения эффекта терапии — сочетание различных препаратов. Так, большие надежды возлагали на антисмысловые протеины, например кустирсен, олигонуклеотид, ингибирующий экспрессию кластерина, антиапоптотического цитопротективного протеина, предположительно ассоциированного с резистентностью к терапии мКРРПЖ. В рандомизированном исследовании III фазы терапии мКРРПЖ кустирсен не показал увеличения выживаемости, однако анализ лечения пациентов в группе высокого риска продемонстрировал достоверное улучшение эффективности таксанов, что привело к инициации исследования эффективности сочетания терапии мКРРПЖ во 2-й линии путем сравнения комбинации кабазитаксела с преднизолоном ± кустирсен. Среди 635 пациентов, включенных в исследование, половина ($n = 317$) помимо кабазитаксела получали кустирсен. Медиана ОВ не различалась между группами и составила 28,3 мес (24,4–34,5 мес) в комбинированной группе по сравнению с 29,8 мес (25,3–35,2 мес) при монотерапии кабазитакселом. В подгруппе плохого прогноза ОВ также не различалась — 11,0 (95 % ДИ 9,3–13,3) и 10,9 (95 % ДИ 8,2–12,4) мес в группах с кустирсеном и без него (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,80–1,21; $p = 0,80$). Исследователи сделали вывод об отсутствии преимуществ дополнения стандартной терапии (кабазитаксел и преднизолон) кустирсеном [61].

Из многочисленных попыток манипуляций с дозировками кабазитаксела стоит отметить еще одну работу, в которой С. Jarvis и соавт. оценили эффективность метрономных малых доз кабазитаксела с пигментным эпителиальным фактором (PEDF) или без него при КРРПЖ. Комбинация PEDF и кабазитаксела показала выраженное ингибирование миграции опухолевых клеток и повышение противоопухолевой активности макрофагов [62].

Альтернативные препараты для терапии. При развитии резистентности к таксанам, а позднее и в качестве 1-й линии терапии мКРРПЖ, были разработаны и одобрены несколько препаратов.

Положительные результаты при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом показаны в III фазе исследования COU-AA-301 [63], а позднее — до терапии таксанами в исследовании COU-AA-302 [64]. В первом случае 1195 пациентов были рандомизированы в отношении 2:1 на получение абиратерона ацетата в сочетании с преднизолоном (медиана ОВ при продолжительности наблюдения 20,2 мес составила 15,8 мес) или плацебо + преднизолон (медиана ОВ 11,2 мес) (ОР 0,74; $p < 0,0001$). В 1-й группе также отмечено увеличение времени до прогрессирования по уровню ПСА, радиологическим показателям, без значительной разницы в увеличении частоты осложнений III–IV степеней тяжести.

Схожие результаты были получены в исследовании AFFIRM в отношении преимуществ еще одного нового синтетического антиандрогена энзалутамида [65]. ОВ у пациентов в группе энзалутамида составила 18,4 мес по сравнению с 13,6 мес в группе плацебо (ОР 0,63; $p < 0,001$). Вторичные конечные точки — ПСА-ответ, качество жизни, время до прогрессирования по уровню ПСА и частота объективного ответа — также были более благоприятные в группе пациентов, получавших терапию антиандрогеном.

Единственным радиофармпрепаратом, показавшим увеличение выживаемости пациентов с мКРРПЖ с наличием только костных метастазов, на сегодняшний день является альфа-эмиттер радий-223. В рандомизированном исследовании III фазы ALSYMPCA 6 введений этого препарата в дозе 50 кБк/кг по сравнению с плацебо показали улучшение ОВ на 3,6 мес (ОР 0,70; $p < 0,001$), что также было ассоциировано с увеличением времени до первых скелетных осложнений, уменьшением баллов при оценке по шкале боли и улучшением качества жизни [66]. Результаты последующих исследований показали эффективность радия-223 независимо от предшествующего проведения терапии доцетакселом [67].

В отличие от многих других онкологических заболеваний, иммунотерапия РПЖ не заняла достойного места в повседневной практике. Сипулецел-Т, первый препарат, одобренный как FDA (2010), так и ЕМА (2013), на основании исследования III фазы IMPACT (увеличение выживаемости на 4,1 мес с 21,7 до 25,8 мес по сравнению с плацебо) в 2015 г. был отозван с Европейского рынка по коммерческим причинам [68]. PROSTVAC-VF, вакцина, показавшая эффективность во II фазе исследования TRICOM (125 пациентов с мКРРПЖ) в виде уменьшения смертности на 44 % [69]. В то же время препарат не показал желаемых результатов в исследовании III фазы PROSPECT (NCT01322490).

Ингибиторы контрольных точек являются стимуляторами иммунной системы, ответственной за предотвращение инвазии или распространение опухолевых клеток. Так, ипилимумаб, моноклональное антитело, таргетно воздействующее на рецептор CTLA-4 и показавшее в 2011 г. преимущество в виде улучшения выживаемости при меланоме, оказался способен значимо улучшить выживаемость в III фазе исследования при сравнении с плацебо ($p = 0,053$) у пациентов с мКРРПЖ с прогрессированием на фоне терапии доцетакселом [70]. Еще одно исследование III фазы также не продемонстрировало преимущества ипилимумаба у бессимптомных или малосимптомных пациентов с мКРРПЖ до применения доцетаксела [71]. Аналогично ситуация выглядит и с другими ингибиторами контрольных точек — ниволумабом, ингибирующим блокирование рецептора программируемой смерти (PD-1), комбинация которого с ипилимумабом у пациентов с мКРРПЖ показала ответ только у 4 из 15 пациентов [72], и пембролизумабом, частота ответа на который в Ib фазе у больных с мКРРПЖ не превысила 13 % [73]. Таким образом, в качестве монотерапии мКРРПЖ как до назначения доцетаксела, так и при развитии таксан-резистентности, иммунотерапия не привела к существенному улучшению онкологических показателей. Современные исследования оставляют надежду на разработку эффективных комбинаций — вышеупомянутых препаратов с уже зарекомендовавшими себя с хорошей стороны при мКРРПЖ доцетакселом, абиратероном и энзалутамидом [74].

Работы по изучению дальнейших линий терапии не останавливаются. Современные данные о биологии РПЖ помогают выявить новые молекулы и мишени для выявления метастазов в лимфатические узлы, такие как экспрессия антигенов, андрогенные рецепторы, липиды. Наиболее активно исследуемой мишенью является простатический специфический мембранный антиген (PSMA), трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый на поверхности опухолевых клеток. PSMA используется в виде комплекса 68Ga-меченого PSMA-лиганда. Несколько клинических исследований в настоящее время используют зонды для выявления этого маркера с оценкой опухолевой распространенности на разных стадиях (NCT02282137, NCT02611882, NCT02488070, NCT02048150). Существуют и другие биологически активные мишени РПЖ — простатический антиген стволовых клеток, гастриновые пептидные рецепторы и т.д. (NCT02559115, NCT02624518).

Заключение

РПЖ остается одним из наиболее распространенных заболеваний, в ряде случаев имеющих признаки процесса с высокой летальностью. Стандартным подходом

в лечении метастатического гормоночувствительного процесса является первичная ГТ, в последнее время все чаще сочетаемая с химиотерапией. Преимущество назначения таксанов при первичном метастатическом процессе показано в ряде исследований,

а последовательность назначения доцетаксела и кабазитаксела продемонстрировала свою эффективность при КРПЖ. Таким образом, препараты группы таксанов (доцетаксел, кабазитаксел) на сегодняшний день — наиболее изученные в арсенале средства терапии МРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387. PMID: 28055103.
- Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H.A. 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.
- 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.
- Garmey E.G., Sartor O., Halabi S., Vogelzang N.J. Second-line chemotherapy for advanced hormone-refractory prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008;6(2):118–22, 127–32. PMID: 18347563.
- Oudard S., de Bono J., Ozguroglu M. et al. Impact of cabazitaxel (Cbz) + prednisone (P; CbzP) on overall survival (OS) at 2 yrs and in patients (pts) with aggressive disease: post-hoc analyses of TROPIC trial. *Ann Oncol* 2012;23(suppl 9; abstr 933P):933.
- Kuppens I.E. Current state of the art of new tubulin inhibitors in the clinic. *Curr Clin Pharmacol* 2006;1(1):57–70. PMID: 18666378.
- Fukasawa K. Oncogenes and tumour suppressors take on centrosomes. *Nat Rev Cancer* 2007;7(12):911–24. DOI: 10.1038/nrc2249. PMID: 18004399.
- Jordan M.A., Wendell K., Gardiner S. et al. Mitotic block induced in HeLa cells by low concentrations of paclitaxel (Taxol) results in abnormal mitotic exit and apoptotic cell death. *Cancer Res* 1996;56(4):816–25. PMID: 8631019.
- Attard G., Greystoke A., Kaye S., De Bono J. Update on tubulin-binding agents. *Pathol Biol* 2006;54(2):72–84. DOI: 10.1016/j.patbio.2005.03.003. PMID: 16545633.
- Gravis G., Boher J.M., Joly F. et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol* 2016;70(2):256–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.005>. PMID: 26610858.
- Oh W.K. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy in high-risk localized prostate cancer: defining appropriate endpoints. *Urol Oncol* 2003;21(3):229–34. PMID: 12810211.
- Kumar S., Shelley M., Harrison C. et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18(4):CD006019. DOI: 10.1002/14651858.CD006019.pub2. PMID: 17054269.
- Abidi A. Cabazitaxel: a novel taxane for metastatic castration-resistant prostate cancer—current implications and future prospects. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4(4):230–7. DOI: 10.4103/0976-500X.119704. PMID: 24250198.
- Mita A.C., Denis L.J., Rowinsky E.K. et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15(2):723–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0596. PMID: 19147780.
- Hunter J., Jepson M.A., Tsuruo T. et al. Functional expression of P-glycoprotein in apical membranes of human intestinal Caco-2 cells. Kinetics of vinblastine secretion and interaction with modulators. *J Biol Chem* 1993;268(20):14991–7. PMID: 8100817.
- Tucci M., Bertaglia V., Vignani F. et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69(4):563–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.09.013. PMID: 26422676.
- Jibodh R.A., Lagas J.S., Nuijen B. et al. Taxanes: old drugs, new oral formulations. *Eur J Pharmacol* 2013;717(1–3):40–6. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.02.058. PMID: 23660368.
- Sparreboom A., van Tellingen O., Scherrenburg E.J. et al. Isolation, purification and biological activity of major docetaxel metabolites from human feces. *Drug Metab Dispos* 1996;24(6):655–8. PMID: 8781781.
- Huisman M.T., Chhatta A.A., van Tellingen O. et al. MRP2 (ABCC2) transports taxanes and confers paclitaxel resistance and both processes are stimulated by probenecid. *Int J Cancer* 2005;116(15):824–9. DOI: 10.1002/ijc.21013. PMID: 15849751.
- Dieras V., Bonnetterre J., Laurence V. et al. Phase I combining a P-glycoprotein inhibitor, MS209, in combination with docetaxel in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 2005;11(17):6256–60. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2316. PMID: 16144929.
- Berthold D.R., Pond G.R., Soban F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242–5. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4008.
- Kelly W.K., Halabi S., Carducci M. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1534–40. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.4767. PMID: 22454414.
- Armstrong A.J., Garrett-Mayer E., de Wit R. et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(1):203–11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2514. PMID: 20008841.
- Eisenberger M., Hardy-Bessard A.C., Kim C.S. et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer — PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3198–206. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1076. PMID: 28809610.
- Oudard S., Fizazi K., Sengelov 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.
26. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
 27. 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.
 28. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
 29. McNamara M., Sweeney C., Antonarakis E.S., Armstrong A.J. The evolving landscape of metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a critical review of the evidence for adding docetaxel or abiraterone to androgen deprivation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017. DOI: 10.1038/s41391-017-0014-9. PMID: 29263421.
 30. Vale C.L., Burdett S., Ryzewska L.H.M. et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;17(2):243–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00489-1. PMID: 26718929.
 31. Mason M.D., Clarke N.W., James N.D. et al. Adding celecoxib with or without zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: long-term survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform, randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2017;35(14):1530–41. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.0677. PMID: 28300506.
 32. Feyerabend S., Saad F., Li T. et al. 803P Indirect comparison of abiraterone acetate and docetaxel for treatment of metastatic “hormone-sensitive” prostate cancer. *Ann Oncol* 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx370.020.
 33. Wallis C.J.D., Klaassen Z., Bhindi B. et al. Comparison of abiraterone acetate and docetaxel with androgen deprivation therapy in high-risk and metastatic hormone-naïve prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2018;73(6):834–44. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.10.002. PMID: 29037513.
 34. Vale C., Fisher D., Tierney J. et al. Re: Christopher J.D. Wallis, Zachary Klaassen, Bimal Bhindi et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. In press. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.10.002>. *Eur Urol* 2018;73:e49–e50. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.027.
 35. Nosov A., Reva S., Petrov S. et al. Neoadjuvant chemotherapy using reduced-dose docetaxel followed by radical prostatectomy for patients with intermediate and high-risk prostate cancer: a single-center study. *Prostate* 2016;76(15):1345–52. DOI: 10.1002/pros.23165. PMID: 26864707.
 36. Cooperberg M.R., Broering J.M., Carroll P.R. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1117–23. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.0133. PMID: 20124165.
 37. van Poppel H., Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53(2):253–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.009. PMID: 17949893.
 38. Oh W.K., George D.J., Kaufman D.S. et al. Neoadjuvant docetaxel followed by radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer: a preliminary report. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):40–4. PMID: 11685727.
 39. Febbo P.G., Richie J.P., George D.J. et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(14):5233–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0299. PMID: 16033841.
 40. Thalgot M., Horn T., Heck M.M. et al. Long-term results of a phase II study with neoadjuvant docetaxel chemotherapy and complete androgen blockade in locally advanced and high-risk prostate cancer. *J Hematol Oncol* 2014;7:20. DOI: 10.1186/1756-8722-7-20. PMID: 24598155.
 41. Носов А.К., Петров С.Б., Рева С.А. и др. Исследование безопасности и эффективности химиотерапии доцетакселем перед радикальной простатэктомией у больных раком предстательной железы промежуточного и высокого риска (наблюдение в течение 11,4 года). *Онкоурология* 2014;10(4):52–61. DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-4-52-61. [Nosov A.K., Petrov S.B., Reva S.A. Results of a unicenter randomized study of the safety and efficiency of docetaxel chemotherapy before radical prostatectomy in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer: An 11.4-year follow-up. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;10(4):52–61. (In Russ.)].
 42. Gandaglia G., Karakiewicz P.I., Briganti A. et al. Impact of the site of metastases on survival in patients with metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(2):325–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.07.020. PMID: 25108577.
 43. Resnick M.J., Lacchetti C., Bergman J. et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2015;33():1078–85. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.2557. PMID: 25667275.
 44. Meisel A., von Felten S., Vögt D.R. et al. Severe neutropenia during cabazitaxel treatment is associated with survival benefit in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a post-hoc analysis of the TROPIC phase III trial. *Eur J Cancer* 2016;56:93–100. DOI: 10.1016/J.EJCA.2015.12.009. PMID: 26829012.
 45. Ozguroglu M., Oudard S., Sartor A.O. et al. Effect of G-CSF prophylaxis on the occurrence of neutropenia in men receiving cabazitaxel plus prednisone for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TROPIC study. *J Clin Oncol* 2011;29:144. DOI: 10.1200/jco.2011.29.7_suppl.144.
 46. Heidenreich A., Bracarda S., Mason M. et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014;50(6):1090–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.01.006. PMID: 24485664.
 47. Zamboni W.C., Egorin M.J., Van Echo D.A. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the combination of docetaxel and topotecan in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2000;18(18):3288–94. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.3288. PMID: 10986062.
 48. Hamberg P., Mathijssen R.H.J., de Bruijn P. et al. Impact of pazopanib on docetaxel exposure: results of a phase I combination study with two different docetaxel schedules. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75(2):365–71. DOI: 10.1007/s00280-014-2655-x. PMID: 25533184.
 49. Kraut E.H., Rhoades C., Zhang Y. et al. Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib (OSI-774) in combination with docetaxel in squamous cell carcinoma of the head and neck (SSCHN). *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67(3):579–86. DOI: 10.1007/s00280-010-1332-y. PMID: 20490801.

50. Hirth J., Watkins P.B., Strawderman M. et al. The effect of an individual's cytochrome CYP3A4 activity on docetaxel clearance. *Clin Cancer Res* 2000;6(4):1255–8. PMID: 10778948.
51. Bruno R., Vivier N., Veyrat-Follet C., et al (2001) Population Pharmacokinetics and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships for Docetaxel. *Invest New Drugs* 19:163–169. DOI: 10.1023/A:1010687017717
52. Yachnin J., Gilje B., Thon K. et al. Weekly versus 3-weekly cabazitaxel for the treatment of castration-resistant prostate cancer: a randomised phase II trial (ConCab). *Eur J Cancer* 2018;97:33–40. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.03.007. PMID: 29685343.
53. Yano R., Konno A., Watanabe K. et al. Pharmacogenetics of docetaxel-induced severe neutropenia: integrated analysis of published phase II and III trials. *Int J Clin Oncol* 2013;18(1):96–104. DOI: 10.1007/s10147-011-0349-5. PMID: 22095245.
54. Nieuweboer A.J., de Morrée E.S., de Graan A.J. et al. Inter-patient variability in docetaxel pharmacokinetics: A review. *Cancer Treat Rev* 2015;41(7):605–13. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.04.012. PMID: 25980322.
55. de Graan A.J., Loos W.J., Friberg L.E. et al. Influence of smoking on the pharmacokinetics and toxicity profiles of taxane therapy. *Clin Cancer Res* 2012;18(16):4425–32. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0728. PMID: 22645049.
56. 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;65:467–79. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.
57. Antonarakis E., Paller E.S. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:117. DOI: 10.2147/DDDT.S13029.
58. Oudard S., Kramer G., Caffo O. et al. Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2015;115(5):744–752. DOI: 10.1111/bju.12845. PMID: 24947139.
59. Cash H., Steiner U., Heidenreich A. et al. Intermittent vs continuous docetaxel therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer — a phase III study (PRINCE). *BJU Int* 2018. DOI: 10.1111/bju.14239. PMID: 29635515.
60. Hammerer P., Al-Batran S.E., Windemuth-Kieselbach C. et al. PSA response to cabazitaxel is associated with improved progression-free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer: the non-interventional QoLiTime study. *World J Urol* 2018;36(3):375–81. DOI: 10.1007/s00345-017-2138-x. PMID: 29305637.
61. Beer T.M., Hotte S.J., Saad F. et al. Custirsen (OGX-011) combined with cabazitaxel and prednisone versus cabazitaxel and prednisone alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (AFFINITY): a randomised, open-label, international, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1532–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30605-8. PMID: 29033099.
62. Jarvis C., Nelius T., Martinez-Marin D. et al. Cabazitaxel regimens inhibit the growth of prostate cancer cells and enhances the anti-tumor properties of PEDF with various efficacy and toxicity. *Prostate* 2018. DOI: 10.1002/pros.23647. PMID: 29749077.
63. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0. PMID: 22995653.
64. 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;368:138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096.
65. 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.
66. 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.
67. Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7. PMID: 25439694.
68. 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.
69. Kantoff P.W., Schuetz T.J., Blumenstein B.A. et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1099–105. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.0597. PMID: 20100959.
70. Kwon E.D., Drake C.G., Scher H.I. et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multi-centre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):700–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70189-5. PMID: 24831977.
71. Beer T.M., Kwon E.D., Drake C.G. et al. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(1):40–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.1584. PMID: 28034081.
72. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690. PMID: 22658127.
73. Hansen A., Massard C., Ott P.A. et al. Pembrolizumab for patients with advanced prostate adenocarcinoma: preliminary results from the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 2016. DOI: 10.1093/annonc/mdw372.09.
74. Graff J.N., Alumkal J.J., Drake C.G. et al. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2016;7(33):52810–7. DOI: 10.18632/oncotarget.10547. PMID: 27429197.

Вклад авторов

А.К. Носов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

С.А. Рева: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста.

Authors' contributions

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

S.A. Reva: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов

С.А. Рева: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

ORCID of authors

S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

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: 25.05.2018. **Принята к публикации:** 29.06.2018

Article received: 25.05.2018. **Accepted for publication:** 29.06.2018

Иммуногистохимические аспекты рака мочевого пузыря на фоне вирусной инфекции

И.В. Косова^{1, 2}, О.Б. Лоран¹, Л.А. Синякова¹, Л.В. Гундорова³, В.А. Косов⁴, И.Е. Погодина⁵, Д.Н. Колбасов²

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

²урологическое отделение ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.П. Демикова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 109263 Москва, ул. Шкулева, 4;

³патологоанатомическое отделение ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.П. Демикова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 109263 Москва, ул. Шкулева, 4;

⁴ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер»; Россия, Республика Коми, 167904 Сыктывкар, пос. Красноздонский, Нювчимское шоссе, 46;

⁵БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница №2»; Россия, 162602 Череповец, ул. Данилова, 15

Контакты: Инга Владимировна Косова kosovainga@mail.ru

Введение. Вирусная инфекция является основополагающим фактором развития вирусиндуцированных опухолей различной локализации.

Цель исследования — изучить особенности маркеров апоптоза, пролиферативной активности, ангиогенеза, ростовых факторов у больных раком мочевого пузыря с наличием вирусной ДНК в опухолевой ткани.

Материалы и методы. Проведены обследование и лечение 100 больных, страдающих раком мочевого пузыря (72 мужчин и 28 женщин), в возрасте 38–90 лет (средний возраст 65 ± 10 лет). Выполнена полимеразная цепная реакция ткани опухоли — диагностика наличия вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ). Иммуногистохимическое исследование выполнено 32 больным, определяли следующие показатели: маркеры пролиферативной активности Ki-67, p63, маркеры супрессора опухолевого роста Vcl-2, p53, маркер ангиогенеза CD31, маркер адгезии CD44, рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR).

Результаты. Наличие вирусных ДНК в ткани опухоли выявлено у 34 больных, из них 50 % опухолей являлись низкодифференцированными. У 27 больных обнаружено наличие ДНК ВЭБ в опухоли, у 6 — ЦМВ, у 5 — ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 39, 45, 52, 59-го типов), у 1 — вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов. У 4 из 34 пациентов выявлено ДНК нескольких вирусов (в 1 случае — ВПЧ 59-го типа + ВЭБ, в 2 — ВЭБ + ЦМВ, в 1 — ЦМВ + ВЭБ + ВПЧ 31-го, 52-го типов). У пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани обнаружены высокие коррелятивные связи наличия ДНК ВЭБ с экспрессией CD31, Ki-67 и наличия ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска с экспрессией Vcl-2. Высокие уровни анти-ВЭБ капсидных антител коррелировали с экспрессией EGFR, Ki-67, нуклеарных — с CD44. Выявлены особенности экспрессии исследуемых маркеров в зависимости от стадии процесса, степени анаплазии, рецидивного характера поражения. Отмечены морфологические особенности изменения лимфоцитарно-плазмочитарного звена.

Заключение. Выявлены коррелятивные связи наличия вирусных ДНК в опухолевой ткани мочевого пузыря с маркерами пролиферативной активности, ангиогенеза и факторов апоптоза. Предположительно вирусная инфекция усиливает пролиферативную активность и супрессию факторов апоптоза, что способствует неблагоприятному течению опухолевого процесса. Требуется продолжение исследования.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, вирусная инфекция, вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, вирус папилломы человека высокого онкогенного риска, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов

Для цитирования: Косова И.В., Лоран О.Б., Синякова Л.А. и др. Иммуногистохимические аспекты рака мочевого пузыря на фоне вирусной инфекции. Онкоурология 2018;14(2):142–54.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-142-154

Immunohistochemical characteristics of bladder cancer in patients with virus-positive tumors

I. V. Kosova^{1, 2}, O. B. Loran¹, L. A. Sinyakova¹, L. V. Gundorova³, V. A. Kosov⁴, I. E. Pogodina⁵, D. N. Kolbasov²

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

²Department of Urology, V.P. Demikhov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 4 Shkuleva St., Moscow 109263, Russia;

³Department of Pathology, V.P. Demikhov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 4 Shkuleva St., Moscow 109263, Russia;

⁴Komi Republican Oncology Dispensary; 46 Nyuvchimsкое Shosse, Krasnozadonskiy Settlement, Syktyvkar, Republic of Komi 167904, Russia; ⁵Vologda Regional Clinical Hospital No. 2; 15 Danilova St., Cherepovets 162602, Russia

Background. Viral infection is a major factor in virus-associated carcinogenesis.

Objective: to evaluate the expression of growth factors and markers of apoptosis, proliferative activity, and angiogenesis in patients with viral DNA-positive bladder cancer.

Materials and methods. The study included 100 bladder cancer patients (72 males and 28 females) aged between 38 and 90 years (mean age 65 ± 10). Tumor tissue samples were tested by polymerase chain reaction to detect DNA of herpes simplex virus types 1 and 2 (HSV-1 and HSV-2 respectively), high-risk human papillomavirus (HPV), cytomegalovirus (CMV), and Epstein—Barr virus (EBV). Immunohistochemical analysis was performed in 32 patients and included the following markers: proliferation marker Ki-67, p63, apoptosis regulator Bcl-2, p53, angiogenesis marker CD31, adhesion protein CD44, and epidermal growth factor receptor (EGFR).

Results. Viral DNA in tumor tissue was detected in 34 patients; of them, 50 % had poorly-differentiated tumors. Twenty-seven patients were found to have EBV DNA in their tumor tissue; 6 patients had CMV DNA; 5 patients had high-risk HPV DNA (types 16, 39, 45, 52, and 59); 1 patient had HSV1 and HSV2 DNA. Four out of 34 participants had mixed infections (1 case of HPV 59 + EBV; 2 cases of EBV + CMV; 1 case of CMV + EBV + HPV 31 and 52). We observed a strong correlation between the presence of EBV DNA and levels of CD31 and Ki-67 expression as well as between high-risk HPV DNA and Bcl-2 expression. High levels of antibodies against EBV capsid antigen were associated with EGFR and Ki-67 expression, whereas the level of antibodies against EBV nuclear antigen correlated with CD44 expression. We evaluated specific characteristics of expression of the markers analyzed depending on the tumor stage, grade of anaplasia, and recurrence. We also assessed morphological characteristics of changes in lymphocytic and plasma cell infiltrates.

Conclusion. We found a correlation between the presence of viral DNA in bladder cancer tissue and markers of proliferative activity, angiogenesis, and apoptosis. Viral infection is likely to increase proliferative activity and suppression of apoptosis, which may cause tumor progression. Further studies are needed to assess this correlation.

Key words: bladder cancer, viral infection, Epstein—Barr virus, cytomegalovirus, human papillomavirus high-risk types, viral infection herpes simplex virus type 1 and 2

For citation: Kosova I.V., Loran O.B., Sinyakova L.A. Immunohistochemical characteristics of bladder cancer in patients with virus-positive tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):142—54.

Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире на рак мочевого пузыря (РМП) приходится 3,2 %, в России — 4 % на долю мужского и 1 % женского населения [1].

Ежегодно в мире диагностируют около 30–40 тыс. новых случаев заболевания. В развитых странах РМП встречается в 6 раз чаще, чем в развивающихся. Летальный исход, связанный с основным заболеванием, отмечается у 20–25 % пациентов [2]. В большинстве (70–80 %) случаев переходно-клеточный РМП (уротелиальную карциному) диагностируют на неинвазивных стадиях, при этом 30–85 % опухолей рецидивируют после проведенного лечения [3, 4]. В связи с этим основной проблемой является адекватная оценка риска развития рецидива и прогрессии у конкретного пациента.

Инфекционные заболевания и хроническое воспаление — важные факторы риска канцерогенеза и развития опухолей человека [5–7]. Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) установило, что примерно 18 % всех опухолей в мире ассоциированы с инфекционными заболеваниями, вызываемыми бактериями, вирусами и паразитами [8]. Было установлено, что хронический воспалительный процесс предопределяет развитие около 25 % опухолей человека [9].

Канцерогенез — многоступенчатый процесс накопления мутаций и других генетических изменений, приводящих к нарушениям ключевых клеточных

функций, таких как регуляция пролиферации и дифференцировки, естественная гибель клеток (апоптоз), морфогенетические реакции клетки, а также, вероятно, к неэффективному функционированию факторов специфического и неспецифического противоопухолевого иммунитета [10].

Цель исследования — изучить особенности маркеров апоптоза, пролиферативной активности, ангиогенеза, ростовых факторов у больных РМП с наличием вирусной ДНК в опухолевой ткани.

Материалы и методы

В пилотном исследовании проведены обследование и лечение 100 больных, страдающих РМП (72 мужчины и 28 женщин), в возрасте 38–90 лет (средний возраст 65 ± 10 лет). Выполнена полимеразная цепная реакция (ПЦР) ткани опухоли — диагностика наличия вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ). Вирусные ДНК определяли методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Исследование проводили полуавтоматическим способом с использованием ПЦР-детекторов CFX-96, Bio-Rad (США) и реактивов Вектор-Бест (Россия); верхний предел определения (с разведением) — 100 копий в пробе. Следует отметить, что из всех проанализированных в работе вирусов только ВПЧ высокого онкогенного риска и ВЭБ являются онкогенными.

Для иммуногистохимического исследования использовали биопсийный и операционный материал от 32 пациентов с верифицированной опухолью мочевого пузыря. Из них в опухолевой ткани 21 больного выявлено наличие вирусных ДНК (ЦМВ, ВЭБ, вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, ВПЧ высокого онкогенного риска), в 11 случаях вирусные ДНК не обнаружены. Кроме того, у пациентов иммуноферментным методом определяли уровни противовирусных антител к герпесу 1-го и 2-го типов, ЦМВ, ВЭБ. Операционный материал фиксировали в 1 % растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, были подвергнуты обзорному морфологическому анализу, при котором стадию рака определяли в соответствии с классификацией TNM, а степень дифференцировки опухолевых клеток оценивали по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (1973). Микроскопическое изучение препаратов проводили с применением бинокулярного микроскопа с фотоприставкой Axio Zeis (Германия) при 400-кратном увеличении. Иммуногистохимическое исследование выполняли на серийных парафиновых срезах толщиной 5 мкм с использованием стрептавидин-биотинового метода. В качестве детекционной системы применяли 6 маркеров. Определяли следующие показатели: маркер пролиферативной активности Ki-67 (sp6), маркер супрессора опухолевого роста Bcl-2 (D07), p53 (124), маркер ангиогенеза CD31 (sp164), маркер адгезии CD44 (spm521), рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) (sp84) (Spring Bioscience, США).

Интенсивность реакций с антигенами, локализованными на мембранах клеток и внутриклеточных мембранах (Bcl-2, CD31, CD44 и EGFR), оценивали полуколичественным способом по балльной шкале от 0 до 3 с учетом выраженности реакции и ее локализации: 0 — отсутствие реакции, 1 — слабая реакция, 2 — умеренная реакция, 3 — сильная реакция. Результаты реакции с антигенами, имеющими ядерную локализацию (Ki-67, p63), анализировали по системе подсчета Histochemical score, включающей в себя интенсивность иммуногистохимической окраски по 3-балльной шкале и долю (в процентах) окрашенных клеток и представляющей сумму произведений процентов, отражающих долю клеток с различной интенсивностью окраски на балл, соответствующий интенсивности реакции. Интенсивность окраски: 0 — нет окрашивания, 1 — слабое окрашивание, 2 — умеренное окрашивание, 3 — сильное окрашивание.

Проведена оценка воспалительной инфильтрации в опухолевой ткани и подлежащей строме. Полуколичественно от 0 до 3 баллов (отсутствие, слабая, умеренная и выраженная степень) анализировали состояние лимфоцитарно-плазмочитарного инфильтрата: 1) в опухоли;

2) рассеянного в подлежащей строме; 3) периваскулярной инфильтрации; 4) очаговой гиперплазии лимфоидной ткани в виде лимфоидных фолликулов.

Результаты

Характеристика группы представлена в табл. 1.

Ki-67 — белок, синтез которого начинается в фазе G_1 клеточного цикла и ускоряется в фазах S и G_2 , достигая пика во время митотического деления, после чего он деградирует. Индекс Ki-67 коррелирует с развитием рецидива и прогрессированием заболевания, особенно уротелиального рака [11–13].

По нашим данным, при анализе показателей экспрессии Ki-67 нормальный уротелий не показал экспрессии данного маркера. По мере озлокачествления наблюдается увеличение количества и степени экспрессии опухолевых клеток. Если у больных без вирусных ДНК в опухолевой ткани отмечается четкая зависимость экспрессии Ki-67 от стадии процесса, степени анаплазии (рис. 1) и риска рецидива опухолевого процесса, что коррелирует с данными литературы [11–14], то у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани такой зависимости не прослеживается (рис. 2–5).

Если сравнить медиану показателя Ki-67 у пациентов с наличием вирусных ДНК ВЭБ в опухолевой ткани и их отсутствием, то в первом случае в целом пролиферативная активность выше (48,92 % против 30,16 %; $p = 0,0466$) (рис. 6).

Нами выявлены коррелятивные связи (рис. 7) наличия ВЭБ в опухолевой ткани с маркером пролиферации Ki-67 ($R = 0,354$; $p = 0,047$; $n = 32$). Если же рассматривать коррелятивные связи внутри группы с наличием ДНК различных вирусов в опухолевой ткани, то они становятся статистически достоверно высокими ($R = 0,611$; $p = 0,003$; $n = 21$).

Мы обнаружили высокие обратные корреляции стадии процесса с экспрессией Ki-67 (в баллах) у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани ($R = -0,805$; $p = 0,016$), при этом у пациентов с ВЭБ корреляционная зависимость увеличивается ($R = -0,926$; $p = 0,074$). Такая же тенденция наблюдается при наличии положительных лимфатических узлов ($R = -0,781$; $p = 0,038$). Что касается множественности поражения, то пролиферативная активность (Ki-67 в баллах) выше при одиночных опухолях ($R = -0,33$; $p = 0,425$), тогда как у пациентов с наличием только ВЭБ корреляционная зависимость сильнее ($R = -0,926$; $p = 0,074$). Такие же корреляционные связи получены и при первичном/рецидивном поражении мочевого пузыря (Ki-67 в баллах) (в группе пациентов с наличием вирусных ДНК $R = -0,33$; $p = 0,425$; с наличием только ВЭБ $R = -0,926$; $p = 0,074$). Мы не выявили значимых корреляций степени анаплазии с экспрессией Ki-67. Таким образом, на наш взгляд,

у данной категории больных нарушение пролиферативной активности на фоне вирусной инфекции происходит в начальной стадии опухолевого процесса, а затем снижается по мере прогрессирования

заболевания. Именно поэтому средние показатели экспрессии этого маркера (см. рис. 2) ниже, чем у пациентов с отсутствием ДНК вирусов в опухолевой ткани. Однако медиана маркера в целом выше у пациентов

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Пациенты с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани (n = 21) Patients with viral DNA-positive tumors (n = 21)	Пациенты с отсутствием вирусных ДНК в опухолевой ткани (n = 11) Patients with viral DNA-negative tumors (n = 11)
Возраст, лет Age, years	66,0 ± 2,1	65,0 ± 1,8
Пол, n: Gender, n:		
женский female	8	3
мужской male	13	8
Стадия процесса, n: Tumor stage, n:		
T1	12	6
T2–4	9	5
Степень анаплазии, n: Grade of anaplasia, n:		
G ₁	7	5
G ₂	4	1
G ₃	10	5
Наличие лимфоузлов, n: Lymph node status, n:		
N0	16	8
N+	4	3
Характер поражения, n: Tumor, n:		
первичный primary	14	10
рецидивный recurrent	7	1
Опухоль, n: Lesion, n:		
единичная solitary	13	3
множественное поражение multiple lesions	8	8
Выявленные вирусные ДНК в опухолевой ткани, n Viral DNA detected in tumor tissue, n	ВЭБ — 14 EBV — 14 ВЭБ + ВПЧ высокого онкогенного риска — 3 EBV + high-risk HPV — 3 ВПЧ высокого онкогенного риска — 2 High-risk HPV — 2 ЦМВ — 2 CMV — 2	—

Примечание. Здесь и в табл. 2: ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр; ВПЧ — вирус папилломы человека; ЦМВ — цитомегаловирус.
Note. Here and in Table 2: EBV — Epstein—Barr virus; HPV — human papillomavirus; CMV — cytomegalovirus.

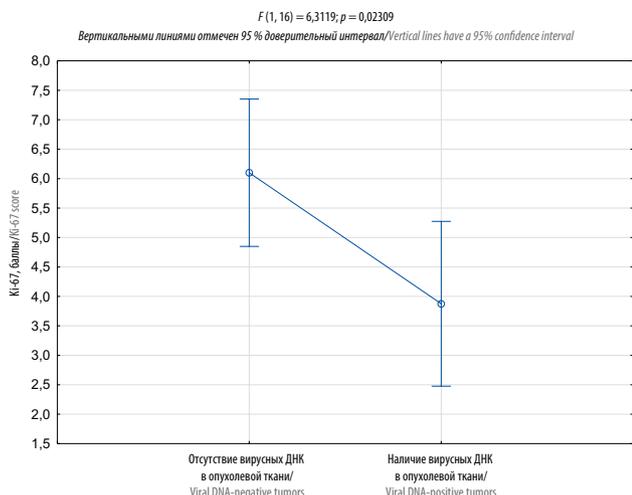


Рис. 1. Уровень экспрессии Ki-67 у пациентов с наличием и отсутствием вирусных ДНК в опухолевой ткани (сравнение средних показателей)
 Fig. 1. Ki-67 expression in patients with viral DNA-positive and negative tumors (comparison of means)

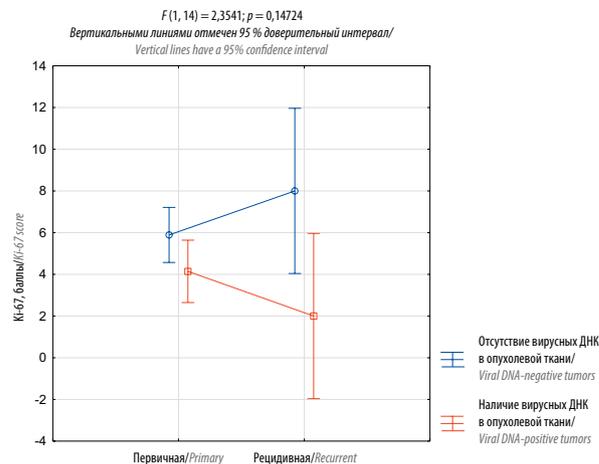


Рис. 2. Уровень экспрессии Ki-67 у пациентов с наличием и отсутствием вирусных ДНК в опухолевой ткани и рецидивным характером опухолевого процесса
 Fig. 2. Ki-67 expression in patients with recurrent viral DNA-positive and negative tumors

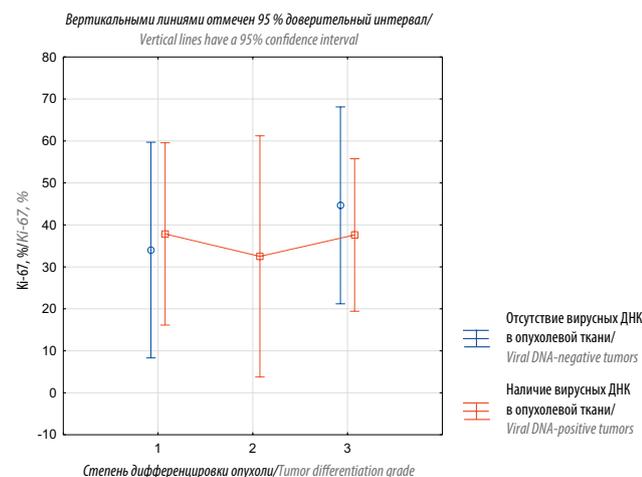


Рис. 3. Уровень экспрессии Ki-67 у пациентов с наличием и отсутствием вирусных ДНК в опухолевой ткани в зависимости от степени анаплазии
 Fig. 3. Ki-67 expression in patients with viral DNA-positive and negative tumors depending on the grade of anaplasia

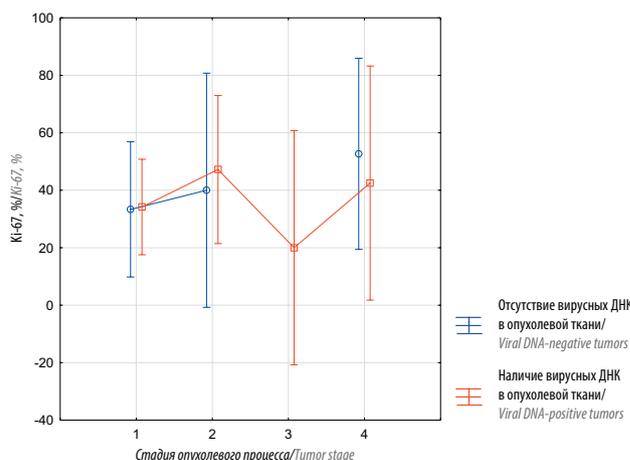


Рис. 4. Уровень экспрессии Ki-67 у пациентов с наличием и отсутствием вирусных ДНК в опухолевой ткани в зависимости от стадии опухолевого процесса
 Fig. 4. Ki-67 expression in patients with viral DNA-positive and negative tumors depending on the tumor stage

с наличием вирусной ДНК (см. рис. 6). Сводные данные приведены на рис. 8.

Мы выявили статистически достоверное увеличение показателей лимфоцитарно-плазмоцитарного звена у больных с ВЭБ и ЦМВ в опухолевой ткани (табл. 2).

Кроме того, в группе пациентов с наличием вирусных ДНК обнаружены коррелятивные связи наличия лимфоцитов в опухолевой ткани со стадией опухолевого процесса ($R = 0,343; p = 0,024$), наличием лимфатических узлов ($R = 0,327; p = 0,055$), степенью анаплазии ($R = 0,341; p = 0,031$). Отмечены обратные коррелятивные связи первичного характера поражения с периваскулярной инфильтрацией ($R = -0,345; p = 0,017$),

очаговой гиперплазией лимфоцитов (в том числе в виде фолликулов) ($R = -0,305; p = 0,037$). Наличие положительных лимфатических узлов также коррелировало с очаговой гиперплазией лимфоцитов (в том числе в виде фолликулов) ($R = 0,332; p = 0,051$).

Нами также отмечена выраженная инфильтрация лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря.

Что касается серологических маркеров, в нашем исследовании мы получили статистически достоверные коррелятивные связи уровня анти-ВЭБ IgG-VCA с пролиферативной активностью Ki-67 (в процентах) ($R = 0,337; p = 0,05$), что свидетельствует о влиянии именно латентной вирусной инфекции на пролиферативную

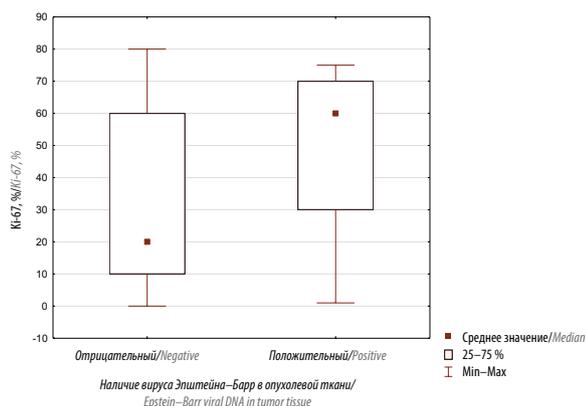


Рис. 5. Экспрессия Ki-67 у пациентов с наличием и отсутствием вирусных ДНК вируса Эпштейна–Барр в опухолевой ткани
Fig. 5. Ki-67 expression in patients with Epstein–Barr virus-positive and negative tumors

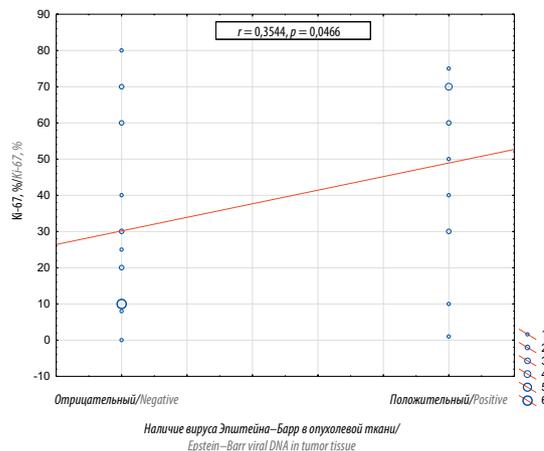


Рис. 6. Коррелятивные связи экспрессии Ki-67 с наличием ДНК вируса Эпштейна–Барр в опухолевой ткани
Fig. 6. Correlation between Ki-67 expression and presence of Epstein–Barr viral DNA in tumor tissue

Таблица 2. Сравнение средних показателей лимфоцитарно-плазмоцитарного звена и уровня некоторых противовирусных антител у больных раком мочевого пузыря с наличием и отсутствием ЦМВ и ВЭБ в опухолевой ткани

Table 2. Comparison of lymphocytic and plasma cell infiltrates and levels of some antiviral antibodies in patients with bladder cancer with and without CMV and EBV in tumor tissue

Показатель лимфоидно-плазмоцитарного инфильтрата Characteristics of the lymphocytic and plasma cell infiltrate	Наличие ЦМВ (n = 6) CMV-positive (n = 6)	Отсутствие ЦМВ (n = 94) CMV-negative (n = 94)	<i>p</i>	Наличие ВЭБ (n = 27) EBV-positive (n = 27)	Отсутствие ВЭБ (n = 73) EBV-negative (n = 73)	<i>p</i>
Лимфоциты, рассеянные в строме (в зоне, граничащей с опухолью) Lymphocytes scattered in the stroma (area adjacent to the tumor edge)	2,27	1,79	0,05	2,14	1,72	0,0171
Лимфоциты в опухоли Lymphocytes in the tumor	2,0	1,42	0,0330	1,83	1,34	0,0092
Периваскулярная лимфоидная инфильтрация Perivascular lymphoid infiltration	2,0	1,48	0,1136	1,90	1,38	0,0238
Очаговая гиперплазия лимфоцитов (в том числе в виде фолликулов) Focal lymphoid hyperplasia (including lymphoid follicles)	1,73	0,85	0,0099	0,93	0,96	0,9176

Примечание. Полужирным шрифтом выделены статистически достоверные данные, $p \leq 0,05$.
Note. In bold type, statistically valid data are identified, $p \leq 0,05$.

активность опухоли как у пациентов с наличием вирусной ДНК в опухолевой ткани, так и при ее отсутствии.

Выявлены умеренные коррелятивные связи наличия ДНК ВЭБ с экспрессией CD31 (процентное отношение сосудов к площади всей опухоли) ($R = 0,325$; $p = 0,066$). В группе с наличием вирусных ДНК

коррелятивные связи статистически достоверно более высокие ($R = 0,492$; $p = 0,028$) (рис. 9).

Обнаружены существенные различия в экспрессии CD31 в опухолях с разной дифференцировкой. Так, у пациентов с низкой степенью дифференцировки показатель CD31 (процентное отношение сосудов



Рис. 7. Переходно-клеточная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (фрагмент опухоли): выраженная экспрессия Ki-67 (до 60 % опухолевых клеток) ($\times 40$)

Fig. 7. Low-grade transitional cell (urothelial) carcinoma (tumor fragment): pronounced Ki-67 expression (in up to 60% of tumor cells) ($\times 40$)

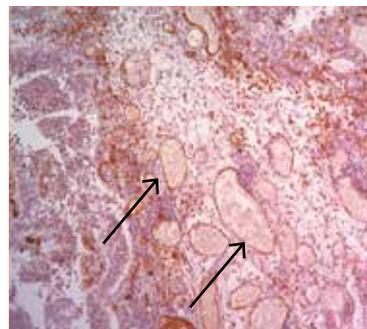


Рис. 9. Переходно-клеточная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (фрагмент опухоли): выраженная экспрессия CD31 в строме и опухолевой ткани ($\times 40$)

Fig. 9. Low-grade transitional cell (urothelial) carcinoma (tumor fragment): pronounced CD31 expression in the stroma and tumor tissue ($\times 40$)

к площади всей опухоли) составил $34,44 \pm 17,48$, с высокой степенью дифференцировки — $17,86 \pm 17,99$ ($p = 0,0456$) (см. рис. 8).

Мы не выявили корреляционных связей экспрессии CD31 со стадией процесса, тогда как общее число сосудов коррелировало с наличием положительных лимфатических узлов ($R = 0,562$; $p = 0,019$) и степенью анаплазии ($R = 0,467$; $p = 0,038$). Наблюдалась обратная корреляция при единичном характере поражения ($R = -0,377$; $p = 0,101$).

EGFR (HER1) играет важную роль в пролиферации эпителиальных клеток. Белок EGFR имеет тирозин-киназную активность, которая необходима

для передачи сигнала при его активации. Активация механизмов с участием EGFR приводит к усилению пролиферативной активности опухолевых клеток, неоангиогенезу, замедлению апоптоза, более раннему появлению метастазов [15]. Частота мутаций EGFR зависит от клинических характеристик пациентов (курение, пол, этническое происхождение). Мы выявили статистически достоверные сильные связи уровня анти-ВЭБ IgG-VCA с экспрессией EGFR как у пациентов исследуемой группы ($R = 0,489$; $p = 0,004$), так и у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани ($R = 0,47$; $p = 0,032$); у больных, у которых в опухолевой ткани был выявлен ВЭБ, уровень корреляции составляет $R = 0,57$; $p = 0,049$. У пациентов с наличием только ВЭБ в опухолевой ткани обнаружены достоверные сильные связи экспрессии EGFR со степенью анаплазии ($R = 0,723$; $p = 0,012$). Кроме того, отмечены достоверные сильные связи уровня EGFR с экспрессией Ki-67 (в баллах) ($R = 0,748$; $p = 0,05$), p53 ($R = 0,499$; $p = 0,025$) и CD44 ($R = -0,66$; $p = 0,107$) (см. рис. 8).

Способность опухолевых клеток утрачивать адгезивные свойства отражается на вероятности метастазирования, в связи с чем была исследована экспрессия CD44 (рис. 10). Мы также выявили достоверные сильные связи уровня нуклеарных антител к ВЭБ, анти-ВЭБ IgG-EBNA с экспрессией CD44 ($R = 0,54$; $p = 0,025$), равно как и в группе с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани ($R = 0,707$; $p = 0,050$). При сравнении средних показателей уровень экспрессии CD44 был выше у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани ($5,63 \pm 1,19$ против $4,75 \pm 1,98$; $p = 0,3023$). Мы выявили обратные коррелятивные связи экспрессии CD44 со степенью анаплазии ($R = -0,557$; $p = 0,152$) и близкие к достоверности коррелятивные связи с единичным характером поражения ($R = -0,429$; $p = 0,076$).

В последнее время большое внимание уделяется влиянию микроокружения на развитие опухоли. Мы

T	N	G
<ul style="list-style-type: none"> • Ki-67 $R = -0,805$; $p = 0,016$; ВЭБ(+) $R = -0,926$; $p = 0,074$ • Bcl-2 $R = -0,589$; $p = 0,044$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Ki-67 $R = -0,781$; $p = 0,038$ • CD31 $R = 0,562$; $p = 0,019$ 	<ul style="list-style-type: none"> • CD31 $R = 0,467$; $p = 0,038$ • EGFR $R = 0,723$; $p = 0,012$ • CD44 $R = -0,557$; $p = 0,152$ • Bcl-2 $R = 0,430$; $p = 0,163$
Первичный/рецидивный Primary/recurrent	Единичная/множественная Single/multiple	
<ul style="list-style-type: none"> • Ki-67 $R = -0,33$; $p = 0,425$; ВЭБ(+) $R = -0,926$; $p = 0,074$ • Bcl-2 $R = -0,327$; $p = 0,30$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Ki-67 $R = -0,33$; $p = 0,425$; ВЭБ(+) $R = -0,926$; $p = 0,074$ • CD31 $R = -0,377$; $p = 0,101$ • CD44 $R = -0,429$; $p = 0,076$ • Bcl-2 $R = -0,516$; $p = 0,086$ 	

Рис. 8. Уровень экспрессии маркеров апоптоза, пролиферации, ростовых факторов, маркеров ангиогенеза в зависимости от стадии опухолевого поражения, степени анаплазии, множественного и рецидивного характера поражения у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани. EGFR (epidermal growth factor receptor) – рецептор эпидермального фактора роста; ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр

Fig. 8. Expression of growth factors and markers of apoptosis, proliferation, and angiogenesis depending on the tumor stage, grade of anaplasia, presence of multiple lesions, and tumor recurrence in patients with viral DNA-positive tumors. EGFR – epidermal growth factor receptor; EBV – Epstein–Barr virus

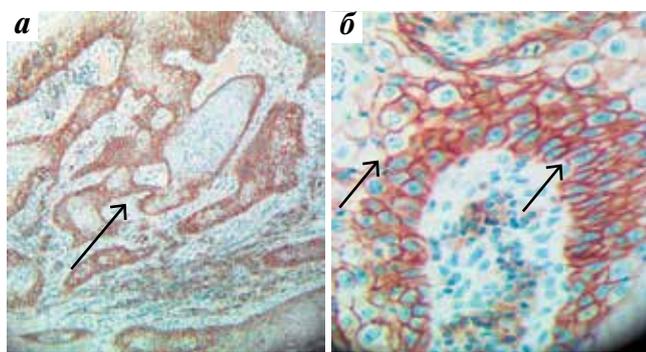


Рис. 10. Инвазивная уротелиальная карцинома умеренной степени злокачественности (фрагмент опухоли): высокая степень экспрессии CD44 (выраженное мембранное окрашивание опухолевых) ($\times 10$ (а); $\times 40$ (б))
Fig. 10. Intermediate-grade invasive urothelial carcinoma (tumor fragment): high CD44 expression (pronounced membrane staining in tumor cells) ($\times 10$ (a); $\times 40$ (b))

проанализировали морфологические изменения лимфоцитарно-плазмоцитарного инфильтрата и показатели пролиферативной активности, ангиогенеза, ростовых факторов и маркеров метастазирования (табл. 3). Статистически достоверные данные мы получили только в отношении экспрессии маркера пролиферации

Ki-67 и ангиогенеза CD31. Несмотря на умеренные и достоверные сильные связи показателей в группе пациентов с наличием вирусных ДНК, мы не получили статистической достоверности результатов. По нашему мнению, это связано с гиперэкспрессией маркеров пролиферации на начальном этапе онкогенеза, тогда как лимфоидная инфильтрация нарастает по мере увеличения стадии и анаплазии опухоли. И наоборот, сосудистый фактор увеличивается по мере роста лимфоидной инфильтрации.

Экспрессия Vcl-2 в опухолях низкого потенциала малигнизации выявлена в базальном слое клеток, в типично злокачественных опухолях достоверной разницы не обнаружено. Средние показатели у пациентов с наличием и отсутствием ВЭБ в опухолевой ткани составили $4,50 \pm 1,60$ и $4,07 \pm 1,03$ ($p = 0,4381$), с наличием и отсутствием ВПЧ высокого онкогенного риска — $5,50 \pm 2,12$ и $4,10 \pm 1,14$ ($p = 0,129$) соответственно. Высокая корреляция отмечена у больных с наличием ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска с экспрессией Vcl-2 ($R = 0,524$; $p = 0,045$). Экспрессия Vcl-2 у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани коррелировала со стадией процесса

Таблица 3. Коррелятивные связи изменений лимфоцитарно-плазмоцитарного инфильтрата с показателями пролиферативной активности и ангиогенеза у пациентов, которым выполнено иммуногистохимическое исследование

Table 3. Correlation between changes in lymphocytic and plasma cell infiltrates and parameters of proliferative activity and angiogenesis in patients that underwent immunohistochemical testing

Показатель лимфоидно-плазмоцитарного инфильтрата Characteristics of the lymphocytic and plasma cell infiltrate	Все пациенты ($n = 32$) All patients ($n = 32$)	Пациенты с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани ($n = 21$) Patients with viral DNA-positive tumors ($n = 21$)
Лимфоциты, рассеянные в строме (в зоне, граничащей с опухолью) Lymphocytes scattered in the stroma (area adjacent to the tumor edge)	CD31 (процентное соотношение сосудов к площади всей опухоли) CD31 (percent ratio of vessel area to total tumor area)	
	$R = 0,355$; $p = \mathbf{0,005}$	$R = 0,320$; $p = 0,169$
	Экспрессия Ki-67 (в процентах) Ki-67 expression (percent)	
	$R = 0,355$; $p = \mathbf{0,046}$	$R = 0,312$; $p = 0,169$
Лимфоциты в опухоли Lymphocytes in the tumor	Экспрессия Ki-67 (в процентах) Ki-67 expression (percent)	
	$R = 0,453$; $p = \mathbf{0,009}$	$R = 0,431$; $p = \mathbf{0,05}$
Периваскулярная лимфоидная инфильтрация Perivascular lymphoid infiltration	CD31 (процентное соотношение сосудов к площади всей опухоли) CD31 (percent ratio of vessel area to total tumor area)	
	$R = 0,389$; $p = \mathbf{0,03}$	$R = 0,451$; $p = \mathbf{0,046}$
	Ki-67 (в процентах) Ki-67 expression (percent)	
	$R = 0,339$; $p = 0,058$	—

Примечание. Полужирным шрифтом выделены статистически достоверные данные, $p \leq 0,05$.

Note. In bold type, statistically valid data are identified, $p \leq 0,05$.

($R = -0,589$; $p = 0,044$), единичной опухолью ($R = -0,516$; $p = 0,086$) и степенью анаплазии ($R = 0,430$; $p = 0,163$), обратно коррелировала с первичным характером поражения ($R = -0,327$; $p = 0,3$). Не все данные статистически достоверны, что связано с небольшим числом больных. Следует отметить высокие коррелятивные связи с маркером пролиферации Ki-67 ($R = 0,53$; $p = 0,221$) (см. рис. 8).

Видно, что наличие обратных коррелятивных связей факторов апоптоза, пролиферации со стадией процесса свидетельствует о том, что гиперэкспрессия этих факторов на фоне способности уклоняться от иммунного ответа приводит, по-видимому, как к прогрессированию опухолевого процесса до клинически выявляемых форм, так и к способности к рецидивированию опухоли у этой категории больных, тогда как ростовые факторы, факторы ангиогенеза и метастазирования ассоциированы со степенью анаплазии и лимфогенным метастазированием. Кроме того, обратные коррелятивные связи экспрессии CD44 со степенью анаплазии свидетельствуют о том, что у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани способность к метастазированию имеется даже при высокодифференцированных опухолях.

Обсуждение

Около 15 % всех опухолевых заболеваний являются вирусассоциированными. К ним традиционно относятся заболевания шейки матки, печени, дыхательных путей, опухоли головы и шеи, назофарингеальная карцинома, рак желудка, лимфомы и т.д. Роль вирусной инфекции в генезе РМП считается недоказанной. Мы провели анализ показателей маркеров пролиферации, ангиогенеза, ростовых факторов и факторов адгезии у пациентов, страдающих РМП, с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани. В большинстве случаев имело место инфицирование опухоли ВЭБ.

M. L. Gulley подчеркивает, что ВЭБ является не просто сторонним наблюдателем развития аденокарциномы желудка, но тесно связан с патогенезом развития и поддержания опухолевого процесса [16]. Q. Liang и соавт. выявили около 5 сигнальных путей, на которые влияют только ВЭБ-ассоциированные геномные и эпигеномные альтерации со снижением периода выживания у пациентов с ВЭБ-положительным раком желудка ($p = 0,006$) [17]. K. L. Chuang и соавт. обнаружили наличие ДНК ВЭБ в более чем 50 % случаев уротелиальной карциномы в стадии Ta—T1, при этом высокая степень анаплазии опухоли коррелировала с количеством геномов ВЭБ в опухоли [18]. Мы также не исключаем, что степень анаплазии и инвазии у этой категории больных зависит от количества геномов ВЭБ в опухоли.

Нами выявлено увеличение пролиферативной активности Ki-67 в зависимости от стадии, степени

анаплазии и рецидивного характера опухоли у пациентов с отсутствием вирусных ДНК в опухолевой ткани, что согласуется с данными литературы. Так, J. Breyer и соавт. указывают на высокие корреляционные связи экспрессии Ki-67 со степенью анаплазии опухоли мочевого пузыря ($R = 0,52$; $p < 0,0001$), стадией процесса ($R = 0,49$; $p < 0,0001$) у пациентов с мышечно-неинвазивным РМП (стадии Ta и T1) [19]. M. W. Vetterlein и соавт. установили связь индекса Ki-67 > 40 у больных мышечно-неинвазивным РМП после выполнения трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря со снижением сроков безрецидивной выживаемости [20]. Результаты исследования M. В. Ковылиной и соавт. продемонстрировали, что у больных с рецидивом мышечно-неинвазивного РМП отмечается повышенная экспрессия антигена Ki-67 по сравнению с пациентами без рецидива заболевания (чувствительность теста 70,7 %) [14].

У пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани пролиферативная активность была выше на начальных стадиях заболевания, при этом у больных с наличием ВЭБ в опухолевой ткани эти корреляции были статистически достоверно выше. Аналогичные результаты получили T. Yoshizaki и соавт. при изучении пролиферативной активности ВЭБ-ассоциированной назофарингеальной карциномы. Авторы указывают на усиление пролиферативной активности и снижение апоптоза за счет активации белка-онкогена LMP-1 на начальных стадиях онкогенеза [21].

Если рассматривать вирусную коинфекцию как фактор риска развития неоплазий, то J. O. Okoye и соавт. указывают на развитие вагинальных неоплазий на фоне низкого содержания CD4 и наличие герпес-вирусной (вируса простого герпеса 2-го типа и ВЭБ) коинфекции. При этом по мере малигнизации экспрессия Ki-67 начинает повышаться. Авторы предлагают использовать этот биомаркер как диагностический и прогностический фактор развития вагинальной интраэпителиальной неоплазии [22]. Другие авторы исследовали опухоль молочной железы и выявили наличие вирусного генома у 43 % женщин, страдающих раком молочной железы, при этом повышение анти-ВЭБ IgG VCA + IgG-EBNA1 было положительным в 87 % случаев. Имели место обратная зависимость гиперэкспрессии Ki-67 в опухоли от наличия вируса в опухолевой ткани и прямая зависимость экспрессии HER2 от наличия вируса в опухоли. Была выявлена зависимость ВЭБ-инфекции от развития инфильтративной протоковой карциномы [23], в то время как гиперэкспрессия Ki-67 и циклина E2 у детей с ВЭБ-ассоциированными лимфолифферативными заболеваниями ассоциирована с неблагоприятным прогнозом течения основного заболевания [24].

В нашем исследовании экспрессия фактора адгезии CD44 была несколько выше у пациентов

с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани, при этом имела место обратная корреляция экспрессии CD44 со степенью анаплазии и единичным характером поражения. По-видимому, метастатический потенциал опухолей у этой категории больных не зависит от множественности поражения и возможен даже при высокодифференцированных опухолях. С.Ф. Yang и соавт. при изучении ВЭБ-положительной назофарингеальной карциномы доказали, что LMP-1 может индуцировать развитие CD44-положительных стволовых клеток у пациентов этой категории. LMP-1 активирует и является триггером для гиперактивации фосфоинозитид-3-киназного пути (PI3K/AKT), что в свою очередь стимулирует экспрессию CD44 и развитие опухолевой формации [25].

Мы получили высокие коррелятивные связи EGFR со степенью анаплазии. Кроме того, мы выявили статистически достоверные коррелятивные связи уровня капсидного антигена к ВЭБ как у пациентов с наличием, так и с отсутствием вирусных ДНК в опухолевой ткани. Обнаружены высокие коррелятивные связи экспрессии EGFR с уровнем p53 и Ki-67, что подтверждает значимость этого маркера в онкогенезе РМП. Одним из предложенных механизмов развития ВЭБ-ассоциированного канцерогенеза является тот факт, что ВЭБ под воздействием факторов внешней среды (курения, приема острой, соленой пищи и т.д.) может индуцировать ядерную аккумуляцию EGFR и IL-6-опосредованную активацию STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), приводящие в конечном итоге к образованию 8-оксо-2'- дезоксигуанозина (8-оксо-dG), который в свою очередь и повреждает ДНК клеток. Подобные изменения были получены у пациентов с назофарингеальной карциномой [26]. S. Rebouissou и соавт. указывают на целесообразность использования анти-EGFR-препаратов у пациентов с мышечно-инвазивным РМП базального фенотипа [27]. В качестве иммунной терапии РМП в целях активации Т-клеток N. Ma и соавт. использовали специфические антитела, направленные на инактивацию EGFR и HER2. Авторы получили обнадеживающие результаты [26]. Супрессия EGFR (miR-202) уменьшает пролиферативную активность уротелиальных клеток, инвазивность и миграционную способность опухолевых клеток мочевого пузыря [28]. Таким образом, с учетом наших данных у пациентов, особенно с наличием ВЭБ в опухолевой ткани и высокими уровнями анти-ВЭБ IgG-VCA, возможно применение препаратов, ингибирующих EGFR, как патогенетически обусловленную противоопухолевую терапию.

Основным морфологическим отличием, в частности, ВЭБ-ассоциированной назофарингеальной карциномы от ВЭБ-отрицательной является выраженность лимфоидной стромальной инфильтрации [29]. Мы также выявили статистически достоверное повышение составляющих лимфоцитарно-плазмочитарного

инфильтрата у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани. Кроме того, Т. Yoshizaki и соавт. уделяют большое внимание микроокружению опухоли, поскольку именно взаимодействие стромального компонента с находящимися в нем вирусными онкогенами и опухолью приводит к появлению инвазивных свойств и прогрессии опухоли [21].

Особое значение в вирусном онкогенезе придается неоангиогенезу. В группе пациентов с наличием вирусных ДНК мы выявили высокие коррелятивные связи наличия экспрессии CD31 с ДНК ВЭБ, степенью анаплазии. Аналогичные данные получили Y.W. Koh и соавт. при изучении ВЭБ-ассоциированной ходжкинской лимфомы. Авторы указывают на высокие коррелятивные связи наличия ВЭБ с факторами ангиогенеза (CD31, фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF)) и сделали вывод о том, что ВЭБ играет важную роль в опухолевом ангиогенезе. Исследователи предлагают использовать противовирусные препараты и ингибиторы ангиогенеза в качестве терапии ВЭБ-положительных лимфом [30]. Эти же авторы указывают на корреляции CD31 с PD-L1 у пациентов с ВЭБ-положительными лимфомами и предлагают инновационный подход к лечению этой категории больных с использованием ингибиторов контрольных точек и ингибиторов VEGF. Они подчеркивают, что повышение экспрессии этих маркеров указывает на неблагоприятный прогноз течения опухолевого процесса [31]. Ранее в наших исследованиях мы также продемонстрировали достаточно высокую экспрессию PD-L1 у больных с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани [32]. Однако требуется продолжение исследования. В целом роль экспрессии данного маркера в течении и прогнозе опухолевых заболеваний различных локализаций активно обсуждается в литературе [33–35], однако все сходятся во мнении, что при ВЭБ-ассоциированных неоплазмах экспрессия PD-L1 повышается [34, 36]. Таким образом, по мере развития опухолевого процесса экспрессия факторов ангиогенеза увеличивается у этой категории больных.

Что касается факторов апоптоза, то наиболее сильные коррелятивные связи мы получили при наличии ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска. При этом, как и в случае маркера пролиферации, имели место обратная корреляция со стадией процесса, первичным поражением и единичным характером опухоли, прямая корреляция со степенью анаплазии. По нашему мнению, у этой категории больных процесс онкогенеза начинается с высокой пролиферативной активности и снижения апоптоза.

Немаловажную роль играет способность инфицированных клеток уклоняться от иммунной атаки макроорганизма.

Таким образом, можно предположить, что у пациентов, страдающих РМП, с наличием вирусных ДНК

в опухолевой ткани, хронической герпес- и ВПЧ-вирусной инфекции имеют место повышение пролиферативной активности и снижение апоптоза на этапе «премалигнизации» [21]. По мере прогрессии опухоли происходит активизация факторов ангиогенеза, адгезии и факторов роста. Все процессы протекают на фоне способности инфицированных опухолевых клеток уклоняться от иммунного ответа и вторичной иммуносупрессии, латентного воспаления. Характерной особенностью данной категории больных является выраженная лимфоидная инфильтрация стромального компонента и микроокружения опухоли. На наш взгляд, немаловажную роль играет сочетанная вирусная инфекция, которая, по-видимому, потенцирует действие друг друга.

Заключение

В нашем исследовании выявлены коррелятивные связи наличия вирусных ДНК в опухолевой ткани мочевого пузыря с маркерами пролиферативной активности, ангиогенеза и факторов апоптоза. Предположительно, вирусная инфекция (возможно и сочетанная) способствует усилению пролиферативной активности и супрессии факторов апоптоза на этапе «премалигнизации» опухолевого процесса с последующей активацией факторов ангиогенеза, ростовых факторов. Требуется продолжение исследования, так как, несмотря на степень корреляции, не все данные статистически достоверны из-за небольшой выборки больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. Tumors of the Urinary system and Male Genital Organs. Lyon press, 2004.
- Brauers A., Jakse G. Epidemiology and biology of human urinary bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126(10):575–83. PMID: 11043394.
- Theodorescu D. Molecular pathogenesis of urothelial bladder cancer. *Histol Histopathol* 2003;18(1):259–74. DOI: 10.14670/HH-18.259. PMID: 12507305.
- Babjuk M., Osterlinck W., Sylvester R. et al. EAU Guidelines on Ta, T1 (non-muscle-invasive) Bladder Cancer. In: EAU Guidelines. Edition presented at the EAU Annual Congress Milan, 2008.
- Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420(6917):860–7. DOI: 10.1038/nature01322. PMID: 12490959.
- Kawanishi S., Hiraku Y. Oxidative and nitrative DNA damage as biomarker for carcinogenesis with special reference to inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2006;8(5–6):1047–58. DOI: 10.1089/ars.2006.8.1047. PMID: 16771694.
- Murata M., Thanan R., Ma N., Kawanishi S. Role of nitrative and oxidative DNA damage in inflammation-related carcinogenesis. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:623019. DOI: 10.1155/2012/623019. PMID: 22363173.
- IARC. Chronic infections. In: *World Cancer Report*. Eds.: B.W. Stewart, P. Kleihues. Lyon, France: IARC Press, 2008. Pp. 128–135.
- Hussain S.P., Harris C.C. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer* 2007;121(11):2373–80. DOI: 10.1002/ijc. 23173. PMID: 17893866.
- Андреева Ю.Ю. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008 [Andreeva Yu.Yu. Morphological and molecular-biological prognostic factors of bladder cancer. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2008. (In Russ.)].
- Wang L., Feng C., Ding G. et al. Ki-67 and TP53 expressions predict recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Tumour Biol* 2014;35(4):2989–95. DOI: 10.1007/s13277-013-1384-9. PMID: 24241960.
- Krause F.S., Feil G., Bichler K.H. Immunohistochemical examinations (Ki-67, p53, nm23) and DNA cytophotometry in bladder cancer. *Anticancer Res* 2000;20(6D):5023–8. PMID: 11326661.
- Ding W., Gou Y., Sun C. et al. Ki-67 is an independent indicator in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC); combination of EORTC risk scores and Ki-67 expression could improve the risk stratification of NMIBC. *Urol Oncol* 2014;32(1):42.e13–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.05.004. PMID: 24360660.
- Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Тупикина Н.В., Рева И.А. Прогностическая роль экспрессии Ki-67 в определении риска развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2017;13(1):67–73. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-67-73. [Kovylyina M.V., Prilepskaya E.A., Tupikina N.V., Reva I.A. Prognostic role of Ki-67 expression in determination of risk of non-muscle invasive bladder cancer recurrence. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(1):67–73. (In Russ.)].
- Woodburn J.R. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol Ther* 1999;82(2–3):241–50. PMID: 10454201.
- Gulley M.L. Genomic assays for Epstein—Barr virus-positive gastric adenocarcinoma. *Exp Mol Med* 2015;47:e134. DOI: 10.1038/emm.2014.93. PMID: 25613731.
- Liang Q., Yao X., Tang S. et al. Integrative identification of Epstein—Barr virus-associated mutations and epigenetic alterations in gastric cancer. *Gastroenterology* 2014;147(6):1350–62. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.036. PMID: 25173755.
- Chuang K.L., Pang S.T., Liao S.K. et al. Epstein—Barr virus DNA load in tumour tissues correlates with poor differentiation status in non-muscle invasive urothelial carcinomas. *BJU Int* 2011;107(1):150–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09474.x. PMID: 20735392.
- Breyer J., Wirtz R.M., Otto W. et al. Predictive value of molecular subtyping in NMIBC by RT-qPCR of ERBB2, ESR1, PGR and MKI67 from formalin fixed TUR biopsies. *Oncotarget* 2017;8(40):67684–95. DOI: 10.18632/oncotarget.18804. PMID: 28978063.
- Vetterlein M.W., Roschinski J., Gild P. et al. Impact of the Ki-67 labeling index and p53 expression status on disease-free survival in pT1 urothelial carcinoma of the bladder. *Transl Androl Urol* 2017;6(6):1018–26. DOI: 10.21037/tau.2017.11.10. PMID: 29354488.
- Yoshizaki T., Kondo S., Endo K. et al. Modulation of the tumor microenvironment by Epstein—Barr virus latent membrane protein 1 in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Sci* 2018;109(2):272–8. DOI: 10.1111/cas.13473. PMID: 29247573.
- Okoye J.O., Erinle C., Ngokere A.A., Jimoh A. Low CD4 cells and viral co-infection increase the risk of VaIN: use of SCCA1 and Ki-67 as diagno-prognostic biomarkers. *Pathophysiology* 2018;25(1):51–6. DOI: 10.1016/j.pathophys.2017.09.004. PMID: 29269193.

23. Yahia R., Zaoui C., Derbale W. et al. Epstein—Barr virus and invasive mammary carcinomas: EBNA, EBERs and molecular profile in a population of West Algeria. *Ann Biol Clin (Paris)* 2018;76 (1):75–80. DOI: 10.1684/abc. 2017.1312. PMID: 29336321.
24. Ng S.B., Ohshima K., Selvarajan V. et al. Prognostic implication of morphology, cyclinE2 and proliferation in EBV-associated T/NK lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:165. DOI: 10.1186/s13023-014-0165-x. PMID: 25475054.
25. Yang C.F., Yang G.D., Huang T.J. et al. EB-virus latent membrane protein 1 potentiates the stemness of nasopharyngeal carcinoma via preferential activation of PI3K/AKT pathway by a positive feedback loop. *Oncogene* 2016;35 (26):3419–31. DOI: 10.1038/onc. 2015.402. PMID: 26568302.
26. Ma N., Kawanishi M., Hiraku Y. et al. Reactive nitrogen species-dependent DNA damage in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma: the relation to STAT3 activation and EGFR expression. *Int J Cancer* 2008;122(11):2517–25. DOI: 10.1002/ijc. 23415. PMID: 18307254.
27. Rebouissou S., Bernard-Pierrot I., de Reynies A. et al. EGFR as a potential therapeutic target for a subset of muscle-invasive bladder cancers presenting a basal-like phenotype. *Sci Transl Med* 2014;6 (244):244ra91. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008970. PMID: 25009231.
28. Zhang L., Xu J., Yang G. et al. miR-202 inhibits cell proliferation, migration, and invasion by targeting EGFR in human bladder cancer. *Oncol Res* 2018. DOI: 10.3727/096504018X15149787144385. PMID: 29298735.
29. Petersson F. Nasopharyngeal carcinoma: a review. *Semin Diagn Pathol* 2015;32 (1):54–73. DOI: 10.1053/j. semdp. 2015.02.021. PMID: 25769204.
30. Koh Y.W., Han J.H., Yoon D.H. et al. Epstein—Barr virus positivity is associated with angiogenesis in, and poorer survival of, patients receiving standard treatment for classical Hodgkin’s lymphoma. *Hematol Oncol* 2017;36(1):182–8. DOI: 10.1002/hon.2468. PMID: 28744882.
31. Koh Y.W., Han J.H., Yoon D.H. et al. PD—L1 expression correlates with VEGF and microvessel density in patients with uniformly treated classical Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 2017;96(11):1883–90. DOI: 10.1007/s00277-017-3115-6. PMID: 28842748.
32. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Гундорова Л.В. и др. Влияние латентной вирусной инфекции на течение и прогноз рака мочевого пузыря. Доклад на XIII Съезде XVII Конгресса Российского общества урологов, 8–10 ноября 2017. [Loran O.B., Sinyakova L.A., Gundorova L.V. et al. The Influence of latent viral infection on the course and prognosis of bladder cancer. Report on the XIII Congress, of the Russian society of urology, November 8–10, 2017. [Loran O.B., Sinyakova L.A., Gundorova L.V. et al. Impact of latent viral infection on the course and prognosis of bladder cancer. Oral presentation at the 17th Congress of the Russian Society of Urology; November 8–10, 2017. (In Russ.)].
33. Bracarda S., Altavilla A., Hamzaj A. et al. Immunologic checkpoints blockade in renal cell, prostate, and urothelial malignancies. *Semin Oncol* 2015;42(3):495–505. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.02.004. PMID: 25965369.
34. Seo A.N., Kang B.W., Kwon O.K. et al. Intratumoural PD—L1 expression is associated with worse survival of patients with Epstein—Barr virus-associated gastric cancer. *Br J Cancer* 2017;117(12):1753–60. DOI: 10.1038/bjc.2017.369. PMID: 29073638.
35. Wankowicz S.A. M., Werner L., Orsola A. et al. Differential expression of PD—L1 in high grade T1 vs muscle invasive bladder carcinoma and its prognostic implications. *J Urol* 2017;198(4):817–23. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.102. PMID: 28487100.
36. Chen B.J., Chapuy B., Ouyang J. et al. PD—L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin Cancer Res* 2013;19(13):3462–73. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR-13–0855. PMID: 23674495.

Вклад авторов

И.В. Косова: выбор темы проекта, разработка дизайна исследования, задач и целей, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

О.Б. Лоран, Л.А. Синякова: выбор темы проекта, разработка дизайна исследования, задач и целей, анализ полученных данных, общее руководство исследованием;

Л.В. Гундорова, И.Е. Погодина: проведение основных морфологических исследований, включая выполнение иммуногистохимических исследований и оценку полученных результатов;

В.А. Косов, Д.Н. Колбасов: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors’ contributions

I.V. Kosova: selection of the project theme, developing the research design and objectives, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications of the article’s theme, article writing;

O.B. Loran, L.A. Sinyakova: selection of the project theme, developing the research design, objectives, analysis of the obtained data, overall research management;

L.V. Gundorova, I.E. Pogodina: carrying out of the basic morphological researches, including performance of immunohistochemical researches and an estimation of the received results;

V.A. Kosov, D.N. Kolbasov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов

И.В. Косова: <https://orcid.org/0000-0002-0051-0583>

О.Б. Лоран: <https://orcid.org/0000-0002-7531-1511>

ORCID of authors

I.V. Kosova: <https://orcid.org/0000-0002-0051-0583>

O.B. Loran: <https://orcid.org/0000-0002-7531-1511>

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: 31.03.2018. **Принята к публикации:** 15.06.2018
Article received: 31.03.2018. **Accepted for publication:** 15.06.2018

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-154-155

Рецензия на статью «Иммуногистохимические аспекты рака мочевого пузыря на фоне вирусной инфекции»

Review of the article “Immunohistochemical characteristics
of bladder cancer in patients with virus-positive tumors”

В своей работе авторы изучали экспрессию маркеров апоптоза, пролиферативной активности, ангиогенеза, а также ростовых факторов у больных раком мочевого пузыря (РМП) и их ассоциацию с наличием вирусной инфекции. В исследование включено 100 больных с верифицированным РМП. Авторы исследовали клинические образцы на наличие ДНК вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловируса, вируса папилломы человека (ВПЧ) и вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), а также серологические маркеры инфекции. Наличие вирусных ДНК в ткани опухоли было выявлено у 34 больных, причем преобладающим вирусом был ВЭБ (обнаружен в 27 случаях). Данные, полученные авторами, совпадают с данными литературы [1, 2]. Новым в данной работе является исследование экспрессии молекулярно-биологических маркеров опухоли и их ассоциации с наличием вирусной ДНК в опухолевой ткани. Так, иммуногистохимическое исследование данных маркеров было выполнено для 32 пациентов. Выявлены статистически значимые положительные корреляции между наличием ДНК ВЭБ и экспрессией CD31, Ki-67, а также между наличием ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска и экспрессией маркера апоптоза (Bcl-2). Высокий титр анти-ВЭБ капсидных антител коррелировал с экспрессией EGFR и Ki-67, а уровень нуклеарных антител — с экспрессией CD44. Выявлены особенности экспрессии исследуемых маркеров в зависимости от стадии опухолевого процесса, степени анаплазии, рецидивного характера поражения.

В настоящее время уделяется особое внимание роли инфекционных процессов, вызванных некоторыми вирусами, бактериями и паразитами, в развитии онкологических заболеваний. Показана ассоциация рака мочевого пузыря с вирусной инфекцией. Среди вирусов, часто обнаруживаемых в опухолях этой локализации, можно выделить ВПЧ, ВЭБ, цитомегаловирус и полиомавирусы [1]. Многочисленные исследования показали прямую корреляцию наличия ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска [2–4] и ВЭБ [5, 6] с развитием РМП. Анализ имеющихся данных показывает, что потенциальными этиологическими агентами РМП могут быть также полиомавирусы [7]. Однако современные исследования носят скорее эпидемиологический характер, что не является достаточным для доказательства этиологической роли вирусов в канцерогенезе РМП. Выяснение молекулярных механизмов действия вирусов остается актуальной задачей. Требуется дальнейшие исследования, направленные на изучение молекулярно-биологических механизмов воздействия вирусов на основные клеточные сигнальные пути, регулирующие пролиферативную и апоптотическую активность инфицированных клеток.

В связи с этим данные, представленные в публикации, хотя и носят предварительный характер, важны для понимания этиологической роли вирусов в развитии РМП. Исследования в этом направлении будут

способствовать прогрессу в разработке методов ранней диагностики и профилактики, а также развитию

новых подходов в лечении злокачественных опухолей мочевого пузыря.

**С.В. Винокурова, к.б.н.; О.А. Халмурзаев, к.м.н.;
В.Б. Матвеев, д.м.н., проф., член-корр. РАН
(ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России)**

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Panagiotakis G.I., Papadogianni D., Chatziioannou M.N. et al. Association of human herpes, papilloma and polyoma virus families with bladder cancer. *Tumour Biol* 2013;34(1):71–9. PMID: 22972505. DOI: 10.1007/s13277-012-0512-2.
2. Shigehara K., Sasagawa T., Kawaguchi S. et al. Etiologic role of human papillomavirus infection in bladder carcinoma. *Cancer* 2011;117(10):2067–76. DOI: 10.1002/encr.25777. PMID: 21523718.
3. Polesel J., Gheit T., Talamini R. et al. Urinary human polyomavirus and papillomavirus infection and bladder cancer risk. *Br J Cancer* 2012;106(1):222–6. DOI: 10.1038/bjc.2011.519. PMID: 22116302.
4. Li N., Yang L., Zhang Y. et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2011;204(2):217–23. DOI: 10.1093/infdis/jir248. PMID: 21673031.
5. Abe T., Shinohara N., Tada M. et al. Infiltration of Epstein–Barr virus-harboring lymphocytes occurs in a large subset of bladder cancers. *Int J Urol* 2008;15(5):429–34. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02030.x. PMID: 18452461.
6. Chuang C.K., Liao S.K. Epstein–Barr virus infection in urothelial transitional cell carcinoma tissues. *BJU Int* 2004;93(4):495–8. PMID: 15008716.
7. Robles C., Viscidi R., Malats N. et al. Bladder cancer and seroreactivity to BK, JC and Merkel cell polyomaviruses: the Spanish bladder cancer study. *Int J Cancer* 2013;33(3):597–603. DOI: 10.1002/ijc.28053. PMID: 23355322.

Оценка эффективности гликозаминогликанзаместительной терапии лучевого цистита

Я.Б. Миркин¹, А.М. Пономаренко², А.В. Карапетян¹, С.Ю. Шумов³

¹Международный медицинский центр «УРО-ПРО»; Россия, 350072 Краснодар, ул. 40-лет Победы, 108;

²ООО «Ривьера Биотек»; Россия, 350059 Краснодар, Онежская ул., 64;

³Медицинский центр «УРО-ПРО»; Россия, 350000 Краснодар, ул. Я. Полуяна, 51

Контакты: Яков Борисович Миркин mirkin@urolife.info

Введение. Лучевой геморрагический цистит является серьезным отдаленным осложнением лучевой терапии злокачественных новообразований органов малого таза. Важную роль в патогенезе лучевого цистита играет разрушение защитного гликозаминогликанового слоя уротелия. В связи с этим перспективные терапевтические стратегии предполагают восстановление защитного слоя методом гликозаминогликанзаместительной терапии.

Цель исследования — оценить эффективность гликозаминогликанзаместительной терапии хронического лучевого цистита методом инстилляций в мочевого пузыря.

Материалы и методы. В статье представлен ретроспективный анализ результатов лечения 23 пациенток с лучевым циститом, получавших гликозаминогликанзаместительную терапию. Больные были рандомизированы на 2 группы: пациентки 1-й получали гликозаминогликанзаместительную терапию методом внутривезикулярных инстилляций 0,08 % раствора гиалуроната натрия, 2-й — комбинацию внутривезикулярных инстилляций 0,08 % раствора гиалуроната натрия с пероральным приемом гиалуроната натрия и хондроитинсульфата.

Результаты. В обеих группах уменьшились частота мочеиспускания, выраженность болевого синдрома и макрогематурии, увеличилась функциональная емкость мочевого пузыря. Комбинированная гликозаминогликанзаместительная терапия показала более высокую эффективность по сравнению с монотерапией гиалуронатом натрия.

Заключение. Результаты исследования подтвердили эффективность терапии лучевого цистита, направленной на восстановление защитного гликозаминогликанового слоя уротелия.

Ключевые слова: лучевой цистит, гликозаминогликанзаместительная терапия, гиалуронат натрия, инстилляций в мочевого пузыря

Для цитирования: Миркин Я.Б., Пономаренко А.М., Карапетян А.В., Шумов С.Ю. Оценка эффективности гликозаминогликанзаместительной терапии лучевого цистита. Онкоурология 2018;14(2):156–61.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-156-161

Evaluation of radiation cystitis treatment efficacy with glycosaminoglycan replenishment therapy

Ya.B. Mirkin¹, A.M. Ponomarenko², A.V. Karapetyan¹, S.Yu. Shumoff³

¹ International Medical Center “URO-PRO”; 108 40-let Pobedy St., Krasnodar 350072 Russia;

² Riviera Biotech; 64 Onezhskaya St., Krasnodar 350059, Russia;

³URO-PRO Medical Center “URO-PRO”; 51 Ya. Poluyana St., Krasnodar 350000, Russia

Background. Radiation cystitis is a severe late consequence of radiation therapy of pelvic malignancies. Destruction of glycosaminoglycan's protective barrier (GAG-layer) plays key role in pathogenesis of radiation cystitis. Hence, GAG-replenishment therapy could be a promised method of treatment the radiation cystitis.

The objective is to evaluate the effectiveness of glycosaminoglycan replacement therapy of chronic radiation cystitis using bladder instillation.

Materials and methods. 23 female patients with radiation cystitis participated in the retrospective study. They have been randomized divided on two groups. Patients of the 1st group have been treated with intravesical administration of 0,08 % sodium hyaluronate alone, 2nd group — with intravesical sodium hyaluronate in combination with oral sodium hyaluronate and chondroitin sulfate.

Results. Patients of both groups demonstrated less frequency and pain after treatment as well as increased bladder volume. Intravesical administration of glycosaminoglycans in combination with oral administration was more effective than intravesical therapy alone.

Conclusions. GAG-replenishment therapy is a promised treatment options of radiation cystitis. Oral and intravesical GAG-replenishment therapy is more effective in comparison with only intravesical therapy.

Key words: radiation cystitis, glycosaminoglycan replacement therapy, sodium hyaluronate, bladder instillation

For citation: Mirkin Ya.B., Ponomarenko A.M., Karapetyan A.V., Shumoff S.Yu. Evaluation of radiation cystitis treatment efficacy with glycosaminoglycan replenishment therapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(2):156–61.

Введение

Известно, что в последнее время злокачественные новообразования органов малого таза стали встречаться значительно чаще, причем возраст онкологических больных снизился. Пациенты, страдающие злокачественными новообразованиями шейки матки, мочевого пузыря, прямой кишки, предстательной железы, нередко подвергаются лучевой и/или химиотерапии. Хорошо известным осложнением лучевой терапии является лучевой геморрагический цистит, представляющий собой реакцию эпителия мочевого пузыря и уретры на облучение [1].

При лучевом цистите микроскопически определяется первичный дефект защитного гликозаминогликанового (ГАГ) слоя уротелия [2]. В норме ГАГ-слой представляет собой защитный барьер, предохраняющий уротелий от повреждения вследствие воздействия микроорганизмов, токсичных компонентов мочи и нервные окончания в *lamina propria* — от деполяризации из-за контакта с ионами калия. Таким образом, разрушение ГАГ-слоя вследствие радиации приводит к воздействию на уротелий агрессивных компонентов мочи, а также ионов калия, что в свою очередь ведет к возникновению симптомов, характерных для лучевого цистита, подобно интерстициальному [3]. Разрушение ГАГ-слоя уротелия при лучевом цистите подтверждается патоморфологически. Кроме того, определяется прогрессирующая облитерация кровеносных сосудов, приводящая

к ишемии уротелия. Следствие данного процесса — возникновение язвенных дефектов слизистой оболочки мочевого пузыря. В качестве ответа на гипоксию в пораженных участках индуцируется неоангиогенез, однако новые артериолы и капилляры более хрупкие, и при наполнении мочевого пузыря возникают геморрагические явления, которые проявляются подслизистыми кровоизлияниями и микро- или макрогематурией [4] (рис. 1).

М. J. Droller и соавт. выделяют 4 степени геморрагического цистита [5]:

- микрогематурия;
- макрогематурия;
- макрогематурия с незначительными сгустками крови;
- массивная макрогематурия со значительными сгустками крови, вплоть до гемотампонады мочевого пузыря.

Согласно классификации Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC), лучевой цистит имеет 3 стадии:

- острую (3–12 мес);
- латентную (бессимптомную, до 10 лет);
- хроническую (отдаленные лучевые повреждения).

Отдаленные лучевые повреждения являются наиболее тяжелыми. Онкологическая группа по лучевой терапии (RTOG) выделяет 6 степеней тяжести хронического лучевого цистита [6].

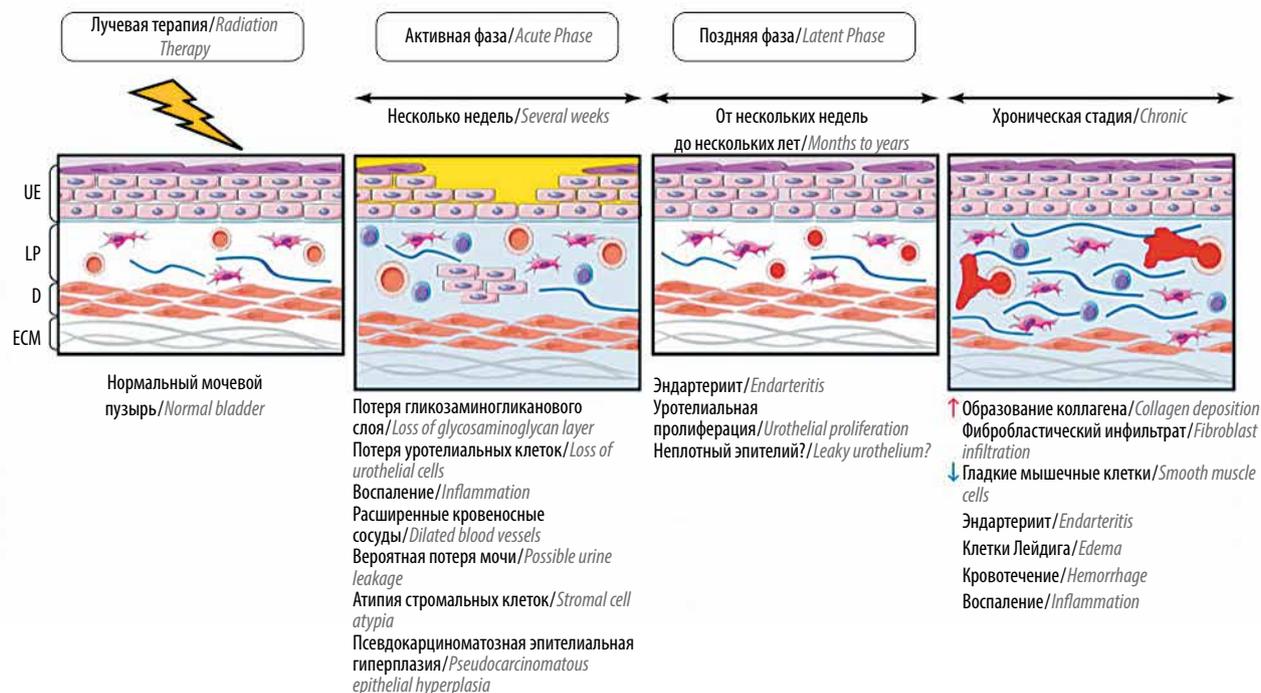


Рис. 1. Патогенез лучевого цистита
Fig. 1. Pathogenesis of radiation cystitis

0. Отсутствие изменений.

1. Слабо выраженная атрофия эпителия, незначительные телеангиэктазии, микрогематурия.

2. Выявленная поллакиурия, генерализованные телеангиэктазии, интермиттирующая макрогематурия.

3. Резко выраженная поллакиурия и дизурия, значительные генерализованные телеангиэктазии, часто с петехиальными кровоизлияниями, частая макрогематурия, снижение емкости мочевого пузыря <150 мл.

4. Некроз стенки мочевого пузыря, микроцист (<100 мл), тяжелый геморрагический цистит.

5. Смерть.

Лечение отдаленных лучевых поражений слизистой оболочки мочевого пузыря остается сложной задачей. В ретроспективе для терапии хронического лучевого цистита назначали Меснекс (2-меркаптоэтансульфонат натрия), непрерывную ирригацию мочевого пузыря, внутривенную гипергидратацию в сочетании с форсированным диурезом. Однако результаты были противоречивы [7, 8]. Весьма перспективные результаты показало использование гипербарической оксигенации [9]. Также применялись различные виды внутрипузырных инстилляций:

- аминокaproновой кислоты (непрерывная ирригация в дозе 1 г/ч в течение 8–24 ч). Основным недостатком этого метода – образование крупных сгустков, эвакуация которых из мочевого пузыря затруднена [10];
- сульфата алюминия (непрерывная ирригация 1 % раствора со скоростью 250 мл/ч). Для купирования макрогематурии требовалось 3–4 сут [11]. К сожалению, от метода отказались из-за серьезных побочных эффектов [12];
- 0,5–1,0 % раствора нитрата серебра с экспозицией 10–20 мин для химической коагуляции кровоточащих участков слизистой оболочки. Этот метод является потенциально опасным для верхних мочевых путей вследствие возможного рефлюкса [13];

- 1–2 % формалина (под давлением 15 см водного столба в течение 15 мин). Метод продемонстрировал определенную эффективность, но не получил широкого распространения [14].

Из альтернативных методов лечения известна суперселективная эмболизация артерий мочевого пузыря. Метод сложен технически, его частым осложнением является боль в ягодицах вследствие окклюзии верхней ягодичной артерии [15]. В последние годы широкое распространение получила так называемая гликозаминогликанзаместительная терапия, направленная на восстановление защитного слоя уротелия. Поскольку ГАГ-слой мочевого пузыря состоит из гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата, гепарансульфата и дерматансульфата (рис. 2), гликозаминогликанзаместительная терапия предусматривает введение в мочевой пузырь одного из этих веществ или их комбинации. Наиболее известно пероральное или внутривезикулярное применение пентозанполисульфата (аналог гепарансульфата) [16], который, к сожалению, недоступен в России.

Инстилляции в мочевой пузырь хондроитинсульфата [17] и гиалуроната натрия [18] также продемонстрировали определенную эффективность при отсутствии значимых побочных эффектов.

Цель исследования – оценить эффективность гликозаминогликанзаместительной терапии хронического лучевого цистита методом инстилляций в мочевой пузырь 0,08 % раствора гиалуроната натрия в качестве монотерапии и в комбинации с пероральным приемом хондроитинсульфата и гиалуроната натрия.

Материалы и методы

Исследование проводили ретроспективно на базе 2 клиник: Международного медицинского центра «УРО-ПРО» (г. Краснодар) и Медицинского центра «УРО-ПРО» (г. Краснодар).

В исследовании приняли участие 23 пациентки, которые были рандомизированы на 2 группы: пациентки 1-й ($n = 12$) получали терапию методом инстилляций гиалуроната натрия; 2-й ($n = 11$) – методом

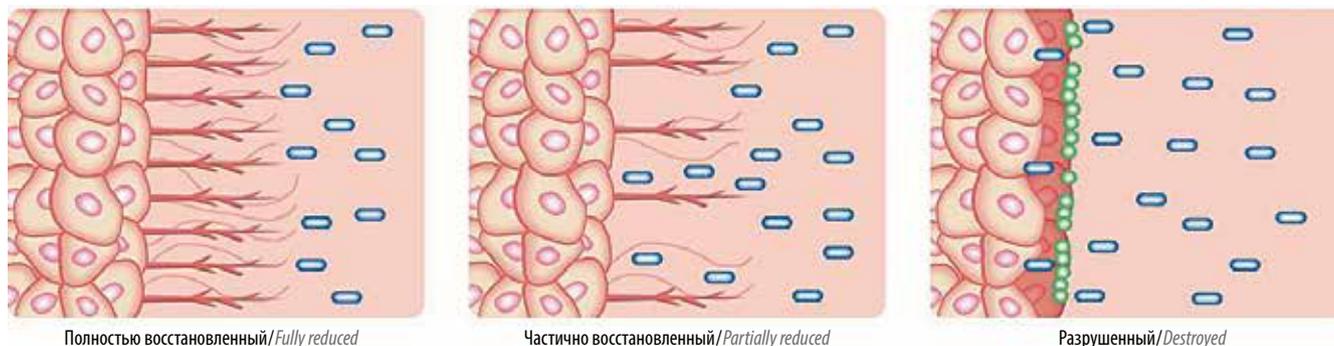


Рис. 2. Структура гликозаминогликанового слоя уротелия
Fig. 2. Structure of glycosaminoglycan layer of the urothelium

Результаты гликозаминогликанзаместительной терапии лучевого цистита
Results of glycosaminoglycan replacement therapy of radiation cystitis

Показатель Characteristic	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group
Поллакиурия до лечения в сутки Pollakiuria before treatment per day	28,2 (24–36)	
Поллакиурия после лечения в сутки Pollakiuria after treatment per day	14,3 ($p = 0^*$)	11,5 ($p = 0^*$)
Емкость мочевого пузыря до лечения, мл Bladder volume before treatment, ml	88,1 (58–112)	
Емкость мочевого пузыря после лечения, мл Bladder volume after treatment, ml	127,5 (82–164) ($p = 0,000016^*$)	144,4 (118–168) ($p = 0,000001^*$)
Интенсивность боли до лечения, число баллов по визуальной аналоговой шкале Pain intensity before treatment, score per the visual analogue scale	6,3	
Интенсивность боли после лечения, число баллов по визуальной аналоговой шкале Pain intensity after treatment, score per the visual analogue scale	2,8 ($p = 0^*$)	1,6 ($p = 0,000002^*$)
Гематурия до лечения, число баллов по шкале Droller Hematuria before treatment, score per the Droller scale	3,1	
Гематурия после лечения, число баллов по шкале Droller Hematuria after treatment, score per the Droller scale	1,41 ($p = 0^*$)	1,1 ($p = 0,000027^*$)

*Различия статистически достоверны.
*Statistically significant differences.

инстилляций гиалуроната натрия в сочетании с пероральным приемом хондроитинсульфата и гиалуроната натрия. Рандомизацию проводили методом генерации случайных чисел. Средний возраст пациенток составил 47,8 года (33–62 года).

Всем пациенткам осуществляли дистанционную лучевую терапию по поводу рака шейки матки ($n = 16$) и рака тела матки ($n = 7$). Среднее время от момента окончания лучевой терапии составило 24,6 мес (12–41 мес).

Пациенткам 1-й группы проводили инстилляцию 50 мл 0,08 % раствора гиалуроната натрия в мочевой пузырь 2 раза в неделю в течение 12 нед, 24 инстилляций на курс. Экспозиция от 30 мин до 2 ч, в зависимости от возможности пациентки удерживать мочу и емкости мочевого пузыря.

Пациенткам 2-й группы выполняли инстилляцию 50 мл 0,08 % раствора гиалуроната натрия в мочевой пузырь 2 раза в неделю в течение 12 нед, 24 инстилляций на курс, в комбинации с пероральным приемом 200 мг хондроитинсульфата и 100 мг гиалуроната натрия 3 раза в день в течение 12 нед.

Оценивали следующие параметры:

- емкость мочевого пузыря (дневник мочеиспускания);
- выраженность поллакиурии (дневник мочеиспускания);

- интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (0–10);
- выраженность гематурии по шкале Droller (0–4).

Данные параметры сравнивали до начала терапии и через 2 нед после ее окончания. Для оценки достоверности различий оцениваемых параметров до терапии и после нее использовали парный t-критерий Стьюдента.

Результаты

Результаты терапии приведены в таблице.

Из побочных эффектов отмечено усиление болевого синдрома после инстилляций у 3 пациенток (I степень тяжести по классификации Clavien–Dindo), вследствие чего 1 больная прекратила терапию. У 2 оставшихся пациенток при повторных инстилляциях болевой синдром не проявлялся. Побочные эффекты пациентов представлены на рис. 3–5.

Обсуждение

Гликозаминогликанзаместительная терапия является перспективным методом лечения и, возможно, профилактики хронического лучевого цистита. J. M. Delgado Perez с соавт. провели исследование эффективности инстилляций гиалуроната натрия во время

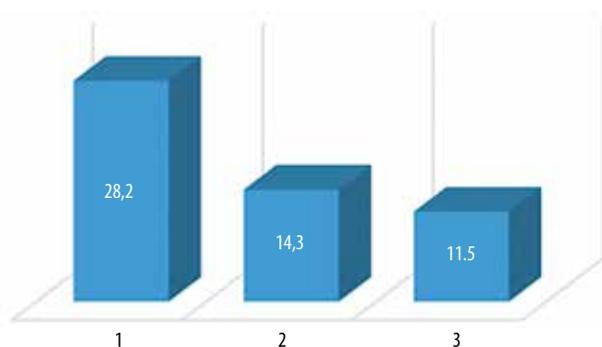


Рис. 3. Поллакиурия до терапии (1), после курса инстилляций гиалуроната натрия (2), после курса комбинированной гликозаминогликанзаместительной терапии (инстиллюции и пероральный прием) (3)

Fig. 3. Pollakuria prior to therapy (1), after a course of sodium gyaluronate instillations (2), after a course of combination glycosaminoglycan replacement therapy (instillations and oral administration) (3)

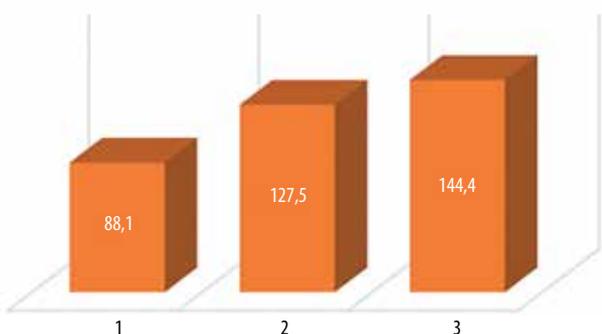


Рис. 4. Объем мочевого пузыря (мл) до терапии (1), после курса инстилляций гиалуроната натрия (2), после курса комбинированной гликозаминогликанзаместительной терапии (инстиллюции и пероральный прием) (3)

Fig. 4. Bladder volume prior (ml) to therapy (1), after a course of sodium gyaluronate instillations (2), after a course of combination glycosaminoglycan replacement therapy (instillations and oral administration) (3)

курса лучевой терапии рака шейки или тела матки в целях профилактики осложнений. Результаты исследования продемонстрировали эффективность такой профилактики [19]. М. Sommarivac и соавт. выполняли гликозаминогликанзаместительную терапию лучевого цистита методом инстилляций в мочевой пузырь гиалуроната натрия в комбинации с хондроитинсульфа-

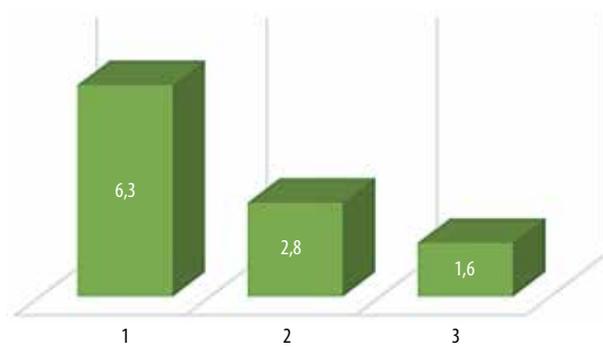


Рис. 5. Интенсивность боли (баллы) по визуальной аналоговой шкале до терапии (1), после курса инстилляций гиалуроната натрия (2), после курса комбинированной гликозаминогликанзаместительной терапии (инстиллюции и пероральный прием) (3)

Fig. 5. Pain intensity (score) per the visual analogue scale prior to therapy (1), after a course of sodium gyaluronate instillations (2), after a course of combination glycosaminoglycan replacement therapy (instillations and oral administration) (3)

том на протяжении 12 мес. В начале терапии средняя емкость мочевого пузыря составляла 66,9 мл, после 3 мес терапии – 101,9 мл и через 12 мес – 174,4 мл [20]. Таким образом, инстиллюции 2 основных компонентов ГАГ-слоя продемонстрировали достоверную эффективность. Комбинация ГАГ представляется более эффективным методом по сравнению с монотерапией [20]. Следует отметить, что результаты сочетания внутрипузырных инстилляций ГАГ с их пероральным приемом были представлены на конгрессе Европейского общества по изучению интерстициального цистита (ESSIC) применительно к терапии интерстициального цистита [21].

Заключение

Результаты исследования, представленные в настоящей статье, демонстрируют достоверную эффективность гликозаминогликанзаместительной терапии хронического лучевого цистита. Комбинация внутрипузырных инстилляций ГАГ в сочетании с их пероральным приемом представляется более эффективной, по сравнению с монотерапией. Для более достоверной оценки необходимо проведение мультицентровых клинических исследований с большим числом пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lopez-Beltran A., Luque R.J., Mazzucchelli R. et al. Changes produced in the urothelium by traditional and newer therapeutic procedures for bladder cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(9):641–7. PMID: 12194991.
- Parsons C.L. Interstitial cystitis: epidemiology and clinical presentation. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45(1):242–9. PMID: 11862076.
- Ruggieri M.R., Chelsky M.J., Rosen S.I. et al. Current findings and future research avenues in the study of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21(1):163–76. PMID: 8284840.
- Corman J.M., McClure D., Pritchett R. et al. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen. *J Urol* 2003;169(6):2200–2. DOI: 10.1097/01.ju.0000063640.41307.c9. PMID: 12771749.
- Droller M.J., Saral R., Santos G. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Urology* 1982;20(3):256–8. PMID: 7123717.
- Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. 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. Trotman J., Nivison-Smith I., Dodds A. Haemorrhagic cystitis: incidence and risk factors in a transplant population using hyperhydration. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(8):797–801. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701644. PMID: 10231142.
8. Murphy C., Harden E., Stevens D. et al. The addition of mesna to hyperhydration does not decrease the incidence of hemorrhagic cystitis in patients receiving high-dose cyclophosphamide. *Oncol Rep* 1994;1(1):265–6. PMID: 21607351.
9. Nakada T., Nakada H., Yoshida Y. et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis in patients with prostate cancer: a long-term follow-up study. *Urol Int* 2012;89(2): 208–14. DOI: 10.1159/000338910. PMID: 22797611.
10. Singh I., Laungani G.B. Intravesical epsilon aminocaproic acid in management of intractable bladder hemorrhage. *Urology* 1992;40(3):227–9. PMID: 1523745.
11. Arrizabalaga M., Extramiana J., Parra J.L. et al. Treatment of massive haematuria with aluminous salts. *Br J Urol* 1987;60(3): 223–6. PMID: 3676666.
12. Perazella M., Brown E. Acute aluminum toxicity and alum bladder irrigation in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993;21(1):44–6. PMID: 8418625.
13. Raghavaiah N.V., Soloway M.S. Anuria following silver nitrate irrigation for intractable bladder hemorrhage. *J Urol* 1977;118(4):681–2. PMID: 916077.
14. Vicente J., Rios G., Caffaratti J. Intravesical formalin for the treatment of massive hemorrhagic cystitis: retrospective review of 25 cases. *Eur Urol* 1990;18(3):204–6. PMID: 2261933.
15. McIvor J., Williams G., Southcott R.D. Control of severe vesical haemorrhage by therapeutic embolisation. *Clin Radiol* 1982;33(5):561–7. PMID: 7116778.
16. Hampson S.J., Woodhouse C.R. Sodium pentosanpolysulphate in the management of haemorrhagic cystitis: experience with 14 patients. *Eur Urol* 1994;25(1):40–2. PMID: 7508397.
17. Hazewinkel M.H., Stalpers L.J., Dijkgraaf M.G., Roovers J.P. Prophylactic vesical instillations with 0.2 % chondroitin sulfate may reduce symptoms of acute radiation cystitis in patients undergoing radiotherapy for gynecological malignancies. *Int Urogynecol J* 2011;22(6):725–70. DOI: 10.1007/s00192-010-1357-0. PMID: 21365332.
18. Shao Y., Lu G.L., Shen Z.J. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2012;109(5):691–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10550.x. PMID: 21895939.
19. Delgado Perez J.M., Samper P., Garrido J.S. Hyaluronic acid in the prevention of radiation-induced cystitis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22.
20. Sommariva M., Lazzeri M., Abrate A. et al. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate improve symptoms and quality of life in patients with late radiation tissue cystitis: an investigative pilot study. *Eur J Inflammation* 2014;12:177–85.
21. Mirkin Y.B. Comparison of efficacy intravesical, oral and combined GAG-replenishment therapy as Painful Bladder Syndrome treatment modality. *ESSIC Annual Meeting*, 2017.

Вклад авторов

Я.Б. Миркин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

А.М. Пономаренко: анализ полученных данных;

А.В. Карапетян: организация исследования на базе клиники, обзор публикаций по теме статьи;

С.Ю. Шумов: организация исследования на базе клиники, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

Ya.B. Mirkin: developing the research design, obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, написание текста рукописи;

A.M. Ponomarenko: analysis of the obtained data;

A.V. Karapetyan: organization of research based on the clinic, reviewing of publications of the article's theme;

S.Yu. Shumoff: organization of research based on the clinic, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

Я.Б. Миркин: <https://orcid.org/0000-0003-1098-8270>

А.М. Пономаренко: <https://orcid.org/0000-0001-5788-0422>

А.В. Карапетяна: <https://orcid.org/0000-0002-3546-9680>

ORCID of authors

Ya.B. Mirkin: <https://orcid.org/0000-0003-1098-8270>

A.M. Ponomarenko: <https://orcid.org/0000-0001-5788-0422>

A.V. Karapetyan: <https://orcid.org/0000-0002-3546-9680>

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: 16.03.2018. **Принята к публикации:** 21.06.2018

Article received: 16.03.2018. **Accepted for publication:** 21.06.2018

Сравнительная оценка прогностических систем EORTC и CUETO при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря

А.Д. Каприн¹, О.И. Аполихин², Б.Я. Алексеев¹, Д.А. Рошин², А.А. Качмазов²,
Д.В. Перепечин², М.П. Головащенко³, Д.М. Дерягина²

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

²Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина –
филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, корп. 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

Контакты: Дмитрий Владимирович Перепечин medcraft@mail.ru

Рак мочевого пузыря является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний мочевой системы. Вопрос о возможной предикции исхода и течения заболевания остается для этой группы пациентов крайне важным с точки зрения выбора более адекватной тактики лечения в дебюте. В настоящее время существует несколько оценочных и предиктивных моделей для прогнозирования исхода лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Наиболее широкое распространение получили прогностические системы EORTC и CUETO. Несмотря на свои неоспоримые достоинства, эти самые популярные в настоящее время оценочные шкалы нуждаются в дополнении. Поскольку результаты, получаемые при их использовании, напрямую влияют на тактику лечения, интенсивность и стоимость послеоперационного наблюдения и соответствующие исходы заболевания, то точность, которую они обеспечивают, на сегодняшний день является недостаточной. Одна из первостепенных задач, стоящих перед исследователями в этой области, — определение дополнительного параметра, который позволил бы сделать системы более надежными.

Такими параметрами вполне бы могли выступить те молекулярные и генетические признаки опухоли, которые возможно выделить и исследовать после первой операции. Ограничение рассматриваемых предиктивных систем заключается в том, что в качестве критериев оценки выступают исключительно данные морфологической оценки опухоли, в то время как большая часть информации, позволяющая выявить различия между опухолями на более глубоком, генно-молекулярном уровне, пока не учитывается, впрочем как и не учитываются клинические факторы, сопутствующая патология и ятрогенные осложнения, возникающие в процессе терапии рецидивов заболевания. Одной из первоочередных задач в вопросе мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря является исследование молекулярных механизмов и дополнительных клинических параметров, лежащих в основе формирования и дальнейшего течения заболевания, а также выделение ключевых молекулярных маркеров, данными о которых можно было бы дополнить существующие в настоящий момент инструменты оценки рисков. Этот шаг, в свою очередь, смог бы значительно повысить их предиктивные возможности, тем самым способствуя выбору оптимальной тактики лечения.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, прогностические системы, прогноз течения заболевания

Для цитирования: Каприн А.Д., Аполихин О.И., Алексеев Б.Я. и др. Сравнительная оценка прогностических систем EORTC и CUETO при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря. Онкоурология 2018;14(2):162–70.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-162-170

Comparison of the EORTC and CUETO prognostic models in non-muscle-invasive bladder cancer

A.D. Kaprin¹, O.I. Apolikhin², B.Ya. Alekseev¹, D.A. Roshchin², A.A. Kachmazov²,
D.V. Perepechin², M.P. Golovashchenko³, D.M. Deryagina²

¹National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.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;

³P.A. Hertenzen 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

Bladder cancer is one of the most common malignant diseases involving the urinary system. Accurate prediction of the disease course and outcome is crucial for choosing an appropriate treatment strategy in these patients. Currently, there are several prognostic models for predicting non-muscle invasive bladder cancer outcomes. The scoring systems developed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Spanish Urological Club for Oncological Treatment (CUETO) are the most widely used prognostic models for bladder cancer. Despite the undeniable merits of these scales, they need to be supplemented. Since the prognostic score has a direct impact on

the treatment strategy, intensity and costs of postoperative follow-up, and outcome, its accuracy should be higher than it is now. Identifying the additional parameters that would increase the robustness of these models is one of the major challenges for researchers.

The molecular and genetic characteristics of the tumor, that can be estimated after the first surgery, are probably the best candidates for this role. The main limitation of these prognostic models lies in the fact that they assess only morphological properties of the tumor, while the most important molecular characteristics are neglected. These scoring systems do not evaluate clinical factors, concomitant diseases, and iatrogenic complications occurring during the treatment of relapses. The assessment of molecular mechanisms and clinical characteristics underlying the development of non-muscle-invasive bladder cancer as well as identification of key molecular markers, that could complement the currently existing risk assessment models, are the most important goals for researchers dealing with bladder cancer. It will significantly improve predictive capabilities of these models, ensuring the choice of an optimal treatment strategy.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer, prognostic models, disease prognosis

For citation: Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Alekseev B.Ya. et al. Comparison of the EORTC and CUETO prognostic models in non-muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):162–70.

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний мочевой системы [1]. У большинства пациентов первично диагностируется мышечно-неинвазивный РМП (МНРМП) (стадия Ta или T1) [2]. После выполнения 1-го этапа лечения, а именно трансуретральной резекции (ТУР) первичной опухоли, рецидив возникает в 30–60 % случаев, и в последствии у около 10–15 % пациентов заболевание прогрессирует до мышечно-инвазивной формы в течение 5 лет после постановки диагноза [3]. С учетом общепринятых рекомендаций всем пациентам после ТУР мочевого пузыря показано дальнейшее периодическое наблюдение с применением инвазивных методов диагностики (цистоскопия, биопсия), а также использование комплексов неинвазивной рентгенологической и лабораторной диагностики.

Вопрос о возможной предикции исхода и течения РМП остается для этой группы пациентов крайне важным с точки зрения выбора более адекватной тактики лечения в дебюте заболевания.

Поскольку пациенты демонстрируют большую вариабельность в течении и исходах болезни, разработка и внедрение более эффективных номограмм и таблиц риска прогрессии и предикторов общей и специфической выживаемости позволили бы значительно улучшить эффективность медицинской помощи.

В настоящее время существует несколько оценочных и предиктивных моделей для прогнозирования исходов лечения МНРМП. В 2006 г. R.J. Sylvester и соавт. разработали прогностические таблицы, основанные на результатах 7 исследований, проведенных Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) [4]. Были выделены 4 группы пациентов согласно различным показателям вероятности рецидивирования и прогрессирования основного заболевания. Рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) используют эти таблицы как основу для формирования 3 групп пациентов: низкого, среднего и высокого риска местного рецидивирования

и системной прогрессии [5, 6]. Принадлежность к определенной группе диктует выбор тактики проведения адьювантной терапии, однако независимо от этого каждому пациенту необходимо выполнение ТУР мочевого пузыря и однократной послеоперационной внутрипузырной химиотерапии.

В 2007 г. Американская урологическая ассоциация (AUA) также разработала рекомендации для лечения МНРМП [7]. На основании характеристик опухоли были выделены 5 групп пациентов (IPS), для каждой из которых рекомендовано отдельное лечение.

Согласно этим рекомендациям индекс со значением «1» присваивается больным с гистологически неподтвержденным диагнозом и без однозначных указаний на наличие злокачественного процесса в мочевом пузыре, что на практике представляет собой основной класс пациентов, первично обращающихся по поводу подозрения на МНРМП. Таким пациентам соответственно показано проведение биопсии/ТУР подозрительного участка с последующим патологическим исследованием материала для дальнейшего уточнения диагноза и выбора адекватной тактики лечения и наблюдения. Поскольку в случае наличия злокачественного процесса подобное вмешательство носит не только диагностический, но и лечебный характер, соответственно, должно производиться, по возможности, максимально полное иссечение всех видимых подозрительных участков. В затруднительных ситуациях (большой размер очага, множественное поражение, явная вовлеченность глубоких слоев стенки мочевого пузыря, тяжелые сопутствующие патологии пациента) окончательное решение по вопросу объема иссечения принимает лечащий врач. При подтверждении наличия злокачественного процесса результаты гистологического исследования определяют дальнейшую тактику лечения, а также длительность и периодичность контрольной цистоскопии, которые зависят от рисков рецидивирования и прогрессирования заболевания в конкретном случае.

Таблица 1. Зависимость агрессивных морфологических характеристик опухоли (низкая степень дифференцировки, карцинома *in situ*) от вероятности прогрессирования заболевания

Table 1. Correlation between the morphological characteristics reflecting tumor aggressiveness (poor differentiation, carcinoma *in situ*) with the risk of disease progression

Группа Group	Общее число пациентов Total number of patients	Число случаев прогрессирования заболевания Number of patients with disease progression	Процент прогресси- ровавших пациентов Proportion of patients with disease progression
Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря без стратификации по рискам [12] Non-muscle-invasive bladder cancer without risk stratification [12]	576	76	13,2
Пациенты высокого риска прогрессирования, соответствующие индексу «4» согласно классификации Американской урологической ассоциации [13] Patients at high risk of progression (score 4) according to the classification of the American Urological Association [13]	191	91	47,6

Интересно, что вопрос о необходимости проведения немедленной послеоперационной внутрипузырной химиотерапии не имеет однозначного ответа из-за финансовой составляющей, отсутствия подтвержденного диагноза, побочных эффектов, а также плохой чувствительности инвазивных опухолей к этому виду терапии [8].

Однако мнением большинства специалистов признано, что в случае визуального выявления подозрительного папиллярного образования показано проведение немедленной внутрипузырной химиотерапии [9].

Индекс «2» присваивается пациентам с опухолью Та высокой степени дифференцировки и с малым объемом. Таким больным показана однократная послеоперационная внутрипузырная химиотерапия. Эта тактика лечения основана на убеждении о том, что опухоль Та является неагрессивной и достаточно ограниченной, в связи с чем риски рецидивирования и прогрессирования для нее невелики. Более того, по результатам метаанализов многократная внутрипузырная (курсовое введение) химиотерапия не показала преимуществ перед однократной процедурой при опухоли Та с высокой степенью дифференцировки [10, 11].

Пациенты с индексом «3» имеют гистологически подтвержденную опухоль Та высокой степени дифференцировки, мультифокальную или большого (>3 см) объема. Также этот индекс присваивается пациентам с рецидивирующей опухолью Та высокой степени дифференцировки. В данном случае тактика лечения – проведение курса внутрипузырной терапии бациллами Кальметта–Герена (БЦЖ) или митомицина С. Длительность и режим терапии также являются темой для дальнейших исследований.

Пациентов с исходной гистологически подтвержденной опухолью низкой степени дифференцировки

Та, Т1 и/или карциномой *in situ* (CIS) относят к группе с индексом «4». В этом случае AUA рекомендует проведение повторной резекции в целях уточнения стадии заболевания. У таких пациентов в качестве длительного поддерживающего лечения предпочтительна БЦЖ-терапия. К тому же некоторым пациентам этой группы может быть рекомендована цистэктомия, что связано с существующей вероятностью прогрессирования заболевания (табл. 1). К параметрам, которые могут быть сопряжены с повышенным риском дальнейшего прогрессирования заболевания, относятся большой размер опухоли (>3 см), а также степень ее дифференцировки [12]. Другие авторы выделяют такой показатель, как отсутствие ответа на лечение после 3 мес внутрипузырной терапии [13]. В данных случаях проведение ранней цистэктомии может быть сопряжено с лучшими исходами [14].

Индекс «5» присваивается пациентам с низкодифференцированной опухолью Та, Т1 или CIS, которая рецидивировала после предшествующей внутрипузырной терапии. При этом рекомендации во многом схожи с теми, которые были указаны для индекса «4» (повторная резекция для исключения недостадирования и длительная терапия), однако в данном случае значительно расширяются показания для выполнения цистэктомии. К тому же у пациентов, для которых была выбрана органосохраняющая тактика, в дальнейшем может встать вопрос о проведении повторной терапии через некоторое время.

Таким образом, можно наблюдать, что пациенты с индексами «4» и «5» являются наиболее проблематичной группой с точки зрения выбора той или иной тактики лечения, что согласуется с мировыми данными. Стоит отметить, что эта модель, как и схожие с ней аналоги, не учитывает общий соматический статус больного и влияние опухоли на общую выживаемость

пациентов и, с учетом особенностей, обозначенных для индексов «4» и «5», скорее всего, обладает тенденцией к усугублению рисков прогрессирования.

Таким образом, представленная система однозначно вносит большую ясность в вопрос стратификации пациентов и служит для подбора наиболее адекватной тактики лечения, однако одним из основных ее недостатков является оценка исключительно морфологических характеристик опухоли. Следует понимать, что одних лишь морфологических параметров, без учета клинических признаков, будет, скорее всего, недостаточно для предсказания дальнейшего течения заболевания.

Отдельного интереса заслуживает предиктивная модель, разработанная испанскими исследователями. J. Fernandez-Gomez и соавт. внедрили скоринговую модель для предсказания исходов в когортах пациентов после применения БЦЖ-терапии [15]. В исследовании CUETO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico) были рассмотрены данные 1062 пациентов с МНРМП, почти каждый из которых прошел как минимум 6 инстилляций БЦЖ после ТУР мочевого пузыря [16]. В ходе работы по аналогии с предыдущим исследованием EORTC была рассмотрена потенциальная связь различных клинико-морфологических факторов (пол, возраст, рецидив заболевания, количество образований, категория T, наличие CIS, степень дифференцировки) с вероятностью рецидивирования и прогрессирования в будущем. Таким образом, для каждого параметра был определен скоринговый индекс, который бы отражал его вклад в оценку этих вероятностей. Суммарное значение позволяет отнести пациента к одной из 4 групп риска, чтобы приблизительно указать для него 1-, 2- и 5-летнюю вероятность рецидивирования и прогрессирования (табл. 2).

Таким образом, перечисленные шкалы и системы являются основными инструментами, используемыми в рутинной клинической практике для оценки рисков прогрессирования и рецидивирования МНРМП и, соответственно, влияют на выбор тактики лечения и наблюдения.

Если говорить о характеристиках пациентов, вошедших в исследование EORTC, стоит отметить, что 78 % больных получали внутривезикулярную терапию, по большей части химиотерапию, и только малый процент из них – инстилляцией с БЦЖ. В исследовании CUETO, наоборот, абсолютно все пациенты получали инстилляцию с БЦЖ, и 15 % больных дополнительно прошли лечение с применением митомицина С. Подобное различие в дизайнах базовых исследований является ключевым, поскольку результаты метаанализов показали, что БЦЖ-терапия после ТУР поверхностной опухоли мочевого пузыря снижает риск прогрессирования и рецидивирования [17, 18]. Причем, по мнению ряда авторов, использование дополнительных комбинаций с другими препаратами, например с интерфероном, не превосходит по эффективности монотерапию БЦЖ [19]. К тому же данные крупного обзора, посвященного оценке рисков прогрессирования МНРМП при использовании различных тактик внутривезикулярной терапии, подтвердили большую эффективность поддерживающего курса БЦЖ-терапии по сравнению с митомицином С [20]. Схожие результаты демонстрирует кокреновский обзор, опирающийся на данные более 80 рандомизированных клинических испытаний и 11 метаанализов. Согласно его данным внутривезикулярная БЦЖ-терапия превосходит химиотерапию по критериям общего ответа на лечение и безрецидивной выживаемости [21].

Большая доля исследований, посвященных оценке рисков рецидивирования и прогрессирования МНРМП, учитывает эффективность оценочных систем EORTC и CUETO по отдельности, и лишь немногие сравнивают между собой их предиктивные способности. Это вполне объяснимо, поскольку группы исследуемых больных были изначально гетерогенны, и сравнение «лоб в лоб» в некоторых аспектах можно признать некорректным.

Полученные на настоящий момент результаты весьма неоднозначны, так, например, высокая эффективность практического применения EORTC подтверждена многими авторами, причем даже среди

Таблица 2. Скоринговая таблица CUETO для предсказания вероятности рецидивирования и прогрессирования заболевания в течение 1-го года после лечения для пациентов с разными исходными соматическими и морфологическими параметрами

Table 2. CUETO risk table for predicting one-year recurrence and progression in patients with various somatic and morphological parameters

Сумма баллов Total score	Вероятность рецидивирования, % (95 % доверительный интервал) Probability of recurrence, % (95 % confidence interval)	Вероятность прогрессирования, % (95 % доверительный интервал) Probability of progression, % (95 % confidence interval)
0–4	8,24 (5,91–10,57)	1,17 (0,15–2,19)
5–6	12,07 (7,95–16,19)	3,0 (0,82–5,18)
7–9	25,36 (19,56–31,16)	5,55 (2,73–8,37)
≥ 10	41,79 (28,05–55,53)	13,97 (6,64–21,30)

групп пациентов, прошедших БЦЖ-терапию [22]. Однако согласно данным других крупных исследований система EORTC переоценивает риски рецидивирования и прогрессирования у пациентов с БЦЖ-терапией [23], поскольку последняя способна достоверно снижать вероятности неблагоприятных исходов.

Для того чтобы обозначить глубину различий систем EORTC и CUETO необходимо подробнее остановиться на вопросе эффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии. Так, ее способность достоверно снижать частоту рецидивирования у пациентов с МНРМП была зафиксирована и однозначно подтверждена специалистами по всему миру, однако вопрос о ее влиянии на прогрессирование заболевания до 2002 г. оставался открытым [24]. Существовавшие на тот момент исследования не могли дать однозначный ответ до тех пор, пока R.J. Sylvester и соавт. не опубликовали результаты метаанализа, основанного на 24 клинических испытаниях, суммарно включивших данные 4863 пациентов. В группе пациентов, получавших БЦЖ-терапию, процент прогрессирующих случаев составил 9,8 %, в контрольной группе, в которой применялись другие препараты (митомидин С, прочие химио- и иммунопрепараты) или же отсутствовала послеоперационная терапия, — 13,8 %. Таким образом, наблюдалось 27 % снижение вероятности прогрессирования при БЦЖ-терапии ($p = 0,001$), причем эффективной оказалась только длительная поддерживающая терапия [18]. БЦЖ-терапия особенно рекомендована для пациентов с CIS, а также с папиллярными опухолями среднего и высокого риска, поскольку вероятность прогрессирования заболевания для них наиболее высока, а процент ее снижения при БЦЖ-терапии составляет 26 % [25]. Аналогично наблюдается снижение на 32 % риска рецидивирования у пациентов с продолжительной БЦЖ-терапией ($p < 0,0001$) по сравнению с группой, получавшей митомидин С, по данным метаанализа [26]. При сравнении групп БЦЖ-терапия и митомидин С/митомидин С + БЦЖ-терапия в первом случае также наблюдается 17 % снижение шансов рецидивирования при 15-летнем наблюдении за пациентами с CIS [27]. Таким образом, очевидно преимущество послеоперационного проведения БЦЖ-терапии у пациентов с МНРМП. На этом и базируется принципиальное отличие систем оценки рисков EORTC и CUETO. Данный факт необходимо учитывать при их использовании для групп пациентов с различными видами применяемой тактики лечения.

К сожалению, в большинстве исследований не используется показатель общей выживаемости в качестве критерия оценки эффективности лечения при МНРМП, хотя он является наиболее строгим и с учетом того, что средний возраст пациентов составляет около 60 лет, способен достоверно отразить события, к которым приводит та или иная тактика

лечения. Так, например, в пользу БЦЖ-терапии говорит еще тот факт, что она способна увеличивать общую выживаемость у пациентов пожилого возраста (отношение рисков 0,87; 95 % доверительный интервал 0,83–0,92) [28]. В большинстве исследований преимущество БЦЖ-терапии над химиотерапией, например митомидином С, измеряется с помощью безрецидивной выживаемости, но это не позволяет распространять эти результаты на общую выживаемость, которая является более строгим критерием [21].

Возвращаясь к сравнительной оценке 2 систем, стоит упомянуть данные китайского ретроспективного исследования, включившего 363 пациента с МНРМП, большая часть которых получила курс химиотерапии после ТУР. Для EORTC и CUETO коэффициент конкордации для рецидивирования составил 0,711 и 0,663, для прогрессирования — 0,768 и 0,741 соответственно. EORTC показала большую эффективность в прогнозировании рецидивирования и прогрессирования у пациентов с МНРМП. По мнению исследователей, причина таких результатов может заключаться в том, что большинство пациентов проходили курс внутрипузырной химиотерапии [29].

В крупной аналогичной по дизайну работе, включившей 4689 пациентов, обе системы показали меньшую прогностическую эффективность в прогнозе рецидивирования и прогрессирования (коэффициенты конкордации соответственно для систем EORTC и CUETO 0,597 и 0,662; 0,523 и 0,616). Обе модели переоценили вероятность вышеуказанных событий у пациентов с высоким риском. Данная тенденция сохранялась и в группе пациентов, получивших БЦЖ-терапию, и при более пристальном анализе это особенно заметно для классификации EORTC. Авторы полагают, что подобные результаты указывают на необходимость создания более совершенных алгоритмов оценки риска прогрессирования и рецидивирования [30]. Следует отметить, что при терапии митомидином С такой тенденции не наблюдается, поскольку его эффективность несколько ниже, чем при БЦЖ-терапии (что подтверждено многими исследованиями, обозначенными выше), соответственно, не происходит значительной переоценки рисков отрицательных событий. С одной стороны, это делает терапию митомидином С более адекватной с точки зрения использования прогностических шкал, с другой — уменьшает эффективность проводимого лечения.

Результаты другого корейского ретроспективного исследования показали достаточно высокую эффективность рассматриваемых предиктивных инструментов: коэффициент конкордации для моделей EORTC и CUETO составил 0,759 и 0,836 для рецидивирования и 0,704 и 0,745 для прогрессирования соответственно [31]. Площадь под ROC-кривой для моделей EORTC и CUETO — 0,832 и 0,894 для рецидивирования и 0,722

и 0,724 для прогрессирования соответственно. Согласно этим результатам коэффициент конкордации и площадь под кривой в случае рецидивирования более значимы в модели CUETO по сравнению с EORTC ($p = 0,01$). Тем не менее модель EORTC можно считать эффективным инструментом для оценки вероятности рецидивирования и прогрессирования через 1 и 5 лет. По данным этого исследования, обе оценочные шкалы хуже предсказывают прогрессирование, чем рецидивирование, что выбивается из общей статистики результатов, полученных в других схожих исследованиях.

Это несоответствие, возможно, объясняется большим числом пациентов с опухолью высокой степени дифференцировки (Grade), которые принимали участие в данном исследовании. Пациенты с опухолью Grade 2 составили 62,3 %, Grade 3 – 33,7 %, в то время как для исследования EORTC эти показатели составили 43,9 и 10,4 %, для CUETO – 57,9 и 23,5 % соответственно. Подобное различие в группах вполне могло отразиться на результатах, поскольку наличие опухоли с более низкой степенью дифференцировки значительно увеличивает вероятность прогрессирования заболевания с течением времени. К тому же, в данном исследовании только 53,1 % пациентов получали послеоперационную БЦЖ-терапию, что, соответственно, также создает отличия от исследований EORTC и CUETO.

Похожее по дизайну исследование было проведено на американской популяции пациентов с МНРМП [32]. В целом его результаты можно назвать сходными с полученными ранее на азиатских популяциях. Для оценки предиктивных способностей изучаемых шкал также использовался коэффициент конкордации. Эта ретроспективная работа была основана на данных 1333 пациентов, наблюдение за которыми проводилось в среднем на протяжении 37 мес. Для интервала в 5 лет коэффициент конкордации составил для EORTC и CUETO 0,59 и 0,56 соответственно, в то время как для прогрессирования он был значительно лучше – 0,74 и 0,72 соответственно. Что касается оценочной модели EORTC, то она показала хорошую эффективность для пациентов с низким риском рецидивирования и прогрессирования, но переоценивала 5-летние риски прогрессирования у пациентов высокого риска.

Важное мультицентровое исследование было проведено на пациентах с МНРМП из Дании ($n = 280$), Испании ($n = 973$) и Голландии ($n = 639$) [33]. За время наблюдения (в среднем 74 мес) как минимум 1 рецидив заболевания развился у 44 % участников и прогрессирование заболевания – у 14 %. Интересен тот факт, что частота рецидивирования и прогрессирования значимо варьировала между группами пациентов, например, для датской группы 10-летние показатели составили 75 и 24 %, для испанской – 34 и 10 %

соответственно. Это, возможно, объясняется тем, что у пациентов датской группы на момент диагностики была достоверно большая стадия опухоли и более низкая степень дифференцировки ($p < 0,01$). Также это может указывать на различия в системах, нацеленных на выявление МНРМП, или на наличие принципиально различных механизмов формирования и развития РМП, которые преобладают среди разных популяций. Подобные различия, вероятно, могли бы также сказываться на предиктивной способности оценочных шкал, которые были разработаны на определенных популяциях.

Следует обратить внимание на тот факт, что не совсем допустимо использовать для всех пациентов предиктивные шкалы, которые создавались на основании данных ограниченной популяции. Поскольку на развитие и течение онкологического заболевания могут влиять различные факторы, такие как генетические предпосылки, образ жизни, климатические и экологические условия, т. е. некие параметры, которые значительно варьируют среди разных популяций. Поэтому существующие системы обязательно требуют неких дополнений, учитывающих более тонкие нюансы течения заболевания.

Что касается результатов описываемого исследования, то коэффициент конкордации для EORTC и CUETO составил 0,72 и 0,82 для прогрессирования и 0,55 и 0,61 для рецидивирования соответственно. Таким образом, согласно этим данным обе рисковые шкалы обладают хорошей предсказательной способностью для прогрессирования МНРМП и значительно меньшей для рецидивирования, однако не учитывают влияние опухоли на общую выживаемость пациентов.

Следует понимать, что исследования, посвященные сравнению оценочных шкал, имеют ряд ограничений, основное из которых – ретроспективный дизайн. Таким образом, тот факт, что лечение полностью не было идентичным у всех пациентов, безусловно, будет влиять на точность полученных результатов. Также снижает эффективность систем EORTC и CUETO то, что в работе, лежащей в их основе, оценка образцов проводилась в крупных патологических центрах, в то время как в других исследованиях она выполняется рутинно после операции.

Другим ключевым недостатком этих оценочных систем является то, что выбор той или иной тактики внутрипузырной терапии сильно влияет на результаты лечения, в то время как системы этой разницы не учитывают, и сами были созданы на основании исследований с достаточно гетерогенным типом выбранных режимов внутрипузырных инстилляций (особенно это справедливо для системы EORTC).

В заключение стоит подчеркнуть, что, несмотря на свои неоспоримые достоинства, 2 самые популярные в настоящее время оценочные шкалы нуждаются

Таблица 3. Коэффициенты конкордации, полученные для систем EORTC и CUETO в результате исследований

Table 3. Concordance indices of the EORTC and CUETO models obtained in different studies

Автор, источник Author	EORTC		CUETO	
	Рецидивирование Recurrence	Прогрессирование Progression	Рецидивирование Recurrence	Прогрессирование Progression
Т. Ху и соавт. [29] T. Xu et al. [29]	0,711	0,768	0,663	0,741
Е. Хулинас и соавт. [30] E. Xylinas et al. [30]	0,597	0,662	0,523	0,616
С.У. Чой и соавт. [31] S.Y. Choi et al. [31]	0,759	0,704	0,836	0,745
К. Равваз и соавт. [32] K. Ravvaz et al. [32]	0,59	0,74	0,56	0,72
М.М. Веддер и соавт. [33] M.M. Vedder et al. [33]	0,55	0,72	0,61	0,82

в дополнении. Поскольку результаты, получаемые при их использовании, напрямую влияют на тактику лечения, интенсивность и стоимость послеоперационного наблюдения и соответствующие исходы заболевания, то точность, которую они обеспечивают, на сегодняшний день является недостаточной. Таким образом, одна из первостепенных задач, стоящих перед исследователями в этой области, — определение дополнительного параметра, который позволил бы сделать системы более надежными.

Достаточно трудно однозначно выделить какую-либо из систем как лидирующую, либо предпочтительную, поскольку результаты, полученные при их сравнении, крайне неоднородны и варьируют в зависимости от выбранных популяций и методов последующего ведения пациентов. Стоит указать, что точность их предсказания колеблется в близких пределах. Однако практически во всех исследованиях наблюдается тенденция более точного предсказания прогрессирования, чем рецидивирования, для обеих систем (табл. 3). Как и все схожие аналоги, обе системы не предсказывают общую выживаемость, что с практической точки зрения также является значительным недостатком.

В целом каждая из систем оправданно эффективна для использования при МНРМП, тем не менее для повышения точности предсказаний и оптимизации

стратегий лечения необходимо введение дополнительных параметров оценки.

Таковыми параметрами вполне бы могли выступать те молекулярные и генетические признаки опухоли, которые возможно выделить и исследовать после первой операции. Ограничение рассматриваемых предиктивных систем заключается в том, что в качестве критериев оценки выступают исключительно данные морфологической оценки опухоли, в то время как большая часть информации, позволяющая выявить различия между опухолями на более глубоком, гено-молекулярном уровне, пока не учитывается, впрочем как и не учитываются клинические факторы, сопутствующая патология и ятрогенные осложнения, возникающие в процессе терапии рецидивов заболевания.

Таким образом, одной из первоочередных задач в вопросе МНРМП является исследование молекулярных механизмов и дополнительных клинических параметров, лежащих в основе формирования и дальнейшего течения заболевания, а также выделение ключевых молекулярных маркеров, данными о которых можно было бы дополнить существующие в настоящий момент инструменты оценки рисков. Этот шаг, в свою очередь, смог бы значительно повысить их предиктивные возможности, тем самым способствуя выбору оптимальной тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893–917. DOI: 10.1002/ijc.25516. PMID: 21351269.
2. Babjuk M., Burger M., Zigeuner R. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64(4):639–53. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.003. PMID: 23827737.
3. Kirkali Z., Chan T., Manoharan M. et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66(6 Suppl 1):4–34. DOI: 10.1016/j.urology.2005.07.062. PMID: 16399414.

4. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031. PMID: 16442208.
5. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R.J. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59(6):997–1008. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.03.017. PMID: 21458150.
6. Power N.E., Izawa J. Comparison of Guidelines on Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (EAU, CUA, AUA, NCCN, NICE). *Bladder Cancer* 2016;2(1):27–36. DOI: 10.3233/BLC-150034. PMID: 27376122.
7. Hall M.C., Chang S.S., Dalbagni G. et al. Guideline for the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol* 2007;178(6):2314–30. DOI: 10.1016/j.juro.2007.09.003. PMID: 17993339.
8. Rosenbaum R.S., Park M.C., Fleischmann J. Intravesical bacille Calmette–Guérin therapy for muscle invasive bladder cancer. *Urology* 1996;47(2):208–11. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)80418-X. PMID: 8607236.
9. Sugiura S., Noto N., Koizumi M. et al. Post-operative single immediate intravesical instillation chemotherapy as prophylaxis for recurrence after transurethral resection of low risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Hinyokika Kyo* 2017;63(5):183–7. PMID: 28625024.
10. Sylvester R.J., Oosterlinck W., van der Meijden A.P. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171(6):2186–90. PMID: 15126782.
11. Sylvester R.J., Oosterlinck W., Witjes J.A. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008;53(4):709–19. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.01.015. PMID: 18207317.
12. Kurth K.H., Denis L., Bouffloux C. et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995;31A(11):1840–6. PMID: 8541110.
13. Solsona E., Iborra I., Dumont R. et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):685–9. PMID: 10953125.
14. Herr H.W., Sogani P.C. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166(4):1296–9. PMID: 11547061.
15. Fernandez-Gomez J., Madero R., Solsona E. et al. Predicting non-muscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette–Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182(5):2195–203. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.006. PMID: 17950987.
16. Fernandez-Gomez J., Solsona E., Unda M. et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette–Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008;53(5):992–1001. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.006. PMID: 17950987.
17. Han R.F., Pan J.G. Can intravesical bacillus Calmette–Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67(6):1216–23. DOI: 10.1016/j.urology.2005.12.014. PMID: 16765182.
18. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Lamm D.L. Intravesical bacillus Calmette–Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168(5):1964–70. DOI: 10.1097/01.ju.0000034450.80198.1c. PMID: 12394686.
19. Bazarbashi S.N., Azouz H.J., Abu Sabaa A.H. et al. Recurrence and progression in non-muscle invasive transitional cell carcinoma of urinary bladder treated with intravesical Bacillus Calmette–Guerin: a single center experience and analysis of prognostic factors. *Urol Ann* 2016;8(3):333–7. DOI: 10.4103/0974-7796.184891. PMID: 27453656.
20. Böhle A., Bock P.R. Intravesical bacille Calmette–Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63(4):682–6. DOI: 10.1016/j.urology.2003.11.049. PMID: 15072879.
21. Shelley M.D., Mason M.D., Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: a systematic review of randomised trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev* 2010;36(3):195–205. DOI: 10.1016/j.ctrv.2009.12.005. PMID: 20079574.
22. Ajili F., Darouiche A., Chebil M., Bou-baker S. The efficiency of the EORTC scoring system for the prediction of recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer treated by bacillus Calmette–Guerin immunotherapy. *Ultrastruct Pathol* 2013;37(4):249–53. DOI: 10.3109/01913123.2013.786772. PMID: 23899093.
23. Fernandez-Gomez J., Madero R., Solsona E. et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette–Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011;60(3):423–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.033. PMID: 21621906.
24. Böhle A. Editorial comment: intravesical bacillus Calmette–Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *Int Braz J Urol* 2002;28(6):585–6. PMID: 15748421.
25. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Witjes J.A., Kurth K. Bacillus Calmette–Guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma *in situ* of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005;174(1):86–91. PMID: 15947584.
26. Malmström P.U., Sylvester R.J., Crawford D.E. et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette–Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(2):247–56. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.038. PMID: 19409692.
27. Kaasinen E., Wijkström H., Rintala E. et al. Seventeen-year follow-up of the prospective randomized Nordic CIS study: BCG monotherapy versus alternating therapy with mitomycin C and BCG in patients with carcinoma *in situ* of the urinary bladder. *Scand J Urol* 2016;50(5):360–8. DOI: 10.1080/21681805.2016.1210672. PMID: 27603424.
28. Spencer B.A., McBride R.B., Hershman D.L. et al. Adjuvant intravesical bacillus Calmette–Guérin therapy and survival among elderly patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *J Oncol Pract* 2013;9(2):92–8. DOI: 10.1200/JOP.2011.000480. PMID: 23814517.
29. Xu T., Zhu Z., Zhang X. et al. Predicting recurrence and progression in Chinese patients with non-muscle-invasive bladder cancer using EORTC and CUETO scoring models. *Urology* 2013;82(2):387–93. DOI: 10.1016/j.urology.2013.04.007. PMID: 23759377.
30. Xylinas E., Kent M., Kluth L. et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 2013;109(6):1460–6. DOI: 10.1038/bjc.2013.372. PMID: 23982601.

31. Choi S.Y., Ryu J.H., Chang I.H. et al. Predicting recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer in Korean patients: a comparison of the EORTC and CUETO models. *Korean J Urol* 2014;55(10):643–9. DOI: 10.4111/kju.2014.55.10.643. PMID: 25324946.
32. Ravvaz K., Walz M.E., Weissert J.A., Downs T.M. Predicting non-muscle invasive bladder cancer recurrence and progression in a united states population. *J Urol* 2017;S0022–5347(17):54785–0. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.077. PMID: 28433642.
33. Vedder M.M., Márquez M., de Bekker-Grob E.W. et al. Risk prediction scores for recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer: an international validation in primary tumours. *PLoS One* 2014;9(6):e96849. DOI: 10.1371/journal.pone.0096849. PMID: 24905984.

Вклад авторов

А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования, руководство выполнения работы;

Д.А. Рощин: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

А.А. Качмазов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Д.В. Перепечин: написание текста рукописи;

М.П. Головащенко: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Д.М. Дерягина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.D. Kaprin, O.I. Apolikhin, B.Ya. Alekseev: developing the research design, study management;

D.A. Roshchin: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

A.A. Kachmazov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

D.V. Perepechin: article writing;

M.P. Golovashchenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

D.M. Deryagina: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов

А.Д. Каприн: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

О.И. Аполихин: <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Б.Я. Алексеев: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Д.В. Перепечин: <https://orcid.org/0000-0002-8566-314X>

ORCID of authors

A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

O.I. Apolikhin: <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

D.V. Perepechin: <https://orcid.org/0000-0002-8566-314X>

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: 20.03.2018. **Принята к публикации:** 10.04.2018

Article received: 20.03.2018. **Accepted for publication:** 10.04.2018

Спасительная высокодозная брахитерапия при локальном рецидиве рака предстательной железы

Д.М. Ягудаев^{1, 2}, З.А. Кадыров¹, М.Р. Калинин², В.А. Беженар², Н.А. Калягина³

¹Кафедра эндоскопической урологии, факультет повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, корп. 3;

²НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «Российские железные дороги»; Россия, 129128 Москва, ул. Будайская, 2;

³ФГБУН «Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН»; Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 38

Контакты: Даниэль Меерович Ягудаев y.d.m.21@mail.ru

В статье представлен успешный опыт применения высокодозной брахитерапии (¹⁹²Ir) у пациентов с местным рецидивом рака предстательной железы, не контролируемым гормональной терапией. Использование брахитерапии высокой мощности позволило добиться локального биохимического контроля над опухолью при отсутствии токсических реакций со стороны критических органов малого таза и сохранении качества жизни на прежнем уровне.

Ключевые слова: рак предстательной железы, спасительная высокодозная брахитерапия, кастрационная резистентность, локальный рецидив, ¹⁹²Ir

Для цитирования: Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высокодозная брахитерапия при локальном рецидиве рака предстательной железы. Онкоурология 2018;14(2):171–5.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-171-175

Salvage high-dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer

D.M. Yagudaev^{1, 2}, Z.A. Kadyrov¹, M.R. Kalinin², V.A. Bezhenar², N.A. Kalyagina³

¹Department of Endoscopic Urology, Faculty of Postgraduate Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia; 21/3 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

²N.A. Semashko Central Clinical Hospital No. 2, Russian Railways Company; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia;

³A.M. Prokhorov General Physics Institute, Russian Academy of Sciences; 38 Vavilova St., Moscow 119991, Russia

The article describes a successful experience of using high-dose rate brachytherapy (¹⁹²Ir) in patients with local recurrence of hormone-resistant prostate cancer. High-dose rate brachytherapy allowed to achieve local biochemical control of prostate cancer without toxicity to pelvic organs, thus, maintaining the quality of life.

Key words: prostate cancer, life-saving high-dose rate brachytherapy, castration resistance, local recurrence, ¹⁹²Ir

For citation: Yagudaev D.M., Kadyrov Z.A., Kalinin M.R. et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(2):171–5.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием у мужчин в большинстве европейских стран, включая Россию [1]. После введения программ скрининга простатического специфического антигена (ПСА) за последние 2 десятилетия увеличилась выявляемость данного заболевания [2]. В результате этого у большинства пациентов РПЖ диагностируется на ранней стадии. Таким пациентам предлагаются радикальные методы лечения, к которым относятся хирургические вмешательства и лучевая терапия. Имеется категория пациентов, которым ввиду распространенности онко-

логического процесса, тяжелой сопутствующей патологии или по возрастным критериям радикальное лечение противопоказано. Этой группе пациентов проводят андрогендепривационную терапию (АДТ) [3].

РПЖ впервые был признан андрогензависимым в 1940-х годах, и с тех пор проводится АДТ, которая приводит к апоптозу и ингибированию роста клеток РПЖ [4]. В результате кастрации как хирургической, так и медицинской, снижается уровень тестостерона в сыворотке крови <50 нг/дл, тем самым достигается стабилизация опухолевого процесса. Почти все пациенты с РПЖ в конечном итоге становятся устойчивыми к АДТ, после чего уровень ПСА в сыворотке крови

начинает повышаться. Рентгенографически могут выявляться метастазы, несмотря на уровень тестостерона <50 нг/дл (так называемая резистентность к кастрации). Реакция на гормональную терапию длится около 2 лет, затем заболевание прогрессирует. Если по результатам остеосцинтиграфии, компьютерной томографии грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза данных о наличии отдаленного и регионарного метастазирования не получено, состояние заболевания известно как неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ. Пациенты, у которых отсутствуют отдаленные метастазы, могут быть излечены с помощью местной терапии [6, 7].

Радикальная простатэктомия, брахитерапия, криотерапия и высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция в настоящее время используются в качестве местных методов терапии [6, 8]. Высокодозная брахитерапия является одним из наиболее перспективных вариантов лечения местного рецидива РПЖ, более не контролируемого гормональной терапией. Простатэктомия и криотерапия имеют ряд побочных эффектов и применимы лишь для незначительной группы больных [9]. Высокодозная фокусированная ультразвуковая абляция все еще является экспериментальным методом [10].

Спасительная брахитерапия (salvage brachytherapy) — относительно новый метод, который должен быть в терапевтическом арсенале для оказания помощи больным при возникновении локального рецидива, кастрационной резистентности РПЖ после ранее выполненной лучевой терапии по радикальной программе [11]. В литературе первое упоминание о спасительной брахитерапии встречается в работе G.L. Grado и соавт. [12]. Следует отметить, что спасительная высокодозная брахитерапия с 2016 г. включена в рекомендации National Cancer Center Network (исследование Delphi) [13]. Представляем клинические примеры, подтверждающие эффективность данного метода лечения.

Клинический случай 1

Пациент Б., 76 лет, находился на стационарном лечении в отделении урологии Центральной клинической больницы №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» с 02.05.2017 по 06.05.2017 и с 15.05.2017 по 20.05.2017 с диагнозом: первично-множественный рак, метакронный рост; РПЖ стадии Т3bM0M0; рак левой почки T1N0M0. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, гоноартроз справа.

Из анамнеза известно, что в ноябре 2012 г. в связи с повышением уровня ПСА до 45 нг/мл была выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы, выявлена аденокарцинома (сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4)). Больному проведена гормональная терапия в объеме максимальной андрогенной

блокады. Выполнена дистанционная лучевая терапия по радикальной программе (суммарная очаговая доза 74 Гр). В последующем проведена адъювантная гормональная терапия.

В 2016 г. у пациента было выявлено объемное образование нижнего полюса левой почки размером до 3 см, выполнена резекция почки. Результат гистологического заключения: светлоклеточный рак почки. В это же время в связи с развившейся кастрационной резистентностью проведена двусторонняя орхидэктомия. В дальнейшем больной получал терапию бикалутамидом. Надир уровня ПСА составил 0,78 нг/мл. В течение 2017 г. уровень ПСА последовательно повышался с 2,3 до 6,7 нг/мл. Результат магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза с контрастированием: предстательная железа размером 27 × 36 × 37 мм имеет нормальную конфигурацию и негетерогенную внутреннюю структуру. Лимфатические узлы не увеличены. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости и грудной клетки выявлены плевродиафрагмальные шварты, киста левой почки. Лимфатические узлы не увеличены. Данные о наличии метастазов не получены. По результатам остеосцинтиграфии всего тела очагов патологической гиперфиксации радиофармацевтического препарата в скелете не обнаружено. Пациент был госпитализирован в отделение урологии для определения дальнейшей тактики лечения.

По результатам позитронно-эмиссионной томографии с холином данных о поражении регионарных и отдаленных лимфатических узлов, а также наличии отдаленных метастазов не получено. Больному была выполнена трансректальная биопсия предстательной железы, результаты которой подтвердили наличие местного рецидива заболевания (мелкоацинлярная аденокарцинома с признаками лечебного патоморфоза).

Решение онкологического консилиума: у больного выявлен местный рецидив РПЖ, более не контролируемый гормональной терапией (кастрационная резистентность от 2016 г.). Убедительных данных о наличии отдаленных метастазов и поражении лимфатических узлов не получено. Больному показана 2-я линия гормональной терапии или химиотерапия, однако с учетом отказа пациента от ее проведения принято решение о выполнении спасительной высокодозной брахитерапии 2 фракциями в дозе по 12,5 Гр.

Лечебный сеанс проводили под спинальной анестезией с использованием аппарата GammaMed plus (Varian, США). В качестве источника излучения использовался ¹⁹²Ir. Разовая очаговая доза энергии составила 12,5 Гр (BED 116,7 Гр, что эквивалентно при обычном фракционировании 50 Гр; α/β = 1,5), суммарная очаговая доза — 25 Гр. Процент предписанной дозы на орган-мишень (V100) составил в среднем 98 %. Критическая доза на уретру не превышала 110 % от предписанной дозы, на прямую кишку — 70 %.

Через 3 мес было проведено первое обследование пациента, включавшее определение уровня ПСА, МРТ органов малого таза с контрастированием и остеосцинтиграфию. По результатам обследования достигнут локальный контроль опухоли, уровень ПСА составил 0,9 нг/мл. Через 9 мес уровень ПСА — 0,8 нг/мл.

Клинический случай 2

Пациент С., 60 лет, находился на стационарном лечении в отделении урологии Центральной клинической больницы №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» с 19.09.2017 по 22.09.2017 и с 02.10.2017 по 06.10.2017 с диагнозом: кастрационно-резистентный РПЖ стадии T2cNxM0. Сопутствующие заболевания: хронический неатрофический антральный гастрит, солитарная киста левой почки, гипертоническая болезнь.

Из анамнеза известно, что в 2010 г. в связи с повышением уровня ПСА до 23 нг/мл в одной из городских больниц г. Москвы больному была выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы, по результатам которой онкологического процесса не выявлено. В 2011 г. вновь отмечено повышение уровня ПСА (со слов пациента до 40 нг/мл), появились симптомы нейрогенного мочевого пузыря. В одном из стационаров пациенту была выполнена трансуретральная резекция предстательной железы. При гистологическом исследовании верифицирован РПЖ (сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4)). В последующем проведена гормональная терапия в объеме максимальной андрогенной блокады. Уровень ПСА не превышал 1 нг/мл.

При очередном обследовании в июне 2017 г. отмечено повышение уровня ПСА крови до 9 нг/мл при кастрационном уровне тестостерона. Больному проведено обследование по стандартному протоколу, которое включало МРТ органов малого таза, компьютерную томографию органов брюшной и грудной полости, остеосцинтиграфию и др. Данных о экстракапсулярном распространении

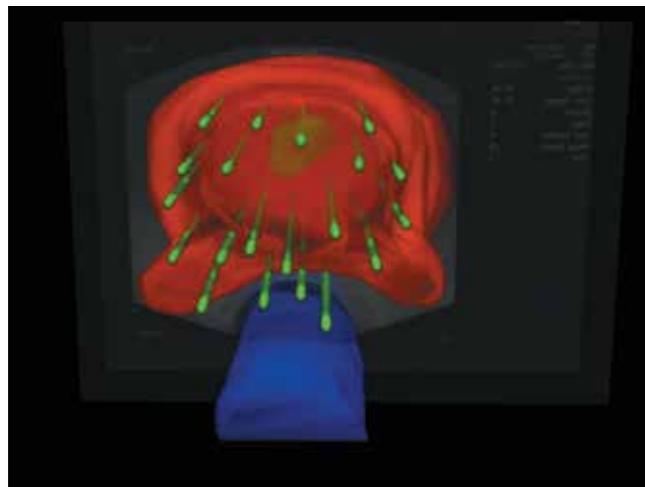


Рис. 1. Виртуальное расположение интрастатов в предстательной железе

Fig. 1. Virtual location of intrastates in the prostate gland

опухолевого процесса и наличии отдаленных метастазов не получено, объем предстательной железы составлял 23 см³.

Пациент был консультирован в онкологическом стационаре. При пересмотре стекол от 2011 г. данных о наличии онкологического процесса не получено, в связи с чем больному рекомендована повторная трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы (25.07.2017).

В данном клиническом примере мы не будем обсуждать тактические и стратегические ошибки на этапе диагностики, стадирования и лечения пациента, а обсудим дальнейшую тактику его ведения и терапии.

В нашем стационаре выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы. Результат гистологического заключения: в микропрепаратах фрагменты предстательной железы, в которых определяется разрастание мелкоацинарной аденокарциномы

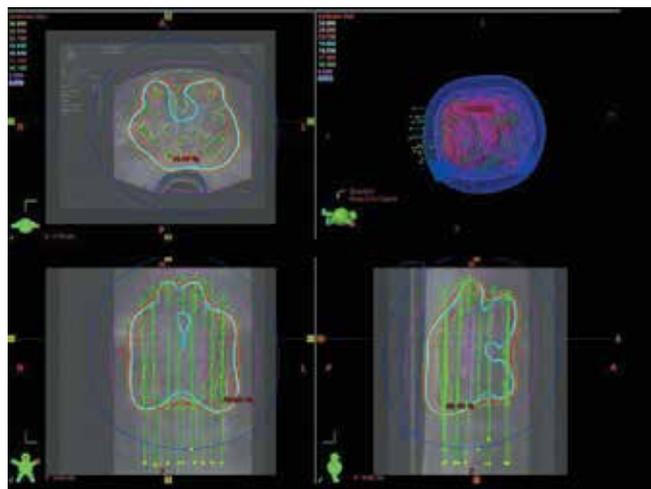
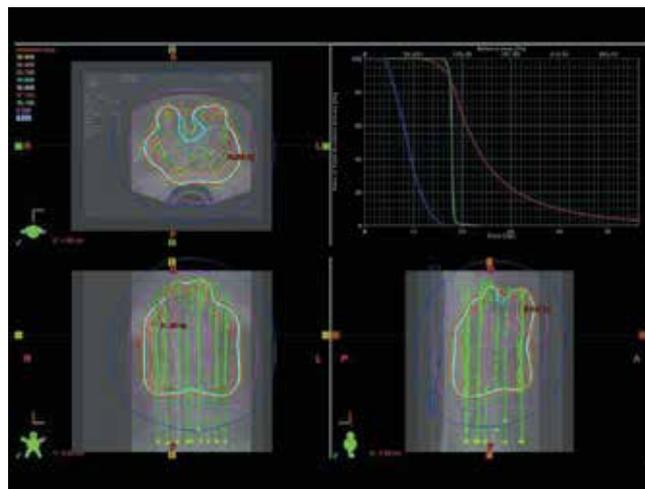


Рис. 2. Расчет дозы и планирование перед проведением высокодозной брахитерапии

Fig. 2. Dose calculation and planning before initiating high-dose rate brachytherapy



с признаками лечебного патоморфоза. Опухолевая ткань занимает от 1 до 80 % площади гистологических срезов. В одном из препаратов наблюдается морфологическая картина доброкачественной нодулярной гиперплазии.

При позитронно-эмиссионной томографии с холином данных о поражении регионарных лимфатических узлов и наличии отдаленных метастазов не получено.

По результатам онкологического консилиума пациенту были предложены традиционные варианты лечения, однако он категорически от них отказался. С учетом локализованного характера процесса, отсутствия метастазов, результатов лабораторных и инструментальных методов лечения, а также отказа больного от медикаментозного лечения принято решение о выполнении высокодозной брахитерапии в 2 этапа с интервалом в 2 нед в монорежиме. Лечебный сеанс выполняли под спинальной анестезией с использованием аппарата GammaMed plus (Varian, США). В качестве источника излучения использовался ^{192}Ir . Разовая очаговая доза энергии составила 15 Гр (BED 165 Гр, что эквивалентно при обычном фракционировании 70, 71 Гр; $\alpha/\beta = 1,5$), суммарная очаговая доза — 30 Гр. Процент предписанной дозы на

орган-мишень (V100) составил в среднем 95 %. Критическая доза на уретру не превышала 110 % от предписанной дозы, на прямую кишку — 70 % (рис. 1, 2).

Через 3 мес было проведено первое обследование пациента, включавшее определение уровня ПСА, МРТ органов малого таза с контрастированием и остеосцинтиграфию. По результатам обследования достигнут локальный биохимический контроль опухоли, уровень ПСА составил 1,0 нг/мл.

Заключение

Высокодозная брахитерапия — современный, малоинвазивный метод лечения пациентов с местным рецидивом РПЖ, который может применяться в качестве спасительной терапии после радиологического лечения. Использование высокодозной брахитерапии позволяет добиться локального биохимического контроля над опухолью при отсутствии токсических реакций со стороны критических органов малого таза и сохранении качества жизни пациента. Полученные результаты носят предварительный характер, а описанные в настоящей работе больные нуждаются в длительном наблюдении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *C A Cancer J Clin* 2014;64:9–29. DOI: 10.3322/caac.21208. PMID: 24399786.
2. Jung K.W., Won Y.J., Kong H.J. et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival and prevalence in 2010. *Cancer Res Treat* 2013;45(1):1–14. DOI: 10.4143/crt.2013.45.1.1. PMID: 23613665.
3. Scher H.I., Halabi S., Tannock I. et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1148–59. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4487. PMID: 18309951.
4. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293–7. [Reprinted in: *J Urol* 2002;168(1):9–12. PMID: 12050481.]
5. Luo J., Beer T.M., Graff J.N. Treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncology* 2016;30(4):336–44. PMID: 27085332.
6. Moul J.W., Banez L.L., Freedland S.J. Rising PSA in nonmetastatic prostate cancer. *Oncology* 2007;21(12):1436–45. PMID: 18077992.
7. Nguyen P.L., Chen M.H., D'Amico A.V. et al. Magnetic resonance image-guided salvage brachytherapy after radiation in select men who initially presented with favorable-risk prostate cancer: a prospective phase 2 study. *Cancer* 2007;110(7):1485–92. DOI: 10.1002/cncr.22934. PMID: 17701957.
8. De Cicco L., Vavassori A., Cattani F. et al. Salvage high dose rate brachytherapy after primary external beam irradiation in localized prostate cancer: a case report. *Tumori* 2009;95(4):553–6. PMID: 19856677.
9. Pisters L.L., Rewcastle J.C., Donnelly B.J. et al. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol* 2008;180(2):559–63. DOI: 10.1016/j.juro.2008.04.005. PMID: 18554664.
10. Chalasani V., Martinez C.H., Lim D., Chin J. Salvage HIFU for recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12(2):124–9. DOI: 10.1038/pcan.2008.53. PMID: 18852702.
11. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при местном рецидиве рака предстательной железы после радикальных радиотерапевтических методов лечения. *Онкоурология* 2016;12(4):81–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-81-86. [Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Tsybul'skiy A.D. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local prostate cancer recurrence after radical radiotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(4):81–6. (In Russ.)].
12. Grado G.L., Collins J.M., Kriegshauser J.S. et al. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53(1):2–10. PMID: 9886580.
13. Kaljouw E., Pieters B.R., Kovács G., Hoskin P.J. A Delphi consensus study on salvage brachytherapy for prostate cancer relapse after radiotherapy, a Uro-GEC study. *Radiother Oncol* 2016;118(1):122–30. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.10.021. PMID: 26549865.

Вклад авторов

Д.М. Ягудаев: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
З.А. Кадыров: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
М.Р. Калинин: разработка дизайна исследования;
В.А. Беженар: обзор публикаций по теме;
Н.А. Калягина: расчет физических параметров для выполнения брахитерапии.

Authors' contributions

D.M. Yagudaev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
Z.A. Kadyrov: developing the research design, analysis of the obtained data;
M.R. Kalinin: developing the research design;
V.A. Bezhenar: reviewing of publications of the article's theme;
N.A. Kalyagina: calculation of physical parameters for brachytherapy.

ORCID авторов

Д.М. Ягудаев: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

З.А. Кадыров: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

ORCID of authors

D.M. Yagudaev: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

Z.A. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

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. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. Patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 14.03.2018. **Принята к публикации:** 25.05.2018

Article received: 14.03.2018. **Accepted for publication:** 25.05.2018

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-175-176

Рецензия на статью «Спасительная высокодозная брахитерапия при локальном рецидиве рака предстательной железы»

**Review of the article “Salvage high-dose-rate brachytherapy
for local recurrence of prostate cancer”**

Брахитерапия при раке предстательной железы применяется с начала XX века. На сегодняшний день современная контактная лучевая терапия позволяет проводить локальное лечение рака предстательной железы, по своим результатам сравнимое с хирургическим подходом. В то же время актуальным остается вопрос о возможных вариантах лечения местных рецидивов после ранее проведенного радикального лечения, как лучевого, так и хирургического. В этой ситуации брахитерапия с использованием источников

низкой или высокой мощности дозы может быть одним из оптимальных методов выбора благодаря возможности малоинвазивной доставки к пораженному органу достаточно высокой дозы излучения. В литературе первое упоминание спасительной брахитерапии (salvage brachytherapy) встречается в работе G.L. Grado и соавт. (1999) [1]. В последующем отмечается появление большего интереса к данной теме с публикацией результатов наблюдения различных авторов [2–4]. В 2016 г. в журнале «Онкоурология» была

опубликована работа наших российских коллег, посвященная данному вопросу [5] (на данную публикацию есть ссылка и у авторов рецензируемой статьи). В том же году спасительная брахитерапия была включена в рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN), а урологической группой (UroGEC) GEC-ESTRO опубликовано соглашение по выполнению спасительной брахитерапии после ранее проведенного лучевого лечения (исследование Delphi) [6].

В рецензируемой статье авторами представлен опыт проведения спасительной брахитерапии высокой мощности дозы у 2 пациентов. В 1-м случае спасительная брахитерапия выполнена пациенту с местным рецидивом после ранее проведенной гормонолучевой терапии. Второй клинический пример посвящен также локальному рецидиву рака предстательной железы у больного, которому ранее была выполнена трансуретральная резекция предстательной железы и назначена гормональная терапия. В обоих случаях имел место именно местный рецидив рака — продолженный рост аденокарциномы в пределах предстательной железы. Формально оба случая можно рассматривать как кастрационно-рефрактерный рак, так как отмечался зарегистрированный рост уровня простатического специфического антигена на фоне гормонального лечения. В то же время, как специалисты-онкологи, мы прекрасно понимаем, что речь идет

о местном продолженном росте рака предстательной железы, не контролируемом более гормональной терапией. Выбор метода лечения в обоих случаях также локальная терапия. Но в то же время мы знаем существующие рекомендации по ведению пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы: гормонотерапия 2-й линии, химиотерапия и т.д. С нашей точки зрения, изначально предложенное авторами название — высокоомощностная брахитерапия кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы — не отражало реального положения дел. В статье идет речь о спасительной брахитерапии локального рецидива рака предстательной железы, а не обсуждение более глобальной темы, а именно — использование брахитерапии у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком. Здесь можно провести параллель между полемикой с выполнением нефрэктомии при метастатическом раке почки, где речь идет об удалении первичного очага при наличии метастазов для улучшения результатов комплексного лечения. В связи с вышесказанным авторы, приняв к сведению, изменили название работы.

С учетом появившегося профессионального интереса к данной проблеме надеемся, что в ближайшее время появятся публикации на тему применения брахитерапии в комплексном лечении кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы.

О.Б. Карякин, д.м.н., проф.; В.А. Бирюков, к.м.н.
(Медицинский радиологический научный центр
им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр радиологии»
Минздрава России)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Grado G.L., Collins J.M., Kriegshauser J.S. et al. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53(1):2–10. PMID: 9886580.
2. Nguyen P.L., Chen M.H., D'Amico A.V. et al. Magnetic resonance image-guided salvage brachytherapy after radiation in select men who initially presented with favorable-risk prostate cancer: a prospective phase 2 study. *Cancer* 2007;110(7):1485–92. PMID: 17701957. DOI: 10.1002/cncr.22934.
3. Peters M., Maenhout M., Van der Voort van Zyp J.R. et al. Focal salvage iodine-125 brachytherapy for prostate cancer recurrences after primary radiotherapy: a retrospective study regarding toxicity, biochemical outcome and quality of life. *Radiother Oncol* 2014;112(1):77–82. PMID: 24998704. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.06.013.
4. Yamada Y., Kollmeier M.A., Pei X. et al. A phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2014;13(2):111–6. PMID: 24373762. DOI: 10.1016/j.brachy.2013.11.005.
5. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при местном рецидиве рака предстательной железы после радикальных радиотерапевтических методов лечения. *Онкоурология* 2016;12(4):81–6.
6. Kaljouw E., Pieters B.R., Kovács G., Hoskin P.J. A Delphi consensus study on salvage brachytherapy for prostate cancer relapse after radiotherapy, a Uro-GEC study. *Radiother Oncol* 2016;118(1):122–30. PMID: 26549865. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.10.021.

33-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов в 2018 г.: обзор онкоурологических тематик

А.С. Маркова

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

Контакты: Анна Сергеевна Маркова Mark-an1@yandex.ru

16–20 марта 2018 г. в Копенгагене состоялся 33-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов, в котором приняли участие врачи из 78 стран мира. На конгресс был направлен 4381 тезис, 1338 из которых отобраны для докладов в рамках постерных сессий. Рак предстательной железы, рак почки и рак мочевого пузыря — самые исследуемые темы, которые составили около половины всех принятых тезисов. Статья посвящена обзору наиболее значимых и запоминающихся докладов, представленных на конгрессе EAU в 2018 г. по онкоурологическим заболеваниям.

Ключевые слова: Европейская ассоциация урологов, рак предстательной железы, рак почки, рак мочевого пузыря

Для цитирования: Маркова А.С. 33-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов в 2018 г.: обзор онкоурологических тематик. *Онкоурология* 2018;14(2):177–82.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-177-182

33rd Annual Congress of the European Association of Urology in 2018: Review of oncological topics

A.S. Markova

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

From 16th to 20th of March, 2018, the 33rd Annual Congress of the European Association of Urology took place in Copenhagen. Doctors from 78 countries participated in the event. 4,381 abstracts were submitted, 1,338 of which were selected for poster sessions. Prostate cancer, kidney cancer, and bladder cancer were the most studied topics and constituted about a half of all accepted abstracts. In this article, a review of the most significant and interesting reports on cancer urology from the EAU Congress in 2018 is presented.

Key words: the European Association of Urology, prostate cancer, kidney cancer, bladder cancer

For citation: Markova A.S. 33rd Annual Congress of the European Association of Urology in 2018: Review of oncological topics. *Onko-urologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):177–82.

16–20 марта 2018 г. в Копенгагене (Дания) состоялся 33-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), в котором приняли участие врачи из 78 стран мира. Рак предстательной железы (РПЖ), рак почки и рак мочевого пузыря были самыми исследуемыми темами и составили около половины всех принятых тезисов. Всего на конгресс был направлен 4381 тезис, 1338 из которых были отобраны для докладов в рамках постерных сессий.

В центре внимания были обновления по иммунотерапии рака почки и мочевого пузыря, а также новые стандарты лечения кастрационно-чувствительного РПЖ. Много исследований были посвящены перспективным препаратам, показавшим положительные результаты в I фазах клинических испытаний, в частности

иммуноонкологическим препаратам для лечения распространенного рака почки и мочевого пузыря.

Меняющими клиническую практику стали результаты исследования III фазы KEYNOTE-045, в котором новый ингибитор PD-1 пембролизумаб сравнивался с химиотерапией (паклитаксел + доцетаксел + винфлунир) во 2-й линии при платино-резистентном метастатическом уротелиальном раке мочевого пузыря [1]. Пембролизумаб показал статистически достоверное преимущество показателей общей выживаемости больных (около 3 мес) при меньшем количестве побочных явлений по сравнению с химиотерапией. Также в стандарты 2-й линии у больных метастатическим раком мочевого пузыря после платиносодержащей химиотерапии вошли еще 2 ингибитора контрольных точек иммунитета — ниволумаб и атезолизумаб,

одобренные сразу после завершения клинических исследований II фазы [2]. Результаты исследования III фазы IMvigor211, опубликованные в феврале 2018 г., не показали значимого увеличения общей выживаемости в группе атезолизумаба по сравнению с химиотерапией у больных платино-резистентным метастатическим раком мочевого пузыря с гиперэкспрессией PD-L1 (programmed death ligand 1) [3]. Профиль безопасности атезолизумаба был более благоприятным, чем у химиотерапии. Еще 2 иммуноонкологических препарата – дурвалумаб и авелумаб – прошли Ib фазу клинических исследований у такой же категории больных. Следует заметить, что пембролизумаб и атезолизумаб кроме применения у больных во 2-й линии терапии получили еще одно показание и могут использоваться в 1-й линии у больных, не подходящих для платиносодержащей химиотерапии [2]. Винфлунин теперь рекомендован пациентам с метастатическим раком мочевого пузыря во 2-й линии лечения только в том случае, если иммунотерапия или комбинированная химиотерапия невозможны. Винфлунин может быть использован в последующих линиях терапии [2]. Также исследование ингибиторов чек-пойнтов проводится у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска прогрессирования, не ответивших на лечение вакциной БЦЖ (бациллы Кальметта–Герена) или в сочетании с ним.

Продолжая тему уротелиального рака, но уже верхних мочевых путей, нельзя не упомянуть представленные на конгрессе результаты рандомизированного исследования III фазы ROUТ по адьювантной платиносодержащей химиотерапии у больных уротелиальным раком верхних мочевых путей после нефруретерэктомии [4]. Этот протокол является наиболее крупным на сегодняшний день рандомизированным исследованием у данной категории больных. Из 248 участников исследования лечение по схеме гемцитабин + платина получили 125 пациентов, 123 находились под наблюдением. Стадию pT2 имели 30 %, pT3 – 65 %, pN0 – 91 % больных. Медиана периода наблюдения – 17,6 мес. Токсичность \geq III степени тяжести зарегистрировали в 60 % случаев в группе химиотерапии и в 24 % случаев в группе наблюдения. По результатам исследования адьювантная химиотерапия показала достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования по сравнению с наблюдением. Исследование было остановлено досрочно в связи с получением данных об эффективности адьювантной химиотерапии. Однако наблюдение пока продолжается для возможности оценки результатов общей выживаемости больных. Тем не менее по заключению авторов работы адьювантную химиотерапию уже следует рассматривать в качестве нового стандарта лечения больных раком верхних мочевых путей.

В 1-й линии терапии метастатического рака почки произошли изменения после завершения исследования III фазы CheckMate 214, в котором сравнивалась комбинация ниволумаба и ипилимумаба с сунитинибом у пациентов группы промежуточного и плохого прогноза [5]. Медиана общей выживаемости больных не была достигнута при терапии ниволумабом с ипилимумабом, а в группе сунитиниба составила 26 мес ($p < 0,001$). Частота ответа на терапию составила 42 % при терапии комбинацией иммунопрепаратов и 27 % при терапии сунитинибом ($p < 0,001$), а медиана выживаемости без прогрессирования – 11,6 мес против 8,4 мес ($p = 0,03$). Нежелательные явления чаще встречались в группе сунитиниба, чем при терапии ниволумабом с ипилимумабом (97 % против 93 %). Нежелательные явления III–IV степеней тяжести регистрировались также чаще при терапии сунитинибом (63 % против 46 %). Таким образом, с 2018 г. согласно последним рекомендациям EAU стандартом 1-й линии терапии метастатического рака почки с высоким уровнем достоверности стала комбинация ниволумаба с ипилимумабом для группы промежуточного и плохого прогноза и сунитиниб или пазопаниб для группы благоприятного прогноза [6].

Что касается обсуждаемого вопроса целесообразности адьювантного лечения у больных раком почки высокого риска прогрессирования, перенесших нефрэктомия, то несмотря на одобрение сунитиниба в качестве адьюванта Европейским агентством лекарственных средств, такое показание не вошло в рекомендации EAU в 2018 г. для сунитиниба, а также пазопаниба и сорафениба из-за спорного характера результатов в доступных исследованиях по адьювантной терапии [7–9].

Новым направлением в лекарственном лечении распространенного рака почки становится использование комбинаций ингибиторов контрольных точек иммунитета и комбинаций последних с ингибиторами тирозинкиназ и ингибиторами mTOR. Целый ряд новых клинических исследований, результаты которых могут изменить стандарты лечения, посвящен адьювантной терапии больных раком почки с высоким риском прогрессирования после хирургического лечения (IMmotion 010, CheckMate 914, PROSPER (неоадьювантный режим)) и терапии метастатического рака почки (IMmotion 151, KEYNOTE-426, JAVELIN Renal 101, NCT02 811 861 и CheckMate 9ER).

Как видно из результатов представленных исследований по раку почки и раку мочевого пузыря, иммунотерапия все больше входит в стандарты лечения онкоурологических пациентов. Однако активное внедрение иммуноонкологических препаратов в рутинную клиническую практику кроме многообещающих результатов по эффективности привнесло целый спектр аутоиммунных побочных эффектов. В ходе

конгресса часто акцентировалось внимание на том, что крайне важным является обязательное информирование пациента о возможных рисках для повышения его бдительности во время лечения. Терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета должна выполняться в учреждениях, имеющих опыт проведения такого лечения, и требует наличия в клинике мультидисциплинарной команды врачей. С учетом возможных нежелательных явлений спектр вовлеченных специалистов может включать в том числе эндокринолога, гастроэнтеролога, психолога и др. Y. Loriot (Франция) впечатлил аудиторию сообщением о том, что лечение после прогрессирования может быть продолжено из-за потенциального псевдопрогрессирования. «Хотя сейчас известны некоторые критерии иммунного ответа, определяемые при визуализации, которым можно следовать по крайней мере в клинических исследованиях», — говорит Y. Loriot.

Основным событием года в лечении метастатического РПЖ стало одобрение абиратерона, который также как доцетаксел показал увеличение выживаемости пациентов и вошел в стандарты лечения больных РПЖ стадии М1 в комбинации с андрогендепривационной терапией [10]. Согласно новым рекомендациям пациенты, которым выставляется такой диагноз, должны получать не только стандартную кастрационную терапию, но и доцетаксел или абиратерон. Прямого сравнения эффективности этих препаратов не проводилось, поэтому выбор может быть основан на предпочтении пациента, доступности препарата и других факторах.

В ходе конгресса обсуждались современные возможности молекулярно-генетической диагностики опухолей, позволяющей в перспективе осуществлять индивидуальный подход в лечении больных. Так, при РПЖ активно набирает обороты определение мутаций *BRCA1/2*, наличие которых ассоциировано с более ранним возрастом начала заболевания и менее благоприятным прогнозом [11–13]. Риск развития РПЖ увеличивается в 3,8 раза при наличии мутации *BRCA1* и в 8,6 раза при наличии мутации *BRCA2*. Dr. Peter Nelson (США) представил 10 пунктов в пользу *BRCA1/2*-тестирования перед началом лечения метастатического кастрат-резистентного РПЖ, включая риск развития у пациента других злокачественных опухолей, таких как рак молочной железы у мужчин, рак поджелудочной железы и меланома кожи, а также риски для родственников пациента, которые тоже являются носителями этого гена и могут получить преимущество от раннего обнаружения или лечения опухолей. Профессор Freddie Hamdy (Великобритания) отметил, что генетическое тестирование отвечает на наиболее часто волнующие пациентов вопросы о том, насколько агрессивным является заболевание, какие наилучшие подходы к его лечению и как можно

помочь ближайшим родственникам. Однако слабым местом генетического тестирования, по мнению F. Hamdy, является разнообразие потенциальных генетических изменений. Остаются вопросы: нужно ли рекомендовать тестирование герминальных мутаций только в гене *BRCA* или также других аберраций? Нужно ли рекомендовать определение соматических аберраций? Как результаты тестирования повлияют на рекомендации по лечению? Тем не менее F. Hamdy подчеркнул, что затраты на секвенирование стремительно снижаются до приемлемого уровня, что делает возможным широкое его внедрение в практику.

Без внимания не осталась тактика активного наблюдения при РПЖ низкого риска прогрессирования. Несмотря на постоянное обсуждение преимуществ активного наблюдения на международных конференциях и появление большого количества знаний и новых возможностей диагностики, этот подход остается непопулярным и редким выбором среди врачей и пациентов. Так, по данным опроса 2000 японских урологов, более 75 % из них либо не имеют собственного опыта, либо имели всего несколько случаев проведения активного наблюдения. Профессор Peter Carroll (США) сказал, что в последние годы в Северной Америке, напротив, растет число пациентов, выбирающих активное наблюдение. Выражая европейский взгляд, профессор Anders Bjartell (Швеция) указал, что критерии отбора для активного наблюдения ограничены недостатком проспективных контролируемых рандомизированных исследований.

Вопрос разделения больных РПЖ на тех, кто нуждается в немедленном лечении и кто никогда не получит преимущества от лечения или получит это преимущество в дальнейшем, остается основным для тактики активного наблюдения. Известно, что магнитно-резонансная томография (МРТ) определяет опухоли предстательной железы, которые являются клинически значимыми и нуждаются в немедленном лечении. Это, по словам специалистов, может помочь в исходной стратификации пациентов и в процессе активного наблюдения в сочетании с контролем динамики уровня простатического специфического антигена. Тем более, что комплаентность пациентов в отношении повторной биопсии предстательной железы низкая. Однако основная проблема заключается в том, что отрицательный результат МРТ не может полностью исключить наличие низкодифференцированного рака. Так, в процессе отбора больных на активное наблюдение 10–20 % клинически значимых опухолей могут быть исключены только с помощью дополнительной систематической биопсии предстательной железы. Ivo Schoots (Нидерланды) в обсуждении МРТ при РПЖ и ее диагностической точности отметил, что ограничением МРТ сегодня является несогласие между радиологами. «Сейчас уже

скорректирована шкала PIRADS..., а МРТ становится все более зрелым методом со своими сильными сторонами и ограничениями», — говорит Schoots.

Профессор Antti Rannikko в своей лекции «Мониторинг: можем ли мы пропустить биопсию?» сказал, что после адекватной первичной диагностики (с МРТ или без нее), включающей подтверждающую биопсию предстательной железы, этапные биопсии во время наблюдения могут быть не так важны, как это часто представляется, в течение определенного периода (до 10 лет). Однако при этом отметил, что МРТ важна на этапе установления диагноза, но пока недостаточно данных относительно мониторинга опухолей предстательной железы с помощью МРТ.

На конгрессе в Коппенгагене были представлены результаты крупного международного многоцентрового рандомизированного исследования PRECISION, которые показали преимущества проведения МРТ предстательной железы на начальном этапе диагностики РПЖ [14]. Выполнение МРТ предстательной железы и последующей таргетной биопсии подозрительных очагов, определенных по МРТ, уменьшает количество ненужных биопсий и вколов, увеличивает выявляемость клинически значимого рака по сравнению со стандартной биопсией предстательной железы под контролем трансректального ультразвукового исследования. Так, выполнение МРТ позволяет избежать биопсии у 28 % мужчин. Среди тех, кому биопсия потребовалась, клинически значимый рак диагностировали чаще в группе МРТ, чем в группе трансректального ультразвукового исследования, и он составил 38 % против 26 % случаев соответственно. Анализ осложнений, возникших в течение 30 дней после биопсии, показал также преимущество группы МРТ по сравнению с контрольной группой. Так, в последней чаще регистрировали гематурию (62,6 % против 30,2 %), гематоспермию (59,7 % против 32,1 %) и болевые ощущения (23,3 % против 12,7 %). Профессор Mark Emberton из Лондона так сказал об этом исследовании: «Это первое исследование, позволяющее мужчинам избежать биопсии предстательной железы. Если МРТ высокого качества сможет быть обеспечено по всей Европе, то более четверти от 1 млн мужчин, которые сейчас проходят биопсию предстательной железы, смогут безопасно ее избежать». Как было отмечено, последнему моменту еще нужно уделить внимание, так как необходимы проведение тренингов для специалистов для правильной интерпретации результатов МРТ и изменения в системе здравоохранения, направленные на повышение доступности МРТ предстательной железы. «В перспективе МРТ сможет быть экономически оправданным подходом в первичной диагностике РПЖ. Часть затрат может быть сэкономлена на снижении числа мужчин, подвергающихся биопсии, и более ранней диагностике клинически

значимого рака», — говорит доктор Veeru Kasivisvathan.

Adrian Pilatz (Германия) в своем докладе говорил о риске инфекционных осложнений после биопсии предстательной железы, процитировав данные системного обзора 165 исследований, включавших 162 577 мужчин. Сепсис развивался в 0,8 % случаев, а госпитализация потребовалась 1,1 % пациентов [15]. А. Pilatz заявил, что такие факторы, как количество вколов, использование перипростатической нервной блокады, вид биопсии (трансректальная или промежностная) и вид антибиотикопрофилактики, оказывают не такое сильное влияние на частоту развития инфекционных осложнений. По его мнению, значительное преимущество можно получить, применяя подготовку прямой кишки с помощью повидон-йода и антибиотикопрофилактики в течение 1–3 дней.

Использование позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), в качестве метода первичной диагностики является еще более спорным вопросом, чем МРТ. Доказано, что ПЭТ-КТ и PSMA ПЭТ-КТ позволяют более точно определить метастазы в лимфатические узлы и кости, чем классические методы обследования, включающие радиоизотопное сканирование костей скелета и компьютерную томографию брюшной полости и таза [16]. Однако прогноз и оптимальный метод лечения пациента, у которого метастазы выявлены с помощью этих высокочувствительных методов, пока неизвестны. Необходимы контролируемые исследования с хорошим дизайном, оценивающие лечение и прогноз у пациентов с метастазами (и без них), выявленными с помощью ПЭТ-КТ и PSMA ПЭТ-КТ, чтобы ответить на вопрос, как правильно лечить этих пациентов. По мнению профессора Alberto Briganti (Италия): «Мы знаем из разных работ, что такой метод диагностики может давать преимущество выживаемости и занимать определенное место среди других методов, но однозначно не для всех пациентов. Это может быть бессмысленной тратой денег и времени». В 2018 г. рекомендации EAU признали эффективность ПЭТ-КТ, но не ввели этот метод в стандарты первичного обследования больных.

Активные дебаты развернулись вокруг роботической хирургии. Радикальную позицию занял профессор Prokar Dasgupta (Великобритания). «Нет различия в исходах заболевания! ... а стоимость роботических операций выросла на 13 % за последние 3 года и составила 2,5 млрд долларов дополнительных расходов на здравоохранение», — говорит он. Его оппонент по дискуссии Sudhir Rawal (Индия) считает, что клиника должна выполнить более 100 роботических операций, прежде чем они станут экономически оправданными. Также заметил, что есть способы сэкономить на роботической хирургии. Дело в том, что в Индии

роботические операции стоят дешевле, чем, например, в США. Также S. Rawal подчеркнул, что имеются четкие преимущества в отношении объема кровопотери и меньшем сроке обучения хирургов по сравнению с лапароскопией.

Говоря о раке полового члена, следует заметить, что обязательным для патоморфологического заключения стало указания статуса по инфицированию вирусом папилломы человека и типа плоскоклеточной карциномы по классификации Всемирной организации здравоохранения. Выделяют 3 группы прогноза в зависимости от варианта плоскоклеточного рака полового члена: хорошего, благоприятного и плохого.

На секции EAU «Информация для пациентов» председатель Еуропа Uomo, европейского движения по борьбе с РПЖ, и сам онкологический пациент, — Ken Mastris (Великобритания) заявил, что члены организации настаивают на повышении осведомленности пациентов о своем заболевании. По данным исследований, проведенных во Франции, Германии и Испа-

нии, наблюдается дефицит информации у пациентов, которая требуется им и их родственникам на каждом этапе лечения. Andrew Winterbottom (Великобритания) выдвинул 6 постулатов, которые могут помочь пациентам: «1) слушайте нас; 2) обсуждайте с нами заболевание; 3) информируйте нас; 4) поддерживайте нас; 5) объединяйтесь с нами для распространения важной информации о заболевании; 6) покажите, что вам не все равно. Только вместе мы можем что-то изменить!» По его мнению, нельзя считать, что пациенты не могут разобраться в своем диагнозе, имеют мало знаний и т. д. Напротив, пациенты живут с этим заболеванием от появления первых симптомов и установления диагноза, проходят лечение, испытывая на себе все его этапы. Пациенты могут помочь врачам (урологам) увидеть картину заболевания под другим углом. Он говорил главным образом о раке мочевого пузыря, который пережил сам, но эти данные можно экстраполировать на все заболевания.

34-й конгресс EAU пройдет в Барселоне (Испания) с 15 по 19 марта 2019 г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683. PMID: 28212060.
- Witjes J.A., Bruins M., Compérat E. et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Pp. 1–78. Available at: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.
- Powles T., Duran L., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10122):748–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X. PMID: 29268948.
- Birtle A., Johnson M., Kockelbergh R. et al. Results of POUT — a phase III randomised trial of peri-operative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). *European Urology Supplements*. Vol. 17, Issue 2, e1431–e1432.
- Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126. PMID: 29562145.
- Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Pp. 1–70. Available at: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
- Lenis A.T., Donin N.M., Johnson D.C. et al. Adjuvant therapy for high risk localized kidney cancer: emerging evidence and future clinical trials. *J Urol* 2018;199(1): 43–52. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.092. PMID: 28479237.
- Ravaud A. Phase III trial of sunitinib (SU) vs placebo (PBO) as adjuvant treatment for high-risk renal cell carcinoma (RCC) after nephrectomy (S-TRAC). *Ann Oncol* 2016;27:LBA1.
- Motzer R.J., Haas N.B., Donskov F. et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(35):3916–23. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.5324. PMID: 28902533.
- Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174. PMID: 28578607.
- Edwards S.M., Kote-Jarai Z., Meitz J. et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the *BRCA2* gene. *Am J Hum Genet* 2003;72(1):1–12. PMID: 12474142.
- Agalliu I., Karlins E., Kwon E.M. et al. Rare germline mutations in the *BRCA2* gene are associated with early-onset prostate cancer. *Br J Cancer* 2007;97(6):826–31. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603929. PMID: 17700570.
- Castro E., Goh C., Olmos D. et al. Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1748–57. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1882. PMID: 23569316.
- Kasisvisanathan V., Rannikko A.S., Borghi M. et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378:1767–77. DOI: 10.1056/NEJMoa1801993. PMID: 29552975.
- Bennett H.Y., Roberts M.J., Doi S.A., Gardiner R.A. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect* 2016;144(8):1784–91. DOI: 10.1017/S0950268815002885. PMID: 26645476.
- Eiber M., Herrmann K., Fendler W.P., Maurer T. et al. ⁶⁸Ga-labeled prostate-specific membrane antigen positron emission tomography for prostate cancer imaging: the new kid on the block—early or too early to draw conclusions? *Eur Urol* 2016;70(6):938–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.045. PMID: 27481174.

ORCID авторов

A.С. Маркова: <https://orcid.org/0000-0002-3172-2909>

ORCID of authors

A.S. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-3172-2909>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 15.05.2018. **Принята к публикации:** 22.06.2018

Article received: 15.05.2018. **Accepted for publication:** 22.06.2018



Российское общество онкоурологов

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

**ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ
В ПРЕДСТОЯЩИХ МЕРОПРИЯТИЯХ ROOU!**

ПРИЕМ ТЕЗИСОВ НА XIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ROOU

Тезисы принимаются до 1 июня 2018 г. включительно

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

Более подробно с правилами
оформления тезисов
вы можете ознакомиться
на сайте мероприятия

7 СЕНТЯБРЯ 2018

Конференция ROOU
в Южном федеральном
округе, Волгоград

14 ДЕКАБРЯ 2018

Конференция ROOU
в Уральском федеральном
округе, Челябинск

4-5 ОКТЯБРЯ 2018

XIII Международный Конгресс
Российского общества онкоурологов,
Москва

С БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ВЫ МОЖЕТЕ ОЗНАКОМИТЬСЯ НА САЙТЕ ROOU.RU

ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ ВОПРОСОВ ВЫ МОЖЕТЕ ОБРАЩАТЬСЯ К СОТРУДНИКАМ КОНГРЕСС-ОПЕРАТОРА АВВ-ЭКСПО
ТЕЛ./ФАКС: +7 (495) 988-8992 | E-MAIL: INFO@ABVEXPO.RU

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 (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- 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 подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак предстательной железы (РПЖ)).

9. Список литературы

На следующей 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.

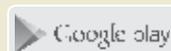


МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

- Газеты «Онкология сегодня», «Урология сегодня», «Современная кардиология», «Неврология сегодня»;
 - клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
 - справочники для специалистов.
-
- Удобный функционал: возможность чтения off-line.

Бесплатно —
для смартфонов и планшетов
iOS и Android.



СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

Индита® – стандарт второй линии терапии мПЖР после любого предшествующего лечения^{1,*}



- ▶ **ИНДИТА® обеспечивает увеличение медианы ВВП на 43% по сравнению с сорафенибом во второй линии терапии мПЖР⁵**
- ▶ **ИНДИТА® – единственный ИТК, позволяющий индивидуально повышать дозу для достижения максимальной эффективности^{5,6}**

* После терапии вегетонинамидом и ИТК, основываясь на показателе ВВП.
ВВП – выживаемость без прогрессирования. **ИТК** – ингибитор тирозиназы

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНДИТА®

Регистрационный номер: ЛП 002118
 Место выпуска: фармацевтическое предприятие «Индита»
 Лекарственная форма: таблетки (таблетки) плоскоцилиндрические, ободочные
 Страна: Россия
 1 таблетка содержит:
 Активное вещество: мотиниб 1 мг или 5 мг
 Лекарственная форма: плоскоцилиндрические, ободочные, таблетки (таблетки) плоскоцилиндрические, ободочные, с надписью «Индита» и рисунком (таблетки) плоскоцилиндрические, ободочные, с надписью «Индита»
 Код АТХ: L01XD07
 Показания к применению
 Распространенный почечно-клеточный рак (в качестве терапии второй линии)
 Противопоказания
 • Повышенная чувствительность к мотинибу и другим компонентам препарата;
 • Эпизоды нарушения функции печени более 3-го класса (классификация Чайлд-Пью);
 • Артериальная гипотензия в течение предыдущих 12 месяцев;
 • Высокая триакоболемия в течение предыдущих 6 месяцев;
 • Метаболическое нарушение гомеостаза, по поводу которого проводится лечение;
 • Наличие заболеваний или состояний, в результате которых могут возникнуть тяжелые нарушения;
 • Беременность и период грудного вскармливания;
 • Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены)

С осторожностью
 Активный препарат, применяемый с осторожностью у пациентов с факторами риска артериальной гипотензии, тяжелой триакоболемией или эмболией на фоне приема, у пациентов с заболеваниями печени, нарушениями функции почек или тяжелой артериальной гипотензией; у пациентов с нарушениями функции почек после приема препарата.
 Способ применения и дозы
 Внутрь. Прием препарата не зависит от приема пищи.
 Рекомендуемая начальная доза – 5 мг 2 раза в сутки в течение 12 часов (при приеме 12 часов). При приеме 5 мг 2 раза в сутки не следует превышать дозу препарата, а также превышать дозу и частоту приема. Повышение и снижение дозы препарата осуществляется по мере необходимости от индивидуальной оценки безопасности и переносимости.
 Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.
 Применение у больных с нарушениями функции печени: коррекция дозы при нарушении функции печени легкой степени тяжести не требуется. При нарушении функции печени средней степени тяжести рекомендуется снижение дозы препарата в соответствии с рекомендациями. У пациентов с тяжелой нарушением функции печени применение препарата не рекомендуется.
 Применение у больных с нарушениями функции почек: при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. При тяжелой нарушении функции почек применение препарата не рекомендуется.
 Побочные явления
 Наиболее частыми (до 20%) нежелательными явлениями на фоне приема препарата являются: диарея, повышение артериального давления, усталость, озноб, головная боль,

головная боль, дисфония, синдром ладонно-пальцевой эритемы, рвота, боль в спине и ногах, периферическая neuropathia.
 Специфические лечение паразитарных возбудителей не требуется. При назначении препарата необходимо проводить профилактику инфекционных заболеваний.
 Оценены риск с точки зрения деформаций и нарушений по применению препарата при беременности для матерей, применяющих препарат.
 Специфические
 1. B. Jorgensen, K. Borch, A. Birk et al. *SAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. SAU Guidelines (2018): 978-85-70794-88-0, available at <http://sauguidelines.com/portal/guidelines/>
 2. D. Sridhar, S. Palla, M. Schmidinger et al. *Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up*. *Annals of Oncology* 27 (Suppl 6): 168-188, 2016.
 3. *MSKCC Clinical Practice Guidelines for Oncology: Kidney Cancer*. Version 1, 2017 – September 26, 2016.
 4. Протокол рекомендаций по лечению и лечению почечно-клеточного рака. Версия 2018. <http://www.mskcc.org/ptcc/guidelines/ptcc20180901>
 5. H. H. Borner, R. Kimmig, P. et al. Comparative effectiveness of sunitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AORC): a randomized phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9812):1405-1409.
 6. D. N. M. Simes, D. Brannan, et al. *Adjuvant Imatinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Phase 3 Randomized Trial*. *Journal of Clinical Oncology*. The Journal of Clinical Oncology 27 (2009): 481-484.
 7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения «Индита». Инструкция для медицинского назначения лекарственного препарата для медицинского применения ЛП 002118 от 28.11.2018.

РР-Индита-4035-0066
 8.09.2017

Novartis Oncology

ООО «Гриbeau Инновейж»
 Россия, 123112, Москва, Пронинская наб., д. 10,
 БЦ «Бизнес на Набережной» (Блок С)
 Тел: +7 (495) 267 50 00
 Факс: +7 (495) 267 03 00

Реклама

Индита®
 АКТИВНИБ® обладает патентами